

Bisfenol-A İçerikli Dental Materyallere Güncel Yaklaşım

Serap Akyüz¹, Ayşen Yarat², Edibe Egil¹

Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti A.D.¹ ve Temel Tıp Bilimleri Bölümü², Nişantaşı 34365, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Serap Akyüz,
Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti A.D., Nisantasi, 34365, İstanbul-Türkiye
Telefon / Phone: +90-212-231-9120/108 Faks / Fax: +90-212-246-5247 Elektronik posta adresi / E-mail address: sakyuz@marmara.edu.tr
Kabul tarihi / Date of acceptance: 3 Ekim 2011 / October 3, 2011

ÖZET

Bisfenol-A içerikli dental materyallere güncel yaklaşım

Bisfenol-A ilk kez 1891 yılında sentezlenmiş ve östrojenik etkileri 1930'larda bulunmuş olan endüstriyel bir kimyasaldır. Bisfenol-A günlük hayatın birçok alanında kullanılan ürünlerden biberon, saklama kapları, su şişeleri ve şişe kapakları, gözlük camları, CD, DVD ve elektronik cihazlar ile çocuk diş hekimliğinde koruyucu amaçla kullanılan rezin bazlı fissür örtücüler ve restoratif diş tedavisinde kullanılan kompozit dolgu materyallerinin yapısında bulunur. Günümüzde Bisfenol-A'nın olası toksik etkileri tartışılmaktadır. Bu makalede Bisfenol-A hakkında genel bilgi verilmiş ve diş hekimliğinde sıkça kullanılan rezin bazlı dental materyallerdeki etkisi ilgili literatürler ışığında değerlendirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Bisfenol-A, fissür örtücü, kompozit rezin

ABSTRACT

Dental materials containing bisphenol-A: current approach

Bisphenol-A, which was first synthesized in 1891 and its estrogenic properties were discovered in 1930, is an industrial chemical. It is found in many products such as feeding bottles, food containers, plastic water bottles and their caps, eye glasses, CD's, DVD's, electronic devices, dental sealants and composite filling materials. Recently possible toxic effects of Bisphenol-A have been subject to various scientific discussions. In this article, general knowledge on Bisphenol-A was given and the effects as a result of its use in dental materials were examined in the light of literature.

Key words: Bisphenol-A, fissure sealant, composite resin

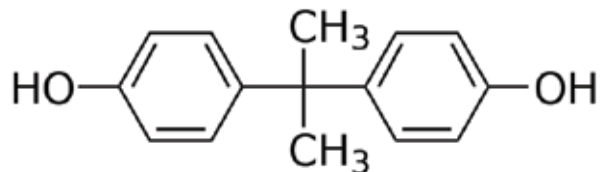
GİRİŞ

Bisfenol-A'nın Kimyasal Yapısı ve Kullanım Alanları

Bisfenol-A; (BFA: 2,2-bis(-hidroksifenil) propan; CAS No:80-05-7) ilk kez 1891 yılında sentezlenmiş ve östrojenik etkileri 1930'larda bulunmuş olan endüstriyel bir kimyasaldır (Şekil 1). Günümüzde yılda 2 milyon tondan fazla üretilmekte olan BFA, polikarbonatlı plastiklerin ve epoksi reçinelerinin üretiminde kullanılan başlıca monomerdur. Polikarbonatlı plastikler; biberon, yiyecek saklama kapları, su şişeleri ve şişe kapakları, gözlük camları, CD, DVD ve elektronik cihazların yapımında kullanılır. BFA, diş hekimliğinde dişleri çürükten koruma amacıyla Pedodonti'de yaygın olarak kullanılan fissür örtücü ve kompozit rezin dolgu maddelerinin yapısında bulunur. BFA ihtiva eden epoksi reçineler hemen hemen tüm yiyecek ve içecek kaplarının iç yüzeyle-

rinin kaplanmasında kullanılır. Daha önce fungusid olarak kullanılan tetrabromobisfenol A gibi yanmayı önleyen malzemelerin öncül maddesi de BFA'dır. Karbonsuz kopya kağıtlarında ve termal kağıtlarda renk geliştirici madde olarak BFA tercih edilir. BFA ihtiva eden ürünler su borularının kaplanmasında ve döküm kalıplarında da kullanılır (1-3).

Paketleme uygulamalarında kullanılan plastikler 7 çeşittir (Tablo 1). Bu plastiklerden geri dönüşüm kodu 1, 2, 4, 5 ve 6 olanlar polimerizasyon ya da paketleme formunda BFA içermedikleri için, gıda ve içeceklere BFA geçmesi söz konusu değildir. Geri dönüşüm kodu 3 olan plastiklerde BFA



Şekil 1: Bisfenol A'nın kimyasal yapısı

Tablo 1: Paketleme uygulamalarında kullanılan plastikler ve kodları (4)

Dönüşüm No	Kısaltma	Polimer ismi	Kullanımı
1	PETE ya da PET	Polietilen Tetrafitalat	Poliester fiberler, film, elyaf, köpük, şişe, katı cisim
2	YYPE	Yüksek yoğunluklu polietilen	Taşınmaya elverişli kapların yapımı, çeşitli şişeler, çantalar, oyun alanı malzemeleri
3	PVC ya da V	Polivinil klorür	Çit ve parmaklık malzemeleri, yiyecek dışı şişeler
4	DYPE	Düşük yoğunluklu polietilen	Sera örtüsü, film, ambalaj, elektrik sanayi
5	PP	Polipropilen	Plastik şişe, elektrik sanayi, mutfak eşyası
6	PS	Polistiren	Oyuncak, video kaset, tepsil, yalıtım malzemeleri
7	Diğer	Akrilik, polikarbonat, naylon dahil diğer plastikler	

bulunur. Ancak geri dönüşüm kodu 7 olan plastikler “diğer” sınıf olarak adlandırılmakta olup polikarbonat ve epoksi gibi malzemeleri içermektedir. Bu grupta yer alan ürünler BFA monomerinden yapılmaktadır (4,5). BFA ihtiva eden bu malzemelerin gıda ve içeceklerle temas etmesi halinde az miktarda BFA gıda ve içeceklere geçer. Plastiklerin zarar görmesi halinde ise BFA'nın gıdalara geçişi artmaktadır. Normal koşullarda malzemelerden belirli miktarda BFA alınırken, bu plastikler sıcağa maruz kaldığında alım hızı ve miktarı artmaktadır (6).

Tolere edilebilir günlük alım miktarı (TDI), bir maddenin vücut ağırlığı baz alınarak ifade edilen ve tüm yaşam boyunca herhangi bir risk olmadan her gün tüketilebilir olan miktardır. Avrupa Gıda Güvenliği Kurumu'nun (EFSA = European Food Safety Authority) yaptığı çalışmalara göre, bir insan vücudunun günlük tolere edebileceği BFA miktarı, vücut ağırlığının her kilogramı için 0,05 mg'dır. 6 kg ağırlığında 3 aylık bir bebeğin, TDI değerine ulaşabilmesi için, biberonların yapısındaki değerden 4 kat daha fazla BFA alması gerektiği bildirilmektedir (7).

Bisfenol-A'nın Genel Sağlık Üzerine Etkileri

Çok eskiden beri bilinmesine rağmen BFA'ya maruz kalmanın önemi üzerinde yeni yeni durulmaktadır. BFA'ya maruz kalmanın insan sağlığı üzerinde özellikle bebek gelişiminde yan etkileri olabileceği ve günümüzde önemli bir halk sağlığı problemi olduğu düşünülmektedir. Ancak insan sağlığına olası etkileri hakkında az sayıda temel çalışma bulunmaktadır. BFA içeren plastiklerin insan sağlığına

zararlı etkilerini inceleyen çalışmaların sayısı ise her geçen gün artmaktadır (1,3,8).

BFA, kadınlık hormonuna çok benzer (ksenöstrojen) sentetik bir yapıya sahiptir. Son yıllarda yapılan araştırmaların BFA gibi kimyasalların insan ve hayvanlarda hormon sistemine ciddi zararlar verdiği, bunun da yalnızca üremeyi değil, vücut gelişimini ve davranışları da etkilediği ileri sürülmektedir (9). Bisfenol-A'nın cenin, bebek ve çocuklar üzerinde nörolojik ve davranışsal bozukluklara neden olduğu, prostat ve meme bezlerini etkilediği, kızlarda erken ergenliğe neden olduğu belirtilmektedir (1,3). Kadınlarda uzun süre BFA ve BFA gibi maddelere maruz kalmanın üretkenliği azalttığı gösterilmiştir (8). BFA'nın hamileleri de etkilediği ileri sürülmüştür (10). Liu ve ark. (11) hamilelerde yapmış olduğu çalışmada hamilelerin idrarında bulunan BFA ile kendiliğinden gelişen ve tekrarlayan düşük arasında ilişki olabileceğini bildirmişlerdir. Braun ve ark. (12) BFA'nın çocuk sağlığına etkisi isimli derlemelerinde, idrar BFA konsantrasyonu ile seks hormonu arasında ilişki olduğunu ve yapılan bir çalışmada idrarında yüksek miktarda BFA olan kızlarda göğüs büyümesinin geciktiğini bildirmiştir. Prenatal dönemde BFA'ya maruz kalmanın kız çocuklarında görülen hiperaktif ve agresif olma durumu ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (11).

BFA ve diğer toksik maddelerin oksidatif stres oluşturarak PI3K/c-Src/FAK ve MAPK gibi sinyal yolları etkiledikleri, bunun sonucunda da sperm sayısının azaldığı ve kalitesinin düştüğü ifade edilmektedir (13). Bir başka çalışmada BFA'nın sertoli sinyal moleküllerini regüle ederek spermatozo negatif etkilediği gösterilmiştir (14).

BFA'nın insanda şişmanlığa yol açan metabolik bozuklukların nedeni olabileceği, yağ dokusundan faydalı bir hormon olan adinopektin salgısını azaltıp aksine zararlı iltihabi olaylara yol açan interlökin-6 ve TNF- α adlı zararlı moleküllerin kandaki düzeyini artırdığı belirtilmektedir (15). BFA'nın metabolik sendroma neden olabileceği, meme ve prostat kanserinin tedavisini bozduğu da bildirilmektedir (16).

İnsanların BFA'ya maruz kalması, epoksi reçine ile kaplı yiyecek ve içeceklerden, özellikle polikarbonat şişelerden, yiyeceklerin kontaminasyonu ile olmaktadır. Çalışmalar yiyecek kaynaklı olmayan BFA risklerine de dikkat çekmektedir. Bazı malzemelerde, örneğin termal kağıtlarda BFA katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. BFA'nın bu malzemelerden kolayca ayrılabilmesi ve termal kağıtlara dokunan kişilerin derisinden geçebileceği gösterilmiştir (17,18).

Son yıllarda çevremizde BFA'nın halojenli analogunun mevcudiyeti gösterilmiştir. Bunlar bromlanmış ve klorlanmış bisfenollerdir (tetrabromobisfenol-A; TBBPA ve tetraklorobisfenol -A; TCBPA). Her iki madde de yanmaya dayanıklı malzemelerin yapısında bulunmaktadır. Bu maddeler BFA'ya yapısal benzerliklerinden dolayı endokrin sistemi etkilerler (19). Polihalojenli bisfenollerin, insan ve hayvanların PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ) ile regüle edilen fizyolojik fonksiyonları bozan agonist olarak davrandığı gösterilmiştir (20). BFA'nın halojenli türevlerinin tiroid hormonları üzerinde antogonist veya agonist etkileri olduğu bulunmuştur (19). Tang ve ark. (20) bu kimyasalların obezite ile ilişkisini araştırmış ve BFA'nın idrardaki konsantrasyonu ile vücut ölçüleri arasında bir ilişki bulamamışlardır.

Diş Hekimliğinde Bisfenol-A'nın Yeri

Diş hekimliği pratiğinde kullanılacak malzemenin kimyasal yapısı, o malzemenin seçiminde önemli bir etkidir. Amalgam; restoratif diş tedavisinde süt ve sürekli dişlerde kullanılan en eski dolgu maddesidir. Ancak amalgamın hem estetik problemi hem de amalgamdan salınan cıvanın nefrotoksik ve nörotoksik etkileri nedeniyle kompozit rezin dental materyallerin yaygın kullanımı gündeme gelmiştir. Amalgam dolgudan cıva salınımı olmakla birlikte salınan miktarın düşük olduğu yapılan epidemiyolojik çalışmalarda bulunmuş ve amalgam dolguların nöro gelişimsel ya da böbrek fonksiyonu üzerinde herhangi bir yan etkisi bulunmadığı zaman içerisinde gösterilmiştir.

BFA ve türevleri, çocuk diş hekimliğinde kullanımı her geçen gün artan rezin bazlı fissür örtücüler ile restoratif diş tedavisinde kullanılan kompozit dolgu materyallerinin yapısında bulunur (3). Kompozit rezin ve fissür örtücülerden BFA'nın salgılandığı gösterilmiştir (21). Ancak en kötü koşullarda dahi fissür örtücülerden salınan BFA miktarının %1,5'i geçmediği ve bu miktarın kanser etkisi gösterebilecek konsantrasyonun oldukça altında olduğunu bildirilmiştir (22).

BFA dental rezinlerden salınmaktadır ve rezinin yerleştirilmesinden sonra 3 saate kadar tükürükte tespit edilebilmektedir. BFA türevi bisfenol-A glisidimetakrilat (bis-GMA) içeren dental materyaller bisfenol-A dimetakrilat (bis-DMA) içeren materyallere göre daha az östrojenik etkiye sahiptir. Kompozit rezin ve fissür örtücü yerleştirilmesinden sonra BFA salınımının temizleme yoluyla veya ağız gargaraları kullanılarak azaltılabileceği bildirilmektedir (3).

Diş Hekimliğinde Kullanılan Kompozit Resinlerde Bisfenol-A

Günümüzde kompozit rezinler rutin olarak çürük veya hipoplazik dişlerin restorasyonunda en sık kullanılan materyaldir. Dental kompozit materyallerinin yapı, direnç, kullanım kolaylığı, translusentliği ve iyi cilalanabilmesi gelişme kaydettiği için piyasaya sürüldükten sonraki ilk 10 yılda kullanımı hızla artmış ve popüleritesi yükselmeye devam etmiştir (23).

Kompozit resinler mükemmel estetik özelliğinden dolayı günümüzde en çok tercih edilen dolgu maddesidir. Ancak bir dolgu maddesinin estetik özelliğinin yanı sıra biyouyumlu olması istenir. Biyouyumluluk bir maddenin dokunun biyolojik fonksiyonlarıyla, toksik ve zararlı etkiler göstermeden uyumlu olabilmesi durumudur. İdeal olarak ağız içerisinde kullanılan dental materyaller tüm oral dokular için zararsız olmalıdır. Bununla birlikte sistemik veya lokal toksisiteye, mutajeniteye veya kanserojenik etkiye neden olmamalıdır (22).

Kompozitler, matriks faz içinde dağılmış olan doldurucu partiküllerin silan ajan ile bağlanması sonucu oluşturulan materyallerdir. Diş hekimliğinde kullanılan kompozit resinlerin ana maddesi reçine matriks (organik faz) dir. Reçine, kompozitin kimyasal olarak aktif olan bileşenidir. Reçine matrikste en yaygın kullanılan monomerler uretan dime-takrilat (UDMA), bis-GMA, trietilen glolik dimetakrilat

(TEGDMA) dır. Yüksek molekül ağırlığı nedeniyle bis-GMA ve UDMA monomerler oldukça viskozdur ve küçük miktarda dolgu maddesi ilave edilmesi bile klinik kullanım için fazlasıyla sert bir kompozit elde edilmesine neden olur. Bu problemi aşmak için, viskozite kontrol edici olarak bilinen metil metakrilat (MMA), etilen glikol dimetakrilat (EDMA) ve trietilen glikol dimetakrilat (TEGDMA) gibi düşük vizkoziteli monomerler ilave edilir (24).

BFA dental kompozit rezin yapısının bir monomeridir. Resin bazlı dental materyallerden polimerize olmamış monomerlerin çözünmesi nedeniyle toksik olabileceği düşünülmektedir. Salınan bu maddeler vücuda birkaç yoldan girmektedir. Resin bazlı dental materyallerden salınan artık monomerler gastrointestinal sistem aracılığı ile veya deriden emilerek vücuda girmektedir. Artık monomerlerin dentin tübülleri aracılığı ile pulpaya ulaşması sonucu olası toksik etki görülmesi diğer bir yoldur. Ayrıca BFA'nın solunum yolu ile akciğerlere geçebildiği bildirilmektedir. İlk üç yol ile hasta etkilenirken, dördüncü yolda hekim ve yardımcı dental personel etkilenmektedir (25).

Ortodontik sabit tellerin yapıştırılmasında günümüzde resin bazlı ortodontik adesivler kullanılmaktadır. Eliades ve ark. (26) bu malzemelerden BFA'nın salınımını ve bu salınımın zamanla değişiminini incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonucuna göre BFA salınımının saptanabilir miktarlarda olduğu ve 10, 20, 30 gün sonra alınan örneklerde en yüksek konsantrasyonun 30.cu günde görüldüğünü bildirmişlerdir.

Diş Hekimliğinde Kullanılan Fissür Örtücülerde Bisfenol-A

Fissür örtücüler, dişlerin okluzal yüzeylerinin çürümesini önlemek amacıyla uygulanan reçine esaslı materyallerdir. Dişlerin pit ve fissür bölgeleri çürük oluşumuna en uygun bölgeleridir. Okluzal yüzeyler, daimi dişlerin toplam yüzeyinin %12,5'ini oluşturmasına rağmen okul çağındaki çocuklarda çürüklerin yaklaşık %50'si bu bölgelerde oluşmaktadır (27). Fissür örtücü ilk olarak 1965 yılında uygulanmış, yapılan çok sayıda klinik ve laboratuvar araştırma, fissür örtücü uygulamasının güvenli ve etkili bir çürük önleme yöntemi olduğunu göstermiştir. 1970'lerin başında The American Dental Association (ADA) fissür örtücüleri kabul etmiştir (23). Fissür örtücülerin içeriği kompozit reçineler ile benzerlik göstermekte olup, çoğu fissür örtücü bisfenol metakrilat reçine veya üretan esaslı ürünlerdir (3,28).

ADA; BFA'nın resin bazlı fissür örtücülerin rutin koruyucu diş hekimliğinin önemli bir parçası olduğunu ve ADA tarafından kabul gören fissür örtücülerden saptanabilir miktarlarda (>5 ng/ml) BFA salınmadığını belirtmektedir (29,30).

Joskow ve ark. (31) iki farklı fissür örtücünden BFA salınımını incelemiş ve Delton LC (Dentsply/Ash, York, Pa.) yerleştirildikten hemen sonra alınan tükürük örneklerinde BFA konsantrasyonu 110 µg iken, Helioseal F (Ivoclar Vivadent, Amherst, N.Y.) uygulamasından sonra salınan BFA miktarının 5.5 µg olduğunu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir.

Zimmermam ve ark. (32) yaptıkları çalışmada bir tane ve dört tane dişe fissür örtücü uyguladıktan sonra alınan kan ve tükürük örneklerinde BFA'yı tayin etmişler ve tükürükte BFA seviyesinin üç saatte en yüksek düzeye çıktığını, 24 saat sonra başlangıç değerine ulaştığını bildirmişlerdir. Pulgar ve ark. (21) yaptıkları çalışmada kompozit resin ve fissür örtücülerden BFA salgılandığını göstermişlerdir.

Son on yılda, fissür örtücü ve kompozitlerin uygulanmasında sonra BFA, bisGMA ve bis-DMA'nın tükürükteki içeriğini değerlendiren çalışmaların sonuçları karşılaştırılmıştır (3,31,32). İn-vitro ve in-vivo, olarak yapılan bazı çalışmalarda; BFA türevleri saptanmıştır (31,32). Fissür örtücü uygulanmasından 10 gün sonra yapılan bazı gözlemlerde ise BFA ve BFA türevlerine rastlanmamıştır. Bulgulardaki bu farklılığın çalışmalarda BFA ve türevlerinin ölçümünde farklı yöntemlerin kullanılmış olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (3).

SONUÇ

BFA, günlük yaşamda kullanılan pek çok ürünün yanı sıra diş hekimliğinde kullanılan bazı dolgu maddelerinin yapısında yer almakta ve sağlık için potansiyel tehlike oluşturabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle:

1. BFA kullanımı azaltılmalı özellikle bebeklerde polikarbonat biberon yerine cam biberonlar tercih edilmeli,
2. Resin esaslı dolgu maddeleri mümkünse hamilelik döneminde kullanılmamalı,
3. Diş hekimliği pratiğinde hekimler malzeme seçerken, malzemenin kimyasal özelliğini dikkate almalı,
4. Fissür örtücü veya kompozit uygulamasından sonra hasta hemen tükürtülmeli ve 30 sn su ile ağız çalkalanmalı veya dolgu yüzeyleri yumuşak bir patla cilalanmalı,

5. Tükürme ve çalkalamayı yapamayan küçük çocuklarda artık monomer hava su spreyi ile uzaklaştırılmalı,
6. BFA içeren dental materyallerin, BFA içermeyen diğer

dental materyaller, ilaç ve benzeri maddelerle birlikte kullanıldığında toksik etki oluşturup oluşturmadığı, kısaca mikstoksikoloji açısından araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wolstenholme JT, Rissman EF, Connelly JJ. The role of Bisphenol A in shaping the brain, epigenome and behavior. *Horm Behav.* 2011; 59(3):296-305.
2. Dental sealants and Bisphenol A(BPA) policy statement association of state and territorial dental directors (ASTDD) Adopted: February 3, 2011. Available from: www.astdd.org/docs/dental_sealants_and_BPA_policy_statement_February_3_2011.pdf
3. Fleisch AF, Sheffield PE, Chinn C, Edelstein BL, Landrigan PJ. Bisphenol A and related compounds in dental materials. *Pediatrics.* 2010;126(4):760-768.
4. Sevcen F, Vaizoğlu SA. PET ve geri dönüşümü: TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni. 2007; 6(4):307-312.
5. Bisphenol-A. Available from: <http://www.en.wikipedia.org/wiki/Bisphenol-A>
6. Bisphenol-A (BPA) - Current state of knowledge and future actions by WHO and FAO INFOSAN Information Note No. 5/2009. Available from: www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/no_05_BisphenolA_Nov09_en.pdf
7. Scientific opinion of CEF Panel: Bisphenol A. *Efsa Journal* 2010;8(9):1829 (116 pages). Available from: www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/1829.htm (Doi:10.2903/j-efsfa.2010.1829)
8. Caserta D, Mantovani A, Marci R, Fazi A, Ciardo F, La Rocca C, Maranghi F, Moscarini M. Environment and women's reproductive health. *Hum Reprod Update.* 2011;17(3):418-433.
9. Arnich N, Canivenc-Lavie MC, Kolf-Clauw M, Coffigny H, Cravedi JP, Grob K, Macherey AC, Masset D, Maximilien R, Narbonne JF, Nesslany F, Stadler J, Tulliez J. Conclusions of the French Food Safety Agency on the toxicity of bisphenol A. *Int J Hyg Environ Health.* 2011;Jan 7. [Epub ahead of print]
10. Golub MS, Wu KL, Kaufman FL, Li LH, Moran-Messen F, Zeise L, Alexeeff GV, Donald JM. Bisphenol A: developmental toxicity from early prenatal exposure. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2010;89(6):441-466.
11. Liu YM, Shen YP, Liang H, Wang Y, Luo XM, Shen ZJ, Chen X, Yuan W. A correlative study on Bisphenol A and recurrent spontaneous abortion. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2011; 45(4):344-349.
12. Braun JM, Hauser R. Bisphenol A and children's health. *Curr Opin Pediatr.* 2011; 23(2):233-239.
13. Wong EW, Cheng CY. Impacts of environmental toxicants on male reproductive dysfunction. *Trends Pharmacol Sci.* 2011;32(5):290-299.
14. Izumi Y, Yamaguchi K, Ishikawa T, Ando M, Chiba K, Hashimoto H, Shiotani M, Fujisawa M. Molecular changes induced by bisphenol-A in rat Sertoli cell culture. *Syst Biol Reprod Med.* 2011 May 16. [Epub ahead of print]
15. Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD. Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: Implications for the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2009; 25(1-2):49-54.
16. Sharpe RM, Drake AJ. Bisphenol a and metabolic syndrome. *Endocrinol.* 2010;151(6):2404-2407.
17. Geens T, Goeyens L, Covaci A. Are potential sources for human exposure to bisphenol-A overlooked? *Int J Hyg Environ Health.* 2011; 214(5):339-347.
18. Mielke H, Partosch F, Gundert-Remy U. The contribution of dermal exposure to the internal exposure of bisphenol A in man. *Toxicol Lett.* 2011;204(2-3):190-198.
19. Terasaki M, Kosaka K, Kunikane S, Makino M, Shiraishi F. Assessment of thyroid hormone activity of halogenated bisphenol A using a yeast two-hybrid assay. *Chemosphere.* 2011;84(10):1527-1530.
20. Tang-Péronard JL, Andersen HR, Jensen TK, Heitmann BL. Endocrine-disrupting chemicals and obesity development in humans: A review. *Obesity Rev.* 2011;12(8):622-636.
21. Pulgar R, Olea-Serrano MF, Novillo-Fertrell A, Rivas A, Pazos A, Pedraza V, Navajas JM, Olea N. Determination of bisphenol A and related aromatic compounds released from bis-GMA-based composites and sealants by high performance liquid chromatography *Environ Health Perspect.* 2000;108(1): 21-27.
22. Zorba YO, Yıldız M. Adesiv restoratif materyallerde biyo uyumluluk testleri ve kriterleri. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak Derg.* 2007;2:15-21
23. ADA Council on Dental Materials and Devices and the Council on Dental Therapeutics: Pit and fissure sealants. *J Am Dent Assoc.* 1976;93, 134.
24. Yücel T, Ulukapı H, Tarım B, Demirci M. Ön bölge dişlerde direkt estetik restorasyonlar. *Türk Diş Hek Bir Derg.* 2004; 83:10-30.
25. Van Landuyt KL, Nawrot T, Gebelein B, De Munck J, Snauwaert J, Yoshihara K, Scheers H, Godderis L, Hoet P, Van Meerbeek B. How much do resin-based dental materials release? A meta-analytical approach. *Dental Materials* 2011;27: (8) 723-747
26. Eliades T, Voutsas D, Sifakakis I, Makou M, Katsaros C. Release of bisphenol-A from a light-cured adhesive bonded to lingual fixed retainers. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011;139(2):192-195.
27. Erbay M, Şener Y, Tosun G. Yedi farklı fissür örtücünün retansiyon süreleri: Bir yıllık klinik takip. *S.Ü Dişhek Fak Derg.* 2009;18:259-264.
28. Sasa I, Donly KJ. Sealants: a review of the materials and utilization. *J Calif Dent Assoc.* 2010; 38(10) 730-734.
29. ADA Council on Scientific Affairs position statement: estrogenic effects of bisphenol A lacking in dental sealants. *J Gt Houst Dent Soc.* 1998;70(2):11

30. American Dental Association. Estrogenic effects of bisphenol A lacking in dental sealants. ADA position Statement. 2000. Available from: www.ada.org/prac/position/seal-est.html.
31. Joskow R, Bair JR, Calafat AM, Needham LL, Rubin C. Exposure of bisfenolA from bisglycidyl dimethacrylate-based dental sealants J Am dent Assoc. 2006; 137(3) 353-362.
32. Zimmerman–Downs JM, Shuman D, Stull SC, Ratzlaff RE. Bisphenol A blood and saliva levels prior to and after dental sealant placement in adults. J Dent Hyg. 2010;84(3):145-150.