

Volume 4 Issue 3 | July 2023

ISSN 2687-5349
e-ISSN 2687-5411
DOI Prefix: 10.46629



YENİ YÜZYIL
JOURNAL OF
MEDICAL
SCIENCES

 jms.yeniyuzyil.edu.tr



Yeni Yüzyıl Üniversitesi Adına Sahibi

Prof. Dr. İ. Yaşar HACISALİHOĞLU

Yönetim Yeri / Place of Management

Maltepe Mahallesi, Yılanlı Ayazma Caddesi,

No: 26 P.K. 34010

Cevizlibağ / Zeytinburnu / İstanbul

Baş Editörler / **Editor in Chiefs**

Prof. Dr. Ersi Abacı Kalsoğlu

İYYÜ Tıp Fakültesi Adli Tıp Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi / İstanbul Yeni Yüzyıl University Faculty of Medicine, Department of Forensic Medicine

Prof. Dr. A. Şefik Köprülü

İYYÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi / İstanbul Yeni Yüzyıl University Department of Anesthesiology and Reanimation

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / **Responsible Editor**

Prof. Dr. Mine Anğ Küçükler

İYYÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Baş Editör Yardımcıları / **Co-Editor in Chiefs**

Dr. Öğretim Üyesi Elif Şahin

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Doç. Dr. Nurcan Hamzaoğlu

İYYU Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğretim Üyesi

Yayın Koordinatörü / **Editorial Coordinator**

Arş.Gör. Ahmet Burak IRAK

İYYÜ Eczacılık Fakültesi

Dil Editörü / **Language Editor**

Doç. Dr. Saman HASHEMİPOUR

İYYÜ Fen-Edebiyat Fakültesi, İngiliz Dili ve Edebiyatı Bölümü

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

Prof. Dr. Ayşegül Topal Sankaya

İYYU Rektör Yardımcısı

Moleküler Biyoloji

ve Genetik Bölüm Başkanı

Prof. Dr. Demir Budak

İYYÜ Tıp Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Haluk İşeri

İYYÜ Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. İmer Okar

İYYÜ Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Cüneyt Ulutin

İYYÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi

Emekli Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Ömer Bender

İYYU Sağlık Hizmetleri

Meslek Yüksekokulu Müdürü

İletişim / Contact Us

<http://jms.yeniuyuzil.edu.tr>, jms@yeniuyuzil.edu.tr

YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

Prof. Dr. Handan Ayhan

İYYÜ Diş Hekimliği Fakültesi

Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Halis Dokgöz

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi

Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Sunay Yavuz

Manisa Celal Bayar Üniversitesi

Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Hülya Yükseloğlu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Adli Tıp Enstitüsü Öğretim üyesi

Prof. Dr. Fatih Parmaksızoğlu

Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı

Prof. Dr. Serdar Kahraman

Anadolu Medical Center-John Hopkins

Medicine Nöroşirürji

Prof. Dr. Hakan Gerçekoğlu

Kardiyoloji

Prof. Dr. Mustafa Soyulu

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kardiyoloji ABD

Doç. Dr. Elif Sinem Bireller

Acıbadem Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Akin Usta

Balıkesir Üniversitesi

Tıp Fakültesi Öğretim üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Taner Güven

Demiroğlu Bilim Üniversitesi

Tıp Fakültesi Öğretim üyesi

Doç. Dr. Nurcan Hamzaoğlu

İYYU Sağlık Hizmetleri

Meslek Yüksekokulu Öğretim Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Ayla Tisinli

İYYÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi

Öğretim Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Nurgül Arpağ

İstanbul Atlas Üniversitesi Sağlık Bilimleri

Fakültesi Hemşirelik Bölümü Cerrahi

Hastalıkları Hemşireliği ABD

Dr. Öğr. Üyesi Hamdiye Banu Katran

Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Hemşirelik Bölümü Cerrahi Hastalıkları

Hemşireliği ABD

YAYIN TÜRÜ

3 Aylık Ulusal Süreli Yayın

GRAFİK TASARIM

Tuna Yıldırım

Clinart Stratejik Araştırmalar Sağlık Danış-

manlık, Organizasyon Yayıncılık

Ltd. Şti., İstanbul TÜRKİYE

+90 212 291 54 83

Baskı ISSN 2687-5349

Online ISSN 2687-5411

DOI Prefix: 10.46629/JMS

Bugüne kadar, Fizyoloji / Tıp alanında Nobel Ödülü Alan
Rus Fizyolog, Psikolog ve Fizikçi Hekim Anısına:

İvan PAVLOV



Doğum Tarihi ve Yeri
Ölüm Tarihi ve Yeri
Alma mater

14 Eylül 1849 Rus İmparatorluğu / Ryazan

27 Şubat 1936 (86 yaşında) Sovyetler Birliği / Leningrad

- 1860 yılında papazlığa hazırlanmak için teoloji eğitiminden fizyoloji bilimine yönelmesinde Claude Bernard etkili oldu; Refleksler üzerine çalıştı.
- 1870 yılında St. Petersburg Üniversitesi'ne girdi. Burada Mendeleev, Beketov ve Seçenov'dan ders aldı,
- Uzmanlık olarak hayvan psikolojisini seçti.
- St. Petersburg'da aldığı eğitimden sonra Askeri Tıp Akademisine girdi.
- 1883 yılında tezini yayınladı.
- Yayınladığı tezinde, kalbin merkezden dağılan sinirleri üzerine yaptığı çalışmalarla zamanın bilim insanlarının ilgisini çekti.
- 1890 yılında St. Petersburg'da Askeri Tıp Akademisinde farmakoloji profesörlüğü görevine getirilene dek yoksulluk içinde yaşadı.
- Hayvan terbiyesi üzerinde çalıştı. Bundan sonra cerrahi usulü geliştirdi.
- 1886'da hazım cihazını inceledi.

Alanı

- 1889 yılında bir hayvan yemek yediğinde, midedeki salgı bezlerinin mide sıvısı üretmesine neyin neden olduğunu araştırdı. Köpeklerin yedikleri midelerine ulaşmasa da midelerindeki salgı bezlerinin çok miktarda 'iştah sıvısı' ürettiğini keşfetti.
- Fizyoloji bilimine kronik deney metodunu tanıttı. 1890 yılında Askeri Tıp Akademisi kurucular komisyonuna atandı ve bundan beş yıl sonra da fizyoloji kürsüsü başkanlığına getirildi. 'Küçük mide' ya da 'ayrılmış mide' ameliyatı çok dikkat çekti. Deneylerinde hayvanın rahatsızlığını ortadan kaldırmak için anestezi ve birçok teknik geliştirdi.
- 1935'te Pavlov'un isteği ile St. Petersburg'daki Deneysel Tıp Enstitüsü'nün yakınlarına deneyde kullanılanların anısına bir köpek anıtı inşa edildi.
- 1890 yılında St. Petersburg'da Askeri Tıp Akademisinde farmakoloji profesörlüğü görevine getirilene dek yoksulluk içinde yaşadı. Hayvan terbiyesi üzerinde çalıştı. Bundan sonra cerrahi usulü geliştirdi. 1886'da hazım cihazını inceledi.
- 1889 yılında bir hayvan yemek yediğinde, midedeki salgı bezlerinin mide sıvısı üretmesine neyin neden olduğunu araştırdı. Köpeklerin yedikleri midelerine ulaşmasa da midelerindeki salgı bezlerinin çok miktarda 'iştah sıvısı' ürettiğini keşfetti.
- Fizyoloji bilimine kronik deney metodunu tanıttı. 1890 yılında Askeri Tıp Akademisi kurucular komisyonuna atandı ve bundan beş yıl sonra da fizyoloji kürsüsü başkanlığına getirildi.
- Küçük mide' ya da 'ayrılmış mide' ameliyatı çok dikkat çekti. Deneylerinde hayvanın rahatsızlığını ortadan kaldırmak için anestezi ve birçok teknik geliştirdi.
- 1904 Nobel ödülü dahil olmak üzere birçok ödüle laik görüldü.



DAVETLİ DERLEME / INVITED AUTHOR

95

Aydınlatma ve Işığın İnsan Yaşam ve Sağlığı Üzerindeki Etkileri
The Effects of Lighting and Light on The Human Life and Health
Selahattin KÜÇÜK

DERLEME / REVIEW

103

Yüz Defektlerinin Rehabilitasyonunda Kullanılan Güncel Teknikler
Current Techniques Used in Rehabilitation of Facial Defects
Helin KAYA ÖZCAN, Erkin ÖZCAN, Furkan İŞBİLEN, Gülümser EVLİOĞLU

ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

110

The Mathematical Outcome of The IVF, Including Early Cleavage
IVF Sonuçlarının, Erken Klivaj'ı da İçeren Matematiksel Sonuçları
Simge OR, Pelin ÖÇAL, Nurten DAYIOGLU, Tülay İREZ

117

Effect of COVID-19 Pandemic on Anxiety and Treatment Adherence
in Orthodontic and Dental Patients
COVID-19 Pandemisinin Ortodonti ve Genel Diş Hekimliği Hastalarındaki Kaygı
ve Tedavi Devamlılığına Etkisi
Sawsan Abed ELHALIK, Göksu TRAKYALI

126

Hemşirelik Öğrencilerinin Karar Verme Durumlarının Belirlenmesi
Determination of Decision Making Status of Nursing Students
Figen DİĞİN, Zeynep KIZILCIK ÖZKAN

133

The Effects of The Interaction of Vascular Endothelial Cells and Vascular
Smooth Muscle Cells on PCSK9 and NF-kB Protein Expression in Vascular
Smooth Muscle Cells

Vasküler Endotel Hücreleri ile Vasküler Düz Kas Hücrelerinin Etkileşiminin,
Vasküler Düz Kas Hücrelerinde PCSK9 ve NF-kB Protein Ekspresyonu
Üzerindeki Etkileri

Ece YURTSEVEN, Kemal BAYSAL, Hülya YILMAZ AYDOĞAN, Oğuz ÖZTÜRK

142

Prevalence of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Male
Patients with Civil Commitment Caused by Alcohol and/or Substance Use Disorder
Alkol ve/veya Madde Kullanım Bozukluğu Nedeniyle Zorunlu Yatış Kararı Verilen
Hastalarda Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu Belirtilerinin Yaygınlığı
Neriman ARAS, Merve KARAKUZU BAS

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

154

İlaca Bağlı Rabdomiyoliz: Statin
Drug-Induced Rhabdomyolysis: Statin
Fahriye Naz ERDİL, Serdar ÖZDEMİR, Serkan Emre EROĞLU

EDİTÖRE MEKTUP / LETTER TO THE EDITOR

158

Complementary and Alternative Treatment Methods in SARS-CoV-2 Infection
SARS-CoV-2 Enfeksiyonunda Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Yöntemleri
Gökhan İŞAT





Yeni Yüzyıl Journal of Medical Sciences



Prof. Dr. Ersi ABACI KALFOĞLU

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Istanbul Yeni Yüzyıl University Faculty of Medicine, Department of Forensic Medicine

Değerli meslektaşlarımız,

İklim değişikliği ve sağlık arasındaki ilişki dünya çapında artan bir endişe konusu haline gelmiştir. İnsan faaliyetleri nedeniyle Dünya'nın iklimi ısınmaya devam ettikçe, halk sağlığı üzerindeki etkiler daha belirgin hale gelmektedir. Artan sıcaklıklar, sıcak hava dalgaları, kasırgalar ve seller gibi aşırı hava olaylarının sıklığına ve yoğunluğuna katkıda bulunarak insan yaşamını ve refahını doğrudan tehdit etmektedir. Isıya bağlı hastalıklar, hava kirliliğinden kaynaklanan solunum sorunları ve bulaşıcı hastalıkların yayılması, iklim değişikliğinin şiddetlendirdiği sağlık riskleri arasında yer almaktadır.

İklim değişikliğinin sağlık üzerindeki etkilerini ele almak çok yönlü bir yaklaşım gerektirmektedir. Sera gazı emisyonlarını azaltmayı amaçlayan hafifletme çabaları, daha fazla ısınmayı ve buna bağlı sağlık sonuçlarını sınırlamak için çok önemlidir. Sağlık sistemlerinde ve savunmasız topluluklarda değişen iklimle başa çıkmak için dayanıklılık oluşturmak için uyum stratejileri de uygulanmalıdır. İklim değişikliğinin ortaya çıkardığı sağlık riskleri hakkında halkın bilinçlendirilmesi ve eğitimi, bu küresel zorluk karşısında insan sağlığını koruyabilecek bireysel ve toplu eylemleri teşvik etmek için çok önemlidir. Dergimizin bu bağlamda etkin bir platform olabilmesi dileği ile sizlerin bu sayımızı keyifle okumanızı umuyoruz.

Bilime katkısı olması dileği ile...



Prof. Dr. A. Şefik KÖPRÜLÜ

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Istanbul Yeni Yüzyıl University Department of Anesthesiology and Reanimation

Dear colleagues,

The relationship between climate change and health is a matter of increasing concern worldwide. As the Earth's climate continues to warm due to human activities, the impacts on public health become more pronounced. Rising temperatures contribute to the frequency and intensity of extreme weather events, such as heat-waves, hurricanes, and floods, posing direct threats to human life and well-being. Heat-related illnesses, respiratory problems from air pollution, and the spread of infectious diseases are among the health risks exacerbated by climate change.

Addressing the impacts of climate change on health requires a multi-faceted approach. Mitigation efforts aimed at reducing greenhouse gas emissions are crucial to limit further warming and its associated health consequences. Adaptation strategies must also be implemented to build resilience in healthcare systems and vulnerable communities to cope with the changing climate. Public awareness and education about the health risks posed by climate change are essential for promoting individual and collective actions that can safeguard human health and well-being in the face of this global challenge. Hoping that our journal will serve as a scientific platform tackling this problem we are proud to introduce you our new issue.

With the hope of contributing to science..



Aydınlatma ve Işığın İnsan Yaşam ve Sağlığı Üzerindeki Etkileri

The Effects of Lighting and Light on The Human Life and Health

Selahattin KÜÇÜK

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Mühendislik Mimarlık Fakültesi, Elektrik Elektronik Mühendisliği Bölümü, İstanbul, Türkiye

SK: 0000-0002-3138-1139

Öz

İnsanlar suni/yapay ışık kaynaklarının kullanıma girdiği 19. yüzyılın sonlarına kadar tüm yaşamını güneşin hareketlerine göre düzenlemiş ve gün içine yaymıştır. Kapalı ortamlarda yaşamını, çalışmalarını, üretimini ise güneş ışığını olabildiğince iç mekânlara taşıyarak gerçekleştirmiştir. Ancak günümüzde insanlar şehirleşmenin ve teknolojinin getirdiği şartlar sonucu güneş ışığının giremediği kapalı alanlarda, bazen tüm gece boyunca zamanlarını geçirmek zorundadırlar. Işığın ulaşamadığı kapalı alanlar ile gece boyunca ihtiyaç nedeniyle gerekli olan suni/yapay ışık kaynakları tarih boyunca zamanla gelişerek özellikle 20. yüzyılda çok önemli bir seviyeye gelmiştir. Hayatımızın vazgeçilmez kaynağı gün ışığının, mevsimlere, gün içinde konumuna göre renk sıcaklığı ve şiddeti sürekli değişirken, yapay ışık kaynakları ile sağlanan aydınlatma devrede olduğu sürece sabittir. Var olduğundan itibaren gün ışığına göre biyolojik, psikolojik ve fizyolojik yapısı oluşan insanların, suni ışık kaynaklarının yarattığı sorunlardan korunması, daha sağlıklı, daha verimli ve konforlu yaşamını, çalışmasını sürdürebilmesi için suni aydınlatmanın gün ışığına uyumlu hale getirilmesi, gece ise sirkadiyen ritminin bozulmaması, kullanılan teknolojik ürünlerden etkilenmemesi için gerekli tedbirlerin alınması gerekir.

Bu çalışmada suni/yapay ışık kaynakları ile teknolojik ürünlerden çıkan ışığın insanların biyolojik saatini etkileyerek sirkadiyen ritminin bozulması ve sonrasında kişinin biyolojik, psikolojik ve fizyolojik sorunlarla karşılaşması için yapılması gerekenler hakkında bilgi verilecektir.

Anahtar Kelimeler: sirkadiyen ritim, biyolojik ritim, gangliyon hücreleri, kortizol hormonu, melatonin hormonu

Abstract

Until the end of the 19th century, when artificial light sources came into use, people organized their whole life according to sunlight and spread it throughout the day. Human beings carry out their life, work, and production in indoor environments by bringing sunlight indoors as much as possible. However, today, people have to spend most of their time in closed areas without sunlight. Indoor areas where light cannot reach and artificial light sources, necessary during the night due to need, have developed over time and reached a very important level, especially in the 20th century. However, daylight's color, temperature, and intensity—an indispensable source of our lives—changes constantly according to the seasons and their position during the day. The lighting provided by artificial light is constant—as long as it is active. It is important to protect people whose biological, psychological, and physiological structure has been formed according to daylight—since their existence from the problems created by artificial light sources. Harmonizing artificial lighting with daylight becomes important to maintain a healthier, more productive, and more comfortable life. As for the night, necessary precautions should be taken to prevent the circadian rhythm from being disrupted and not be affected by the technological products used.

In this study, information will be given about what should be done to prevent the circadian rhythm by affecting the biological clock of the light emanating from artificial light sources and technological products and to prevent the person from encountering biological, psychological, and physiological problems.

Keywords: circadian rhythm, biological rhythm, ganglion cells, cortisol hormone, melatonin hormone

1. Giriş

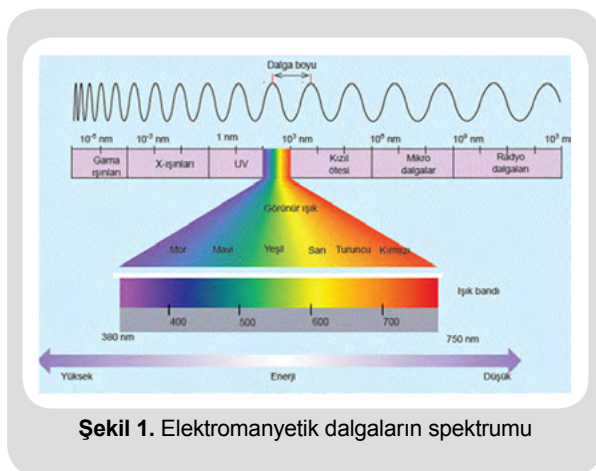
Işık çevremizi görme, tanıma ve buna göre eylem belirleyerek, hayatımız idame etme, çalışma yapmanın ötesinde çok daha önemli etkilere sahiptir. Işığın insanlar üzerinde etkisi görsel ve görsel olmayan iki farklı grupta incelenmektedir (1). Işığın renk sıcaklığı, şiddeti, parlaklığı gibi fiziksel özelliklerinin beynimizde oluşturduğu uyarılar görsel etkiyi meydana getirirken, ışığın rengini belirleyen dalga boyunun beynimizdeki merkezleri uyarması sonucu salınan hormonlar, performansımız, dikkatimizin seviyesi, ruh halimiz ise görsel olmayan etkilerinin önemli olanlarıdır (2).

Işığın hem görsel hem de görsel olmayan etkilerini anlayabilmek, yapay ışık kaynağının seçimi, teknolojik ürünlerden çıkan ışığın etkilerini azaltabilme konusunda sağlıklı karar verebilmek için ışığın yapısını, görme olayının gerçekleşmesine yardımcı olan gözün çalışmasını ve görme olayının nasıl gerçekleştiği hakkında basitçe bilgi vermek faydalı olacaktır.

2. Işık

Doğal ışık kaynağı güneş olup dalga şeklinde yayılan ve parçacık etkili, göze tesir eden özel bir enerjidir. Işık, elektromanyetik dalga enerjisinin özel bir şeklidir ve elektromanyetik dalga içinde çok bir dar alanda 380 nm ile 780 nm arasında olan dalga boyları göz tarafından algılanır (Şekil 1).

Şekil 1'de gösterilen görünür ışığın renk dağılımına göre en küçük dalga boylu fakat enerjisi en yüksek yüksek radyasyonlu ışınımı mor renge, en büyük dalga boylu ve düşük enerjili ışınmaları ise kırmızı renge karşılık olup, arada farklı tonları içeren çok sayıda renk vardır (1).



Şekil 1. Elektromanyetik dalgaların spektrumu

Doğal güneş ışığı sabah, öğleden sonra ve akşam boyunca farklı spektral dağılımlara, renk ve aydınlık şiddetine sahiptir (3) (Şekil 2). Bu sayede biyoritim (veya sirkadiyen ritim) güneş ışığının renk ve şiddetine paralel olarak 24 saatlik döngüde farklı durumların ortaya çıkmasına neden olur (Şekil 6).



Şekil 2. Güneşin konumuna bağlı olarak gün boyunca değişen renk sıcaklığı ve parlaklığı (3)

Işığın görsel olmayan etkileri yüksek dalga boyuna sahip renkler tarafından meydana getirilmektedir. Işığın rengi, renk sıcaklığı (CCT, Correlated Color Temperature) ışık kaynağının yaydığı görünür özelliğini tanımlayan bir ifadedir. Birimi Kelvindir (K).

Gün ışığı tüm renkleri içerirken suni/yapay ışık kaynaklarında renklerin tamamı bulunmadığı gibi bazı renkler çok baskındır. Işık rengi ile dalga boyu arasında ilişki Tablo 1'de verilmektedir. Dalga boyu 490 nm'nin altındaki mavi ve mor renkteki ışıkların enerjisi yüksek, insan üzerindeki etkisi özellikle görsel olmayan olaylarda renklere göre çok daha fazladır.

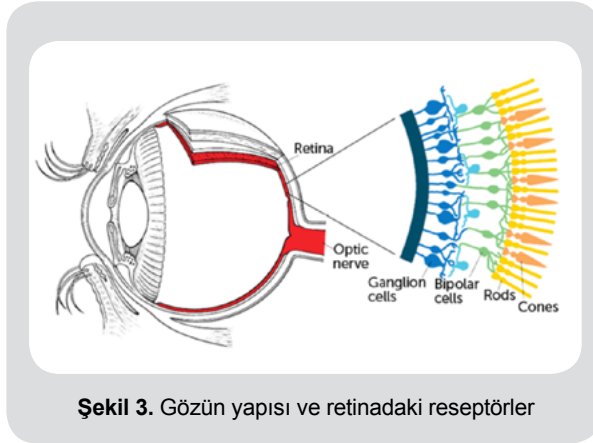
Tablo 1. Işığın ana renklerine karşılık gelen dalga boyu ve frekans aralığı

| renk | dalga boyu aralığı | frekans aralığı |
|---------|--------------------|-----------------|
| kırmızı | ~ 700–635 nm | ~ 430–480 THz |
| turuncu | ~ 635–590 nm | ~ 480–510 THz |
| sarı | ~ 590–560 nm | ~ 510–540 THz |
| yeşil | ~ 560–490 nm | ~ 540–610 THz |
| mavi | ~ 490–450 nm | ~ 610–670 THz |
| mor | ~ 450–400 nm | ~ 670–750 THz |

3. Görme Olayı

Görme olayı ışık ve gözün birlikte beynimizde meydana getirdiği etkidir. Bunlardan birinin olmaması halinde görme olayı çok iyi bilindiği gibi gerçekleşmez.

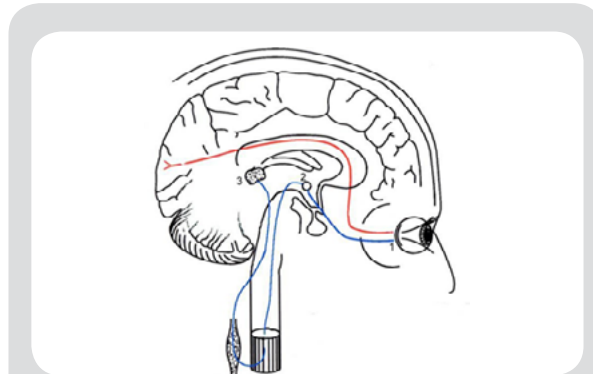
Gözün retina tabakasında ışığa duyarlı sinir hücreleri olup, ışık fotokimyasal bir olay ile elektrik akımına dönüştürülür ve sinir hücreleri aracılığıyla beyne iletilir. Beyinde gelen bilgiyi görsel bilgi olarak yorumlar. Retina tabakasında ışığı algılama, görme ve biyolojik ritmimizi düzenleyen üç tip hücre çomak, koni şeklindeki hücreler ile gangliyon hücreleri bulunur.



Şekil 3. Gözün yapısı ve retinadaki reseptörler

Çomak şeklindeki hücreler ışığa oldukça duyarlı olup temel olarak cisimlerin şeklini ve hareketini, koni şeklindeki hücreler ise renkleri ayırt etmemizi sağlarlar.

Bilim insanları 2000'li yılların başında ışığa duyarlı çomak ve koni tipindeki hücelere ilaveten görsel olmayan etkileri olan bir başka fotoreseptör olan gangliyon hücrelerini (ipRGC, intrinsically photosensitive Retinal Ganglion Cell) keşfettiler (4). Gangliyon hücreleri sinir sistemi vasıtasıyla beyinde bulunan biyolojik saa-



Şekil 4. Retinadan beyne giden görsel (kırmızı) ve görsel olmayan (mavi) yollar; 1- Koniler, Çomaklar ve gangliyon hücrelerinin (ipRGC) olduğu retina tabakası, 2- Biyolojik saat (SCN)

te bağlanır. Bu bölge aynı zamanda bazı hormonların düzenlenmesinden de sorumludur. Bu sebeple ışık ile biyolojik saat ve hormonlar arasında doğrudan bağlantı vardır. Dolayısıyla ışık görme işlevinin yanında vücudumuzda biyolojik etkilere de sahiptir ve insan sağlığı için oldukça önemlidir (5). Gözün retina bölgesindeki fotoreseptörlerin beyindeki çeşitli merkezlerle bağlantısı Şekil 4'teki gibidir (5).

Gangliyon hücreleri aydınlık, karanlık döngüsüne uygun olarak ışık şiddet ve rengine göre vücuda enerji sağlayan kortizol ve uyku hormonu olarak adlandırabileceğimiz melatonin hormonlarının salgılanmasını kontrol eder (Şekil 5) (6).



Şekil 5. Kortizol (mavi) ve melatonin (yeşil) hormonlarının 2 günlük zaman diliminde değişimi (bağıl ölçek).

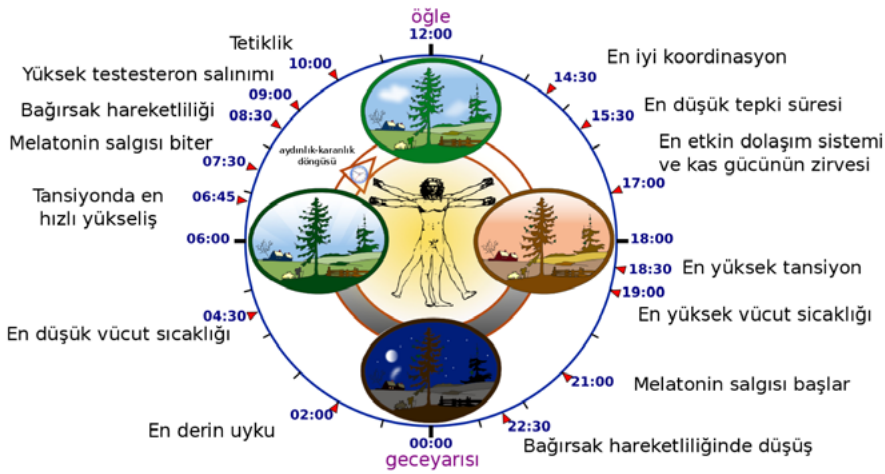
4. Sirkadiyan Ritmi

Dünyanın kendi eksenini etrafında bir defa dönmesi ile aydınlık ve karanlığın döngüsü de 24 saatte tamamlanmış olur. Bu döngü esnasında aydınlık ve karanlığa paralel olarak vücudumuzda önemli değişiklikler meydana gelir (7). Bu değişimlerin önemlileri Şekil 6'da gösterilmiştir. Vücudumuza 24 saatlik aralıklarla tekrarlanan döngüye Sirkadiyan Ritim denir (Şekil 6).

Gece karanlıkta salınan melatonin hormonu sabah saatlerinde düşer ve uykuyu engeller. Sağlıklı insanlarda hava karardığında melatonin hormonu seviyesi tekrar artarak uykuyu kolaylaştırır. Sabah ışığında ise, ışığın, özellikle küçük dalga boylu mavi bileşeni kortizol hormonunu uyarak kan şekeri artırır ve vücuda enerji verir (7). Vücudumuzun doğal saatini dünyanın 24 saatlik aydınlık- karanlık döngüsüne senkronize eden şey /etki sabah güneşidir.

5. Işığın görsel ve görsel olmayan etki alanları

Çomak ve koni şeklindeki fotoreseptör hücreleri gece ve gündüz görmeye yardımcı olurken gangliyon hü-

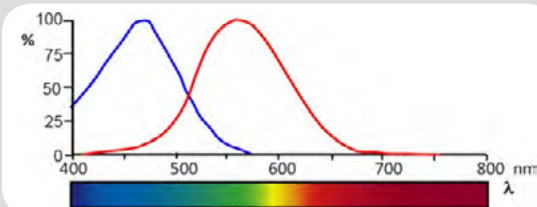


Şekil 6. Sağlıklı bir insanın sirkadiyen ritmi (8)

releri de görsel olmayan, biyolojik, psikolojik ve fizyolojik etkilere sahip olup, hormon salınımlarını, benzer şekilde ışığın farklı dalga boylarına göre yaparlar. Biyolojik duyarlılık etki bölgesi, görsel duyarlılıktan oldukça farklıdır. Görsel duyarlılığın en duyarlı olduğu bölge Sarı-Yeşil renk bandında iken biyolojik duyarlılık elektromanyetik spektrumun mavi bölgesindedir. Bu olgu sağlıklı aydınlatma sistemlerinin tasarlanmasını ve teknolojik ürünlerden çıkan ışığın kontrol edilmesi açısından önemlidir (5).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki kortizol hormonunun salgılamaya başlamasına neden olan olay; dalga boyu 460 – 480 nm uzunluğundaki MAVİ renkteki ışıktır. Kortizol hormonu salınımını en yüksek seviyeye çıkaran mavi ışığın dalga boyu 475 nm'dir (5) (Şekil 7).

Çalışmanın bu bölümünde suni ışık kaynaklarının tasarımı ve seçiminde insan sağlığı, verim, konfor gibi



Şekil 7. Görsel olmayan, biyolojik duyarlılık eğrisi (mavi) ve gözün görsel duyarlılık eğrisi (kırmızı).

kriterler göz önünde bulundurularak nasıl yapıldığı hakkında bilgiler verilecektir.

6. İnsan Odaklı Aydınlatma

İnsan odaklı aydınlatma, insanların sağlık, konfor ve performansını iyileştirmek amacıyla aydınlatmayı doğal ışık kaynağı güneşte olduğu gibi dinamik olarak yapmayı hedefleyen bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım, insanların biyolojik ritimlerini etkileyen ışık spektrumunu ve şiddetini kontrol etmeyi sağlar.

Suni aydınlatma sadece gece değil, güneş ışığından yararlanılmayan kapalı alanlarda gün içinde de yaygın olarak yapılır.

İster gece, isterse gündüz kapalı alanlarda suni aydınlatma yapılırken sirkadiyen ritmini bozmayacak şekilde gün ışığının renk sıcaklığına otomatik veya el ile ayarlama sağlayan aydınlatma armatürlerinin seçilmesi gerekir. Gündüz kortizol hormonunun salgısını artırarak uyanıklığı, performansı, dikkati vb. esas alan 3000 K'in üzerinde mavi renk sıcaklığı daha yüksek olan ışık kaynaklarının seçilmesi, gece ise tam tersine melatonin hormonunun salınımını artırarak uyku halinin ortaya çıkmasına yardımcı olacak 2000-2500 K'in (2000-3000 K aralığında) altında sarı ışık yayan aydınlatma armatürlerinin seçilmesi gerekir. Ancak her iki durumda da ışık rengi kullanıldığı sürece sabit olduğundan sirkadiyen ritminde kısaca gösterilen değişimler ya geç, ya da hiç gerçekleşme-

yeceğinden sağlığımız, performansımız, psikolojimiz vb. vücut aktivitelerimiz olumsuz yönde etkilenir (9). Bunu önlemek mümkün olup, suni/yapay ışık kaynaklarının yaydığı ışığın renk ve şiddetini doğal ışık kaynağımız güneşteki gibi dinamik olarak değiştirilmesi yeterli olacaktır.

Gündüz kapalı alanlardaki aydınlatmayı güneşin dinamik yapısına uygun Şekil 3'te görüldüğü gibi gün doğumu ve batımında 2000 K-3000 K aralığında sarı, turuncu, amber gibi renk tonlarında, öğle saatlerinde 4000-5500 K- 6500 K aralığında parlak mavi, beyaz tonlarına yapılması. Bu durumda sabah güneşi ile uyandırılan biyolojik saat serotonin, kortizol ve adrenalin gibi hormonların salgılanmasını, metabolizma hızının artmasına ve vücut sıcaklığının yükselmesini sirkadiyen ritmine uygun sağlar. Öğle saatlerinden sonra metabolizma hızı en üst seviyeye ulaşır. Akşam saatlerinde güneşin batmasıyla birlikte biyolojik saat epifiz bezini uyarır. Epifiz bezi bu uyarı karşısında salgıladığı serotonin hormonunu, melatonin hormonuna çevirir ve vücut sıcaklığını düşürür. Gece saatlerinde melatonin hormonu salgısı artar ve vücut sıcaklığı azalır. Sabah saatlerinde tekrardan melatonin hormonu salgısı durdurulur ve bu döngü 24 saatlik düzende bu şekilde devam eder (7).

Gece kullanılacak suni/yapay aydınlatma kaynağının ışık şiddetini standartlara uygun, renk sıcaklığının ise

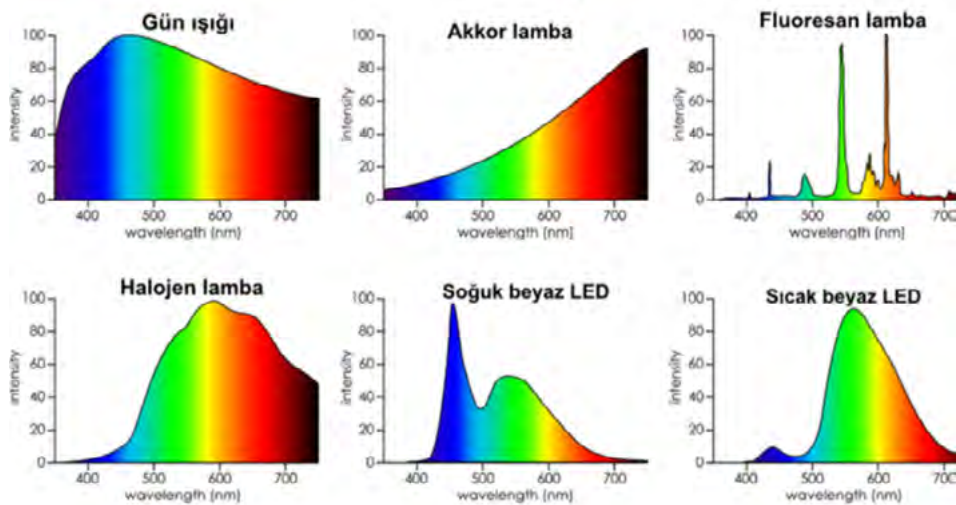
2500 K-3000 K'in altında seçip, gece ilerleyen saatlerde yavaş yavaş düşürerek melatonin hormonunun salınımını artırarak uyku haline geçişi kolaylaştırılır.

Şüphesiz gece çalışmalarında ve üretimin devam ettiği sektörlerde dinamizmin, performans, verim ve dikkatin korunması için 3000 K ve üzerinde ışık kaynaklarının kullanılması kaçınılmazdır.

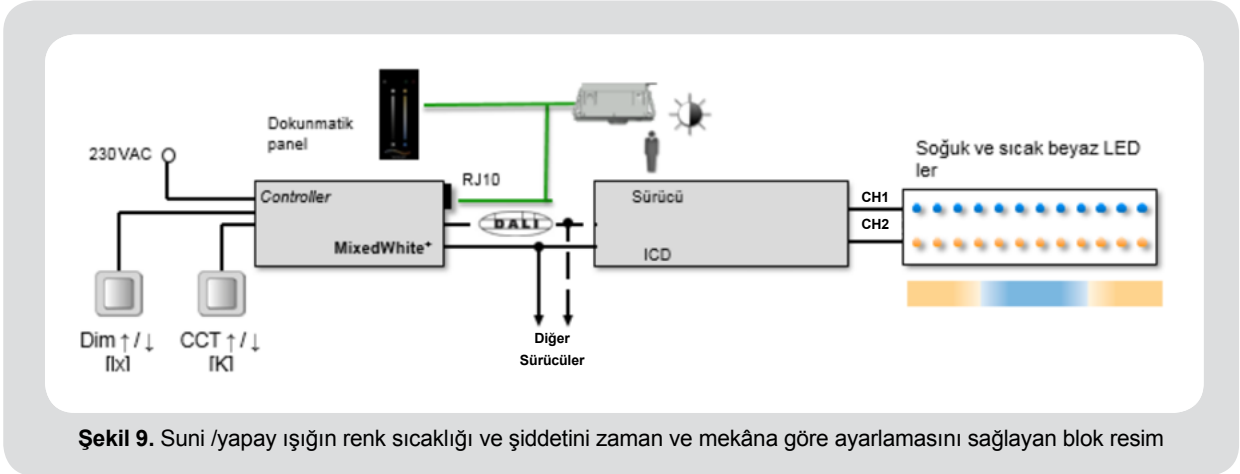
Geçmişte ve halen kullanılmakta olan suni aydınlatma aygıtlarının sirkadiyen ritmine nasıl etki ettikleri ışık spektrumlarına bakarak değerlendirilebilir.

Suni aydınlatma kaynakları geçmişte hidrokarbon kaynaklı (mum, çıra, gazyağı lambası vb.) olduğu için mavi ışık bölgesinden oldukça uzakta 550-700 nm dalga boylarında kırmızı renkte (< 2000 K) olduğundan gündüz kapalı alanlarda kullanılması beklenen etkiyi örneğin melatonin hormonunun bastıramayacağı, yani uyuma halinin devam edeceği için uygun olmayıp, güneş battıktan sonra gece kullanılması sirkadiyen ritmindeki döngülerin meydana gelmesine yardımcı olması dolayısı ile çok uyumludur.

Elektriğin keşfinin hemen sonrasında aydınlatma amaçlı lambalarda kullanılması, insanlık tarihinde çok büyük etkiler meydana getirmiştir. Ancak ışığın görsel olmayan etkileri bilinmediğinden, bugünden bakıldığında her zaman faydalı olmadığı söylenebilir. Suni/yapay aydınlatma amaçlı olarak kullanılan ay-



Şekil 8. Doğal ve suni/yapay ışık kaynaklarının renk spektrumu



Şekil 9. Suni /yapay ışığın renk sıcaklığı ve şiddetini zaman ve mekâna göre ayarlamasını sağlayan blok resim

dınlatma armatürlerinin önemlilerinin spektrumuna (Şekil 8) bakıldığında görsel olmayan etkilerinin ne şekilde sonuçlanacağı hakkında bilgi verilebilir.

Suni/yapay aydınlatma amaçlı olarak kullanılan Şekil 8'deki lambalar içinde çok yaygın olarak kullanılan flüoresan ve beyaz (renk sıcaklığı 5000 - 9000 K) LED (Light Emitting Diode) lambaların yaydığı ışığın mavi dalga boyunun yoğunluğu güneş ışığı yoğunluğu kadar hatta üzerinde olduğu için melatonin hormonunu baskıladığından gündüz kapalı alanlarda kullanıma uygun olduğu halde, gece aydınlatma maksatlı kullanımı uykuya geçişi engellediğinden uygun değildir. Halojen ve Sıcak beyaz LED lambaların mavi dalga boyundaki ışık salınımlarının yoğunluğu düşük olduğundan melatonin hormonunu salgılamayı kolaylaştırdığından gece suni aydınlatma amaçlı kullanımı açısından uygun, gündüz kapalı alanlarda kullanımı uykulu hali devam ettirdiğinden, performansı ve dikkati düşürdüğünden uygun değildir.

Suni aydınlatmanın yapıldığı tüm mekânlarda, 24 saatlik döngü içinde kullanım amacına uygun ve istenilen şekilde ışığın renk ve şiddetini dinamik olarak değiştirmek bugünün teknolojik imkânları ile mümkün olup, her türlü yazılım, uygulama, lokal ve uzaktan müdahale imkânları vardır (Şekil 9).

6.1 Elektronik ürünlerde mavi ışığın sınırlandırılması

LED'ler yüksek performans, keskin ışık üretim, düşük tüketim, yüksek verim, uzun ömür, küçük boyut ve düşük fiyat avantajları nedeniyle aydınlatma armatürlerinde olduğu gibi cep telefonlarında, tabletlerde, bilgisayarlarda, televizyonlarda kullanılmaktadır.

LED'ler elektronik cihazlarda kullanıldıkları sürece görsel olmayan etkileri olan mavi ışık yayarlar. Dolayısıyla ile bu cihazların kullanımı süresince ganglion hücreleri aracılığı kortizol hormonunun salınımı devam eder. Gün boyunca bu ürünlerin kullanılması sirkadiyen ritminin gündüz döngüsünde insan vücudunda meydana gelen değişimler olağan olduğu halde, gece kullanılması halinde mavi ışık yayılımı dolayısı bu ürünlerden uzak durulmaz ve gerekli tedbirler alınmaz ise melatonin hormonu baskılayacağından uykuya geçme gerçekleşmeyecek, insan sirkadiyen ritmindeki dengeler bozulacak ve ciddi sorunlar ile karşılaşılacaktır.

Çözüm olarak ilk etapta bu ürünlerden mümkün olduğunca erken saatlerde uzak durmak, kullanmak zorunda kalınır ise var ise bu ürünlerde mavi ışık yayılımını düşürecek gece moduna (night shift) geçmek, bu opsiyonda yok ise mavi ışığı filtre edecek ekran filtreleri veya gözlük kullanmak gerekir (10).

6.2 İnsan Odaklı Aydınlatma Uygulama Alanları

İnsan odaklı aydınlatmanın konutların yanında aşağıdaki alanlara da uygulanması ile hem sağlık, hem de performans, verim ve kalitenin yükselmesi gibi önemli kazanımların elde edildiği tespit edilmiştir.

Sağlık Hizmetleri: İyileşme süresini kısaltır. Medikal ilaçların etkisini artırır. Gece çalışan sağlık görevlilerinde melatonin hormonunu düzenlediği için göğüs kanser riskini azaltır. Düşük gün ışığı seviyesine rağmen insan kendini iyi hisseder (11).

Eğitim: Öğrencilerin dikkatini artırır. Yorgunluğu azaltır. Konsantrasyonu ve süresini artırır (12). Ener-



ji seviyesini maksimuma çıkarır. Çalışanların verimliliğini artırır. Yorgunluğu azaltır. Dikkati artırır. Algı ve hareket zayıflamasını azaltır. Yüksek çalışan memnuniyeti sağlar (7, 12).

Endüstri: Tekrar gerektiren işlerde hata oranlarını azaltır. Gece mesaisi çalışanların biyo ritimlerini ayarlar. Üretimin artmasını destekler. Renk sıcaklığının değişimi çalışma performansını etkiler.

Mesaili çalışanlar; yüksek Kelvin değerinde daha az ışığı tercih ederler (13).

Alışveriş Merkezleri: Gün ışığı uyumu ürünleri müşteriye daha iyi sunar. Mağaza içindeki gündüz süresi istenildiği şekilde artırılabilir. Mevsime göre aydınlatma yapılarak satın alma dürtüsü artırılabilir. Güzel bir atmosfer oluşturularak insanlar mekânda daha fazla kalmaları sağlanır.

Hizmet Sektörü: Sağlık alanları ve yemek alanlarında ruhu dinlendirir. Mimari ve dizaynı; renkli vurgulamalarla ön plana çıkarır. Aynı mekân içinde farklı ortam hissiyatı için ihtiyaç duyulan renk sıcaklığında aydınlatma yapılır. Müşteri memnuniyetini artırır. Otel ve restoranların konforunu artırır. Resepsiyon, bekleme salonu gibi gün ışığı görmeyen alanlarda gün ışığı kopyalanabilir.

7. Sonuç

Işık uyandır olduğumuz sürece hayatımızı sürdürebilmemiz için vazgeçemeyeceğimiz kaynaktır. Bu kaynaktan ister doğal, isterse suni yollardan yararlanılsın, dikkat edilmesi gereken husus doğru zaman ve doğru yerde ölçülü kullanılmasıdır. Işığın görsel etkilerinden ziyade görsel olmayan etkileri biyolojik ritimimizi doğrudan etkileyerek vücut fonksiyonlarımızı değiştirdiğinden dikkate alınması gerekir. Gün ışığı dinamik olarak gün içinde renk ve şiddeti değişerek sirkadiyen ritimdeki vücut fonksiyonlarımızı bozmadığından sorun olmaz iken, gündüz kapalı alanlarda renk ve şiddeti sabit olan yapay ışık kaynakları kullanılması halinde biyolojik ritimimizdeki olaylar ya değişecek ya da gerçekleşmeyecektir. Bu durum çeşitli psikolojik, fizyolojik vb. rahatsızlıkların ortaya çıkmasına, performans ve dikkat düşüklüklerine neden olacaktır. Benzer durum gece yapay ışık kaynaklarından doğru faydalanılmadığında çok daha büyük sorunların ortaya çıkmasına neden olacaktır. Görsel olmayan etkiler olarak özetlenebilecek olayların fayda ve zararlarını

belirleyen ışığın 460–480 nm aralığındaki beyaz renk olarak algıladığımız mavi rengidir. Gece veya gündüz dikkat gerektiren, performans, verim artışı beklenen yerlerde, uyanıklık olunması ve iş güvenliğinin ön planda olduğu ortamlarda kortizol hormonunun salınımını tetikleyen 3500 K ve üzerinde renk sıcaklığı olan, şiddeti zamanla bağlı değişen beyaz ışık kaynaklarının kullanılması kaçınılmazdır. Yapay ışığın gündüz kullanılması halinde renk ve şiddetinin güneş ışığı ile paralel olacak şekilde biyolojik ritimdeki vücut fonksiyonlarının meydana gelmesi için dinamik değişimine özen gösterilmelidir. Gece ise çalışma alanlarının dışında konut, otel, lokanta vb. alanlarda dinlenmek ve sonrasında uykuya geçiş için melatonin hormonunun salınımına yardımcı olacak mavi ışık dışında 2500 K'in altında sıcak renk içeren ve şiddeti gece ilerleyen saatlerde düşen yapay ışık kaynaklarından kullanılması bir sonraki gün dinlenilmiş olarak kalkmaya, bağışıklık sisteminin güçlenmesine ve vücudun yenilenmesine katkıda bulunulacaktır. LED içermesi nedeniyle mavi ışık yayan cep telefonu, tablet, bilgisayar, TV vb. elektronik cihazlardan melatonin hormonunun salınımı için gece mümkün ise uzak durulması veya bu cihazlarda mavi ışığı engelleyecek tedbirlerin alınması kişilerin sağlıklı bir şekilde yaşamlarını sürdürmesi açısından gereklidir.

Received/Geliş Tarihi: 20.06.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 24.07.2023

Kaynaklar

1. Giray, E. (2009). Dinamik Aydınlatma ve Uygulaması. Yüksek Lisans Tezi. Fen Bilimleri Enstitüsü. Yıldız Teknik Üniversitesi. İstanbul
2. Aktaş, İ. (2012). Dinamik aydınlatmanın insan sağlığı üzerindeki etkileri. Yüksek Lisans Tezi. Fen Bilimleri Enstitüsü. Yıldız Teknik Üniversitesi. İstanbul
3. Understanding Color Temperature: Erişim adresi : <https://www.uslumistrips.com/lumistrips-blog/color-temperature-explained/> . Erişim tarihi: 25.04.2023
4. David M. Berson, Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors, *Trend in Neurosciences*. 2003. Vol.26 No.6
5. Aydoğdu, S. İnsan Odaklı Aydınlatma. VI. Elektrik Tesisat Ulusal Kongre ve Sergisi. 16 -19 Ekim 2019, İzmir
6. Şahin, D. (2012) Aydınlatma Tasarımının Kullanıcı Üzerindeki Fizyolojik ve Psikolojik Etkileri Açısından İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi. Fen Bilimleri Enstitüsü. İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul.



7. Smolders, K. C. H. J. (2013). Daytime light exposure : effects and preferences, PhD Thesis. Eindhoven University of Technolgy. Eindhoven. Hollanda
8. Dinçarslan, H. Sirkadiyen Ritim (CRH) Vücut Saati. Erişim adresi: https://saglikliolalim.com/sirkadyenritim/#Resimlerdeki_Circadian_Rhythm. Erişim tarihi: 22.04.2023
9. Özge, M. (2019). İnsan Odaklı Aydınlatmanın Farklı Ortamlar İçin İncelenmesi, İnsan Üzerindeki Fizyolojik Ve Psikolojik Etkilerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Fen Bilimleri Enstitüsü. Marmara Üniversitesi. İstanbul.
10. Mavi Işık Filtresi Nedir? Mavi Işığın Zararları. Erişim adresi : <https://teknoloji.org/mavi-isik-filtresi-nedir-mavi-isigin-zararlari/> . Erişim tarihi: 27.04.2023
11. Rea, M.S., Figuerio, M.G., Bierman. A.& Hamner, R. Modelling the spectral sensitivity of the human circadian system *Lighting Research & Technology* . 2012. Volume 44, Issue 4, pp. 386 - 396
12. Circadian Lighting. Erişim adresi : <https://chromaviso.com/en/circadian-lighting/research-in-circadian-lighting/circadian-lighting-reduces-depression-symptoms/> . Erişim tarihi: 26.04.2023
13. Rea, M. S., Figueiro, M. G., Bierman, A., & Hamner, R. . Modelling the spectral sensitivity of the human circadian system. *Lighting Research & Technology*. 2012. Volume 44, Issue Number 4, pp. 386- 396.



Yüz Defektlerinin Rehabilitasyonunda Kullanılan Güncel Teknikler

Current Techniques Used in Rehabilitation of Facial Defects

Helin KAYA ÖZCAN¹, Erkin ÖZCAN², Furkan İŞBİLEN³, Gülümser EVLİOĞLU⁴

HKÖ: 0000-0003-4718-9210 EÖ: 0000-0002-1743-2403 Fİ: 0009-0008-8804-1697 GE: 0000-0003-4688-8204

¹ İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

² İstanbul Atlas Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

³ Ege Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı, İzmir-Türkiye

⁴ İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

Öz

Bu derlemede, çene-yüz protezlerinin üretiminde güncel tekniklerin uygulama aşamalarının araştırılmasına odaklanılmıştır. Bilgisayar destekli tasarım ve üretimin diş hekimliğinde uygulama alanları son yıllarda oldukça genişleme kaydetmiştir. Derleme, dijital ölçü alımı, sanal ortamda modelleme ve tasarım ile hızlı prototipleme üretim tekniklerinin bir özeti olarak düzenlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: çene-yüz protezi, dijital ölçü, 3 boyutlu yazıcı

Abstract

This study investigates the application stages of current techniques in the production of maxillofacial prostheses. The application areas of computer-aided design and production in dentistry have expanded considerably in recent years. The compilation is organized as a summary of rapid prototyping production techniques, digital impression-taking, and virtual modeling and design.

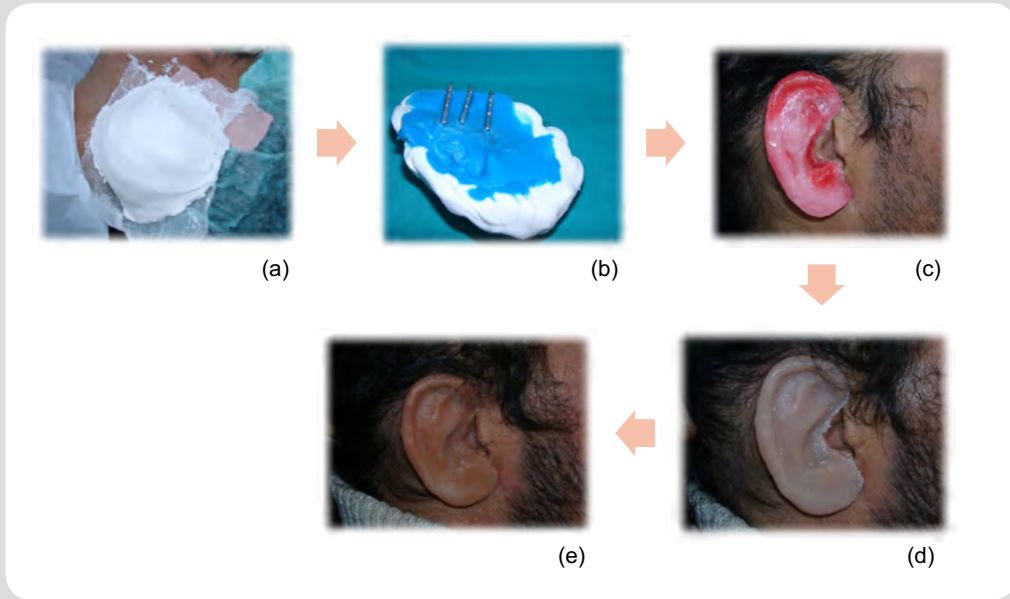
Keywords: maxillofacial prosthesis, digital impression, 3d printer

Giriş

Çene-yüz protezleri doğumsal anomaliler veya kanser cerrahisi, travma, enfeksiyöz hastalıklar gibi sonradan ortaya çıkan sebeplerle oluşan defektlerin kapatılmasında kullanılan protezlerdir. Yüz defektleri, gerekli fonksiyonların karşılanması, daha estetik bir görünüm sağlanması, yumuşak ve sert doku devamlılığının sağlanması ve hasta üzerinde olumsuz psikolojik etki yaratabilecek doku kaybını telafi etmek için cerrahi veya protetik olarak tedavi edilir (1). Geometrik gereksinimler ve etkilenen doku tiplerinin (kemik, kıkırdak, kas ve deri) çokluğu nedeniyle kraniyofasiyal defektlerin tedavisi zordur (2). Yüz protezleri göz protezleri, kulak protezleri, burun protezleri ve orta yüz defekt protezleri olarak 4 ana gruba ayrılır. Son birkaç on yılda, çoğunlukla yaşlı nüfustaki artış ve yüz dokularını içeren kanser sağkalım oranlarındaki iyileşme nedeniyle, yüz protezi gerektiren hasta sayısı artmıştır (3).

Çene-yüz protezlerinin üretiminde geleneksel yöntemde defekt bölgesinden silikon veya aljinatla ölçü alınır. Elde edilen alçı model üzerinde mum modelaj yapılır. Mum model muflaya alınır ve silikon protez elde edilir. Gerekirse diş boyamalarla nihai protez elde edilir.

Geleneksel yöntemlerle alınan ölçülerin uyguladığı basınç hastanın defekt bölgesindeki hassas yumuşak dokuları tahriş etmekte ve işlem hastayı oldukça rahatsız edebilmektedir. Ayrıca ölçü maddesinin sahip olduğu ağırlık ve hastanın pozisyonu sebebiyle dokuda meydana gelen distorsiyonlar yanlış kayıtların alınmasına sebep olabilmektedir. Mum modelaj zaman alan ve iyi el becerisi gerektiren bir tekniktir. Bu teknikle defekt bölgesine simetriğiyle birebir, hassas kenar uyumuna sahip protezlerin yapılması oldukça zordur ve tecrübe gerektirmektedir.



Şekil 1. Geleneksel iş akışı: (a) Defekt ölçüsünün alınması. (b) Alçı model eldesi. (c) Yapılan mum modelajın provası. (d) Silikon protezin provası. (e) Dış boyamalarla nihai protezin teslimi.

Yeni teknolojilerin ve tekniklerin benimsenmesi, bu protezlerin imalatını ve yapımını büyük ölçüde geliştirmiştir. Çene-yüz protezlerinin yapımında teknolojinin kullanılması, protezlerin imalatında yer alan karmaşık adımların kolaylaştırılmasına, protezlerin üretim sürelerinin kısaltılmasına, hasta konforunun artırılmasına yardımcı olmaktadır. Silikon protezlerin sınırlı bir kullanım ömrü olduğu için CAD/CAM kullanmanın bir diğer avantajı da bilgisayar ortamında tasarlanan protezlerin saklanabilmesidir. Bu teknoloji ile hekim, önceki tüm adımlar gerekli olmadığı için herkes için önemli bir zaman tasarrufu ile sınırsız yeni protezi aynı şekilde elde edebilir ve çoğaltabilir (4). Ancak en büyük sorun, epitez üretiminde kullanılan silikon 3D yazıcıların yaygın olarak bulunmaması ve hala pahalı olmasıdır(5). Ayrıca yazıcılarda kullanılan malzemelerin gelişimi hala devam etmektedir. Eggebeer ve ark., burun protezi için geleneksel ve dijital teknikleri karşılaştırırken, geleneksel yöntemle üretilen protezin silikonunun, dijital yöntemle üretilen protezin silikonuna göre aşınmaya ve yırtılmaya

karşı daha dirençli olduğunu bulmuşlardır (6).

Bilgisayar destekli tasarımda defekt bölgesi taranır ve sanal ortama aktarılır. Burada 3 boyutlu model elde edilir ve bilgisayar ortamında protez tasarımı yapılır. Daha sonra tasarım yapılan protezler 3 boyutlu yazıcılarda üretilir.

Tablo 1. Geleneksel, hibrit ve dijital iş akışlarının karşılaştırılması

| Geleneksel İş Akışı | Hibrit İş Akışı | Dijital İş Akışı |
|-------------------------|--|---|
| Defektin dijital ölçüsü | Defektin dijital ölçüsü | Defektin dijital ölçüsü |
| Alçı model eldesi | Sanal model eldesi | Sanal model eldesi |
| Mum Modelaj | Dijital mum model tasarımı | Protez tasarımı |
| Nihai Protez | Hızlı prototipleme ile model eldesi | Hızlı prototipleme ile nihai silikon protez üretimi |
| | Geleneksel yöntem ile nihai protez üretimi | |

Dijital Ölçü Yöntemleri

Defekt bölgesinin dijital kaydı alınırken konik ışınlı bilgisayarlı tomografiden (CBCT), manyetik rezonans (MR), fotogrametriden, lazer tarayıcılardan ve yapılandırılmış ışık tarayıcılardan faydalanılır.

1. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi: X-ışını kullanılarak vücudun incelenen bölgesinin kesitsel görüntüsünü oluşturmaya yönelik radyolojik teşhis yöntemidir. Ağız boşluğunun ve çevresindeki sert dokuların alınan görüntüleri ile tarama modeli elde edilebilir (7). Bu görüntüleme yönteminde hasta yüksek dozda radyasyona maruz kalmaktadır. Ayrıca hastanın istirahat halindeyken, gülerken ve görüntülerinin alınması, hastanın aldığı radyasyon miktarını ve maliyeti önemli ölçüde arttırmaktadır.

2. Manyetik Rezonans: Doku ve yapıların, manyetik alan ve radyo dalgalarıyla görüntülerinin alındığı yöntemdir. Hasta radyasyona maruz kalmaz. Ancak pahalı ve uzun zaman gerektirir.

3. Fotogrametri: En doğru ve net dijital ölçülerin alınmasını sağlayan yöntemlerden biridir (7). Stereofotogrametri (statik) ve monoskopik fotogrametri (taşınabilir) olmak üzere iki çeşidi vardır. Stereofotogrametride, nesnenin iki farklı düzlemde fotoğraflanmasıyla 3 boyutlu bir nesne oluşturulur. Mesafe, yüzey alanı ve hacmin hesaplanmasına izin verir (8). Tüm görüntüler aynı anda farklı kameralar tarafından çekilir ve kameralar farklı açı ve yüksekliklerde yerleştirilir. Bu kameralar aynı anda çekim yapan ve üç boyutlu yapılandırma yazılımına sahiptirler. Bir saniyeden daha kısa sürelerde çekimi ger-

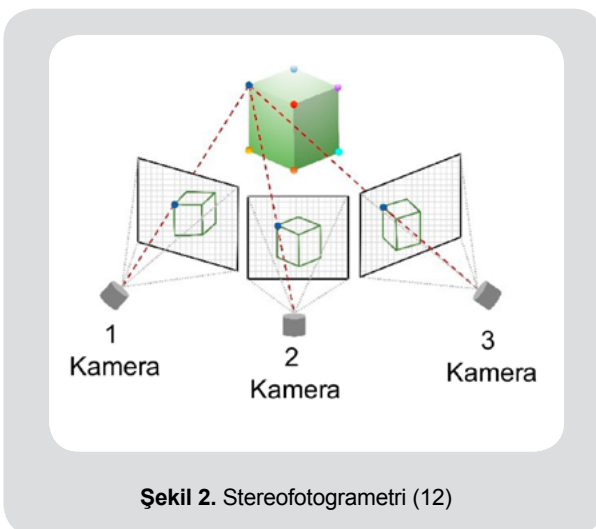
çekleştirirler. Ancak pahalıdırlar, özel alan gerektirirler ve kolayca demonte edilemezler. Ayrıca cihazın her hasta için ayarlanması için zaman almaktadır (7). Monoskopik fotogrametri tekniğinde ise farklı açılarda ve yüksekliklerde farklı görüntüler yakalayan tek bir kamera kullanılmaktadır (9, 10). Gibelli ve ark. taşınabilir sistemlerin sabit sistemlerden daha hızlı tekrarlanabilirliğe ve daha yavaş üç boyutlu işlemeye sahip olduğunu göstermiştir (11).

4. Lazer Tarayıcılar: Trigonometrik üçgenlemeye dayalı bir yöntemdir. 3 boyutlu görüntüleri yeniden oluşturmak için yansıyan bir lazer ışınının algılanması kullanılır (13, 14). Lazer noktası (veya çizgisi), sensör ve lazer yayıcı bir üçgen oluştururlar. Tarayıcı, aktif sensörler kullanır ve lazer kaynağından bilinen bir mesafede konumlandırılır; böylelikle lazer ışığının yansıma açısı hesaplanarak noktaların hassas ölçümleri yapılır. Tarayıcı ile nesne arasındaki mesafeyi bilen tarama donanımı, nesnenin yüzeyini haritalayabilir ve 3 boyutlu olarak kaydedebilir.

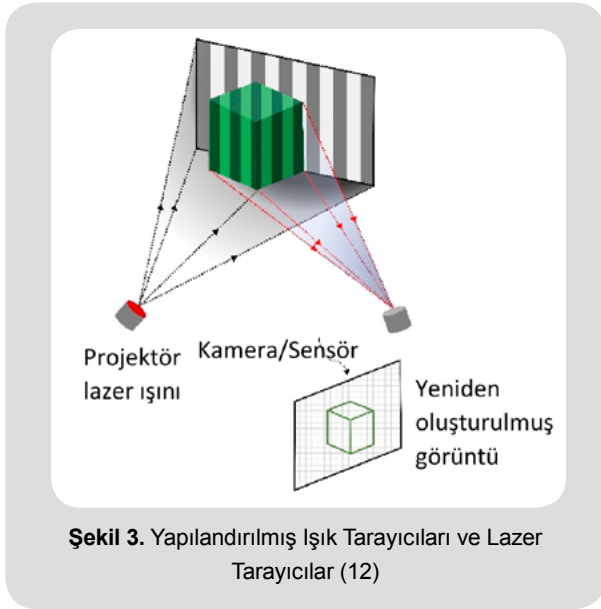
5. Yapılandırılmış Işık Tarayıcılar: Lazer tarayıcılarıdaki gibi trigonometrik üçgenleme kullanılır, ancak bu yöntemde taranacak yüze bir ışık deseni yansıtılır. Bu teknoloji aynı zamanda aktif sensörler kullanır. Bir veya daha fazla sensör (veya kamera), ışık düzeninin şeklini gözlemler ve görüş alanındaki her nokta arasındaki mesafeyi hesaplar. En yaygın ışıklı tarayıcılar mavi ışıktan veya beyaz ışıktan oluşur. Bununla birlikte, daha kısa bir dalga boyu yayan ve bu nedenle yansımaya daha az eğilimli olan mavi ışık daha doğru bir tarama sağladığından, beyaz ışıklı tarayıcılar aşamalı olarak kullanımdan kaldırılmaktadır (15). Yapılandırılmış ışık tarayıcılarının avantajları arasında hızı, doğruluğu ve tekrarlanabilirliği yer alır. Ancak bu tarama yöntemi, ek ortam ışığının taramayı bozabileceği aydınlatma koşullarına duyarlıdır (15). Reitemeier ve ark. CT çekmeden yapılandırılmış ışık tarayıcısı ile dijital ölçü alınmasının istemsiz hareket eden çocuklar veya hastalar için hareket artefaktına izin verdiğini belirtmişlerdir (16).

Lazer tarayıcılar yaklaşık 30 saniye ile en uzun tarama süresine sahiptirler. Statik stereofotogrametriden ise 0.03-0.09 s ile en hızlı tarama yapan cihazlardır. En pahalı cihazlar lazer tarayıcılar ve statik stereofotogrametridir(7).

Çene-yüz protezinin tasarımı, açık kaynaklı veya ticari olarak temin edilebilen çok çeşitli mevcut CAD programları ve yazılım takımları kullanılarak elde edilir. Tasarım aşaması öncesinde hastadan elde edilen görüntüleri bilgisayar ortamında modellemek için yazılımlardan faydalanılır. Defekt



Şekil 2. Stereofotogrametri (12)



Şekil 3. Yapılandırılmış Işık Tarayıcıları ve Lazer Tarayıcılar (12)

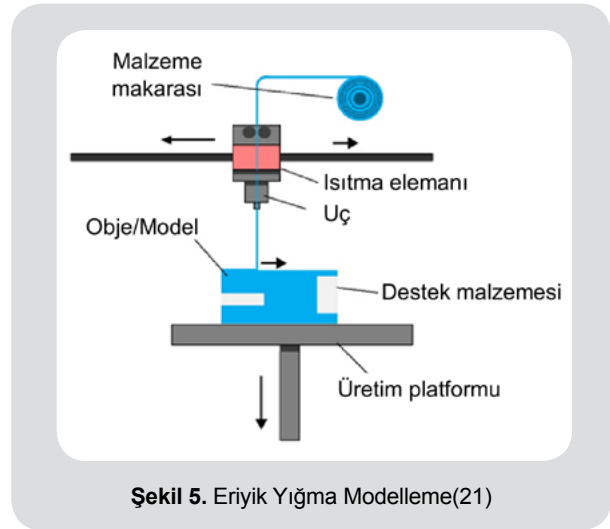
bölgesinde tasarlanacak protez için de ayrı yazılım programlarından faydalanılır (17).

Üretim Teknikleri

Birkaç 10 yıldır, 3 boyutlu yazıcıların gelişimi ile diş hekimliğinde kullanım alanları genişlemiştir. Eklemeli üretim tekniklerinden olan 3 boyutlu yazıcı ile farklı materyallerden değişken mekanik ve fiziksel özelliklerde 3 boyutlu ürünler ortaya çıkartılabilmektedir (18).

Bilgisayar destekli tasarım (CAD) yazılımlarında modelleme yapılır, 3 boyutlu yazıcı ile arasında iletişimi sağlayan 3 boyutlu dilimleme yazılımları ile yazıcı arasında veri aktarımı sağlanır. Yazıcının katman katman, modellemesi yapılan ürünü 3 boyutlu nesne haline getirmesi ile üretim süreci tamamlanmış olur (19).

1. Seçici Lazer Eritme (Selective Laser Melting-SLM): Eriyik yığıma modelleme, termoplastik filamanların bir yapı platformu üzerinde katman katman biriktirilme işlemidir. Polimer filaman, yarı katı bir duruma ısıtılır ve ısıtılmış platform üzerinde biriktirilir. Eritilmiş malzeme, uç ile katmanda bilgisayarla modellenmiş enine kesit yolunu takip eder. Katman tamamlandıktan sonra platform aşağı, uç ise yukarı hareket eder ve diğer katmanlarda da eritilmiş malzeme uçtan akarak tekrarlanan bu süreçlerle üretim tamamlanmış olur (20).

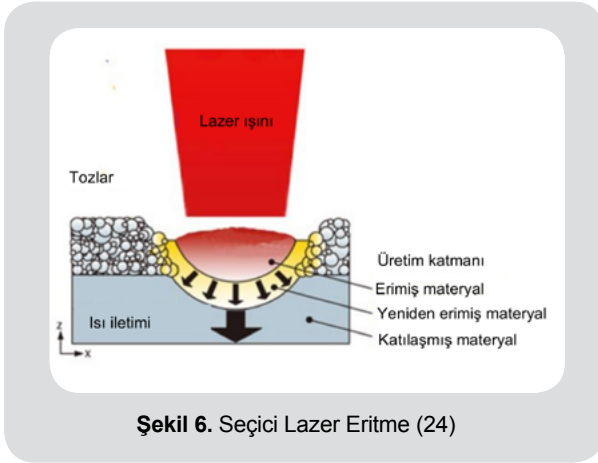


Şekil 5. Eriyik Yığıma Modelleme(21)

2. Seçici Lazer Sinterleme (Selective Laser Sintering-SLS): Seçici lazer eritme, metalik tozları eritmek ve kaynaştırmak için yüksek güç yoğunluklu lazer kullanmak üzere tasarlanmış bir üretim tekniğidir (22). Üretim prensibi, bir veya birkaç lazer ışınının neden olduğu termal enerji ile tamamen eriyen çok ince metalik toz katmanları ile uygulanan bir platform ile başlar. Tasarlanan modelin enine kesit alanı, her katmanda metalik tozların seçici olarak eritilmesi ve yeniden katılaştırılmasıyla oluşturulur. Platform daha sonra alçaltılır ve yeni bir toz tabakası biriktirilerek yeni katman oluşturulur (23).

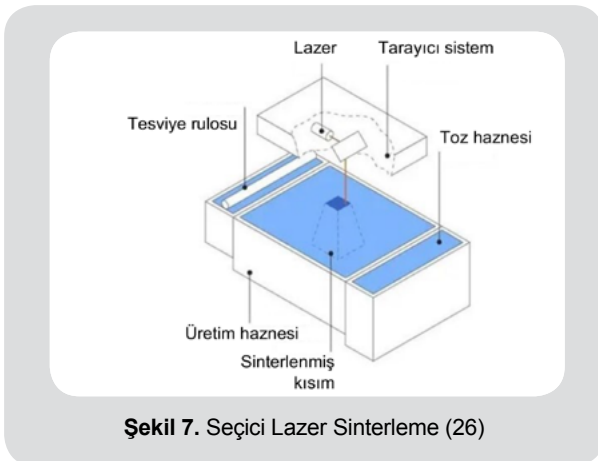


Şekil 4. 3 boyutlu yazıcıların üretiminde iş akışı



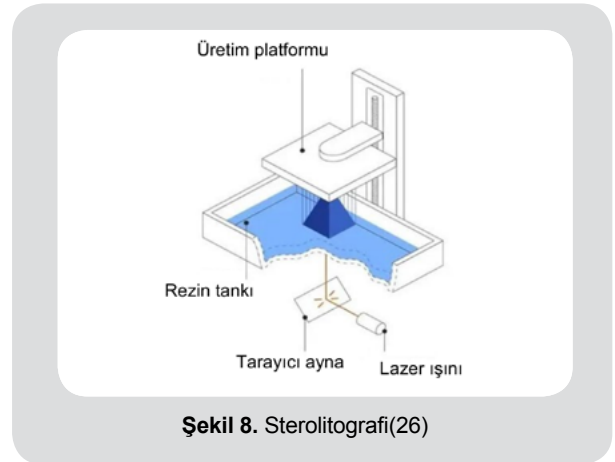
Şekil 6. Seçici Lazer Eritme (24)

3. Seçici Lazer Sinterleme (Selective Laser Sintering-SLS): Toz halindeki hammaddenin bir tabaka halinde işlem tablasına yayılarak, lazer ışınının yüzeye çarptığı noktalarda oluşan sıcaklıkla toz malzemenin eritilmesi mantığına dayanır. Lazer ışınının yarattığı sıcaklık nedeniyle eriyen toz taneleri temas halinde olduğu diğer toz taneleriyle doğal olarak birleşir ve her katmanda tekrarlanan bu işlem sonrasında parça üretimi tamamlanır(25). Tozlar katı hal sinterleme, kimyasal olarak indüklenen bağlama, sıvı faz sinterleme (kısmi erime) ve tam erime gibi farklı parçacık bağlama mekanizmalarıyla kaynaştırılabilir(20). Yazıcı sistemi, bir lazer besleme kaynağı, tarama sistemi, silindir, toz besleme platformu ve bir sinterleme platformundan oluşur. Genellikle tozlar, yüksek güçlü bir lazerin etkisi altında moleküler difüzyonla kaynaştırılır. İlk toz tabakası eritildikten sonra sinterleme platformu bir adım aşağı hareket eder ve bir sonraki toz tabakası kaynaştırılır. Sinterleme işlemi tamamlandıktan sonra sinterlenmemiş toz alınır ve parça platformdan çıkarılır(20).



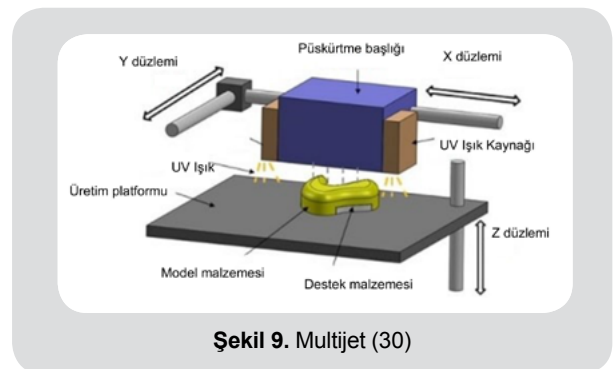
Şekil 7. Seçici Lazer Sinterleme (26)

4. Sterolitografi (Stereolithography-SLA): Oda sıcaklığında sıvı halde bulunan fotopolimer reçine tabakasının noktasal bir morötesi (ultraviyole) lazer ışını vasıtasıyla belirli bölgelerinin kürleştirilmesi prensibine dayanır ve katman katman tekrar edilir (25). Katman kalınlığı, ışık kaynağının enerjisi ve maruz kalma süresi ile kontrol edilir (20). Fotopolimerizasyon, önceden var olan makromoleküllerin foto-çapraz bağlanmasıyla sonuçlanan bir zincir polimerizasyon sürecini ilerletmek için ışık ışınlarını kullanan bir tekniği ifade eder (27).



Şekil 8. Sterolitografi(26)

5. Multijet (Material Jetting-Polyjet): Bir yazıcı başlığının ultraviyole (UV) ışık uygulamasından sonra sertleşen ışığa duyarlı sıvı malzeme (akrilik) damlacıkları dağıtarak katman katman bir model oluşturduğu sistemdir (28). Juneja ve ark. üretim tekniklerini kıyasladıkları bir çalışmada 3B üretilen modellerin boyutsal ölçümlerinde hata eğilimleri PolyJet<SLA<SLS<FDM şeklinde görülürken, bu modellerin 3B üretilmesi sırasında oluşan maliyet ise FDM<PolyJet<SLA<SLS şeklinde görülmüştür (29).



Şekil 9. Multijet (30)

6. DLP (Digital Light Processing): Stereolitografinin lazerin optik yolunda tarama ihtiyacını ortadan kaldırarak ve böylece tek bir pozda tam bir katman oluşturmaya izin veren bir dijital mikro ayna cihazı (DMD) dahil edilerek modifiye edilmiş halidir (31). Lazer tabanlı SLA yazıcılarla karşılaştırıldığında, DLP yazıcılar daha hızlı, daha verimli ve çok çeşitli dalga boylarında çalışmaya izin verir. Üretim için çok az miktarda reçine kullanma esnekliği sunmayan lazer tabanlı SLA yazıcıların aksine, DLP yazıcılar özelleştirilmiş reçine rezervuarlarına ve küçük hacimlerde foto reaktif polimerlere uyarlanabilir (32).

Sonuç ve Öneriler

Yüz defektlerinin rehabilite edilmesi, hastalarda kaybolan fonksiyon ve psikolojinin yeniden kazandırılması için önem arz etmektedir. Geleneksel iş akışında süreç uzamakta hem hasta hem de hekim için tekrar eden seanslar yorucu olmaktadır. Tam veya hibrit dijital iş akışı ile tekrar eden seansların azaltılması ve tekrar edilebilir üretimler ile kabul edilebilir epitezlerin üretimi hedeflenmektedir. Dijital iş akışının yaygınlaşması ile, insan kaynaklı hatalar ortadan kalkacak, defekt bölgelerine uyumu ve estetiği daha iyi olan protezler üretilecektir.

Received/Geliş Tarihi: 28.03.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 23.05.2023

Kaynaklar

- Diken Türksayar AA, Sağlam SA, Bulut AC. Retention systems used in maxillofacial prostheses: A review. *Niger J Clin Pract.* 2019;22(12):1629-34. doi: 10.4103/njcp.njcp_92_19. PubMed PMID: 31793467.
- Nyberg EL, Farris AL, Hung BP, Dias M, Garcia JR, Dorafshar AH, et al. 3D-Printing Technologies for Craniofacial Rehabilitation, Reconstruction, and Regeneration. *Annals of Biomedical Engineering.* 2017;45(1):45-57. doi: 10.1007/s10439-016-1668-5.
- Tetteh S, Bibb RJ, Martin SJ. Maxillofacial prostheses challenges in resource constrained regions. *Disabil Rehabil.* 2019;41(3):348-56. Epub 20171024. doi: 10.1080/09638288.2017.1390697. PubMed PMID: 29065718.
- Bachelet JT, Jouan R, Prade V, Francisco C, Jaby P, Gleizal A. Place of 3D printing in facial epithesis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2017;118(4):224-7. Epub 20170619. doi: 10.1016/j.jormas.2017.05.008. PubMed PMID: 28642185.
- Egelhoff K, Idzi P, Bargiel J, Wyszynska-Pawelec G, Zapala J, Gontarz M. Implementation of Cone Beam Computed Tomography, Digital Sculpting and Three-Dimensional Printing in Facial Epithesis—A Technical Note. *Applied Sciences.* 2022;12(23):11974. PubMed PMID: doi:10.3390/app122311974.
- Eggbeer D, Bibb R, Evans P, Ji L. Evaluation of direct and indirect additive manufacture of maxillofacial prostheses. *Proc Inst Mech Eng H.* 2012;226(9):718-28. doi: 10.1177/0954411912451826. PubMed PMID: 23025173.
- Antonacci D, Caponio VCA, Troiano G, Pompeo MG, Gianfreda F, Canullo L. Facial scanning technologies in the era of digital workflow: A systematic review and network meta-analysis. *J Prosthodont Res.* 2022. Epub 20220903. doi: 10.2186/jpr.JPR_D_22_00107. PubMed PMID: 36058870.
- Hong C, Choi K, Kachroo Y, Kwon T, Nguyen A, McComb R, et al. Evaluation of the 3dMDface system as a tool for soft tissue analysis. *Orthodontics & Craniofacial Research.* 2017;20(S1):119-24. doi: https://doi.org/10.1111/ocr.12178.
- Kim AJ, Gu D, Chandiramani R, Linjawi I, Deutsch ICK, Allareddy V, et al. Accuracy and reliability of digital craniofacial measurements using a small-format, handheld 3D camera. *Orthod Craniofac Res.* 2018. Epub 20180604. doi: 10.1111/ocr.12228. PubMed PMID: 29863289.
- Camison L, Bykowski M, Lee WW, Carlson JC, Roosenboom J, Goldstein JA, et al. Validation of the Vectra H1 portable three-dimensional photogrammetry system for facial imaging. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;47(3):403-10. Epub 20170914. doi: 10.1016/j.ijom.2017.08.008. PubMed PMID: 28919165; PubMed Central PMCID: PMC5803347.
- Gibelli D, Pucciarelli V, Cappella A, Dolci C, Sforza C. Are Portable Stereophotogrammetric Devices Reliable in Facial Imaging? A Validation Study of VECTRA H1 Device. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(8):1772-84. Epub 20180131. doi: 10.1016/j.joms.2018.01.021. PubMed PMID: 29458028.
- Mai HN, Lee DH. Effects of Artificial Extraoral Markers on Accuracy of Three-Dimensional Dentofacial Image Integration: Smartphone Face Scan versus Stereophotogrammetry. *J Pers Med.* 2022;12(3). Epub 20220318. doi: 10.3390/jpm12030490. PubMed PMID: 35330489; PubMed Central PMCID: PMC8951552.
- Joe PS, Ito Y, Shih AM, Oeststad RK, Lungu CT. Comparison of a Novel Surface Laser Scanning Anthropometric Technique to Traditional Methods for Facial Parameter Measurements. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene.* 2012;9(2):81-8. doi: 10.1080/15459624.2011.640557.
- Kovacs L, Zimmermann A, Brockmann G, Gühring M, Baurecht H, Papadopulos NA, et al. Three-dimensional recording of the human face with a 3D laser scanner. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2006;59(11):1193-202. Epub 20060309. doi: 10.1016/j.jbjs.2005.10.025. PubMed PMID: 17046629.
- Lee JD, Nguyen O, Lin Y-C, Luu D, Kim S, Amini A, et al. Facial Scanners in Dentistry: An Overview. *Prosthesis.* 2022;4(4):664-78. PubMed PMID: doi:10.3390/prosthesis4040053.
- Coward TJ, Watson RM, Wilkinson IC. Fabrication of a wax ear by rapid-process modeling using stereolithography. *Int J Prosthodont.* 1999;12(1):20-7. PubMed PMID: 10196824.



17. Cristache CM, Tudor I, Moraru L, Cristache G, Lanza A, Burlibasa M. Digital Workflow in Maxillofacial Prosthodontics—An Update on Defect Data Acquisition, Editing and Design Using Open-Source and Commercial Available Software. *Applied Sciences*. 2021;11(3):973. PubMed PMID: doi:10.3390/app11030973.
18. Bangeas P, Drevelegas K, Agorastou C, Tzounis L, Chorti A, Paramythiotis D, et al. Three-dimensional printing as an educational tool in colorectal surgery. *FBE*. 2019;11(1):29-37. doi: 10.2741/e844.
19. Shahrubudin N, Lee TC, Ramlan R. An Overview on 3D Printing Technology: Technological, Materials, and Applications. *Procedia Manufacturing*. 2019;35:1286-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.promfg.2019.06.089>.
20. Kafle A, Luis E, Silwal R, Pan HM, Shrestha PL, Bastola AK. 3D/4D Printing of Polymers: Fused Deposition Modelling (FDM), Selective Laser Sintering (SLS), and Stereolithography (SLA). *Polymers (Basel)*. 2021;13(18). Epub 20210915. doi: 10.3390/polym13183101. PubMed PMID: 34578002; PubMed Central PMCID: PMC8470301.
21. <https://www.lboro.ac.uk/research/amrg/about/the7categoriesofadditivemanufacturing/materialextrusion/>.
22. Yap CY, Chua CK, Dong ZL, Liu ZH, Zhang DQ, Loh LE, et al. Review of selective laser melting: Materials and applications. *Applied Physics Reviews*. 2015;2(4):041101. doi: 10.1063/1.4935926.
23. Song X, Zhai W, Huang R, Fu J, Fu MW, Li F. Metal-based 3D-printed micro parts & structures. 2022.
24. SLM – SELECTIVE LASER MELTING. <https://www.materflow.com/en/slm-selective-laser-melting-2/>.
25. Sun J, Zhang FQ. The application of rapid prototyping in prosthodontics. *J Prosthodont*. 2012;21(8):641-4. Epub 20120723. doi: 10.1111/j.1532-849X.2012.00888.x. PubMed PMID: 22823471.
26. www.liqcreate.com.
27. Bagheri A, Jin J. Photopolymerization in 3D Printing. *ACS Applied Polymer Materials*. 2019;1(4):593-611. doi: 10.1021/acsapm.8b00165.
28. Msallem B, Sharma N, Cao S, Halbeisen FS, Zeilhofer HF, Thieringer FM. Evaluation of the Dimensional Accuracy of 3D-Printed Anatomical Mandibular Models Using FFF, SLA, SLS, MJ, and BJ Printing Technology. *J Clin Med*. 2020;9(3). Epub 20200317. doi: 10.3390/jcm9030817. PubMed PMID: 32192099; PubMed Central PMCID: PMC7141211.
29. Juneja M, Chawla J, Dhingra G, Bansal I, Sharma S, Goyal P, et al. Analysis of additive manufacturing techniques used for maxillofacial corrective surgeries. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part C: Journal of Mechanical Engineering Science*. 2022;236(14):7864-75. doi: 10.1177/09544062221081992.
30. Udroui R, Braga I. Polyjet technology applications for rapid tooling. *MATEC Web of Conferences*. 2017;112:03011. doi: 10.1051/mateconf/201711203011.
31. Lu Y, Mapili G, Suhali G, Chen S, Roy K. A digital micro-mirror device-based system for the microfabrication of complex, spatially patterned tissue engineering scaffolds. *J Biomed Mater Res A*. 2006;77(2):396-405. doi: 10.1002/jbm.a.30601. PubMed PMID: 16444679.
32. Kadry H, Wadnap S, Xu C, Ahsan F. Digital light processing (DLP) 3D-printing technology and photoreactive polymers in fabrication of modified-release tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;135:60-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.05.008>.



The Mathematical Outcome of The IVF, Including Early Cleavage

IVF Sonuçlarının, Erken Klivaj'ı da İçeren Matematiksel Sonuçları

Simge OR¹, Pelin ÖÇAL², Nurten DAYIOGLU³ and Tülay İREZ³

SO: [0000-0002-4607-7199](https://orcid.org/0000-0002-4607-7199) PÖ: [0000-0002-7531-5942](https://orcid.org/0000-0002-7531-5942) ND: [0000-0002-4598-4678](https://orcid.org/0000-0002-4598-4678) TI: [0000-0001-8272-4931](https://orcid.org/0000-0001-8272-4931)

¹Yıldız Technical University, Department of statistics, Istanbul, Türkiye

² Istanbul University, Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Gynecology & Obstetrics, Istanbul, Türkiye

³ Istanbul Yeni Yüzyıl University Medical Faculty Istanbul, Türkiye

Abstract

Aim: In this manuscript, the examination of independent factors for the success of IVF (In Vitro Fertilization) was aimed to be conducted.

Material and Methods: Hormones, including Anti-Mullerian Hormone (AMH), Follicle Stimulating Hormone (FSH), the growth stages of the oocyte that turns into an embryo (total fertilized oocyte, early cleavage, etc.), the medical adjustments were included. Our dependent factor, the success of fertilization, was categorized into two groups; in other words, binary logistic regression for pregnancy success was examined.

Results: For the statistical significance of our study, Omnibus Tests of Model Coefficients (p-value=0,008) and Hosmer and Lemeshow tests (p-value=0,462) were conducted. Our model was successful through statistical meaningfulness. With a Chi-Square test with a p-value of close to zero, women's age groups were proven different for groups below and over the age of 35 for In Vitro Fertilization (IVF)

Discussion and conclusion: Study shows Early Segmentation increases the chances of pregnancy; In contrast, the woman's age and FSH reduce the likelihood of pregnancy.

Keywords: IVF, FSH, early cleavage, binary logistic regression, odds values.

Öz

Amaç: Bu çalışmada IVF (In Vitro Fertilizasyon) başarısı için bağımsız faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Anti-Mullerian Hormon (AMH), Folikül Uyarıcı Hormon (FSH) gibi hormonlar, embriyoya dönüşen oositin büyüme aşamaları (total döllenmiş oosit, erken bölünme vb.), tıbbi ayarlamalar dahil edildi. Bağımlı faktörümüz olan döllenme başarısı ve gebelik iki gruba ayrıldı; diğer bir deyişle gebelik başarısı için ikili lojistik regresyon incelendi.

Bulgular: Çalışmamızın istatistiksel anlamlılığı için Model Katsayılarının Omnibus Testleri (p-değeri=0,008) ve Hosmer ve Lemeshow testleri (p-değeri=0,462) yapıldı. Modelimiz istatistiksel anlamlılık yoluyla başarılı oldu. P değeri sıfıra yakın Ki-Kare testi ile Tüp Bebek (Tüp Bebek) için 35 yaş altı ve üstü kadınların yaş gruplarına göre farklı olduğu kanıtlandı.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamız sonuçlarına göre, erken segmentasyon gebelik şansını artırmakta; buna karşılık kadının yaşı ve bazal serum FSH düzeyi gebelik olasılığını azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: IVF, FSH, erken bölünme, ikili lojistik regresyon, olasılık değerleri.

INTRODUCTION

The importance of the age of the recipients and the FSH levels has been widely known during the years of the IVF process (1). In order to reduce multiple birth rates without reducing overall birth rates, it has been shown that human embryos that complete the first mitotic division within 25-27 hours after fertilization in the process of selecting the most suitable embryos for transfer yield higher pregnancy and implantation rates (2). The method of transferring blastocysts has also brought to attention the critical role of the 2-blastomere stage in the early hours of the process. Our research has studied this

fact with the predictor "Early Cleavage". In 2023, Van Mar-ion et al. (2023) wanted to develop a TLM prediction model that could predict pregnancy chances, including early cleavage data, after both single and double embryo transfer (SET and DET) (3). The researchers' work demonstrated that the application of the EU statistical model is a novel approach to develop a TLM prediction model. The researchers suggested in this study that it could aid in embryo selection and decision making for SET or DET, with further development and validation in clinical practice (3).

R.A. Fisher's revolutionary studies in 1908 and 1915 intro-





duced the idea of Degrees of Freedom and the distribution of correlation coefficients (4). In assessing the Distribution of Degrees of Freedom and Correlation Coefficients, Guyatt and colleagues examined known problems and combinations of observations to generalize least squares theory; the number of observations and the unknown factors included serve as divisors (5,6). These articles were used to estimate the Standard Errors of the datasets in our study (1).

Evaluations on IVF, Dodson et al. it is one of the first studies conducted in 1957 (6). Both of these research areas are explored in the same article: Duran et al. In 1998 he published an article on both, including IVF and logistic regression (7).

Cai et al. investigated a possible positive correlation between GDM (gestational diabetes) and IVF risk factors of Body Mass Index (BMI)(8).

In our study, we investigated the hormones that are effective in the IVF process, including antimullerian hormone (AMH) and follicle stimulating hormone (FSH). Lekamge et al. explains the difference between low and high AMH levels below 8 pmol/l (9). Thus, they found a positive correlation between the two predictors.

And oocytes-specific factors include antral follicle count (AFC), early division (EC), and embryo development stage. The early cleavage effect of the oocyte has an important place in our study; The results reported by Bos-Mikich et al. are as we have found, as previously reported in various studies; indicates that early division of oocytes increases pregnancy rates (10). In our study, we aimed to develop a mathematical model using these parameters.

MATERIAL and METHOD

The data in this study consists of 458 patients followed up except for Tese/microtese cases who received ART treatment in Istanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty Hospital IVF Laboratory between October 2010 and December 2012. In addition to the development data of the embryos of these cases, basal FSH, LH, E2, PRL values, AMH and TSH values on the 3rd day of menstruation, E2 and LH values on the day of HCG injection, oocyte count, 2PN number, sperm parameters of the spouses and pregnancy rates were analyzed. Azoospermic cases diagnosed with male infertility were excluded from the study.

Ovarian Stimulation

For ovarian stimulation, from the second day of menstruation, 150-225 IU of follicle-stimulating hormone (rFSH; Gonal-F®; Merck Serono, Turkey) was applied according to the age and weight of the woman. When the primary follicle reached a 12-13 mm diameter, 0.25 mg daily of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist (Cetrotide®; Merck Serono, Turkey) was started. Follicle maturation was achieved with 250 µg of recombinant human chorionic gonadotropin (r-hCG; Ovitrelle®; Merck Serono, Switzerland) when two or more follicles reached 18 mm in diameter. OPU was performed 36 hours after injection. To support the luteal phase after ET, 100 mg of progesterone (Progynex™; Farmako-Koçak, Turkey) was administered intramuscularly for 12 days. Intravaginal progesterone gel was applied 12 days after implantation (Crinone® 8%; Merck Serono, Switzerland). Serum β-hCG was measured 14 and 16 days after the OPU procedure, and early pregnancy was monitored by

Table 1: Means and standard deviations in the study group.

| | n | Mean | Std. Deviation | Minimum | Maximum |
|----------------------------|-----|------|----------------|---------|---------|
| AMH | 314 | 3,42 | 2,78 | 0,01 | 16,70 |
| FSH | 410 | 6,72 | 3,26 | 0,10 | 28,30 |
| Total oocyte | 424 | 8,46 | 5,25 | 1,00 | 34,00 |
| Polar body (normal) | 415 | 5,71 | 4,05 | 0,00 | 23,00 |
| ZP (normal) | 415 | 6,23 | 4,26 | 0,00 | 30,00 |
| Oocyte dimation (normal) | 415 | 6,15 | 4,03 | 0,00 | 23,00 |
| Total fertilization oocyte | 410 | 3,93 | 3,02 | 0,00 | 20,00 |
| Blastomere (2nd day-2) | 256 | 2,07 | 1,40 | 0,00 | 9,00 |



Table 2: Age and early cleavage frequencies

| | | Frequency | Percent |
|------------------------|-----------------------|--------------------|---------|
| Age | <=35 | 362 | 82,3 |
| | >35 | 78 | 17,7 |
| | Mean ± Std. Deviation | 31,81 ± 4,91 (440) | |
| Early cleavage (n=385) | No | 304 | 79,0 |
| | Yes | 81 | 21,0 |

transvaginal ultrasound at the seventh week. Clinical pregnancy was defined by fetal heartbeat seen on transvaginal ultrasound. Progesterone treatment was continued until the tenth week of pregnancy.

With Binary Logistic Regression, the patients' state of pregnancy were divided into two groups; pregnant is shown by 1 and non-pregnant by 0.

Basal hormone values (AMH, LH, FSH, HCG included) and fertilized oocyte through the stages of blastomere (varying from 2-cell-blastomere to 8 cells) to the transferred embryo (from the first hours to the 4th day) were examined. Embryos' development includes the early stages; oocytes' condition through the stages of fertilization, including the GV (Germinal Vesicle), Metaphases 1 and 2 and degenerated oocytes also take place in the study.

Later forms Transferred Embryo are examined as; Morula, Compact morula and Blastokist and finally pregnancy.

Moreover, The main components of the fertilized oocyte

have an important place in the outcome. From this aspect we see the the quality of these components; oocyte granulation, refractery body(RB), cytoplasm thickness , polar body (PB) fragmentation and sizes, zona pellucida (ZP) thickness and the size of oocytes' are also used to form a mathematical formula using Binary Logistic Regression.

Finally our dependent Pregnancy was turned into a formula starting from the oocyte.

Statistical Analysis

The results are obtained using SPSS's PASW Statistics Version 18. The effect of Age, AMH, FSH, Total oocyte, Polar body (normal), ZP (normal), Oocyte dimation (normal), Total fertilized oocyte, Blastomere (2nd day-2) and early cleavage variables on conception status Logistic Regression (stepwise) were analyzed by analysis. Logistic Regression Analysis was applied because the conception status is a binary variable. The analysis modeled age, early cleavage and

Table 3: Omnibus Tests of Model Coefficients

| | | Chi-square | df | Sig. |
|--------|-------|------------|----|-------|
| Step 1 | Step | 24,007 | 10 | 0,008 |
| | Block | 24,007 | 10 | 0,008 |
| | Model | 24,007 | 10 | 0,008 |

H₀: The model is not significantly effective for the combined effect of factors on the outcome variable.

H₁: The model is significantly effective for the combined effect of factors on the outcome variable.

Table 4: Hosmer and Lemeshow Test

| Step | Chi-square | df | Sig. |
|------|------------|----|-------|
| 1 | 7,714 | 8 | 0,462 |

FSH variables in step 3; left other variables out of the model.

The Logit Conversion

As neither the extremes do not follow a linear trend nor the errors are normally distributed in constant across the entire range of data, applying the logit conversion to the dependent variable by using logistic regression solves these problems that exist in linear regression. The simple formulation of logit conversion for this method (logistic regression) is as follows:

$$\text{logit}(Y) = \text{natural log}(\text{odds}) = \ln \frac{\pi}{1-\pi} = \alpha + \beta X$$

$$\pi = \text{Probability}(Y = \text{outcome of interest})$$

$$X = x, \text{ a specific value of } X = \frac{e^{(\alpha + \beta X)}}{1 + e^{(\alpha + \beta X)}}$$

where π is the probability of the outcome of interest or “event,” such as FSH value, α is the Y intercept, β is the regression coefficient, and $e = 2.71828$ is the base of the system of natural logarithms (11,12).

RESULTS

Table 1 demographic values of the study group shows. Table 2 includes age and early cleavage frequencies.

The probability or Odds of the combination of the independent variables were checked for statistical effectiveness by the Omnibus Test of Models’ Coefficients (p-value=0,008) and the Hosmer and Lemeshow Test (p-value=0,462). The results of both tests show our model is statistically effective (Table 3 and Table 4).

Because we have come to the block with the predictor variables in one step from the beginning in our stepwise model, we reach three same values; including the Block 1 model with the p-value of 0,008. So we reject the null hypothesis for 0,05 significance level.

The Hosmer and Lemeshow Test is the commonly used measure of goodness-of-fit and therefore is a chi-square based test. Our model, with the p-value=0,462. Finally, we can state that the result of this test shows good fit.

AMH, Total oocyte, Polar body (normal), ZP (normal), Oocyte dimension (normal), and Total fertilized oocyte averages for the young group are high and the FSH average is low. It is statistically significant (p<0.01)(Figure 1).

Total oocyte, Polar body (normal), BP (normal), Oocyte size (normal), Total fertilized oocyte averages are high in early cleavage embryos. It is statistically significant (p<0.01) (Figure 2).

AMH, Total oocyte, Polar body (normal), ZP (normal), Oocyte diameter (normal), Total fertilized oocyte averages of the pregnant group were high, and the FSH average was low. It is statistically significant (p<0.01)(Figure 3).

Those younger than 36 are 6.14 times more likely to become pregnant than older women. Early cleavage status is 3.02 times more likely to conceive; A decrease in FSH value by one unit increases this probability by 1.24 times (Table 5). Table 6 shows the evaluation of the age factor with the chi square test.

Table 7 shows the variables that determine the probability of pregnancy (negative/positive).

The predictor variables FSH (Follicule Stimulating Hormone) and Women age effect the outcome (pregnancy) negatively with the small p-values (p=0,027 and p=0,032 respectively.) and negative B values.

Whereas, EC (early cleavage) changes the same way with pregnancy with the p-value of 0,28.

Table 5: Variables affecting the conception process (Logistic Regression)

| | B | S.E. | Wald | df | Sig. | Odds Ratio (OR) | 95% CI. for OR | |
|---------------------------|-------|-------|-------|----|-------|-----------------|----------------|--------|
| | | | | | | | Lower | Upper |
| Age <=35 - >35) | 1,816 | 0,771 | 5,546 | 1 | 0,019 | 6,149 | 1,356 | 27,879 |
| Early cleavage (No - Yes) | 1,107 | 0,484 | 5,227 | 1 | 0,022 | 3,024 | 1,171 | 7,808 |
| FSH | 0,216 | 0,107 | 4,082 | 1 | 0,043 | 1,241 | 1,006 | 1,530 |

Table 6: Chi-Square Test, Age factor in IVF.

| | Value | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|---------------------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square | 14,295 ^a | 1 | 0,000 | | |
| Continuity Correction ^b | 13,34 | 1 | 0,000 | | |
| Likelihood Ratio | 16,116 | 1 | 0,000 | | |
| Fisher's Exact Test | | | | 0,000 | 0,000 |
| Linear-by-Linear Association | 14,264 | 1 | 0,000 | | |
| N of Valid Cases | 458 | | | | |

a : 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 26,72.

b: Computed only for a 2x2 table.

H_0 : Women at and below the age of 35 do not show a statistically effective difference with the women over the age of 35.
 H_1 : Women at and below the age of 35 show a statistically effective difference with the women over the age of 35.
 As the p-value is below 0,05; the null hypothesis (H_0) is rejected. There is a significant difference between women with ages at and below age of 35 and over the age of 35 by the means of pregnancy with IVF.

DISCUSSION

According to the present studies, one of the reasons that higher FSH levels occur is younger age. Interestingly, sufficient FSH values that take place lead to younger women having increased quality oocytes and implanting after fertilization. Therefore, the age of women in the medical treatment of IVF and embryo parameters are two of the few critical reasons for IVF success (13).

In women, the Luteinizing hormone rises after the basal follicle number occurs. In the ovulation circle, rising serum FSH

during the early menstrual phase leads to this result (14). Age also plays an essential role in this circle; FSH rises several years before LH and more than a decade before menopause (15).

Another study evaluated IVF stimulation parameters and found more than 30 predictors of live births (16). Among these predictors, the rate of blastocyst development, the total amount of gonadotropins administered, and the number of eight-cell embryos were most correlated with live births. As expected, the diminished ovarian reserve was negatively associated with live births.

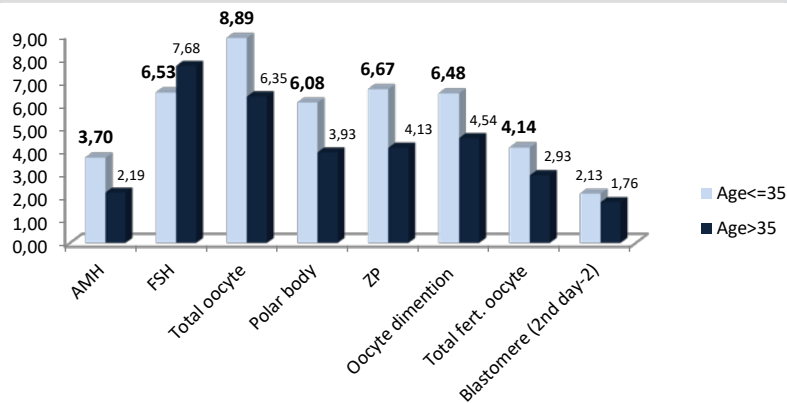


Figure 1: Averages and comparison according to age groups (Independent samples t Test). (Bold means are values that are statistically different.)

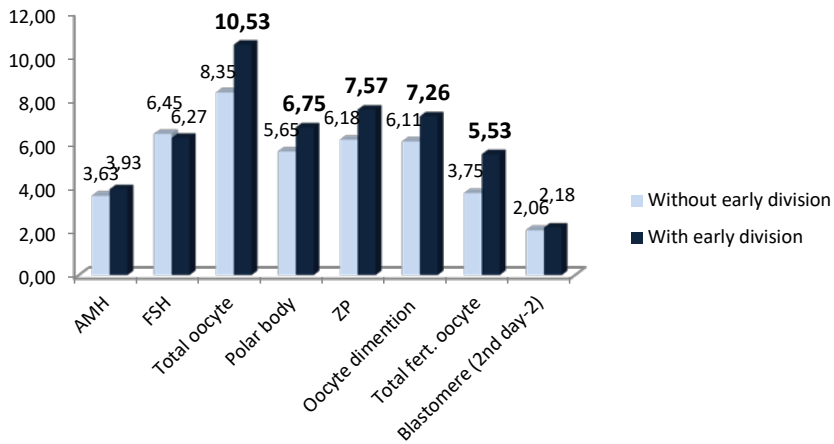


Figure 2: Means and comparison according to patient groups with or without early division (Independent samples t-Test). (Bold means are values that are statistically different.)

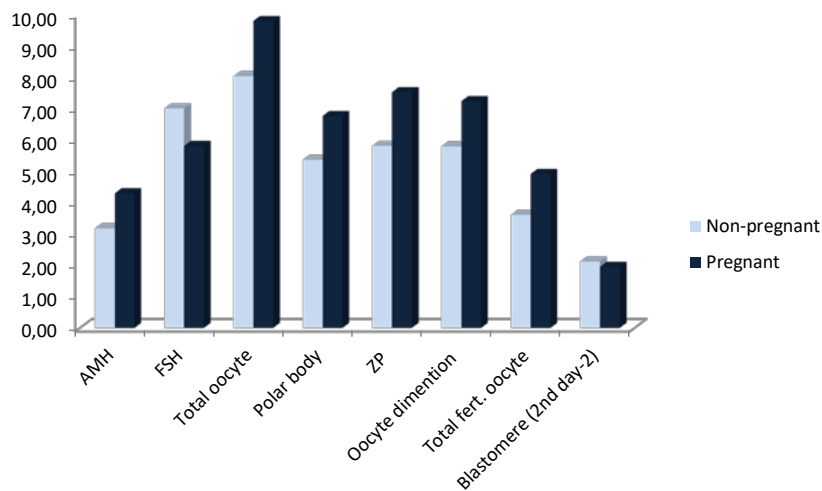


Figure 3: Means and comparison according to pregnant and non-pregnant patient groups (Independent samples t Test). (Bold means are values that are statistically different.)

Table 7: Predictors' ratios with pregnancy

| Inverse ratio | Right ratio |
|------------------------|-------------------------|
| Women age | AMH |
| FSH | Polarbody normal |
| Total oocyte | Total fertilized oocyte |
| ZP normal | Early cleavage |
| Oocyte dimation normal | |
| 2nd day 2 blastomere | |

Our study also proves that early cleavage indicates a higher chance of pregnancy and is a strong indicator of embryo competence. Therefore, two blastomeres on the 25th to 27th hour should be considered a sign of a successful IVF process,; whereas only two blastomeres on the second-day point to a lower possibility of pregnancy, as we see the result in our study. This fact can also be seen in the studies of Fenwick et al. (17).

The recent studies vary from the importance of fibroids to the application on women with blastocyst transfer with randomized trials (18,19,20).

In this study, we included the factors predicting IVF success; for example, ovarian reserve and FSH levels may be low in



older women (21,22). This can vary depending on the two factors we're talking about here. False hopes for pregnancy are a critical process from start to finish.

The determinants that may affect women with high FSH levels for a live birth should be thoroughly studied; Counseling is an option that can help. Counseling should include additional information about the IVF process and important determining variables. In addition, donor-oocyte or adoption options or need should be considered.

Received/Geliş Tarihi: 07.04.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 07.07.2023

REFERENCES

- Zhang J, Wang C, Zhang H, Zhou Y. Sequential cleavage and blastocyst embryo transfer and IVF outcomes: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 Sep 14;19(1):142. doi: 10.1186/s12958-021-00824-y. PMID: 34521412; PMCID: PMC8439041.
- Lundin K, Bergh C, & Hardarson T. Early embryo cleavage is a strong indicator of embryo quality in human IVF. *Hum Reprod*. 2001 Dec; 16(12):2652-7. doi: 10.1093/humrep/16.12.2652. PMID: 11726590.
- Van Marion ES, Baart EB, Santos M, van Duijn L, van Santbrink EJP, Steegers-Theunissen RPM, Laven JSE, & Eijkemans MJC. Using the embryo-uterus statistical model to predict pregnancy chances by using cleavage stage morphokinetics and female age: two centre-specific prediction models and mutual validation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023 Mar 27; 21(1):31. doi: 10.1186/s12958-023-01076-8. PMID: 36973721; PMCID: PMC10041771.
- FISHER, R. A. "STUDENT".1939, *Annals of Eugenics*, 9: 1-9. doi:10.1111/j.1469-1809.1939.tb02192.x
- Guyatt G, Jaeschke R, Heddle N, et al. Basic statistics for clinicians: 1. hypothesis testing. *CMAJ*. 1995;152(1):27-32.
- Dodson W. C., Whitesides D. B., Hughes C. L., Easley H. A., Haney A. F. Superovulation with intrauterine insemination in the treatment of infertility: a possible alternative to gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 1987; 48(3):441-445.
- Duran, E. H., Gürgan, T., Günalp, S., Enginsu, M. E., Yarali, H., & Ayhan, A. A logistic regression model including DNA status and morphology of spermatozoa for prediction of fertilization in vitro. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1998; 13(5): 1235-1239.
- Cai S, Natarajan P, Chan JKY, Wong PC, Tan KH, Godfrey KM, Gluckman PD, Shek LPC, Yap F, Kramer MS, Chan SY, Chong YS. Maternal hyperglycemia in singleton pregnancies conceived by IVF may be modified by first-trimester BMI. *Hum Reprod*. 2017 Sep 1;32(9):1941-1947. doi: 10.1093/humrep/dex243. PMID: 28854717; PMCID: PMC5638004.
- Lekamge D. N., Barry M., Kolo M., Lane M., Gilchrist R. B., Tremellen K. P. Anti-Müllerian hormone as a predictor of IVF outcome. *Reproductive Biomedicine Online*; 2007; 14(5): 602-610.
- Bos-Mikich A., Mattos A. L. G., Ferrari A. N. Early cleavage of human embryos: an effective method for predicting successful IVF/ICSI outcome. *Human Reproduction*. 2001; 16(12): 2658-2661.
- Nagakawa S., Schielzeth H. Repeatability for Gaussian and non-Gaussian data: a practical guide for biologists. *Biological Reviews*, 2010; 85(4): 935-956.
- Peng, C. Y. J., Lee, K. L., & Ingersoll, G. M. (2002). An introduction to logistic regression analysis and reporting. *The journal of educational research*. 2002; 96(1): 3-14.
- Palomba, S., Daolio, J., & La Sala, G. B. Oocyte competence in women with polycystic ovary syndrome. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2016; 28(3): 186 - 198
- Levin, D., Jun S. H., Dahan, M. H. Predicting pregnancy in women undergoing in-vitro fertilization with basal serum follicle stimulating hormone levels between 10.0 and 11.9 IU/L. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 2015; 16(1): 5-10
- Klein N. A., Illingworth P. J., Groome N. P., McNeilly A. S., Battaglia D. E., Soules, M. R. Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1996; 81(7): 2742-2745.
- Ebbiary N. A., Lenton, E.A., Cooke I. D. Hypothalamic-pituitary ageing: progressive increase in FSH and LH concentrations throughout the reproductive life in regularly menstruating women. *Clinical endocrinology*; 1994; 41(2): 199-206.
- Scott R. T., Toner, J. P., Muasher S. J., Oehninger S., Robinson S., & Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertility and sterility*, 1989; 51(4): 651-654.
- Yao L., Zhang W., Li, H., & Lin W. The role of serum AMH and FF AMH in predicting pregnancy outcome in the fresh cycle of IVF/ICSI: a meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015; 8(2): 1755-1767.
- Gardner D. K., Surrey E., Minjarez D., Leitz, A., Stevens J., Schoolcraft W. B. Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial. *Fertility and sterility*. 2004; 81(3):551-555.
- Fenwick J, Platteau P, Murdoch A. P, Herbert M. Time from insemination to first cleavage predicts developmental competence of human preimplantation embryos in vitro. *Human Reproduction*, 2002; 17(2):407-412..
- Gardner D. K., Schoolcraft W. B., Wagley L., Schlenker T., Stevens J., & Hesla, J. A prospective randomized trial of blastocyst culture and transfer in in-vitro fertilization. *Human reproduction (Oxford, England)*, 1998; 13(12): 3434-3440.
- Lee M.J., Lee R. K.K., Lin M.H., Hwu Y.M. Cleavage speed and implantation potential of early-cleavage embryos in IVF or ICSI cycles". *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2012; 29(8): 745-750.



Effect of COVID-19 Pandemic on Anxiety and Treatment Adherence in Orthodontic and Dental Patients

COVID-19 Pandemisinin Ortodonti ve Genel Diş Hekimliği Hastalarındaki Kaygı ve Tedavi Devamlılığına Etkisi

Sawsan Abed ELHALIK, Göksu TRAKYALI

SAE: [0000-0003-2623-369X](https://doi.org/10.46629/JMS.2023.126) GT: [0000-0001-7261-5504](https://doi.org/10.46629/JMS.2023.126)

Istanbul Yeni Yuzyil University, Department of Orthodontics, School of Dentistry, Istanbul, Turkey

Abstract

Aim: The COVID-19 pandemic affected not only the working dental staff but also dental and orthodontic patients in many ways like psychological distress and not attending scheduled appointments due to anxiety. Reduced adherence to orthodontic appointments is known to be one of the main causes of failed treatment. This study aimed to evaluate the differences in the psychological wellbeing of general dental patients and orthodontic-patients during the COVID-19-pandemic regarding their treatment progress.

Material and Methods: This cross-sectional study involved 200 patients. The sample was divided into two groups of 100 as general dental and orthodontic patients respectively. Two forms of a previously prepared questionnaire containing the Kessler Psychological Distress Scale (K10) were given to the patients.

Results: Seventy-six percent of the total sample felt anxious about isolation during COVID-19 pandemic. Anxiety and depression levels in general dental patients were statistically significantly higher than orthodontic patients. Besides, 40% of orthodontic patients feared that their treatment duration will elongate and 35% were agreed that teeth movement is affected negatively during the quarantine.

Conclusion: The quarantine showed to have an impact on the appointment adherence and patients' anxiety regarding their treatment. Patients fear getting infected or infecting their relatives by their routine dental appointments. Orthodontic patients were more concerned than general dental patients about the possible negative effect of the pandemic on their treatment. As orthodontic treatment is a long-term treatment with routine appointments, to reduce anxiety levels of these patients, routine tele-orthodontic appointments could be a solution for non-emergent cases.

Keywords: COVID-19, orthodontics, surveys, psychological distress

Öz

Amaç: COVID-19 pandemisi sadece çalışan diş hekimlerini değil, hastaları da psikolojik kaygı nedeniyle randevularına gide-meme yönünde etkilemiştir. Ortodontik randevulara devamlılı-ğın aksaması, başarısız tedavilerin ana nedenlerinden biri olarak bilinmektedir. Bu çalışma, genel diş hekimliği hastalarının ve ortodonti hastalarının COVID-19 salgını sırasında tedavi ilerle-melerine ilişkin psikolojik iyi oluşlarındaki farklılıkları değerlen-dirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel çalışma 200 hastayı içermektedir. Örneklem, sırasıyla genel diş hekimliği ve ortodonti hastaları olmak üzere yüzler kişilik iki gruba ayrılmıştır. Hastalara Kessler Psikolojik Sıkıntı Ölçeği'ni (K10) içeren önceden hazırlanmış olan iki anket formu doldurtulmuştur.

Bulgular: Toplam örneklemin yüzde yetmiş altısı, COVID-19 salgını sırasında izolasyon konusunda endişeli hissetmiştir. Genel diş hekimliği hastalarında anksiyete ve depresyon düzeyleri, ortodontik hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca ortodonti hastalarının %40'ı tedavi süreleri-nin uzayacağından korkarken, %35'i karantina süresince diş ha-reketlerinin olumsuz etkilendiği konusunda hemfikir oldukları tespit edilmiştir.

Sonuç: Karantinanın, randevu devamlılığı ve hastaların tedavi-lerine ilişkin kaygıları üzerinde etkisi olduğu gözlenmiştir. Çoğu hasta, rutin diş randevuları sırasında enfekte olmaktan veya akra-balarına virus bulaştırmaktan korkmaktadır. Ortodonti hastaları, pandeminin tedavileri üzerindeki olası olumsuz etkisi konusunda genel diş hekimliği hastalarına göre daha fazla endişelidir. Orto-dontik tedavi rutin randevularla uzun süreli bir tedavi olduğundan bu hastaların kaygı düzeylerini azaltmak için rutin tele-ortodontik randevular acil olmayan durumlar için bir çözüm olabilir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, ortodonti, anket, psikolojik stres

INTRODUCTION

Extreme Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), presently equipped for causing COVID-2019 (COVID-19) worldwide, started in Wuhan, China, toward the finish of 2019. On January 30, 2020, the World Health Organization (WHO) hailed this as a pandemic. Patients with confirmed coronavirus disease 2019 presented symptoms including fever, cough, sneezing, vomiting, general weakness, and severe pneumonia (1). All experts globally still plan and implement infection prevention measures to further spread the infection and help fight pandemics (2).

A significant proportion of countries have adopted SARS-CoV-2 containment and infection containment methodologies, including organizing infection tests, excellent social isolation, restricted segregation, and observation of the most vulnerable populations. The measures taken are generally managed by the official WHO sites, contingent upon the number of cases in every nation (1).

Many previous studies reported high cross-transmission rates of COVID-19 among healthcare workers. According to the literature, the risk of cross-infection between patients and dentists is high (3). Since the incubation period of this disease ranges from 14 days to 24 days, during this latency period, the virus is still highly infectious. According to a previous study, aerosol formation is a confirmed transmission route in dental clinics (4). Many patients visit the orthodontic clinic during the day, which requires very serious application of infection control measures for SARS-CoV-2. The COVID-19 pandemic has several consequences (5), including family reunification, closure of schools, associations, and government offices, and changes in work plans that create an incredible fear of the dark. Questionable or even inaccurate information on disease behavior, geographic distribution, pollutant levels, and actual mortality rates have exacerbated the weakness and fears of the population (5). Today, dentists, as a rule, cannot provide dental care regularly but are limited to service only in emergencies and crises in areas at high risk of COVID-19 transmission (6). Little attention is paid to the propensities and concerns of orthodontic patients, which are associated with the effects of the pandemic and social fragmentation, as scheduled hours are associated with longer treatment periods (7).

This article aims to examine the consequences of epidemiological isolation and quarantine on orthodontic and dental appointments and to measure the anxiety levels experienced by the patients regarding their treatment duration and outcomes.

MATERIALS and METHODS

This research follows the principles of the World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki. Before starting the procedures, ethical committee approval (approval no: 2020/ 10-517) is received from Istanbul Yeni Yuzyil University Ethical Committee for Health Science Researches. Informed consent is obtained from all volunteers who filled in the surveys.

Power analysis (G*power 3) calculation was used and based on expecting a moderate level of correlation for the survey. The power analysis showed that a minimum of 197 responses is required to represent the active patients. The sample for this cross-sectional study comprised 200 attendants with an age rate between 17–47 years (Table 1). The total sample is divided into two groups: a control group of 100 patients visiting Istanbul Yeni Yuzyil University Dental Hospital for general dental treatments and a study group of 100 patients visiting the orthodontic department of the same hospital.

The inclusion criteria for this study included patients aged 17 years old or above, presenting good general and oral health, undergoing active dental or orthodontic treatment during the pandemic, and agreeing to participate in the survey. While the exclusion criteria included, patients younger than 17 years old and patients cut off their treatment before the COVID-19 pandemic. Two forms of previously prepared surveys composed of questions about how the patients feel about the pandemic and how anxious they were about their oral health and dental treatment plan were prepared and given to the patients as; a) Structure A for the overall dental patients, including demographics and COVID-19 related epidemical data concerning their dental treatment, and b) structure B for the orthodontic patients including demographics and COVID-19 related epidemical data and orthodontic situation of the patients. The two structures incorporated the Kessler Psychological Distress Scale (K10), widely accepted as an authenticated clinical index of



psychological signs (8). The patients were instructed on the way to complete the survey.

In both forms, the first section comprises seven questions (Q) to evaluate descriptive information and depressive symptoms the attendance. The second section was composed of nine questions with multiple choice answers about the understanding of the seriousness of the disease, including questions about the investigators' risk of infection of COVID-19, including awareness and seriousness of COVID-19, and the major concerns about the effects of the outbreak for themselves, and those around them. A numerical rating scale (NRS) was used to measure the degree of anxiety related to the pandemic and the influence of quarantine on their dental therapy, with 0 being no anxiety and 10 being severe anxiety, and how long since their last visit to the dental clinic. In Form B, two additional questions were added for orthodontic patients to indicate reported what kind of orthodontic appliance they use (fixed/removable/fixed lingual appliance) and anxiety levels regarding the negative effect of the pandemic and quarantine during their orthodontic therapy. The K10 scale was composed of ten questions to appraise mental discomfort. Each question was consumed on a five-point scale from 1 (none of the time) to 5 (all the time), and the overall score was between 10 and 50.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with SPSS (statistical package for the social sciences) v.25 (IBM, New York, NY). Statistical significance level was established at $p < .05$. Independent samples t-tests were used to determine the effect of patients' treatment and gender on anxiety with the pandemic, its impact on a treatment plan, and the effect on patients' treatment on K10 score. In order to ascertain the effect of patients' treatment and gender on the remaining questions in section 1, the Chi-square test was used as they were nominal variables.

RESULTS

COVID-19-related epidemiological information:

In the total sample, 71.5% stayed home as much as possible, 22% went out as usual, and only 6.5% did not leave home for anything. Regarding respecting the quarantine, orthodontic patients scored significantly higher than general dental patients, $p = .033$. Ten percent of

general dental patients did not venture from home for anything compared to only 3% of orthodontic patients. Also, 79% of orthodontic patients stayed home; however, much could reasonably be expected compared to 64% of general dental patients. However, 26% of general dental and 18% of orthodontic patients went out as usual, with no statistically significant difference between the groups (Table 2).

Seventy-six percent of the specimen felt anxious about the isolation and the pandemic. In detail, 83% of general dental patients felt anxious, while only 69% of orthodontic patients felt anxious. However, results for both groups did not indicate any statistically significant differences, $p = .076$ (Table 2). The anxiety level with the coronavirus pandemic in general dental patients was significantly higher than orthodontic patients by 0.7, $p = .010$. Similarly, anxiety levels caused by the fear that the pandemic and lockdown will have a negative effect on dental treatment in general dental patients were significantly higher than orthodontic patients, $p = .017$ (Table 2). A significant difference was observed in the will to go if the dental specialist reached out to plan an appointment during the quarantine between the two groups of dental and orthodontic patients $p < .001$. Only 16% of general dental patients claimed that they were able to go to the appointment compared to 66% of orthodontic patients, while 78% of general dental patients claimed to be able to go to the appointment only in case of urgency compared to 31% from orthodontic patients (Table 2).

The most important protective equipment for general dental patients was a face shield in combination with a surgical mask (93%), while for orthodontic patients, this was found to be the disposable surgical mask (84%) (Table 2). The main concerns about the COVID-19 outbreak for the total sample were the risk of infection for their relatives (67%) then the danger of the disease (27%), with no significant difference between both groups, $p = .959$ (Table 2). There was a significant difference in the last clinic visit between groups ($p < 0.001$). Sixty-eight percent of general dental patients had their last visit to the clinic 3-6 months ago; however, 52% of orthodontic patients had their last visit to the clinic 1-2 months ago (Table 2). The important concern of attending an appointment for both general dental patients and orthodontic patients was the risk of infecting themselves or their families (69% and 81%, respectively) (Table 2).

As a result of the present study, it was observed that about

Table 1. Patients' age and gender within study groups.

| Gender | n | General Dental Patients | | Orthodontic Patients | |
|--------|-----|-------------------------|---------|----------------------|---------|
| | | Mean± SD | Min-Max | Mean± SD | Min-Max |
| Male | 107 | 31.±7.9 | 17 - 47 | 23±5.9 | 55 - 36 |
| Female | 93 | 32 ± 8.1 | 18 - 46 | 21.8 ± 5.5 | 16 - 39 |
| Total | 200 | 31.6 ± 8 | 17 - 47 | 22.6 ± 5.7 | 55 - 39 |

40% of the orthodontic patients firmly concurred that the COVID-19 outbreak-related quarantine would elongate their treatment duration, and 35% agreed that the teeth movement is affected negatively related to less frequent appointments. For orthodontic patients, the main concerns about mechanics placed in the mouth and not followed by frequent appointments were as follows; a) loop bends getting loose and inactive, b) broken brackets, and c) loose temporary anchorage devices. The most complaints and reasons for an urgent appointment among orthodontic patients were poking wires, debonded brackets, and elastics coming out. However, for general dental patients, the main cause was pain which would not be stopped with medication. A significant difference was observed in respecting the quarantine between males and females ($p=0.006$). Only 2.8% of males do not leave home for anything compared to only 10.8% of females, and 29% of males go out as usual compared to 14% of females. However, 68.2% of males and 75.3% of females were staying at home as much as possible—with no statistically significant difference between the groups. Males (82.2%) felt more anxious than females (68.8%), and females (12.9%) felt more fear than males (3.7%). Orthodontic patients were more willing to attend a scheduled appointment during the quarantine than the general patient group (Table 2).

Kessler Psychological Distress Scale (K10):

The K10 items demonstrated a Cronbach's alpha of 0.88, indicating high internal consistency. There was no significant difference in the K10 score between general dental patients and orthodontic patients, $p=.634$ (Table 3). Less than half of the general dental patients

had anxiety feelings more often than usual (39%), 57% about the same as usual, and 4% less than usual. It was significantly more than orthodontic patients; 21% had these feelings more than usual, 64% about the same as usual, and 15% less often than usual, $p=.001$ (Table 3). The reported count of days shows general dental patients claimed not to be able to work or carry out their normal activities because of negative and depressive feelings—significantly higher than orthodontic patients, $p<.001$ (Table 3). The reported number of days general dental patients could do consists of only half or even less of their daily activities. It is because negative and depressive feelings were significantly higher than orthodontic patients', $p<.001$ (Table 3). The number of times general dental patients contacted a health professional about these feelings was significantly higher than orthodontic patients, $p=.030$ (Table 3). Seventy-five general dental patients reported that they did not believe the main cause of negative feelings was physical health problems. At the same time, 16% of the patients agreed that this was the main cause only a little of the time, and 9% some of the time. For orthodontic patients, it was never the main cause in 71%. Besides, little of the time was relevant for 20%, some of the time in 8%, and most of the time in 1%. However, no significant difference was observed between the two groups, $p=.234$ (Table 3).

DISCUSSION

The COVID-19 pandemic had a global impact on daily life events due to unexpected diseases and deaths (9). According to a survey released by the WHO on April 24, 2020, Turkey is in the sixth place in the European region for the COVID-19 outbreak. The outbreak of



this disease and related life changes—like quarantine and lockdown measures—have been reported to have a psychological impact on the public through panic, increased anxiety, and depression (10,11). Previous research has been published detailing the potential impact of COVID-19 on Dentistry (12). Other articles have described the routes of transmission, implications, and controls required in dental practice to prevent cross-infection (13). As patients, students, and teachers all share the same limited space in the Dental Clinics and Dental Hospitals of Universities, it is believed that these places are likely to create a favorable place for the spread of the virus faster (14). To prevent the dissemination of the virus, it is crucial to raise awareness and control cross-contamination among the patients, dentists, and assistants by providing information about precautions and recommendations in the dental clinic (15,16). As the main route for coronavirus transmission has been identified as through droplets and aerosols (17), the results of the present study revealed that many dental patients fear getting infected during their routine dental appointments. The latest COVID-19 epidemic recommendations recommend that all non-essential dental care should be delayed, and only patients showing symptoms of discomfort, severe swelling, bleeding, and severe acute injuries should be recommended to seek treatment (3-18). According to a study conducted at a dental emergency department in Beijing, China (15), the impact of the COVID-19 pandemic on the reporting of dental treatments was observed.

The average K10 score of all respondents of the present study was 19.3, significantly higher than the normative population in other research (19,20). It was quite clear that the pandemic negatively affected dental patients' mental health. Supporting the findings of the present study, authors of previous articles have revealed the relationship between dentofacial discomfort and poor oral-health-related quality of life and indications of mental illness (21), parallel to our findings. In the present survey study, males appeared to be more anxious than females; this finding is inconsistent with a survey of psychological distress performed in China during the COVID-19 pandemic, which indicated the opposite (22). Another study performed in the Department of Orthodontics at UNINGA University Center in Brazil revealed that male patients described themselves as calmer than females and the level of anxiety was

higher for female patients regarding the pandemic (23). According to the results of another recent study, fear levels and signs of depression in younger people were considerably higher during the pandemic than in older people (24). Besides, the level of anxiety related to the negative impact of the quarantine on the orthodontic treatment outcome was observed to be less than the anxiety about the pandemic itself as only 34% (24). In the present study, 52% of the orthodontic patients claimed that their last visit to the orthodontic clinic was from one-two month before. This result parallels the findings of Peloso et al. (25), who reported that more than 50% of Brazilian patients attended the dental clinic, predominantly for orthodontic procedures, since the pandemic began. According to the results of the present study, the orthodontic patients were more willing to come to a scheduled appointment. This could be related to the fear of thinking that the delayed appointments during the lockdown would affect their treatment outcome. The results of the present study showing that most patients feared contracting the virus during orthodontic appointments are consistent with findings in previous studies (23-25). Dentists and dental assistants have recently been accepted as being at high risk of infection potential among all healthcare professionals as they are in close contact with patients and exposed to droplet spread of saliva and aerosol (26). Most of the articles have concentrated on the impact of the COVID-19 pandemic on the mental health status of the general population and healthcare workers (22,27-29). Some other articles focused on the mental health risks of the COVID-19 pandemic among more vulnerable groups, including patients with pre-existing psychiatric illnesses (30,31). Although most of the participants in the present study were aged between 15 to 30 years of age with no previous health problems, according to the K10, higher depression, and anxiety scores were recorded. There are many sources regarding information on the coronavirus pandemic, including social media platforms, although their credibility is questionable. Misinformation caused by the infodemic created by social media regarding the coronavirus pandemic has been known to affect mental health negatively (32). In many articles, it has been advocated that individuals have started avoidance regarding crowded social gatherings as well as maintaining strict hygiene measures (33). Results of the present study revealed that most

**Table 2.** COVID-19 related epidemiological information

| | | Patients | | | p |
|--|--|------------------|------------------------------|------------------------|-------|
| | | Total n = 200 | General Dental n = 100 | Orthodontic n = 100 | |
| Respecting the quarantine | Do not leave home for nothing | 6.5% | 10% ^a | 3% ^b | .033* |
| | Staying home as much as possible | 71.5% | 64% ^a | 79% ^b | |
| | Going out as usual | 22% | 26% ^a | 18% ^a | |
| General anxiety level | Calm | 13% | 8% | 18% | .076 |
| | Anxious | 76% | 83% | 69% | |
| | Fear | 8% | 8% | 8% | |
| | Panic | 1.5% | 0% | 3% | |
| | Indifferent | 1.5% | 1% | 2% | |
| Anxiety with the coronavirus pandemic (Mean ± Sd.) | | 7 ± 1.8 | 7.4 ± 2 | 6.7 ± 1.7 | .010* |
| Appointments during the quarantine | Yes | 41% | 16% | 66% | .000* |
| | Only in case of urgency/emergency | 54.5% | 78% | 31% | |
| | No | 4.5% | 6% | 3% | |
| Anxiety regarding the impact of the pandemic and quarantine on dental treatment (Mean ± Sd.) | | 6.3 ± 1.8 | 6 ± 1.8 | 6.6 ± 1.7 | .017* |
| Considered as important, in this actual situation, in a dental office | Disposable lab coat | 84% | 90% | 78% | .021* |
| | Disposable surgical mask | 88% | 92% | 84% | .082 |
| | Disposable medical head cap | 77% | 84% | 70% | .019* |
| | Use of face shield in addition to the surgical mask | 86.5% | 93% | 80% | .007* |
| | Avoid crossing other patients at reception | 36% | 37% | 35% | .768 |
| | PPE for patients | 18% | 17% | 19% | .713 |
| | Alcohol gel at reception | 78% | 86% | 71% | .010* |
| Main concern about COVID-19 outbreak | The danger of the disease | 27% | 26% | 28% | .959 |
| | Risk of infection for you or your relatives | 67% | 68% | 66% | |
| | Isolation from the family and/or society | 1.5% | 1% | 2% | |
| | Impact on your work or study | 2% | 2% | 2% | |
| | Public psychological problems caused by the outbreak | 2.5% | 3% | 2% | |
| Last visit to the clinic | < 1 month | 16.5% | 13% | 20% | .000* |
| | 1-2 months | 29.5% | 7% | 52% | |
| | 3-6 months | 44.5% | 68% | 21% | |
| | > 6 months | 9.5% | 12% | 7% | |
| The most important concern of not attending an appointment | The risk of infecting myself or my family | 75% | 69% | 81% | .000* |
| | Dental offices represent a high risk of infection | 5.5% | 4% | 7% | |
| | My dental treatment is not urgent | 12% | 24% | 0% | |
| | No concern | 7.5% | 3% | 12% | |

*significance: $p < 0.05$.

of the patients claimed to show symptoms of psychological distress and depression at different levels—as demonstrated by the Kessler distress scale. Similarly to the findings of Cao et al. (34), no differences were found between male and female attendance in means of total psychological distress scores in the present study. According to Xiang et al., managing psychological health care timely is important to prevent any negative effects on patients' mental health. (35) It was also reported previously during the 2003 SARS outbreak, where similar conditions have been reported (36). The COVID-19 pandemic was not the first pandemic, and

there will be others. Therefore it is important to know the possible effect and plan appropriate ways to help patients during the pandemic.

Limitations of the study:

- Our data was generated by participants' subjective reports of their experiences and emotions.
- The self-reporting of depressive or anxiety symptoms is not equivalent to a structured diagnostic interview and cannot be used to classify a mental disorder like a depressive disorder or, in the aggre-



Table 3. Kessler K10 Scores.

| | Patient Groups | | | p | |
|---|-------------------------|--------------------|------------------------|------|------|
| | Total n = 200 | General n = 100 | Orthodontic n = 100 | | |
| K10 Score (Mean ± Sd.) ¹ | 19.3 ± 5.9 | 19.1 ± 5.6 | 19.5 ± 6.3 | .634 | |
| Having these feeling ² | More often than usual | 30% (60) | 39% | 21% | .001 |
| | About the same as usual | 60.5% (121) | 57% | 64% | |
| | Less often than usual | 9.5% (19) | 4% | 15% | |
| Days totally unable to work (Mean ± Sd., Median) ² | 3.7 ± 4.5 | 3.9 ± 3.7 | 3.4 ± 5.1 | .000 | |
| Days able to do only half or less of the work (Mean ± Sd., Median) ² | 3.6 ± 4.7 | 3.9 ± 3.4 | 3.2 ± 5.7 | .000 | |
| Times to see a doctor or health professional (Mean ± Sd., Median) ² | 0.8 ± 1.6 | 0.9 ± 1.8 | 0.6 ± 1.4 | .030 | |
| How often the physical health problems have been the main cause of these feelings? ² | Most of the time | 0.5% (1) | 0% | 1% | 0.23 |
| | Some of the time | 8.5% (17) | 9% | 8% | |
| | Little of the time | 16% (32) | 12% | 20% | |
| | None of the time | 75% (150) | 79% | 71% | |

¹ Chi-square test² Independent samples t test

gate, estimate the disorder's prevalence based on diagnostic criteria.

- Our data was also collected cross-sectional and did not reveal whether the increases in psychological distress were sustained over time.

CONSLUSION

Based on the findings of this research, we may conclude that:

- This study showed that the overall mental health of patients undergoing general dental treatment and orthodontic treatment was severely worsened by the COVID-19 epidemic.
- The COVID-19 pandemic significantly influences patients' attendance at the dental clinic.
- The quarantine recommended due to the coronavirus pandemic was shown to impact orthodontic appointments and patients' anxiety.
- Factors such as younger age, concern about isolation and psychological barriers, and distrust were among the associations with a high level of psychological distress.
- Proper communication with patients via tele-orthodontics and explanations on maintaining proper self-care when regular follow-ups are not possible is

indispensable. This would ultimately give the patient a sense of reassurance that they are being well looked after.

Declarations

- Data availability: The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Acknowledgments: None are declared

Funding sources: The authors declare that this study received no funds or financial support from any profit or not-for-profit organizations.

Conflict of interest: None. This study has no conflict of interest to be declared by any author. The authors declare that they have no financial, economic, or professional interests that may have influenced the design, execution, or presentation of the scholarly work.

Received/Geliş Tarihi: 17.04.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 19.06.2023



REFERENCES

1. World Health Organization – WHO (2020) Critical preparedness, readiness, and response actions for COVID-19. Geneva: World Health Organization. <https://ipprogress.world/articles/global-ip-index-reveals-pandemics-impact-ip-landscape>
2. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet*. 2020; 395(10228):931–934. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30567-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30567-5).
3. Meng L, Hua F, Bian, Z. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Emerging and Future Challenges for Dental and Oral Medicine. *J Dent Res*. 2020; 99(5):481–487. <https://doi.org/10.1177/0022034520914246>.
4. Gupta SP, Rauniyar S. Knowledge, attitude, and practice towards management of orthodontic emergency during COVID-19 pandemic among orthodontic professionals. *Orthod J Nepal*. 2020; 10(2):6-13. <https://doi.org/10.3126/ojn.v10i2.31145>.
5. Rubin GJ, Potts HW, Michie S. The impact of communications about swine flu (influenza A H1N1v) on public responses to the outbreak: results from 36 national telephone surveys in the U.K. *Health Technol Assess*. 2020; 14(34):183–266. <https://doi.org/10.3310/hta14340-03>.
6. Hamid H, Khurshid Z, Adanir N, Zafar MS, Zohaib S. COVID-19 Pandemic and Role of Human Saliva as a Testing Biofluid in Point-of-Care Technology. *Eur J Dent*. 2020; 14(S01):S123–S129. <http://doi.org/10.1055/s-0040-1713020>.
7. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet*. 2020; 395(10224):e39. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30313-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30313-5).
8. Kessler RC, Andrews G, Colpe LJ, Hiripi E, Mroczek DK, Normand SL, Walters EE, Zaslavsky AM. Short screening scales to monitor population prevalences and trends in non-specific psychological distress. *Psychol Med*. 2002; 32(6):959–976. <http://doi.org/10.1017/s0033291702006074>.
9. Morens DM, Fauci AS. Emerging infectious diseases: threats to human health and global stability. *PLoS Pathog*. 2013; 9(7):e1003467. <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003467>.
10. Bao Y, Sun Y, Meng S, Shi J, Lu L (2020) 2019-nCoV epidemic: address mental health care to empower society. *Lancet*. 395(10224):e37–e38. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30309-3](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30309-3).
11. Rubin GJ, Wessely S. The psychological effects of quarantining a city. *BMJ (Clinical research ed.)* 2020; 368:m313. m313. <https://doi.org/10.1136/bmj.m313>.
12. Sabino-Silva R, Jardim ACG, Siqueira WL. Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. *Clin Oral Investig*. 2020; 24(4):1619-1621. <http://doi.org/10.1007/s00784-020-03248-x>.
13. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci*. 2020; 12(1):9. <http://doi.org/10.1038/s41368-020-0075-9>.
14. Gandolfi MG, Zamparini F, Spinelli A, Sambri V, Prati C. Risks of Aerosol Contamination in Dental Procedures during the Second Wave of COVID-19-Experience and Proposals of Innovative IPC in Dental Practice. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(23):8954. <http://doi.org/10.3390/ijerph17238954>.
15. Gao J, Zheng P, Jia Y, et al. Mental health problems and social media exposure during COVID-19 outbreak. *PLoS One*. 2020; 15(4):e0231924. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0231924>.
16. Kamate SK, Sharma S, Thakar S, et al. Assessing Knowledge, Attitudes and Practices of dental practitioners regarding the COVID-19 pandemic: A multinational study. *Dent Med Probl*. 2020; 57(1):11-17. <http://doi.org/10.17219/dmp/119743>.
17. Ge ZY, Yang LM, Xia JJ, Fu XH, Zhang YZ. Possible aerosol transmission of COVID-19 and special precautions in dentistry. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020; 21(5):361–368. <http://doi.org/10.1631/jzus.B2010010>.
18. Madarati A, Abid S, Tamimi F, et al. Dental-Dam for Infection Control and Patient Safety during Clinical Endodontic Treatment: Preferences of Dental Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(9):2012. <http://doi.org/10.3390/ijerph15092012>.
19. Andrews G, Slade T. Interpreting scores on the Kessler Psychological Distress Scale (K10). *Aust N Z J Public Health*. 2001; 25(6):494-497. <http://doi.org/10.1111/j.1467-842x.2001.tb00310.x>.
20. Slade T, Grove R, Burgess P. Kessler Psychological Distress Scale: normative data from the 2007 Australian National Survey of Mental Health and Wellbeing. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011; 45(4):308-316. <http://doi.org/10.3109/00048674.2010.543653>.
21. Bäck K, Hakeberg M, Wide U, Hange D, Dahlström L. Orofacial pain and its relationship with oral health-related quality of life and psychological distress in middle-aged women. *Acta Odontol Scand*. 2020; 78(1):74-80. <http://doi.org/10.1080/00016357.2019.1661512>.
22. Qiu J, Shen B, Zhao M, Wang Z, Xie B, Xu Y. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations [published correction appears in *Gen Psychiatr*. 2020;27;33(2):e100213corr1]. *Gen Psychiatr*. 33(2):e100213. <http://doi.org/10.1136/gpsych-2020-100213>.
23. Cotrin P, Peloso RM, Pini NIP, et al. Urgencies and emergencies in orthodontics during the coronavirus disease 2019 pandemic: Brazilian orthodontists' experience. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2020; 158(5):661-667. <http://doi.org/10.1016/j.ajodo.2020.06.028>.
24. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey [published correction appears in *Psychiatry Res* 2021 May;299:113803]. *Psychiatry Res*. 2020; 288:112954. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112954>.



25. Peloso RM, Pini NIP, Sundfeld Neto D, et al. How does the quarantine resulting from COVID-19 impact dental appointments and patient anxiety levels? *Braz Oral Res.* 2020;34:e084. <http://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0084>.
26. Fallahi HR, Keyhan SO, Zandian D, Kim SG, Cheshmi B. Being a front-line dentist during the Covid-19 pandemic: a literature review. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2020; 42(1):12. <http://doi.org/10.1186/s40902-020-00256-5>.
27. Lima CKT, Carvalho PMM, Lima IAAS, et al. The emotional impact of Coronavirus 2019-nCoV (new Coronavirus disease). *Psychiatry Res.* 2020; 287:112915. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112915>.
28. Lu W, Wang H, Lin Y, Li L. Psychological status of medical workforce during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *Psychiatry Res.* 2020; 288:112936. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112936>.
29. Rajkumar RP. COVID-19 and mental health: A review of the existing literature. *Asian J Psychiatr.* 2020; 52:102066. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102066>.
30. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, Rubin GJ. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet.* 2020; 395(10227): 912–920. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8).
31. D'Agostino A, Demartini B, Cavallotti S, Gambini O. Mental health services in Italy during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7(5):385-387. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30133-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30133-4).
32. Tasnim S, Hossain MM, Mazumder H. Impact of Rumors and Misinformation on COVID-19 in Social Media. *J Prev Med Public Health.* 2020; 53(3):171-174. <https://doi.org/10.3961/jpmph.20.094>.
33. Asmundson GJG, Taylor S. Coronaphobia: Fear and the 2019-nCoV outbreak. *J Anxiety Disord.* 2020;70:102196. <http://doi.org/10.1016/j.janxdis.2020.102196>.
34. Cao W, Fang Z, Hou G, et al. The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China. *Psychiatry Res.* 2020;287:112934. <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112934>.
35. Xiang YT, Yang Y, Li W, et al. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(3):228-229. [http://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30046-8](http://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30046-8).
36. Maunder R, Hunter J, Vincent L, et al. The immediate psychological and occupational impact of the 2003 SARS outbreak in a teaching hospital. *CMAJ.* 2003;168(10):1245-1251. PMID: PMC154178.



Hemşirelik Öğrencilerinin Karar Verme Durumlarının Belirlenmesi

Determination of Decision Making Status of Nursing Students

Figen DIĞIN¹, Zeynep KIZILCIK ÖZKAN²

FD: [0000-0003-1861-0221](https://doi.org/10.46629/JMS.2023.127) ZKÖ: [0000-0003-1892-241X](https://doi.org/10.46629/JMS.2023.127)

¹Kırklareli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Kırklareli, Türkiye

²Trakya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Edirne, Türkiye

Öz

Giriş: Hemşirelik uygulamaları arasında en çok vurgulanan ana bileşenlerden biri olan karar verme, sağlık çalışanlarının mevcut olan en iyi kanıtlarla hastalar için en iyi olanı seçmesi için değerlendirmelerin yapıldığı süreç olarak tanımlanmaktadır.

Amaç: Bu araştırmanın amacı, hemşirelik öğrencilerinin karar verme durumlarının belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Tanımlayıcı tipte olan araştırma Aralık 2022 ve Ocak 2023 tarihleri arasında iki devlet üniversitesinin sağlık bilimleri fakültesinde gerçekleştirildi. Araştırma öncesinde etik kurul izni alındı. Araştırmaya cerrahi hastalıkları hemşireliği dersini alan, ders kapsamında cerrahi kliniklerde uygulamasını tamamlayan ve araştırmaya katılmaya gönüllü olan 162 öğrenci dahil edildi. Araştırmanın verileri Öğrenci Tanıtım Formu ve Hemşire Karar Verme Ölçeği kullanılarak toplandı.

Bulgular: Araştırmaya katılan öğrencilerin yaş ortalamasının $20,32 \pm 1,17$, %79'unun kadın olduğu, %76,5'inin yurttan yaşadığı ve %84'ünün çekirdek aileye sahip olduğu belirlendi. Araştırmada tanıtıcı özelliklerin (yaş, cinsiyet, hemşirelik bölümünü isteyerek seçme durumu ve öğrencilerin yaşadıkları yer durumu) öğrencilerin karar verme durumlarını etkilemediği saptandı ($p > 0,05$). Araştırmada öğrencilerin ölçek toplam puan ortalamalarının $89,0 \pm 13,5$ olduğu belirlendi.

Sonuç: Hemşirelik öğrencilerinin klinik karar vermede çoğunlukla sezgisel davrandıkları saptandı. Hemşirelik öğrencilerinin klinik uygulamalarda karar verme becerilerini geliştirilmesi için teorik eğitimde klinik karar verme süreçleri, karar vermede uygulanabilecek modeller ve klinik karar vermenin önemi konusunda desteklenmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hemşirelik; hemşirelik öğrencileri; klinik karar verme.

Abstract

Introduction: Decision-making, one of the most emphasized main components among nursing practices, is defined as the process by which assessments are made so that healthcare professionals choose the best for patients with the best available evidence.

Aim: This study aims to determine the decision-making status of nursing students.

Materials and Methods: The descriptive study was conducted between December 2022 and January 2023 in the health sciences faculties of two state universities. Ethics committee approval was obtained before the study. A total of 162 students who took the course in surgical diseases nursing, completed the course in surgical clinics, and volunteered to participate in the research were included in the study. The study data were collected using the Student Identification Form and the Nurse Decision-Making Scale.

Results: It was determined that the average age of the study participants was $20,32 \pm 1,17$, 79.0% of them were women, 76.5% lived in dormitories and 84% had a nuclear family. In the study, it was determined that the essential features (age, gender, willingness to choose the nursing department, and the place where the students live) did not affect the decision-making status of the students ($p > 0,05$). In the study, it was determined that the scale total score averages of the students were $89,0 \pm 13,5$.

Conclusion: It was determined that nursing students mostly behaved intuitively in clinical decision-making. In order to develop the decision-making skills of nursing students in clinical practice, it is recommended to support clinical decision-making processes in theoretical education, models that can be applied in decision-making, and the importance of clinical decision-making.

Keywords: Nursing; nursing students; clinical decision-making.



GİRİŞ

Hemşirelik uygulamaları arasında en çok vurgulanan ana bileşenlerden biri olan karar verme, sağlık çalışanlarının mevcut olan en iyi kanıtlarla hastalar için en iyi olanı seçmesi için değerlendirmelerin yapıldığı süreç olarak tanımlanmaktadır (1,2,3). Karar verme süreci, gözlem ve değerlendirmeler ile birlikte hastalardan elde edilen bilgileri içeren bir süreçtir (4,5). Alternatifler arasında seçim yapmak, karar vermenin özünü oluşturmaktadır (4,6).

Klinik ortam içinde hemşireler, sürekli olarak bakım ile ilgili kararlar vermek durumundadır. Karar verme süreci, hemşirelerin uygulamalarına ve bakımın sunumuna rehberlik ettiği için ve hastaya en güvenilir bakımın sunulmasını amaç edindiği için hemşirelik bakımındaki en büyük zorluklardan biri olmaya devam etmektedir (7). Hemşireler günlük uygulamalarında çoğu zaman etik, politik, pratik ve klinik zorluklar içeren birçok olayla ilgili olarak karar verme durumuyla karşı karşıya kalmaktadırlar (8). Hemşireler için karmaşık olan karar verme durumu, teknolojik gelişmeler, daha az tıbbi hata, üst düzey hasta güvenliği, artan iş yükü ve hasta memnuniyeti ile birlikte daha da karmaşık hale gelmiştir (9,10). Bu karmaşık süreçte hemşirelik uygulamalarında uygun kararlar ortaya koymak, hemşirelerin sağlık hizmetlerinin sunumunda özerkliğine daha fazla önem atfetmekte ve hemşirelik müdahalelerinin sonuçlarını belirlemede daha fazla sorumluluk üstlenmelerine neden olmaktadır (11).

Karar verme sürecinde hemşirelerin hastalar ile işbirliği içinde bilgi alış verişini yapması, tedavi ve bakım seçenekleri ile ilgili müzakere etmesi ve sonunda hasta ile ortak karar vermesi gerektiği belirtilmektedir (2). Hemşirelerin hasta bakımını gerçekleştirirken verdiği kararlar, hastaların yaşamlarını ve sağlık hizmetleri ile ilgili deneyimlerini etkilemektedir (6).

Literatürde hemşirelerin nasıl karar verdiğini belirlemek; hemşirelik eğitiminde öğrenmeyi kolaylaştırmak ve karar verme becerilerinin geliştirmek için ön koşul olarak gösterilmektedir (6). Profesyonel hemşire adayları olan hemşirelik öğrencilerinin karar verme yeteneklerinin geliştirilmesi ve güçlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (12). Hemşirelerin ve hemşirelik öğrencilerinin karar verme sürecinde desteklenmesi için karar vermede kullandıkları stratejilerin ve becerilerin nesnel bir şekilde belirlenmesi gerektiği belirtilmektedir (13).

Bu çalışmada hemşirelik öğrencilerinin karar verme durumlarının belirlenmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırma Soruları

- Hemşirelik öğrencilerinin karar verme durumları nasıldır?
- Hemşirelik öğrencilerinin karar verme durumlarını etkileyen özellikler nelerdir?

Araştırmanın Tipi, Yeri ve Zamanı

Tanımlayıcı ve kesitsel tipte olan araştırma Aralık 2022 ve Ocak 2023 tarihleri arasında iki devlet üniversitesinde gerçekleştirildi.

Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini, 2022-2023 güz döneminde, iki devlet üniversitenin sağlık bilimleri fakültelerinin hemşirelik bölümünde öğrenim gören, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği dersini alan 201 hemşirelik öğrencisi oluşturdu. Örneklemi ise 162 (%80,5) öğrenci oluşturdu. Üniversitelerin sağlık bilimleri fakültesinde öğrenim gören öğrenciler Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği dersini 2.sınıfta zorunlu mesleki uygulamalı ders olarak almaktadır. Araştırmaya Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği dersini alan, ders kapsamında cerrahi kliniklerde uygulamasını tamamlayan ve araştırmaya katılmaya gönüllü olan öğrenciler dahil edildi.

Veri Toplama Araçları

Araştırma verileri Öğrenci Tanıtım Formu ve Hemşire Karar Verme Ölçeği (HKVÖ) kullanılarak toplanmıştır. Literatür (13,14,15) doğrultusunda araştırmacılar tarafından hazırlanan Öğrenci Tanıtım Formu; bireysel özellikleri (yaş, cinsiyet, bölüme isteyerek gelme, yaşanan yer, aile tipi, klinik ortamdan memnuniyet, mezun olunca cerrahi kliniklerde çalışma isteği) sorgulayan 7 sorudan oluşmaktadır.

Lauri ve Salanterä tarafından 2002 yılında geliştirilen Hemşire Karar Verme Ölçeğinin (4), Türkçe'ye uyarlanması Demir ve Yılmaz tarafından 2021 yılında gerçekleştirilmiştir (13). Ölçek, öğrencilerin klinik uygulamada karar verme durumlarını ortaya koymaktadır (4,13). Ölçekte toplamda 24 maddeden oluşup, her madde 1 (hiç

ya da neredeyse hiç) ile 5 (neredeyse her zaman ya da her zaman) puan arasında beşli likert olarak puanlandırılmaktadır. Alt boyutu olmayan ölçekte, ters madde de yer almamaktadır. Ölçek toplam puan ortalaması 24-120 arasında değer almaktadır. Toplam puan ortalaması 67< ise analitik, 68-78 ise yarı rasyonel ve 78> ise öğrencilerin sezgisel karar verdikleri kabul edilmektedir. Ölçeğin orijinal araştırmada iç tutarlılık katsayısı 0,97 olarak belirlenmişken (13), bu araştırmada 0,75 olarak bulundu.

Verilerin Toplanması

Veriler, araştırmacı tarafından bilgilendirme yapıldıktan sonra araştırmanın dahil edilme kriterlerini sağlayan ve araştırmaya katılmaya gönüllü olduğunu belirten öğrencilerden, ders saatleri dışında sınıf ortamında yüz yüze

toplandı. Veri toplama formları katılımcılara verilip tüm sorulara yanıt alındıktan sonra araştırmacı tarafından toplandı. Veri toplama süresi 5-10 dakika sürdü.

Verilerinin Değerlendirilmesi

Veriler SPSS 22.0 (IBM, Armonk, NY, USA) programında analiz edildi ve sayısal değerler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma ile ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile belirlendi. Hemşire Karar Verme Ölçeği puan ortalamaları ile değişkenler arasındaki farkın belirlenmesinde ikili gruplarda Mann Whitney U testi ve üç ve üçün üzerindeki gruplarda Kruskal Wallis testinden yararlanıldı. Hemşire Karar Verme Ölçeği puan ortalamaları ile yaş arasındaki ilişkiyi ortaya koymada Spearman ko-

Tablo 1. Hemşirelik Öğrencilerinin Özellikleri (n=162)

| Özellikler | | n(%) |
|---|-------------------|------------|
| Yaş ortalaması (yıl) | | 20,32±1,17 |
| Cinsiyet | Kadın | 128 (79,0) |
| | Erkek | 34 (21,0) |
| Bölüme isteyerek gelme | Evet | 124 (76,5) |
| | Hayır | 38 (23,5) |
| Yaşanılan yer | Yurt | 124 (76,5) |
| | Evde arkadaşlarla | 27 (16,7) |
| | Aile | 11 (6,8) |
| Aile durumu | Çekirdek | 136 (84,0) |
| | Geniş | 25 (15,4) |
| | Parçalanmış | 1 (0,6) |
| Klinik ortamdan memnuniyet | Evet | 103 (63,6) |
| | Hayır | 22 (13,6) |
| | Kararsızım | 37 (22,8) |
| Mezun olunca cerrahi kliniklerde çalışma isteği | Evet | 71 (43,8) |
| | Hayır | 25 (15,4) |
| | Kararsızım | 66 (40,8) |

n: Öğrenci sayısı

Tablo 2. Hemşirelik Öğrencilerinin Hemşire Karar Verme Ölçeği Puan Ortalamaları (n=162)

| Ölçek | Ort±Ss | Min-Max |
|----------------------------|-----------|---------|
| Hemşire Karar Verme Ölçeği | 89,0±13,5 | 24-120 |

r: Korelasyon katsayısı

relasyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

Araştırmanın Etik Yönü

Etik kurul onayı (2022/11 - PR0415R0) ve ölçek uyarlaması yapan araştırmacılardan izin alındı. Çalışmada

Tablo 3. Hemşirelik Öğrencilerinin Bazı Özelliklerine Göre HKVÖ Toplam Puan Ortalamalarının Karşılaştırılması (n=162)

| Özellikler | | HKVÖ Puan ortalamaları | HKVÖ Sıra ortalamaları | Min | Max | İstatistiksel değer |
|--|-------------------|------------------------|------------------------|-----|-----|----------------------------------|
| Cinsiyet | Kadın | 89,2±14,2 | 83,16 | 24 | 120 | p=0,381 U=1963,000 |
| | Erkek | 88,3±10,5 | 75,24 | 65 | 114 | |
| Bölüme isteyerek gelme | Evet | 89,0±14,3 | 81,49 | 24 | 120 | p=0,997 U=2355,000 |
| | Hayır | 89,1±10,5 | 81,53 | 64 | 113 | |
| Yaşanılan yer | Yurt | 4,57±0,48 | 84,28 | 24 | 120 | p=0,275 KW=2,584 |
| | Evde arkadaşlarla | 4,63±0,47 | 68,30 | 47 | 118 | |
| | Aile | 4,62±0,47 | 82,59 | 65 | 102 | |
| Aile durumu | Çekirdek | 4,62±0,54 | 81,83 | 24 | 120 | p=0,729 X ² =0,631 |
| | Geniş | 4,60±0,46 | 81,18 | 72 | 117 | |
| | Parçalanmış | 4,53±0,56 | 44,50 | 83 | 83 | |
| Klinik ortamdan memnuniyet | Evet | 88,0±13,6 | 79,20 | 24 | 120 | p=0,508 X ² =1,355 |
| | Hayır | 89,1±15,4 | 79,00 | 47 | 118 | |
| | Kararsızım | 91,8±11,9 | 89,38 | 68 | 120 | |
| Mezun olunca cerrahi serviste çalışma isteği | Evet | 88,9±12,7 | 79,88 | 63 | 120 | p=0,673 X ² =0,793 |
| | Hayır | 91,5±12,8 | 89,16 | 58 | 118 | |
| | Kararsızım | 88,1±14,6 | 80,34 | 24 | 120 | |

X²: Mann Whitney U testi, KW: Kruskal Wallis testi, Min: Minimum, Max: Maksimum

Tablo 4. Hemşire Karar Verme Ölçeği Puan Ortalamaları ile Yaş Arasındaki İlişki (n=162)

| Yaş | p | r |
|----------------------------|-------|-------|
| Hemşire Karar Verme Ölçeği | 0,198 | 0,102 |

r: Korelasyon katsayısı

Helsinki Bildirgesi ve ilgili etik kurulun yönergelerine bağlı kalındı. Araştırmadan elde edilecek verilerin bilimsel amaçla kullanılacağı ve mahremiyetin sağlanacağı belirtilerek katılımcılardan yazılı izin alındı.

BULGULAR

Hemşirelik öğrencilerinin yaş ortalamasının $20,32 \pm 1,17$ ve %79'unun kadın olduğu belirlendi (Tablo 1).

Araştırmada hemşirelik öğrencilerinin HKVÖ toplam puan ortalamaları $89,0 \pm 13,5$ ile sezgisel karar verdikleri belirlendi (Tablo 2).

Araştırmada cinsiyetin, hemşirelik bölümünü isteyerek seçme durumunun ve öğrencilerin yaşadıkları yer durumunun karar verme durumlarını etkilemediği saptandı ($p > 0,05$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Araştırmada hemşirelik öğrencilerinin sezgisel karar verdikleri belirlendi. Araştırma sonucundan farklı olarak Novalia, Rachmi ve Yetti (12) hemşirelik öğrencileri ile yaptıkları çalışmada öğrencilerin analitik karar verdiğini belirledi. Şeker ve Küçükkelepçe (16) çalışmasında hemşirelik öğrencilerinin orta düzeyde ve Aktaş ve Karabulut (17) çalışmasında öğrencilerin ortalamanın üstünde karar verme becerilerine sahip olduğunu belirlemiştir. Ay, Karakurt ve Kavuran (18) çalışmasında hemşirelerin klinik karar verme düzeylerinin ortalamanın üzerinde olduğu belirlenmiştir. Hemşirelik öğrencilerinin klinik karar verme durumlarını konu alan araştırmalarda öğrencilerin iyi düzeyde (19,20) ya da orta düzeyde (21) klinik karar verme becerisine sahip oldukları belirlenmiştir. İnangil ve Cura (22) çalışmalarında hemşirelik öğrencilerinin klinik karar verme algılarının gelişme sürecinde olduğunu belirtmiştir. Literatürde klinik deneyim arttıkça, öğrencilerin hasta ile ilgili daha fazla bilgiye ve ipucuna ulaşabildiği ve klinik karar verme becerilerinin arttığı vurgulanmaktadır (12,23). Mevcut çalışmalarda ikinci, üçüncü ve dördüncü sınıf düzeyindeki tüm öğrencilerin örnekleme dahil edilmesi (12,19,20,21)

ve teorik ve klinik bilgi ve deneyimlerinin daha fazla olması, sınıf ve klinik uygulama ortamlarının farklı olması sonuçların farklılığını açıklayabilir. Araştırmaya dahil edilen öğrencilerin klinik uygulama deneyimlerinin ve hasta ile geçirdikleri zamanın az olması, analitik veya yarı rasyonel olarak düşünememelerinin sebebi olabilir. Bununla birlikte bireysel özellikler ve karar verilen ortamın nitelikleri gibi özellikler de karar verme sürecini etkilemektedir (1).

Araştırmada ölçek toplam puanı üzerinde cinsiyetin anlamlı etkisi olmadığı bulundu. Arkan ve ark. (14) çalışmalarında klinik karar verme düzeylerinin kadın ve erkek hemşirelerde farklılık göstermediğini, Şeker ve Küçükkelepçe (16) hemşirelik öğrencilerinin klinik karar verme becerilerinin cinsiyete göre değişkenlik göstermediğini, Kaynak ve ark. (24) cinsiyetin hemşirelik öğrencilerinin karar verme becerileri üzerinde anlamlı etki oluşturmadığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde diğer çalışmalarda da (19,21) öğrenci hemşirelerde cinsiyetin klinik karar verme düzeyleri üzerinde anlamlı etkisi olmadığı belirlenmiştir. Araştırma bulguları doğrultusunda, öğrencilerin klinik karar verme davranışlarında cinsiyetin önemli bir etkisinin olmadığı söylenebilir.

Hemşirelik bölümünü isteyerek seçme durumuna göre hemşirelik öğrencilerinin karar verme durumlarının değişkenlik göstermediği belirlenirken, benzer şekilde hemşirelik öğrencilerinin klinik karar verme düzeylerini inceleyen bir çalışmada bölümü isteyerek seçen ve seçmeyenler arasında karar verme düzeyleri konusunda farklılık saptanmamıştır (14,21). Barutçu (20) çalışmasında öğrenci hemşirelerin klinik karar verme düzeylerinin bölümü isteyerek seçip seçmeme durumundan etkilenmediğini bildirmiştir. Mevcut ve önceki araştırmaların sonuçları paralellik göstermektedir.

Hemşirelik öğrencilerinin yaşadıkları yer durumunun karar verme durumları üzerinde farklılık oluşturmadığı bulundu. Arkan ve ark. (14) çalışmalarında öğrenci hemşirelerin klinik karar verme düzeylerinin yaşadıkları yere göre değişkenlik göstermediği belirlenmiştir. Karacabay ve ark. (25) çalışmasında öğrenci hemşirelerin öğrenim sürecinde yaşadıkları yerin klinik karar verme algılarını



etkilemediği belirlenmiştir. Araştırma bulguları yaşanılan yerin hemşirelik öğrencilerinin klinik karar verme algıları üzerinde etkili olmadığını göstermektedir.

Yaş ile toplam ölçek puanı arasında ilişki bulunmadı. Hemşirelik öğrencilerinin örnekleme oluşturduğu araştırmalar incelendiğinde; Şeker ve Küçükkeleşçi (16) klinik karar verme becerilerinin yaşa göre değişiklik göstermediğini, Kaynak ve ark. (24) ise yaşın klinik karar verme becerileri üzerinde anlamlı etki oluşturmadığını bildirmiştir. Karacabay ve ark. (25) hemşirelik öğrencilerinin katılımıyla gerçekleştirdiği çalışmada yaşla klinik karar verme algıları arasında ilişki olmadığını tespit etmiştir. Başka çalışmalarda da (21,26,27) yaşın öğrencilerin karar verme düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı bulunmuştur. Hemşirelik öğrencilerinin yaşları arasındaki farkın dar oluşu yaşın etkisinin olmamasını açıklayabilir.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma, yalnızca iki üniversitede öğrenim gören ve cerrahi hastalıkları hemşireliği dersini almış hemşirelik öğrencileri ile gerçekleştirilmiştir. Bu durum genelleme yapmayı kısıtlamaktadır.

SONUÇ

Araştırmada, hemşirelik öğrencilerinin klinik karar vermede çoğunlukla sezgisel davrandıkları belirlendi. Hemşirelik öğrencilerinin klinik ortamlarda uygun karar verme becerilerini kazandırabilmek için, hemşirelik eğitim planının düzenlenmesi ve geliştirilmesi, klinik karar vermenin önemine hemşirelik eğitiminin tüm uygulamalarında yer verilmesi önerilmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Çalışma ile ilgili yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmadığını beyan ederiz.

Received/Geliş Tarihi: 05.05.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 19.06.2023

KAYNAKLAR

1. Çetin Ş, Aydemir T. Bilim ve felsefe ışığında klinik karar verme. *Journal of Anatolian Medical Research*. 2019;4(3),116-122.
2. Elwyn G, Laitner S, Coulter A, Walker E, Watson P, Thomson R. Implementing shared decision making in the NHS. *British Medical Journal*. 2010;341:c5146.
3. Ludin SM. Does good critical thinking equal effective decision-making among critical care nurses? A cross-sectional survey. *Intensive & Critical Care Nursing*. 2018;44,1-10. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2017.06.002>
4. Lauri S, Salanterä S. Developing an instrument to measure and describe clinical decision making in different nursing fields. *Journal of Professional Nursing*. 2002;18(2),93-100.
5. Simmons B. Clinical reasoning: concept analysis. *Journal of Advanced Nursing*. 2010;66(5),1151-1158.
6. Banning M. A review of clinical decision making: models and current research. *Journal of Clinical Nursing*. 2008;17(2),187-195. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2006.01791.x>
7. Albanesi B, Caruso R, Arrigoni C, Benedictis AD, Baroni I, Villa G, et al. Further evidence of validity of the Nursing Decision Making Instrument: an Italian validation study. *Acta Biomedica*. 2021;92(2), e2021331. <https://doi.org/10.23750/abm.v92i2.11773>
8. Johansen ML, O'Brien JL. Decision making in nursing practice: a concept analysis. *Nursing Forum*. 2016;51(1),40-48.
9. Chen SL, Hsu HY, Chang C, Lin EC. An exploration of the correlates of nurse practitioners' clinical decision-making abilities. *Journal of Clinical Nursing*. 2016;25,1016-1024. <https://doi.org/10.1111/jocn.13136>
10. Weiner SJ, Schwartz A, Sharma G, Binns-Calvey A, Ashley N, Kelly B, et al. Patient-centered decision making and health care outcomes: an observational study. *Annals of Internal Medicine*. 2013;158(8),573-579. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-8-201304160-00001>
11. Martin C. The theory of critical thinking of nursing. *Nursing Education Perspectives*. 2002;23(5),243-247.
12. Novalia A, Rachmi SE, Yetti K. Clinical decision-making of bachelor and clinical internship (professional) nursing students in Indonesia. *Journal of Public Health Research*. 2022;11,2735.
13. Demir Ş, Yılmaz AA. Hemşire Karar Verme Ölçeğinin Türkçeye uyarlanması: geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*. 2021;8(3),407-417. <https://doi.org/10.54304/SHYD.2021.35693>
14. Arkan B, Yılmaz D, Çınar HG, Uzun R. Clinical decision-making levels of nursing students and affecting factors. *Cyprus Journal of Medical Sciences*. 2022;7(6):738-744. <https://doi.org/10.4274/cjms.2021.2857>
15. Edeer AD, Sankaya A. Adaptation of Clinical Decision Making in Nursing Scale to undergraduate students of nursing: the study of reliability and validity. *International Journal of Psychology and Educational Studies*. 2015;2(3),1-9. <https://doi.org/10.17220/ijpes.2015.03.001>
16. Şeker SA, Küçükkeleşçi G. E. Klinik uygulamanın hemşirelik öğrencilerinin problem çözme ve karar verme becerilerine etkisi: yarı deneysel çalışma. *Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences*. 2022;14(4), 1064-1078. <https://doi.org/10.5336/nurses.2022-88790>
17. Aktaş YY, Karabulut N. A survey on Turkish nursing students' perception of clinical learning environment and its association with academic motivation and clinical decision making. *Nurse Education Today*. 2016;36,124-128.



18. Ay E, Karakurt N, Kavuran E. Hemşirelerin sosyotropik otonomik kişilik özellikleri ile klinik karar vermeleri arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi*. 2022;5(1),41-48. <https://doi.org/10.38108/ouhcd.893821>
19. Özden D, Özveren H, Gülnar E. Clinical decision making levels and factors affecting nursing students, Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi. 2018;11(1),41-47.
20. Barutçu C. The effect of problem solving ability on clinical decision making levels in nursing students. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2019;26(1),22-29.
21. Keskin YA. Hemşirelik öğrencilerinin klinik karar verme algıları ve klinik karar vermelerini etkileyen faktörlerin incelenmesi. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2020;9(2),102-111. <https://www.doi.org/10.46971/ausbid.751280>
22. İnangil D, Cura SU. Nursing students' perceptions of nursing diagnoses and clinical decision-making. *Clinical and Experimental Health Sciences*. 2020;10,131-136. <https://doi.org/10.33808/clinexphealthsci.568335>
23. Muntean WJ. Nursing clinical decision-making: a literature review. Chicago: National Council of State Boards of Nursing. 2012,1-24. https://ncsbn.org/public-files/Clinical_Judgment_Lit_Review_Executive_Summary.pdf
24. Kaynak S, Arat N, Yardımcı F, Şenol S, Yılmaz HB. Hemşirelik öğrencilerinin e-sağlık okuryazarlık düzeyi ile klinik karar verme becerileri ile arasındaki ilişki. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2022;38(3),229-237.
25. Karacabay K, Savcı A, Öztürk B. Cerrahi hastalıkları hemşireliği dersi alan öğrencilerin kendi kendine öğrenme, klinik karar verme ve yansıtıcı düşünme düzeylerinin incelenmesi. *İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi*. 2022;10(2),667-680. <https://doi.org/10.33715/inonusaglik.1036039>
26. Özen N, Yazıcıoğlu İ, Çınar İF. Hemşirelik öğrencilerinin sağlık bakımında bilgisayar kullanımına yönelik tutumları ile klinik karar verme becerileri arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*. 2017;14(2),112-118.
27. Phillips BC, Morin K, Valiga TM. Clinical decision making in undergraduate nursing students: A mixed methods multisite study. *Nurse Education Today*. 2021;97,104676. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2020.104676>



The Effects of The Interaction of Vascular Endothelial Cells and Vascular Smooth Muscle Cells on PCSK9 and NF- κ B Protein Expression in Vascular Smooth Muscle Cells

Vasküler Endotel Hücreleri ile Vasküler Düz Kas Hücrelerinin Etkileşiminin, Vasküler Düz Kas Hücrelerinde PCSK9 ve NF- κ B Protein Ekspresyonu Üzerindeki Etkileri

Ece YURTSEVEN¹, Kemal BAYSAL², Hülya YILMAZ AYDOĞAN¹, Oğuz ÖZTÜRK¹

EY: 0000-0003-4564-4718 KB: 0000-0001-8969-590X HYA: 0000-0002-8837-6664 OÖ: 0000-0002-2439-9269

¹ İstanbul University Institute of Health Sciences Department of Molecular Medicine, İstanbul, Türkiye

² Koc University, Medical Faculty, Department of Biochemistry, İstanbul, Türkiye

Abstract

Aim: Atherosclerosis is the leading cause of death worldwide. Atherosclerosis is an inflammatory disease that causes significant structural and functional changes in vascular wall cells. It is known that the main cells of the vascular wall, endothelial cells, and smooth muscle cells communicate during atherosclerosis, but the mechanisms of this communication are not fully understood. PCSK9, on the other hand, is a molecule involved in the etiology of hyperlipidemia, and its levels increase in vascular wall cells during atherosclerosis, exerting direct atherosclerotic effects. In our study, we investigated the changes induced by endothelial cells exposed to atherogenic factors in smooth muscle cells and their effects on NF- κ B expression—the most important molecule in inflammation—and on PCSK9 protein expression, which has recently been discovered to have direct atherosclerotic effects.

Materials and Methods: Cells isolated from human umbilical veins (HUVEC) were incubated for 24 hours with 300 μ M hydrogen peroxide (H_2O_2) or 40 μ g/ml oxidized LDL (Ox-LDL) or 5% cigarette smoke extract (CSE). Following 24 hours, human aortic smooth muscle cells (HASMCs) were incubated with the supernatants of HUVECs which were treated after appropriate processing with these substances. After 48 hours, protein extraction was performed from smooth muscle cells and analyzed by the Western Blot method.

Results: We observed no changes in the viability of HUVECs exposed to atherogenic substances. There were significant morphological changes in HASMCs incubated with endothelial cell supernatants exposed to atherogenic substances. Increased expression of NF- κ B ($p=0.024$, $p=0.043$) and PCSK9 protein ($p=0.034$, $p=0.0137$) was found in HASMCs incubated with supernatants exposed to 5% CSE and 300 μ M H_2O_2 , respectively. In HASMCs incubated with endothelial cell supernatant exposed

Öz

Amaç: Ateroskleroz dünyada görülen en sık ölüm sebebidir. Ateroskleroz inflamatuvar bir hastalık olup, damar duvarı hücrelerinde belirgin şekil ve fonksiyon değişikliklerine neden olur. Damar duvarındaki ana hücreler olan endotel hücreleri ile düz kas hücrelerinin ateroskleroz sırasında iletişim halinde oldukları bilinen bir gerçek olmakla beraber, bu iletişimin mekanizmaları net değildir. PCSK9 ise hiperlipidemi etyolojisinde yer alan bir molekül olmakla birlikte, damar duvar hücrelerinde ateroskleroz sırasında artar ve damar duvar hücrelerine direkt aterosklerotik etkileri vardır. Çalışmamızda aterojenik etkenlere maruz kalan endotel hücrelerinin, düz kas hücrelerinde yaptığı değişiklikleri ve inflamasyonun en önemli molekül olan NF- κ B ve direkt aterosklerotik etkileri son zamanlarda keşfedilmiş olan PCSK9 protein ekspresyonlarına olan etkilerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: İnsan umbilikal veninden izole edilen hücreler (HUVEC) ayrı ayrı 24 saat boyunca 300 μ M hidrojen peroksit (H_2O_2), 40 μ g/ml okside LDL (Ox-LDL) %5 sigara duman ekstraktı (SDE) ile inkübe edildi, 24 saat sonra aterojenik etkenlere maruz kalan endotel hücrelerinin süpernatantları uygun işlemlerden sonra insan aortik düz kas hücrelerinin (HAVSMC) inkübe edilmesi için kullanıldı. Düz kas hücrelerinden 48 saat sonra protein ekstraksiyonu yapılarak Western Blot yöntemiyle analiz edildi.

Bulgular: Aterojenik maddelere maruz kalan HUVEC'lerde canlılığın korunduğu saptandı. Bu maddelere maruz kalan endotel hücre süpernatantları ile inkübe edilen HASMC'de belirgin bir morfolojik değişiklik saptandı. %5 SDE ve 300 μ M H_2O_2 'ye maruz kalan endotel hücre süpernatantları ile inkübe edilen HASMC'lerde NF- κ B (sırasıyla $p=0.024$, $p=0.043$) ve PCSK9 protein ($p=0.034$, $p=0.0137$) ekspresyonları artmış



to Ox-LDL, an increase in PCSK9 expression was observed ($p=0.037$), while no significant increase in NF- κ B expression was observed ($p=0.89$).

Conclusion: Our study observed that endothelial cells exposed to atherogenic factors induced changes in vascular smooth muscle cells and increased PCSK9 and NF- κ B expression in these cells.

Keywords: atherosclerosis, vascular smooth muscle cell, endothelial smooth muscle cell, Proprotein subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), nuclear factor kappa b (NF- κ B)

bulundu. Ox-LDL'ye maruz kalan endotel hücre süpernatantı ile inkübe edilen HASMC'lerde ise PCSK9 ekspresyonu artmış olup ($p=0.037$), NF- κ B ekspresyonunda anlamlı bir artış izlenmemiştir. ($p=0.89$)

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda aterojenik etkenlere maruz kalan endotel hücrelerinin, damar düz kas üzerinde değişikliklere neden olduğu, damar düz kas hücrelerindeki PCSK9 ve NF- κ B ekspresyonunu arttırdığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: ateroskleroz, vasküler düz kas hücresi, vasküler endotel hücresi, proprotein konvertas subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9), nükleer faktör kappa b (NF- κ B)

INTRODUCTION

Atherosclerosis is the primary pathophysiological precursor to cardiovascular and cerebrovascular diseases, which are globally recognised as leading causes of mortality (1). Unravelling the mechanisms of atherosclerosis development and progression is paramount to devising more efficacious prevention strategies and treatments for atherosclerotic vascular diseases.

The genesis of atherosclerosis is multifactorial, involving an interplay of genetic predisposition and diverse environmental influences. Identified significant risk factors, such as hypertension, diabetes, tobacco use, and hyperlipidemia, drastically amplify atherosclerotic susceptibility (2). Hyperlipidemia, in particular, has been recognised as a well-established risk factor. Numerous therapeutic agents were introduced to manage hyperlipidemia until Abifadel et al. identified a mutation in the gene encoding proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) protein, leading to high expression of PCSK9 in familial hyperlipidemia patients (3) This discovery has spurred numerous studies on PCSK9, and agents developed to inhibit PCSK9 have been successfully used in the treatment of hyperlipidemia (4). PCSK9, predominantly expressed in the liver, directs low-density lipoprotein receptors (LDLRs) towards lysosomes, leading to the degradation of these receptors and an increase in circulating low-density lipoprotein (LDL) levels (5). PCSK9's contribution to atherosclerosis via hyperlipidemia is well-established; however, recent research has illuminated its direct atherosclerotic effects on vascular wall cells, independent of hyperlipidemia (6). This implies that persistent PCSK9-mediated effects on vascular

wall cells could impede atherosclerosis treatment and may precipitate the disease even in nonhyperlipidemic individuals.

Vascular smooth muscle cells (VSMCs) are one of the main cell types that play an important role in carrying out the physiological functions of the blood vessel wall. In atherosclerosis, the proliferation, migration, and phenotypic changes of VSMCs are key steps in the process (7). While PCSK9 leads to the development and progression of all these atherosclerotic changes in vascular smooth muscle cells (VSMCs), it has been found that VSMCs themselves express and secrete PCSK9, and there is increased PCSK9 expression in atherosclerotic VSMCs (8).

Nuclear Factor kappa B (NF- κ B) is a transcription factor that plays a crucial role in inflammation. It controls the transcription of many genes involved in the inflammatory response, including cytokines, chemokines, adhesion molecules, acute-phase proteins, apoptosis regulators, and genes involved in cell proliferation (9). In several studies, it has been demonstrated that NF- κ B expression particularly promotes proliferation in smooth muscle cells and is associated with arterial hyperplasia (10). Furthermore, NF- κ B inhibition has been demonstrated to reduce intimal hyperplasia in arteries (11). In atherosclerotic lesions, PCSK9 increases the expression of NF- κ B, thereby increasing the production of inflammatory cytokines such as tumour necrosis α (TNF- α), Interleukin 1 β (IL-1 β), and Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1). On the other hand, PCSK9 inhibition has been shown to reduce NF- κ B expression induced by lipopolysaccharide (LPS), oxidised LDL (Ox-LDL), and TNF- α

in macrophages (12). Based on these studies, it is obvious that the atherosclerotic effects of PCSK9 in vascular wall cells are closely associated with NF- κ B. Endothelial cells, the primary cellular population exposed to atherosclerotic molecules within the vascular lumen, orchestrate the atherosclerotic process by modulating the activities of other cell types implicated in disease progression. The cross-talk between endothelial cells and VSMCs is crucial to the evolution and progression of atherosclerosis (13). Nevertheless, the role of endothelial cells in augmenting PCSK9 expression in VSMCs during atherosclerosis remains nebulous. Our study aims to elucidate the alterations in VSMCs, the associated inflammatory response, NF- κ B and PCSK9 expression in relation to endothelial cell activity in atherosclerosis.

MATERIAL and METHODS

Cell culture:

Two different cell types were used for the experiments: human aortic smooth muscle primary cell line (HASMC) and primary endothelial cells derived from the umbilical cord vein (HUVEC). HASMC was cultured in smooth muscle cell medium (Lonza), while HUVEC cells were cultured in endothelial cell medium (Lonza). The basal mediums were supplemented with the recommended amounts of fetal bovine serum and growth factors. The cells were incubated at 37 °C and 5% CO₂ in a CO₂ incubator for optimal cell growth. Smooth muscle cells were expanded in T25 and T75 flasks, while endothelial cells were expanded in gelatincoated T25 flasks. For the experiments, HUVECs were seeded onto gelatin-coated 6 well plates, and HASMCs were seeded onto tissue culture treat 6-well plates. When the cells reached 80% confluence, they were passaged and subcultured.

Atherogenic substances for cell treatment:

HUVECs were treated with atherogenic substances for 24 hours, and then the supernatants were collected and used to incubate HASMCs. Hydrogen peroxide (H₂O₂), cigarette smoke extract (CSE), and oxidised LDL (Ox-LDL) were chosen as atherogenic substances. A 30% wt H₂O₂ solution (Sigma) was diluted to obtain 300 μ M H₂O₂. Purchased Ox-LDL (Thermo Fisher) was added to the cells at a concentration of 40 μ g/ml. Cigarette smoke extract (CSE) was prepared as described in previous publications (14). A plastic tube and pipette tip were attached to a 50ml syringe. The syringe was filled with

10 ml of basal endothelial medium. A cigarette containing 0.8 mg nicotine and 10 mg tar was attached to the pipette tip. Smoke was drawn into the syringe every 30 seconds for a total of 35ml, and the syringe was shaken. This process was repeated 10 times for one cigarette. To obtain 100% cigarette smoke extract, the smoke of 2 cigarettes was added to 10ml of the medium. The pH of the prepared solution was adjusted to 7.4, and it was then sterilised using a 0.22 μ m filter. Based on previous publications, HUVECs were treated with 10%, 5%, and 2.5% CSE, but significant cell death was observed with 10% CSE. Therefore, the experiments continued with the highest dose at which the cells remained viable, which was 5% CSE.

The cells were incubated with 300 μ M H₂O₂ or 40 μ g/ml Ox-LDL or 5% CSE for 24 hours. At the end of the 24-hour period, the supernatant of endothelial cells was collected in Eppendorf tubes using a pipette. To remove dead cells, the supernatant was centrifuged at 1000g for 10 minutes. The pellet was discarded, and the supernatant was preserved. The medium on top of HASMCs was aspirated, and the cells were washed with PBS. The supernatant obtained from endothelial cells was added to the HASMCs. After 48 hours of incubation, the cellular protein was extracted. The viability of endothelial cells in the presence of atherogenic substances was demonstrated using an MTT assay (Roche).

Protein Isolation and Western Blot Analysis:

For protein isolation, a commercially purchased RIPA lysis buffer was used, and on the day of use, 100X protease inhibitor and phosphatase inhibitor were added to the RIPA buffer at a 1:100 ratio. Following extraction, the protein concentration was measured using the Pierce BCA Protein Assay. The samples were prepared for SDS-PAGE, and the proteins were separated by electrophoresis on a 5-20% acrylamide gel. The proteins on the gel were transferred to a nitrocellulose membrane using wet transfer apparatus. The nitrocellulose membrane was first blocked then incubated overnight at +4 °C with the primary antibody targeting the protein of interest. The following day, the membrane was incubated with an appropriate secondary antibody for the primary antibody. To visualize the bands, the membrane was incubated with ECL(Thermo Fisher) and imaged with a ChemiDoc imager.

The quantitative analysis was performed by using the

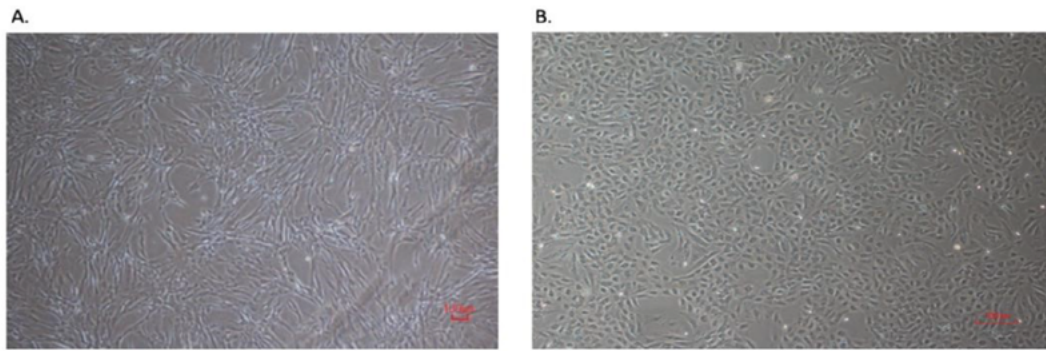


Figure 1. The images of HASMC and HUVEC.

A. Image of HASMC were captured at passage 8 when they reached 80% confluence.

B. Image of HUVEC were captured at passage 6 when they reached 80% confluence. The scale bar represents a measurement of 100 μ m. The images were taken at a magnification of 10X.

Image J program.

The primary antibodies used in the Western blot experiments were as follows:

NF- κ B p65 Polyclonal Antibody (Thermo Fisher, 51-0500, PCSK9 Polyclonal Antibody

(Cayman, 10007185), GAPDH antibody (Abcam, ab9485)

Data analysis

The data analysis was performed using GraphPad Prism version 9.4.1. The data were presented as means and standard error of the mean (S.E.M). Differences between means were compared using Student's t-test when comparing two groups; for comparisons involving more than two groups, analysis of variance (ANOVA) with Tukey's post hoc test was used. Statistical significance was considered at $p < 0.05$.

RESULTS

The purchased HASMC and HUVECs were cultured in the appropriate culture medium.

When the cell density reached 80%, images were captured under a microscope. (Figure 1)

The endothelial cells were treated with 300 μ M H₂O₂, 40 μ g/ml OxLDL, and 5% cigarette smoke extract (CSE) to simulate atherogenic conditions. A group of cells without any atherogenic substances was considered as the control group. After confirming the viability of the

cells following a 24-hour incubation with these agents using the MTT assay, the experiment was initiated. As shown in Figure 2, there were no significant differences between the viabilities of control vs treated cells.

Following proving the viability of HUVECs with these atherogenic molecules, endothelial cells were incubated with 300 μ M H₂O₂, 40 μ g/ml OxLDL, and 5% cigarette smoke extract (CSE) for 24 hours. The mediums of HASMC grown on separate plates were discarded, and the mediums from endothelial cells, which were incubated with these substances for 24 hours, following the steps specified in the methods, were added to the smooth muscle cells. After 48 hours of incubation, protein extraction was performed from the vascular smooth muscle cells, and the expression of PCSK9 and NF- κ B proteins was evaluated.

Images of the HASMCs were captured under a microscope before protein extraction. It was observed that the morphology of the HASMCs incubated with endothelial cell medium containing atherogenic substances differed from the cells incubated with endothelial cell medium without atherogenic substances, and the smooth muscle cells incubated with endothelial cell medium containing atherogenic substances exhibited similarities to a synthetic phenotype (Figure 3).

Following protein extraction, Western Blot analysis was performed to understand the effect of HUVECs on HASMCs' PCSK9 and NF- κ B protein expressions.

In HASMCs which were incubated with endothelial cell medium treated with 5% CSE, the expression of PCSK9 ($p=0.034$) and NF- κ B p65 ($p=0.024$) in HASMCs were

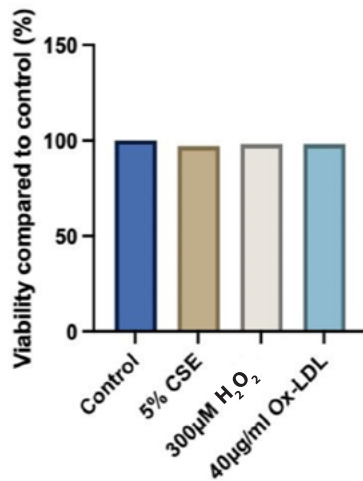


Figure 2. The MTT analysis of HUVECs. The viability of endothelial cells was analysed using the MTT assay. Compared to the control group, the viability in the 5% SDE group was found to be 96%; in the H₂O₂ group, it was 98%; and in the ox-LDL group, it was 97%.

significantly higher than in HASMCs incubated with endothelial cell medium without any additions (Figure 4).

The expression of PCSK9 ($p=0.0137$) and NF- κ B p65 ($p=0.043$) proteins in HASMCs incubated with endothelial cell medium treated with 300µM H₂O₂, was also higher than in HASMCs incubated with endothelial cell medium without the addition of atherogenic substances (Figure 5).

In HASMCs incubated with endothelial cell medium treated with 40µg/ml Ox-LDL, the expression of PCSK9 was higher than in HASMCs incubated with control endothelial cell medium ($p=0.037$), but the difference in NF- κ B expression between the two groups was not statistically significant ($p=0.89$) (Figure 6).

Discussion

PCSK9 expression in vascular wall cells and its effects on these cells have recently gained attention, leading to associated studies. There are conflicting pieces of information regarding PCSK9 expression in endothelial cells, but researchers agree that vascular smooth muscle cells are the main cells in the vascular wall that exhibit PCSK9 expression (6).

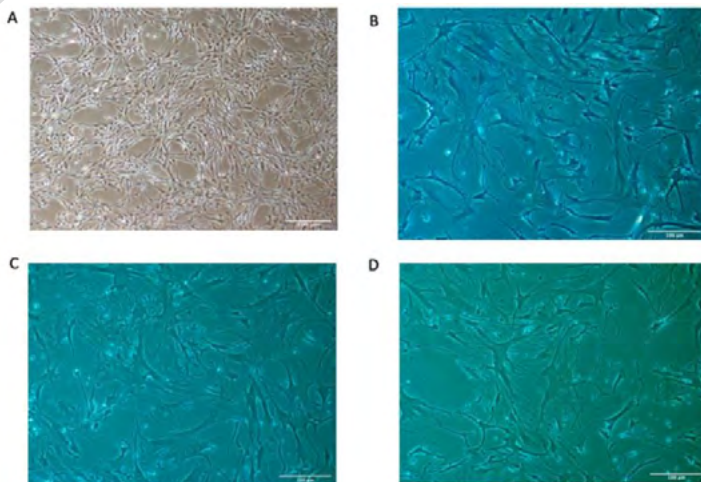


Figure 3. The appearance of HASMC cells after 48 hours of incubation with HUVEC supernatants exposed to atherogenic stimuli. The appearances of HASMCs incubated with HUVEC supernatants for 48 hours are as follows: **A.** Smooth muscle cells incubated with HUVEC medium without any added substance. **B.** Smooth muscle cells incubated with HUVEC medium supplemented with 5% SDE (cigarette smoke extract). **C.** Smooth muscle cells incubated with HUVEC medium supplemented with 300 µM H₂O₂. **D.** Smooth muscle cells incubated with HUVEC medium supplemented with 40 µg/ml Ox-LDL. The images were captured at 20X magnification, and the scale bar represents 100 µm.

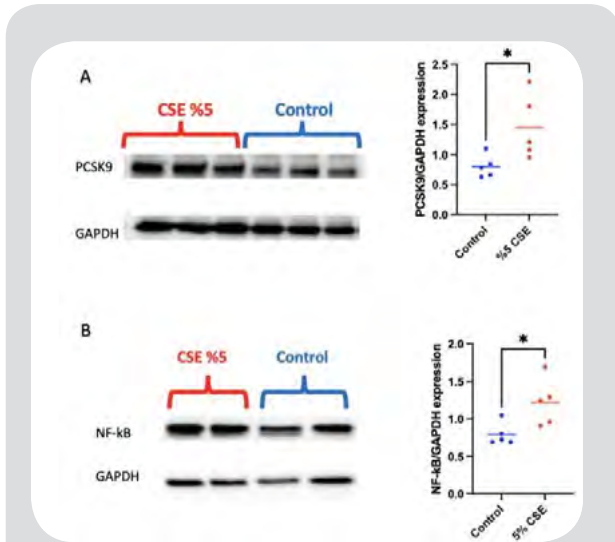


Figure 4. The protein expression of PCSK9 and NF- κ B p65 in HASMCs incubated with endothelial cell medium supplemented with 5% CSE. Following protein extraction, HASMCs incubated with endothelial cell medium supplemented with 5% CSE and HASMCs incubated with endothelial cell medium without any additions (control) were evaluated using Western Blot analysis. * $p < 0.05$

A. The expression of PCSK9 was significantly higher in the %5 CSE group compared to the control group ($p = 0.034$).

B. The expression of NF- κ B p65 was significantly higher in the %5CSE group compared to the control group ($p = 0.024$)

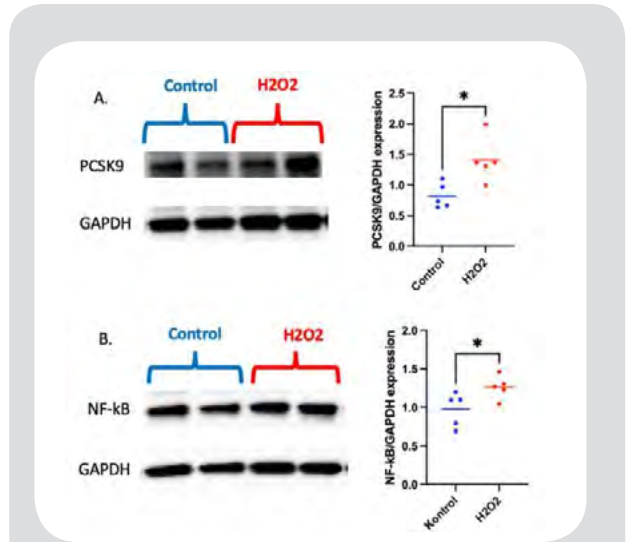


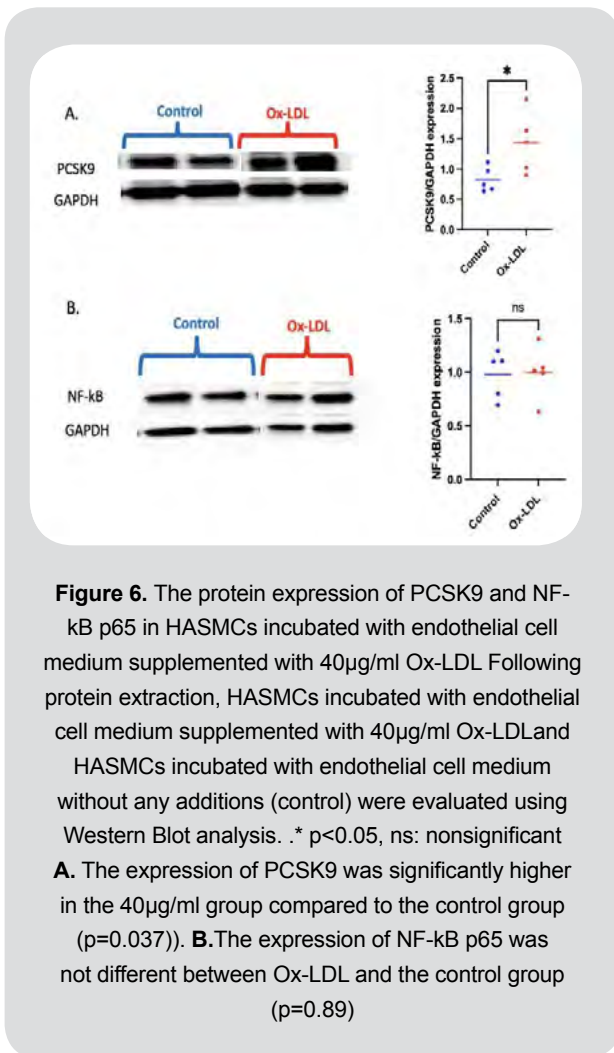
Figure 5. The protein expression of PCSK9 and NF- κ B p65 in HASMCs incubated with endothelial cell medium supplemented with 300 μ M H_2O_2 . Following protein extraction, HASMCs incubated with endothelial cell medium supplemented with 300 μ M H_2O_2 , and HASMCs incubated with endothelial cell medium without any additions (control) were evaluated using Western Blot analysis. * $p < 0.05$

A. The expression of PCSK9 was significantly higher in the 300 μ M H_2O_2 group compared to the control group ($p = 0.0137$)

B. The expression of NF- κ B p65 was significantly higher in the 300 μ M H_2O_2 group compared to the control group ($p = 0.043$).

Atherosclerosis is triggered when vascular endothelial cells are exposed to atherogenic stimuli, followed by the involvement of inflammatory cells and vascular smooth muscle cells in the process (2). Understanding the effects of endothelial cells on other cells when exposed to atherosclerosis-triggering stimuli is important for understanding the mechanism of atherosclerosis. Changes induced by endothelial cells in smooth muscle cells, which are one of the most important cells in the vascular wall, are being investigated through various coculture studies (15, 16). Communication between endothelial cells and smooth muscle cells mainly occurs through paracrine signalling and via exosomes (17). Therefore, it is considered appropriate to use the stimulated medium method to observe the effects of paracrine molecules secreted by endothelial cells on smooth muscle cells when exposed to an atherosclerotic stimulus (18).

It is well-established that smoking causes atherosclerosis (19). Using cigarette smoke extract in cell culture experiments studying the atherosclerotic effects of smoking is a common method (14). One of the atherogenic substances we applied to endothelial cells was 5% cigarette smoke extract (CSE). CSE contains various reactive oxygen species that induce oxidative stress and disrupts NO biosynthesis by causing eNOS dysfunction (20). CSE leads to increased expression of adhesion molecules and the release of inflammatory cytokines such as TNF- α and IL-6 in endothelial cells (21). It has also been shown to induce NF- κ B activation in bronchial epithelial cells (22). In our study, we observed an increased expression of NF- κ B in HASMCs incubated with the medium from endothelial cells treated with 5% CSE. This finding supports previous studies indicating that CSE increases in-



flammation in the vascular wall. Studies conducted on smooth muscle cells have shown that CSE acts as a mitogen (22). However, none of these studies has demonstrated increased NF-kB expression in smooth muscle cells due to exposure to CSE, as we have shown in our study. Ma et al. demonstrated that CSE increases PCSK9 expression in HepG2 cells and associated this finding with the mechanism of smoking-related dyslipidemia (23). However, there is no study available on the effect of smoking on PCSK9 expression in vascular wall cells. Our study provides new evidence that endothelial cells exposed to cigarette smoke increase PCSK9 expression in vascular smooth muscle cells. This finding is consistent with the knowledge that cigarette smoke induces a phenotypic change in smooth muscle cells, leading to a

synthetic phenotype, as increased PCSK9 expression in smooth muscle cells is also associated with a synthetic phenotype (24).

When we applied H₂O₂ to endothelial cells, we observed an increase in NF-kB and PCSK9 expression in smooth muscle cells as well. H₂O₂ is a reactive oxygen species and plays a role in the development of atherosclerosis by inducing oxidative stress (25). Similar to other reactive oxygen species, it can disrupt cellular functions by causing DNA damage, lipid peroxidation, protein modifications, and impairment of the signalling system, leading to apoptosis in cells (26). Numerous studies have shown the association between increased NF-kB expression and H₂O₂ (27, 28). In our study, we hypothesize that the increased NF-kB expression in smooth muscle cells is associated with the release of inflammatory cytokines such as TNF- α and ROS from endothelial cells, which are exposed to H₂O₂. It has been demonstrated that ROS and inflammatory cytokines contribute to increased PCSK9 expression in smooth muscle cells (29). Therefore, observing increased PCSK9 expression in vascular smooth muscle cells is an expected finding. Additionally, it has been shown that PCSK9 inhibition can prevent the atherosclerotic effects caused by H₂O₂ (30).

The uptake/cholesterol efflux balance and accumulation of Ox-LDL stimulate the endothelial cells to produce pro-inflammatory molecules (31). The inflammatory molecules produced by endothelial cells also cause inflammatory changes in smooth muscle cells. Therefore, an expected finding is an increase in PCSK9 expression in smooth muscle cells incubated with the medium from endothelial cells exposed to Ox-LDL. Ding et al. have shown an increased expression of PCSK9 in vascular smooth muscle cells exposed to Ox-LDL (32). An increase in NF-kB expression in smooth muscle cells due to the release of inflammatory cytokines from endothelial cells was also expected, but we did not observe a statistically significant increase in NF-kB. This may be due to the lower concentration of Ox-LDL (40µg/ml) used in our study compared to other studies. Chen et al. have shown increased NF-kB expression with 50µg/ml Ox-LDL in their experiments (33). Ding et al. observed that when NF-kB gene expression was inhibited by siRNA in vascular smooth muscle cells, the induced PCSK9 expression by Ox-LDL decreased (32). This provides evidence for the association of PCSK9 expression in smooth muscle cells with the NF-kB pathway, and an expected



finding is an increase in NF- κ B along with PCSK9 expression. However, Ding et al. demonstrated increased PCSK9 expression with 60 μ g/ml Ox-LDL, but did not observe a statistically significant rise with lower doses (32). On the other hand, Robbesyn et al. have shown that high doses of Ox-LDL can suppress NF- κ B expression (34).

An important limitation of our study is that we incubated vascular smooth muscle cells with the medium from endothelial cells exposed to atherogenic stimuli. Demonstrating the molecules released by endothelial cells, especially inflammatory cytokines and PCSK9, in the medium through ELISA could have shed light on endothelial cell-smooth muscle cell communication. We aim to investigate this aspect in future studies. In the future, the communication between endothelial cells and smooth muscle cells, particularly regarding PCSK9 and inflammatory pathways, is aimed to be further evaluated in more detail.

CONCLUSION

Endothelial cell smooth muscle cell interaction is one of the key mechanisms in atherosclerosis. In our study, we have shown that endothelial cells which were exposed to atherogenic stimuli induce PCSK9 and NF- κ B expression in vascular smooth muscle cells.

In the future, more studies will shed light on the role of PCSK9 in this interaction.

Acknowledgement

I would like to thank the Istanbul University Institute of Health Sciences and Istanbul University for providing me with the opportunity to conduct this study. This study was supported by the Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University.

Project no: 36268

Received/Geliş Tarihi: 21.06.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 24.07.2023

REFERENCES

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, De Ferranti SD, Floyd J, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, MacKey RH, Matsushita

- K, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Palaniappan L, Pandey DK, Thiagarajan RR, Reeves MJ, Ritchey M, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sasson C, Towfighi A, Tsao CW, Turner MB, Virani SS, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JHY, Alger HM, Wong SS, Muntner P (2017) Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 135:e146–e603 . <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
2. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis EF (2019) Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Prim* 5:56 . <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>
3. Abifadel M, Benjannet S, Farnier M, Seidah NG, Moulin P, Wickham L, Devillers M, Junien C, Cruaud C, Lecerf J-M, Chambaz J, Ouguerram K, Bruckert E, Krempf M, Varret M, Derré A, Chanu B, Allard D, Luc G, Weissenbach J, Beucler I, Rabès J-P, Prat A, Villéger L, Erlich D, Boileau C (2003) Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 34:154–156 . <https://doi.org/10.1038/ng1161>
4. Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, Cannon CP (2018) The Evolving Future of PCSK9 Inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 72:314–329 . <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.04.054>
5. Lagace TA (2014) PCSK9 and LDLR degradation: regulatory mechanisms in circulation and in cells. *Curr Opin Lipidol* 25:387–393 . <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000114>
6. Karagiannis AD, Liu M, Toth PP, Zhao S, Agrawal DK, Libby P, Chatzizisis YS (2018) Pleiotropic Anti-atherosclerotic Effects of PCSK9 Inhibitors From Molecular Biology to Clinical Translation. *Curr Atheroscler Rep* 20
7. Bennett MR, Sinha S, Owens GK (2016) Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circ Res* 118:692 . <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306361>
8. Ragusa R, Basta G, Neglia D, De Caterina R, Del Turco S, Caselli C (2021) PCSK9 and atherosclerosis: Looking beyond LDL regulation. *Eur J Clin Invest* 51: . <https://doi.org/10.1111/EJC.13459>
9. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC (2017) NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther* 2017 21 2:1–9 . <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>
10. Cheng W, Deng C, Jin L, Shao L, Xu X, Shu C (2015) [Role of NF- κ B/survivin signal pathway on intima hyperplasia of rat carotid balloon injury restenosis model]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 43:248–253
11. Yoshida T, Yamashita M, Horimai C, Hayashi M (2013) Smooth muscle-selective inhibition of nuclear factor- κ B attenuates smooth muscle phenotypic switching and neointima formation following vascular injury. *J Am Heart Assoc* 2: . <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000230>
12. Tang Z-H, Peng J, Ren Z, Yang J, Li T-T, Li T-H, Wang Z, Wei D-H, Liu L-S, Zheng X-L, Jiang Z-S (2017) New role of PCSK9 in atherosclerotic inflammation promotion involving the TLR4/NF- κ B pathway. *Atherosclerosis* 262:113–122 . <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.023>
13. Méndez-barbero N, Gutiérrez-muñoz C, Blanco-Colio LM (2021) Cellular Crosstalk between Endothelial and Smooth Muscle Cells in Vascular Wall Remodeling. *Int J Mol Sci* 22: . <https://doi.org/10.3390/IJMS22147284>



14. Gellner CA, Reynaga DD, Leslie FM (2016) Cigarette Smoke Extract: A preclinical model of tobacco dependence. *Curr Protoc Neurosci* 77:9.54.1 . <https://doi.org/10.1002/CPNS.14>
15. Liu M, Samant S, Vasa CH, Pedrigo RM, Oguz UM, Ryu S, Wei T, Anderson DR, Agrawal DK, Chatzizisis YS (2023) Co-culture models of endothelial cells, macrophages, and vascular smooth muscle cells for the study of the natural history of atherosclerosis. *PLoS One* 18: . <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0280385>
16. Graham DJ, Alexander JJ, Miguel R (1991) Aortic endothelial and smooth muscle cell co-culture: an in vitro model of the arterial wall. *J Invest Surg* 4:487–494 . <https://doi.org/10.3109/08941939109141179>
17. Sandoo A, Zanten JJC, V van, Metsios GS, Carroll D, Kitas GD (2010) The Endothelium and Its Role in Regulating Vascular Tone. *Open Cardiovasc Med J* 4:302 . <https://doi.org/10.2174/1874192401004010302>
18. Dowling P, Clynes M (2011) Conditioned media from cell lines: a complementary model to clinical specimens for the discovery of disease-specific biomarkers. *Proteomics* 11:794–804 . <https://doi.org/10.1002/PMIC.201000530>
19. Messner B, Bernhard D (2014) Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34:509–515 . <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.300156>
20. Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S, DeVoe MC, Eales-Reynolds LJ (2003) Reactive Oxygen Species Are Involved in Smoking-Induced Dysfunction of Nitric Oxide Biosynthesis and Upregulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Circulation* 107:2342–2347 . <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000066691.52789.BE>
21. Bernhard D, Csordas A, Henderson B, Rossmann A, Kind M, Wick G (2005) Cigarette smoke metal-catalyzed protein oxidation leads to vascular endothelial cell contraction by depolymerization of microtubules. *FASEB J* 19:1096–1107 . <https://doi.org/10.1096/FJ.04-3192COM>
22. Sundar IK, Chung S, Hwang J woong, Lapek JD, Bulger M, Friedman AE, Yao H, Davie JR, Rahman I (2012) Mitogen- and Stress-Activated Kinase 1 (MSK1) Regulates Cigarette Smoke-Induced Histone Modifications on NF- κ B-dependent Genes. *PLoS One* 7:e31378 . <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0031378>
23. Ma B, Wang X, Zhang R, Niu S, Rong Z, Ni L, Di X, Han Q, Liu C (2021) Cigarette smoke extract stimulates PCSK9 production in HepG2 cells via ROS/NF- κ B signaling. *Mol Med Rep* 23: . <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11970>
24. Ferri N, Marchianò S, Tibolla G, Baetta R, Dhyani A, Ruscica M, Uboldi P, Capano AL, Corsini A (2016) PCSK9 knock-out mice are protected from neointimal formation in response to perivascular carotid collar placement. *Atherosclerosis* 253:214–224 . <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.910>
25. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS (2005) Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:29–38 . <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000150649.39934.13>
26. Su LJ, Zhang JH, Gomez H, Murugan R, Hong X, Xu D, Jiang F, Peng ZY (2019) Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev* 2019: . <https://doi.org/10.1155/2019/5080843>
27. Ungvari Z, Orosz Z, Labinskyy N, Rivera A, Xiangmin Z, Smith K, Csiszar A (2007) Increased mitochondrial H₂O₂ production promotes endothelial NF- κ B activation in aged rat arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293: . <https://doi.org/10.1152/AJPHEART.01346.2006>
28. Cyrne L, Oliveira-Marques V, Marinho HS, Antunes F (2013) H₂O₂ in the Induction of NF- κ B-Dependent Selective Gene Expression. *Methods Enzymol* 528:173–188 . <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405881-1.00010-0>
29. Ding Z, Liu S, Wang X, Deng X, Fan Y, Sun C, Wang Y, Mehta JL (2015) Hemodynamic Shear Stress via ROS Modulates PCSK9 Expression in Human Vascular Endothelial and Smooth Muscle Cells and Along the Mouse Aorta. *Antioxid Redox Signal* 22:760–771 . <https://doi.org/10.1089/ars.2014.6054>
30. Safaeian L, Mirian M, Bahrzadeh S (2022) Evolocumab, a PCSK9 inhibitor, protects human endothelial cells against H₂O₂-induced oxidative stress. *Arch Physiol Biochem* 128:1681–1686 . <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1788605>
31. Cochain C, Vafadarnejad E, Arampatzi P, Pelisek J, Winkels H, Ley K, Wolf D, Saliba AE, Zerneck A (2018) Single-Cell RNA-Seq Reveals the Transcriptional Landscape and Heterogeneity of Aortic Macrophages in Murine Atherosclerosis. *Circ Res* 122:1661–1674 . <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312509>
32. Ding Z, Liu S, Wang X, Deng X, Fan Y, Shahanawaz J, Shmookler Reis RJ, Varughese KI, Sawamura T, Mehta JL (2015) Cross-talk between LOX-1 and PCSK9 in vascular tissues. *Cardiovasc Res* 107:556–567 . <https://doi.org/10.1093/cvr/cvv178>
33. Chen L, Yang G, Zhang X, Wu J, Gu Q, Wei M, Yang J, Zhu Y, Nanping Wang, Guan Y (2009) Induction of MIF expression by oxidized LDL via activation of NF- κ B in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 207:428–433 . <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2009.05.021>
34. Robbesyn F, Salvayre R, Negre-Salvayre A (2004) Dual role of oxidized LDL on the NF- κ B signaling pathway. *Free Radic Res* 38:541–551 . <https://doi.org/10.1080/10715760410001665244>



Prevalence of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Male Patients with Civil Commitment Caused by Alcohol and/or Substance Use Disorder

Alkol ve/veya Madde Kullanım Bozukluğu Nedeniyle Zorunlu Yatış Kararı Verilen Hastalarda Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu Belirtilerinin Yaygınlığı

Neriman ARAS, Merve KARAKUZU BAS

NA: 0000-0001-7410-2497 MKB: 0009-0008-4683-6635

Samsun Mental Health and Disorders Hospital, Samsun, Türkiye

Abstract

Introduction: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) causes significant impairment in daily life. Besides, the frequency of alcohol and substance use disorders (ASUD) in ADHD is all too often in the general population.

Objective: The study aims to investigate the prevalence of ADHD symptoms in childhood and adulthood as well as ADHD-related problems in patients hospitalized for civil commitment decisions due to problems related to ASUD.

Materials and Method: The sample consists of 100 patients with ASUD. A sociodemographic data form includes sociodemographic characteristics, possible ADHD, and alcohol/substance-related problems. Wender Utah Rating Scale and Adult ADD/ADHD Rating Scale were applied to determine ADHD symptoms.

Results: We determined that 38% of the patients with ASUD admitted to civil commitment exhibited ADHD symptoms in childhood and 20% in adulthood. More than half of the patients have experienced forensic problems and had a crime history (54% and 55%, respectively). Most patients with ASUD have problems in more than one area related to forensics, spouse, family, or health (63%). Receiving disciplinary punishment in

Öz

Giriş: Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) günlük yaşamda önemli bozulmalara neden olmaktadır. DEHB'de alkol ve madde kullanım bozukluklarının (AMKB) sıklığı genel toplumdan daha yüksektir.

Amaç: AMKB ile ilişkili sorunlar nedeniyle zorunlu tedavi için hastaneye yatırılan hastalarda çocukluk ve erişkinlik döneminde DEHB belirtilerinin yaygınlığını ve DEHB ile ilişkili sorunları araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Örneklem 100 AMKB hastasından oluşmuştur. Sosyodemografik özellikleri, olası DEHB ve alkol-madde ile ilişkili sorunları içeren bir sosyodemografik veri formu kullanılmıştır. DEHB belirtilerini belirlemek için Wender Utah Derecelendirme Ölçeği ve Yetişkin DEB/DEHB Derecelendirme Ölçeği uygulanmıştır.

Bulgular: Zorunlu tedavi kararı verilen AMKB hastalarının %38'inin çocukluk döneminde, %20'sinin ise yetişkinlik döneminde DEHB belirtileri gösterdiğini saptadık. Hastaların yarısından fazlası adli sorunlar yaşamıştı ve suç öyküsüne sahipti (sırasıyla %54 ve %55). AMKB'li hastaların çoğunluğu adli, eş, aile veya sağlıkla ilgili birden fazla alanda sorun yaşamıştı (%63). Okul hayatında disiplin cezası almak, zorunlu askerlik hizmetini tamamlamak, askerlikte hava değişimi almak ve adli olaya karışmak DEHB ile ilişkili bulunmuştur.





school life, completing military service, taking a break from military service, and being involved in a judicial problem is associated with ADHD.

Conclusion: Undiagnosed and untreated ADHD can lead to lifelong difficulties and ASUD. Although the abuse potential of drugs used to treat ADHD is controversial when ADHD symptoms are not controlled, more serious consequences occur in potential problem areas accompanied by alcohol and/or substance use. This study reveals the problems that may arise throughout life due to ADHD within the framework of ASUD.

Keywords: adult; childhood; attention deficit/hyperactivity disorder; alcohol; substance; civil commitment

Sonuç: Tanı konmamış ve tedavi edilmemiş DEHB yaşam boyu zorluklara ve AMKB 'ye yol açabilir. DEHB tedavisinde kullanılan ilaçların kötüye kullanım potansiyeli tartışmalı olsa da, DEHB belirtileri kontrol altına alınmadığında, alkol ve/veya madde kullanımının eşlik ettiği potansiyel sorun alanlarında daha ciddi sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Bu çalışma DEHB'ye bağlı olarak yaşam boyu ortaya çıkabilecek sorun alanlarını AMKB çerçevesinde ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: yetişkin; çocukluk; dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu; alkol; madde; zorunlu tedavi

INTRODUCTION

Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a neuropsychiatric disorder that is not only specific to childhood but also begins in childhood and lasts throughout life. ADHD causes significant impairment in the daily functioning of affected adults in academic, social, and work areas (1). Most cases are diagnosed in childhood, and 40-60% continue until adulthood (2). Adult ADHD is characterized by disruptive symptoms such as inattention, hyperactivity, and impulsivity (3). The prevalence of ADHD is 2.5-4.9% in the adult population. ADHD is not sufficiently recognized in adult psychiatry and is often ignored and misdiagnosed. It is estimated that approximately 90% of adults with ADHD are not treated (4).

Several hypotheses have been proposed regarding the relationship between ADHD and alcohol-Drug use disorder (ASUD). Confirming genetic factors, children of adults with ASUD are more likely to develop ADHD than children of adults without ADHD. Impairment in executive functions in individuals with ADHD leads to increased ASUD due to poor judgment, impulsivity, and novelty seeking. Individuals with ADHD use alcohol-Drug as self-medication to cope with the accompanying impairments in attention and executive functions. Another hypothesis is related to dopamine neurotransmission. The mesolimbic dopaminergic system is responsible for the effects of Drug use and the reward

mechanism. People with ASUD have decreased dopaminergic receptor availability in the striatum (5).

ADHD has various negative effects on the individual, family, and environment. ADHD is associated with low academic achievement, relationship problems, negative affect, marital problems, and low occupational performance (5). Adult ADHD is often accompanied by psychiatric comorbidity. These individuals often exhibit risky behaviors such as accidents, Committing Suicides, and violence (1). Drug use disorder is increased 4-8 times in adults with ADHD (2). Similarly, ADHD is more common in individuals with ASUD (6).

According to DSM-5, there are three types of clinical appearance of ADHD; i) The dominant attention-deficit type, ii) The dominant hyperactive-impulsive type, and iii) The combined attention-deficit-hyperactive-impulsive type (7). Individuals diagnosed with ADHD drive faster under the influence of alcohol—and driving without a driving license is more common—and they are more frequently involved in traffic accidents (8). In particular, hyperactivity and impulsivity are associated with legal problems. Individuals diagnosed with a dominant hyperactive-impulsive type of ADHD are arrested more frequently in adult life and have higher rates of committing multiple crimes. Studies conducted in different countries have shown that 45% of prisoners have a background of childhood ADHD (2). ASUD accompanying ADHD increases the likelihood of committing a crime (9).



Table 1. Data about alcohol and/or substance use of the participants

| Variable | n (%) |
|----------------------------------|---------------------------------|
| Smoking | |
| No | 6 (6.0) |
| Yes | 94 (94.0) |
| Frequency of smoking (piece/day) | |
| None | 5 (5.0) |
| 1-10 | 4 (4.0) |
| 11-20 | 35 (35.0) |
| Over 20 | 56 (56.0) |
| Alcohol use | |
| No | 34 (34.0) |
| Yes | 66 (66.0) |
| Frequency of alcohol use | |
| None | 33 (33.0) |
| Rarely | 29 (29.0) |
| 1-2 times in a month | 6 (6.0) |
| 1-2 times in a week | 12 (12.0) |
| Every day | 20 (20.0) |
| Drug use | |
| No | 10 (10.0) |
| Yes | 90 (90.0) |
| Frequency of Drug use | |
| None | 10 (10.0) |
| Rarely | 2 (2.0) |
| 1-2 times in a month | 26 (26.0) |
| 1-2 times in a week | 15 (15.0) |
| Every day | 47 (47.0) |
| Drug type | |
| No substance | 9 (9.0) |
| Methamphetamine | 17 (17.0) |
| Benzodiazepine | 2 (2.0) |
| Inhalant | 4 (4.0) |
| Gabapentine/Pregabalin | 2 (2.0) |
| Multiple substance use | 43 (43.0) |
| Family background of alcohol use | |
| No | 62 (62.0) |
| Yes | 38 (38.0) |
| Family member who uses alcohol | |
| No member | 62 (62.0) |
| Father | 32 (32.0) |
| Brother | 5 (5.0) |
| Wife | 1 (1.0) |
| Family background of Drug use | |
| No | 90 (90.0) |
| Yes | 10 (10.0) |
| Family member who uses Drug | |
| No member | 90 (90.0) |
| Father | 4 (4.0) |
| Brother | 5 (5.0) |
| Wife | 1 (1.0) |
| Total | 100 (100.0) |
| Age at onset of alcohol (M±SD) | 16.8±4.5 (min 10, max 32) years |
| Age at onset of substance (M±SD) | 19.9±6.0 (min 7, max 40) years |



Table 2. Possible problems of the patients related to ADHD

| Problem area | n (%) |
|--|-----------|
| Grade repetition | |
| No | 82 (82.0) |
| Yes | 18 (18.0) |
| School change | |
| No | 87 (87.0) |
| Yes | 13 (13.0) |
| Disciplinary punishment at school | |
| No | 84 (84.0) |
| Yes | 16 (16.0) |
| Job change | |
| Never | 50 (50.0) |
| Rarely | 34 (34.0) |
| Often | 16 (16.0) |
| Military service | |
| Completed | 73 (73.0) |
| Not completed | 20 (20.0) |
| Exempted | 7 (7.0) |
| Breaking during military service | |
| No | 68 (68.0) |
| Yes | 12 (12.0) |
| Not yet enlisted | 20 (20.0) |
| Legal Issue | |
| No | 46 (46.0) |
| Yes | 54 (54.0) |
| Crime background | |
| No | 45 (45.0) |
| Yes | 55 (55.0) |
| Prison background | |
| No | 72 (72.0) |
| Yes | 28 (28.0) |
| Type of crime | |
| None | 40 (40.0) |
| Traffic accident | 10 (10.0) |
| Injuring | 16 (16.0) |
| Fighting | 17 (17.0) |
| Drug trade | 11 (11.0) |
| Others (extortion, theft, murder etc.) | 6 (6.0) |
| Probation background | |
| No | 58 (58.0) |
| Yes | 42 (42.0) |
| Violating traffic rules | |
| No | 62 (62.0) |
| Yes | 38 (38.0) |
| Occupational accident/home injury | |
| No | 88 (88.0) |
| Yes | 12 (12.0) |
| Self-mutilation | |
| No | 57 (57.0) |
| Yes | 43 (43.0) |
| Committing Suicide | |
| No | 82 (82.0) |
| Yes | 18 (18.0) |



Although involuntary treatment for alcohol and/or Drug use disorder is controversial, civil commitment for treatment can be ordered by judicial decision if there is a risk of harm to self/others or a danger to society. This study aims to determine the prevalence of ADHD in childhood and adulthood and various ADHD-related problems in individuals hospitalized with civil commitment decisions for alcohol and/or Drug dependence. People who do not have alcohol-Drug use and ADHD comorbidities are less likely to cause problems for themselves or the community and are more likely to seek treatment voluntarily. We expect people with alcohol or Drug use disorders to have more ADHD symptoms in childhood and adulthood and to experience more ADHD-related problems due to the coexistence of ADHD and alcohol or Drug use disorder.

MATERIAL and METHODS

Sample and Study Design

The sample consisted of 100 individuals with alcohol and/or Drug use disorders who had been given a civil commitment decision due to problems related to alcohol and/or Drug use. The Turkish Civil Code 432 regulates civil commitment in case of dangerousness or committing a crime by a person with mental illness or alcohol or Drug addiction. It also includes placing the person in the appropriate institution for treatment and rehabilitation if there are no alternatives to protect them and society.

This study was conducted in an Alcohol and Drug Abuse Treatment Centre between January 2021 and January 2023. Inclusion criteria were to be between 18-65 years of age and literate at least two weeks after hospitalization and after the disappearance of symptoms related to alcohol and/or Drug withdrawal. Patients with mental retardation, cognitive impairment, and exacerbation of a psychotic or affective disorder were excluded from the study.

Ethics committee approval was obtained from Samsun Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee with the date 01.01.2021 and number GOKA/2021/2/6. Written informed consent was observed from all patients

Data Collection

A sociodemographic data form including sociodemographic characteristics of the patients, alcohol or

Drug-related characteristics, and possible ADHD and alcohol-Drug-related problems was prepared by the researchers. Wender Utah Rating Scale and Adult ADD/ADHD Rating Scale were applied to determine ADHD symptoms in childhood and adulthood. The diagnoses of alcohol and Drug use disorder were confirmed according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 (DSM-5) criteria by responsible psychiatrists.

The Wender Utah Rating Scale is a self-assessment scale and was developed to assess adults' childhood ADHD symptoms retrospectively. Each item is rated between '0' and '4' (0=never, 4=extreme). The cut-off point of the scale is 36 and above (10).

The Adult ADD/ADHD Rating Scale measures ADHD symptoms in adults and consists of three subsections. The first part assesses attention deficit, the second part assesses activity and impulsivity, and the third part assesses some emotional and behavioral symptoms that may be related to ADHD. For a diagnosis, at least 6 of the 9 items in the first and second sections must be scored as 2 or 3. The total score of the third section is expressed as ADHD/ADHD-related characteristics score (11).

Statistical Analysis

Data were analyzed with SPSS 25.0. Descriptive statistics are reported as mean \pm standard deviation for continuous numerical variables. All categorical variables are presented in several cases (n) and percentages (%). Whether the independent variables were normally distributed it was evaluated by the Kolmogorov-Smirnov test. For non-normally distributed variables, the significance of differences was evaluated by the Mann-Whitney U test to compare two independent groups. The Levene's test was used to determine the homogeneity of variance in normally distributed data. The Welch test was used to evaluate the data that did not have homogeneity of variance. $p < 0.05$ value was considered statistically significant.

RESULTS

Sociodemographic Characteristics

All participants were male, and the mean age of the patients was 30.4 ± 8 years. Most of the patients were single and had low educational levels. 57% of the patients were employed, and 55% had a middle income.

Table 3. Problems caused by alcohol and/or substance use

| | n (%) |
|------------------------|-------------|
| Type of problem | |
| None | 2 (2.0) |
| Forensic problem | 14 (14.0) |
| Marital problem | 4 (4.0) |
| Familial problem | 16 (16.0) |
| Health related problem | 1 (1.0) |
| Mixed | 63 (63.0) |
| Legal problem | |
| No | 60 (60.0) |
| Yes | 40 (40.0) |
| Marital problem | |
| No | 66 (66.0) |
| Yes | 34 (34.0) |
| Family issues | |
| No | 25 (25.0) |
| Yes | 75 (75.0) |
| Health related problem | |
| No | 66 (66.0) |
| Yes | 34 (34.0) |
| Total | 100 (100.0) |

Table 4. Wender Utah Rating Scale and Adult ADD/ADHD Evaluation Scale scores in patients with alcohol and/or substance use disorder

| Scale | n (%) |
|--|----------------------------|
| Wender Utah Rating Scale (M±SD) | 29.6±19.4 (min 0, max 74) |
| Wender Utah Rating Scale | |
| No | 62 (62.0) |
| ADHD | 38 (38.0) |
| Adult ADD/ADHD Evaluation Scale (M±SD) | 40.2±28.7 (min 4, max 117) |
| Adult ADD/ADHD Evaluation Scale | |
| No ADHD | 80 (80.0) |
| Have ADHD | 20 (20.0) |
| Attention-deficit type | 15 (15.0) |
| Hyperactive-impulsive type | 3 (3.0) |
| Combined type | 2 (2.0) |

The rate of psychiatric admission during childhood or adolescence was low (17%). In contrast, most patients were admitted to psychiatric services in adulthood (76%), and almost half had a psychiatric diagnosis (49%). However, the rate of treatment for alcohol and/or Drug abuse was low (28%). Almost all patients were admitted to the in-patient clinic with civil commitment through the judicial process (98%).

Data on Smoking, Alcohol and Drug Use

The mean age at alcohol onset was 16.8±4.5 years, and the mean age at Drug onset was 19.9±6.0 years. The majority of the participants smoked more than 20 cigarettes per day. The rates of alcohol and Drug consumption were 66% and 90%, respectively. Among the types of Drugs used, multiple Drug use was the highest rate (43%). The rate of family background of alcohol use in alcohol users was 38%, and the highest rate was observed in the father (32%). Family background of Drug use was lower in Drug users (10%). Data on alcohol and/or Drug use of the participants are shown



in Table 1.

Possible Problems With ADHD

More than half of the participants had experienced Legal problems and had a crime background (54% and 55%, respectively). The most common types of offenses were fighting and wounding (17% and 16%, respectively). About half of the subjects had ever been on probation (48%). Self-mutilation background was 43%. Possible ADHD-related problems of the patients are shown in Table 2.

Alcohol and/or Drug-Related Problems

Most patients with alcohol and/or Drug use had problems on multiple issues, such as Legals, spouse, family, or health (63%). The most common problems caused by alcohol and/or Drug use were related to family relationships (75%). The problems caused by alcohol and/or Drug use are presented in Table 3.

Childhood and Adulthood ADHD Symptoms in Patients with Alcohol and/or Drug use Disorders

In this study, we determined that 38% of the patients with alcohol and/or Drug use disorder admitted to civil commitment decision exhibited ADHD symptoms in childhood—according to the Wender-Utah Rating Scale—and 20% in adulthood—according to the Adult ADD/ADHD Rating Scale. The data about scales are presented in Table 4.

The Relationship Between Adult ADHD and Potential Problems

ADHD causes difficulties in education, work life, and legal problems in adulthood. We compared ADHD with grade repetition, school change, disciplinary punishment in school for educational life, job change, exemption and breakage during military service, Legal problems, crime and prison background, violation of traffic rules and probation background for legal problems, work /home injury, self-mutilation, Committing Suicide, alcohol and Drug abuse as potential problem areas. Among all these problem areas, according to the Wender-Utah Rating Scale, receiving disciplinary punishment in school life, fulfilling military service, and being involved in a judicial problem were associated with ADHD ($p < 0.05$). According to the Adult ADD/

ADHD scale, only completing involuntary treatment during military service and taking a break from military service were found to be associated with ADHD ($p < 0.05$). The relationship between adult ADHD and possible problems according to the Wender-Utah Rating Scale and Adult ADD/ADHD Rating Scale are presented in Table 5 and Table 6.

DISCUSSION

In this study, the rate of ADHD symptoms in adults who were given a civil commitment decision due to problems related to alcohol-Drug use was determined as 38% in childhood and 20% in adulthood. The rate of ADHD in adolescents admitted to treatment centers for SUD is 30-50% (12). In a comprehensive meta-analysis, the prevalence of ADHD and SUD comorbidity in adults was reported between 9.9% and 54.1% (13). Our results are consistent with the data in the literature.

ADHD is a risk factor for alcohol and Drug use disorders (3). While the rate of ADHD varies between 35-71% in individuals with alcohol addiction, it is between 15-25% in Drug addicts (1, 5). There may be various reasons for the relationship between ADHD and alcohol and Drug use disorders. Reasons that confirm the self-treatment hypothesis, such as alleviating ADHD-induced emotions and facilitating sleep, have been suggested and contribute to genetic predisposition for ADHD and ASUD (6). Drug use in ADHD starts at younger ages, recovery rates are lower, and Drug use treatment is more difficult (1).

ADHD is a risk factor for regular nicotine use (3). Improvements in attention and executive functions were found in adults with nicotine dependence, which is consistent with the recommendations in the literature for the use of nicotinic agents in the treatment of ADHD (6). We determined that 94% of the patients with alcohol and/or Drug use were smokers. Smoking rates in Drug users are 75-77% (14, 15). Adults and adolescents with ADHD have higher smoking rates than the general population (1). In our study, smoking rates may be higher because some patients had ADHD comorbid with alcohol and/or Drug use.

In our study, the most frequently used Drug type was multiple Drug use, with a rate of 43%. Individuals with ADHD symptoms and all ADHD subtypes have an increased risk for single and multiple Drug use. In



Table 5. The relationship between adult ADHD and potential problems according to Wender Utah Rating Scale*

| Potential problems | ADHD (-) | ADHD (+) | p |
|-----------------------------------|----------|----------|----------------|
| Grade repetition | | | |
| No | 51 | 31 | p>0.05 |
| Yes | 11 | 7 | |
| School change | | | |
| No | 56 | 31 | p>0.05 |
| Yes | 6 | 7 | |
| Disciplinary punishment at school | | | |
| No | 56 | 28 | p=0.028 |
| Yes | 6 | 10 | |
| Job change | | | |
| No | 55 | 29 | p>0.05 |
| Yes | 7 | 9 | |
| Military service | | | |
| Completed | 7 | 13 | p=0.005 |
| Not completed | 51 | 22 | |
| Exempted | 4 | 3 | |
| Breaking during military service | | | |
| No | 47 | 21 | p>0.05 |
| Yes | 7 | 5 | |
| Not yet enlisted | 8 | 12 | |
| Legal Issue | | | |
| No | 34 | 12 | p=0.024 |
| Yes | 28 | 26 | |
| Crime background | | | |
| No | 32 | 13 | p>0.05 |
| Yes | 30 | 25 | |
| Prison background | | | |
| No | 47 | 25 | p>0.05 |
| Yes | 15 | 13 | |
| Probation background | | | |
| No | 37 | 21 | p>0.05 |
| Yes | 25 | 17 | |
| Violating traffic rules | | | |
| No | 37 | 25 | p>0.05 |
| Yes | 25 | 13 | |
| Work/home injury | | | |
| No | 59 | 29 | p=0.005 |
| Yes | 3 | 9 | |
| Self mutilation | | | |
| No | 39 | 18 | p>0.05 |
| Yes | 23 | 20 | |
| Committing Suicide | | | |
| No | 52 | 30 | p>0.05 |
| Yes | 10 | 8 | |
| Alcohol | | | |
| No | 25 | 9 | p>0.05 |
| Yes | 37 | 29 | |
| Drug use | | | |
| No | 8 | 2 | p>0.05 |
| Yes | 54 | 36 | |
| Total | 62 | 38 | |

*Mann Whitney U Test, Welch Test

p<0.05 was considered statistically significant.



ADHD, one Drug is not preferred over another. Individuals with ADHD use psychoactive Drugs that can improve cognitive performance and reduce emotional fluctuations and restlessness in coping with symptoms. The diversity of ADHD symptoms predisposes the way for the use of different types of psychoactive Drugs (1). In ADHD, deficits in self-control or executive functions are the source of symptoms such as inattention and impulsivity/hyperactivity (16). We detected that the common type of ADHD was the attention-deficit subtype. The hyperactivity-impulsivity subtype of ADHD is strongly associated with SUD (6). However, in a large epidemiological study, all ADHD subtypes were associated with an increased risk of SUD, with a predominance for the combined type (3). Furthermore, a recent epidemiological study determined that ADHD subtypes in adults were associated with an increased risk for SUD (17).

Individuals with ADHD are more likely to drop out of school, have lower levels of education, experience marital problems, have higher unemployment rates, are unsuccessful in business life, have poor social skills, and are not consistent in peer relationships in adulthood (5).

Adult ADHD is often associated with risky behaviors and is more vulnerable to risky behaviors such as Drug abuse, violating traffic rules, dangerous driving, and involvement in traffic accidents under symptoms such as impulsivity, attention deficit, and hyperactivity (18). Legal psychiatric examinations are common due to these legal problems and impulsive behaviors (1, 19). In addition, legal records reflect that young people with ADHD have higher arrest rates. Having ADHD symptoms in childhood poses a risk for illegal acts in adulthood (1, 21). In a study examining children diagnosed with ADHD in childhood, it was found that 47% of these children had criminal convictions in adulthood and were five times more likely to be convicted and twelve times more likely to be convicted for violent offenses compared to the general population (21). Alcohol-Drug abuse may worsen ADHD symptoms and trigger criminal behaviour. In our study, as expected, more than half of the participants had a background of criminal problems and offenses (54% and 55%, respectively). The rate of imprisonment for any reason was %28.

ADHD is a lifelong disorder and affects all areas of life.

ADHD causes Legal, spouse, family, and health problems in adulthood. We found that ADHD causes Family issues s at a rate of 75%, and 63% of the patients had problems in more than one area. Civil commitment is usually a court decision given upon the legal application of the family. Considering that the study population consisted of patients with involuntary hospitalization, the presence of Family issues s and problems in more than one field is an expected result.

In this study, The Wender Utah Rating Scale scores were associated with receiving disciplinary punishment in school life, being involved in a judicial event, and completing military service. The Adult ADD/ADHD Rating Scale scores were associated with completing military service and taking a break for mental reasons during military service. Military service is a process that requires compliance with rules and discipline. Individuals with ADHD may lack discipline, focus, and organized work skills. Therefore, ADHD symptoms may make it challenging to fulfill military service. Similarly, school life also includes rules. In this context, individuals with ADHD with impulsive and attention disorders will likely have problems at school and during military service.

The results obtained from this study and previous studies in the literature support that ADHD is a lifelong problem in many areas if untreated. Early diagnosis and treatment of ADHD treatment will be beneficial for many problems that may develop in the following years. In addition to medical treatment, therapies such as cognitive behavioral therapy, play therapy, dance therapy, and psychodynamic psychotherapy can be supported both supportively and to improve residual symptoms that persist despite drug therapy (22-25).

Limitations

This study has some limitations. First, although the comorbidity rate in ADHD is high and it is difficult to find pure ADHD, comorbid psychiatric disorders accompanying alcohol Drug use were not investigated. Second, only males were included in the study. Studies examining psychiatric disorders accompanying ADHD and including both genders are recommended.

CONCLUSION

Although a well-defined disorder, ADHD is not rec-



Table 6. The relationship between adult ADHD and potential problems according to Adult ADD/ADHD Evaluation Scale*

| Potential problems | ADHD (-) | ADHD (+) | p |
|-----------------------------------|----------|----------|----------------|
| Grade repetition | | | |
| No | 66 | 16 | p>0.05 |
| Yes | 14 | 4 | |
| School change | | | |
| No | 72 | 15 | p>0.05 |
| Yes | 8 | 5 | |
| Disciplinary punishment at school | | | |
| No | 67 | 17 | p>0.05 |
| Yes | 13 | 3 | |
| Job change | | | |
| No | 67 | 17 | p>0.05 |
| Yes | 13 | 3 | |
| Military service | | | |
| Completed | 11 | 9 | p=0.006 |
| Not completed | 63 | 10 | |
| Exempted | 6 | 1 | |
| Breaking during military service | | | |
| No | 59 | 9 | p=0.009 |
| Yes | 9 | 3 | |
| Not yet enlisted | 12 | 8 | |
| Legal Issue | | | |
| No | 38 | 8 | p>0.05 |
| Yes | 42 | 12 | |
| Crime background | | | |
| No | 37 | 8 | p>0.05 |
| Yes | 43 | 12 | |
| Prison background | | | |
| No | 56 | 16 | p>0.05 |
| Yes | 24 | 4 | |
| Probation background | | | |
| No | 43 | 15 | p>0.05 |
| Yes | 37 | 5 | |
| Violating traffic rules | | | |
| No | 47 | 15 | p>0.05 |
| Yes | 33 | 5 | |
| Occupational accident/home injury | | | |
| No | 71 | 17 | p>0.05 |
| Yes | 9 | 3 | |
| Self mutilation | | | |
| No | 49 | 8 | p>0.05 |
| Yes | 31 | 12 | |
| Committing Suicide | | | |
| No | 65 | 17 | p>0.05 |
| Yes | 15 | 3 | |
| Alcohol use | | | |
| No | 28 | 6 | p>0.05 |
| Yes | 52 | 14 | |
| Drug use | | | |
| No | 10 | 0 | p>0.05 |
| Yes | 70 | 20 | |
| Total | 80 | 20 | |

*Mann Whitney U Test

p<0.05 was considered statistically significant.



ognized in childhood and is often overlooked in adulthood. People with ADHD have a functional and emotional impairment, interpersonal problems, and higher rates of alcohol and Drug abuse. When ADHD is not diagnosed and treated, it is often accompanied by familial, Marital, legal, and work-related problems. Undiagnosed and untreated ADHD in childhood and adulthood can lead to lifelong difficulties and alcohol-Drug use disorder. Although the abuse potential of drugs used in the treatment of ADHD is controversial when ADHD symptoms are not controlled, more serious consequences occur in potential problem areas accompanied by alcohol and/or Drug use. This study reveals the problem areas that may arise throughout life due to ADHD within the framework of ASUD with civil commitment decision.

Received/Geliş Tarihi: 04.05.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 12.07.2023

REFERENCES

1. Tuğlu C, Sahin OO. Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Neuropsychology, Diagnostic Problems and Clinical Features, Current Approaches in Psychiatry, 2010; 2(1):75-116. (Turkish)
2. Tufan AE. Çocukluk Çağından Ergenliğe ve Yetişkinliğe: Yaşam Boyu DEHB Tanısının Seyri: In Semerci B, Aksoy UM (editors). Erişkinlerde Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2018, 15-20. (Turkish)
3. Capusan AJ, Bendsen P, Marteinsdottir I, Larsson H. Comorbidity of adult ADHD and its subtypes with Drug use disorder in a large population-based epidemiological study. Journal of attention disorders, 2019; 23(12), 1416-1426.
4. Oncu B. Kavramsal Açından DEHB ve Tarihçe. In Semerci B, Aksoy UM (editors). Erişkinlerde Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara:Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2018, pp:3-14. (Turkish)
5. Yılmaz Kafalı H, Ozbaran B. Bağımlılıkta riskli bir durum: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, tanı, tedavi ve vaka yönetimi. In Yuncu Z (editor). Ergen Bağımlılığı. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, 2019, 25-33. (Turkish)
6. Evren C. Alkol Madde Kullanım Bozuklukları ve DEHB. In Semerci B, Aksoy UM (editors). Erişkinlerde Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2018, 193-208. (Turkish)
7. Yelboga Z, Kavakcı O. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Yaygınlığı. In Semerci B, Aksoy UM (editors). Erişkinlerde Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2018, 42-49. (Turkish)
8. Semerci B, Aksoy UM (editors). Erişkinlerde Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Tanı. In Erişkinlerde Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2018, 113-121. (Turkish)
9. B. Semerci, R. Erbaş, DEHB, Suç ve Yasalar. In Semerci B, Aksoy UM (editors). Erişkinlerde Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 2018, 319-327. (Turkish)
10. Oncu B, Olmez S, Senturk V. Validity And Reliability of the Turkish Version of the Wender Utah Rating Scale for Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder in Adults, Turk Psikiyatri Dergisi 2005; 16(4), 252-259. (Turkish)
11. Gunay S, Savran C, Aksoy UM. Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Ölçeğinin (Adult ADD/ADHD DSM IV-Based Diagnostic Screening and Rating Scale) Dilsel Eşdeğerlilik, geçerlik güvenilirlik ve norm çalışması. Marmara Üniversitesi Atatürk Eğitim Fakültesi Eğitim Bilimleri Dergisi, 2006; 21(21), 133-150. (Turkish)
12. Yıldız D, Ciftci A, Yalçın O. Drug use patterns, psychosocial traumas, psychiatric comorbidities, and gender differences among adolescent inpatients at an addiction treatment center. Dusunen Adam, The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences, 2020; 33(2), 190-202. (Turkish)
13. van Emmerik-van Oortmerssen K, van de Glind G, van den Brink W, Smit F, Crunelle C. L, Swets M, Schoevers RA. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in Drug use disorder patients: a meta-analysis and meta-regression analysis. Drug and alcohol dependence, 2012;122(1-2), 11-19.
14. Kelly PJ, Baker AL, Deane FP, Kay-Lambkin FJ, Bonevski B, Tregarten J. Prevalence of smoking and other health risk factors in people attending residential Drug abuse treatment. Drug and alcohol review, 2012;31(5), 638-644.
15. Lien L, Bolstad I, Bramness JG. Smoking among inpatients in treatment for Drug use disorders: prevalence and effect on mental health and quality of life. BMC psychiatry, 2021; 21(1), 244.
16. Eme R. Attention-deficit/hyperactivity disorder and criminal behavior. International Journal of Sociology Study, 2013; 1(2), 29-36.
17. De Alwis D, Lynskey MT, Reiersen AM, Agrawal A. Attention-deficit/hyperactivity disorder subtypes and Drug use and use disorders in NESARC. Addictive behaviors, 2014; 39(8), 1278-1285.
18. Shoham R, Sonuga-Barke E, Yaniv I, Pollak, Y. ADHD is associated with a widespread pattern of risky behavior across activity domains. Journal of attention disorders, 2021; 25(7), 989-1000.
19. Soysal H. Legal Psychiatric Aspects of Impulse Control Disorders. Psikiyatride Guncel Yaklaşımlar, 2015; 7(1), 16. (Turkish)



20. Torun NY, Ozsahin A, Sutçigil L. The Reflections of Attention Deficit Hyperactivity Disorder Through Adulthood. *Turkish Journal of Clinical Psychiatry*, 2009;12(1). (Turkish)
21. Dalsgaard S, Mortensen PB, Frydenberg M, Thomsen PH. Long-term criminal outcome of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Criminal Behaviour and Mental Health*, 2013; 23(2), 86-98.
22. Safren, S. A. (2006). Cognitive-behavioral approaches to ADHD treatment in adulthood. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 46.
23. Wilkes-Gillan, S., Bundy, A., Cordier, R., Lincoln, M., & Chen, Y. W. (2016). A randomised controlled trial of a play-based intervention to improve the social play skills of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *PLoS one*, 11(8), e0160558.
24. Shilpa, J., & Shetty, A. P. (2015). Effectiveness of dance movement therapy on attention deficit hyperactivity disorder children aged between 6-12 years. *Manipal Journal of Nursing and Health Sciences (MJNHS)*, 1(1), 19-23.
25. Conway, F. (2012). Psychodynamic psychotherapy of ADHD: A review of the literature. *Psychotherapy*, 49(3), 404-417.



İlacı Bağlı Rabdomiyoliz: Statin

Drug-Induced Rhabdomyolysis: Statin

Fahriye Naz ERDİL, Serdar ÖZDEMİR, Serkan Emre EROĞLU

FNE: 0000-0001-8669-1188 SÖ: 0000-0002-6186-6110 SEE: 0000-0002-3183-3713

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Abstract

Statins are among the drugs of choice in the first-line treatment of hyperlipidemia. Rhabdomyolysis, a well-known side effect of statin therapy, is a syndrome of muscle cell necrosis and releasing cell contents into the intravenous area. Patients consult with myalgia muscle weakness and dark-colored urine complaints. It is known that advanced age, diabetes, hypothyroidism, polypharmacy, and renal failure increase the risk of statin-associated rhabdomyolysis. By starting treatment, drug interactions of statins should be taken into consideration in patients with hyperlipidemia, co-morbidities, and multiple drug use. The following report aims to draw attention to statin-induced rhabdomyolysis and possible triggers for this side effect by presenting a case with a history of atorvastatin, quetiapine, and alprazolam use.

Keywords: statin, rhabdomyolysis, emergency services

Öz

Statinler hiperlipidemi tedavisinde ilk basamakta tercih edilen ilaçlardandır. Statin tedavisinin iyi bilinen bir yan etkisi olan rabdomiyoliz kas hücrelerinde nekroz ve hücre içeriğinin intravenöz alana salınması ile oluşan bir sendromdur. Hastalar miyalji kas güçsüzlüğü koyu renkli idrar yapma şikâyetleri ile başvururlar. İleri yaş, diyabet, hipotiroidizm, polifarmasi ve böbrek yetmezliğinin statin ilişkili rabdomiyoliz riskini artırdığı bilinmektedir. Tedaviye başlarken ek hastalıkları ve çoklu ilaç kullanımı olan hastalarda statinlerin ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu olgu sunumunda atorvastatin, ketiapin ve alprazolam kullanım öyküsü olan olgu üzerinden, statinin indüklediği rabdomiyoliz ve bu yan etkinin görülmesindeki olası tetikleyicilere dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: statin, rabdomiyoliz, acil servis

GİRİŞ

Rabdomiyoliz kas hücrelerinde nekroz ve hücre içeriğinin intravenöz alana salınması ile oluşan bir sendromdur. Hastalar kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, koyu renkli idrar yapma şikâyeti ile başvurabilirler. İleri yaş, hipotiroidizm, polifarmasi ve böbrek yetmezliği rabdomiyoliz riskini artırır (1-4).

Statinler hiperlipidemi tedavisinde ilk basamakta tercih edilen ilaçlardandır (5). Statin tedavisinin iyi bilinen bir yan etkisi olan rabdomiyoliz kas hücrelerinde nekroz ve hücre içeriğinin intravenöz alana salınması ile oluşan bir sendromdur. Hastalar miyalji, kas güçsüzlüğü koyu renkli idrar yapma şikâyetleri ile başvururlar. İleri yaş, diyabet, hipotiroidizm, polifarmasi ve böbrek yetmezliğinin statinle ilişkili rabdomiyoliz riskini artırdığı bilinmektedir (2-5). Hiperlipidemik hastada tedaviye başlarken ek hastalıkları ve çoklu ilaç kullanımı mevcutsa statinlerin ilaç etkileşimleri göz önünde bu-

lundurulmalıdır (5,6). Bu olgu sunumunda statinin indüklediği rabdomiyoliz ve bu yan etkinin görülmesindeki olası tetikleyicilere dikkat çekmek amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Kırk bir yaşında kadın hasta bir haftadır her iki bacağına ağrı ve güçsüzlük şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Hikayesinde alkol kullanımı, aşırı doz ilaç alımı, travma veya ağır egzersiz öyküsü yoktu. Özgeçmişinde koroner arter hastalığı, yaygın anksiyete bozukluğu ve hiperlipidemi mevcuttu. Hasta her gün asetilsalisilik asit 100 mg, ketiapin 300 mg, 0,5 mg alprazolam ve atorvastatin 20 mg kullanmaktaydı. Başvurusunda tansiyon arteriyel 125/85 mmHg, ateş 36,6 °C, kalp atım hızı 80 atım/dakika olarak bulundu. Fizik muayenesinde her iki alt ekstremitesinde kas gücü tam, duyu ve motor defisiti yoktu. Diğer sistem muayenelerinde patoloji yoktu. Yapılan tetkiklerinde hemoglobin 13,1 gr/





dl, beyaz küre 10,6 bin/ul, trombosit 252 bin/ul, alannin transferaz 229 U/L, aspartat transferaz 773 U/L, alkalin fosfataz 72 U/L, Gama glutamil transferaz 23 U/L, laktat dehidrogenaz 1016 U/L, Sodyum 138 mEq/L, Kalsiyum 9.16 mEq/L, potasyum 5,7 mEq/L, kan üre azotu 14,98 mg /dL, kreatinin 0,69 mg /dl asit 2.8 mg/dL, C-reaktif protein 0,2 mg/dL, kreatin kinaz (CK) 56377 U /L, kan gazı parametreleri normal sınırlarda bulundu. İdrar tetkikinde idrar rengi açık sarı berraktı, eritrosit görülmedi. Yapılan spesifik an-

tikor testleri ve diğer tetkik sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaya statinle ilişkili rabdomiyoliz tanısı ile intravenöz sıvı tedavisine başlandı. Atorvastatin tedavisi kesildi. Takibinde idrar miktarında azalma olmadı, asidemi gelişmedi, böbrek fonksiyon testleri normal sınırlardaydı ve şikâyetleri azaldı. Tedavisinin dördüncü gününde CK 88 U/L ye geriledi. Bir daha statin grubu ilaç kullanmaması gerektiği anlatılarak taburcu edildi.

Tablo 1. Hastanın Hastane Yatışı Sırasında Yapılan Spesifik Antikor Testlerinin ve Diğer Tetkiklerin Sonuçları

| Testin adı | Test sonucu | Beklenen değer |
|-------------------------------------|-------------|------------------|
| HBsAg | 0,14 S/CO | 0,00-0,99 S/CO |
| Anti-HAV Ig M | 0,5 S/CO | 0,00-0,79 S/CO |
| Anti-HCV | 0,06 S/CO | 0,00-0,99 S/CO |
| Anti-HIV | 0,09 S/CO | 0,00-0,99 S/CO |
| Ferritin | 23,40 ng/mL | 5-204 ng/mL |
| Vitamin B12 | 157 pg/mL | 187-883 pg/mL |
| Folat | 4,3 ng/mL | 3-20 ng/mL |
| TSH | 2,15 uIU/mL | 0,35-4,94 uIU/mL |
| T3 | 2,87 pg/mL | 1,71-3,71 pg/mL |
| Sedimentasyon | 11 mm/saat | 0-20 mm/saat |
| Anti beta-2 glikoprotein 1 IgG | Negatif | |
| Anti beta-2 glikoprotein 1 IgM | Negatif | |
| Anti ds DNA | Negatif | |
| Anti kardiyolipin IgG | Negatif | |
| Anti kardiyolipin IgM | Negatif | |
| Anti trombin-3 aktivitesi | Negatif | |
| HLA B27 | Negatif | |
| Anti nötrofilik stoplazmik antikor | Negatif | |
| Anti mitokondriyal antikor | Negatif | |
| Anti nükleer antikor | Negatif | |
| Anti düz kas antikor | Negatif | |
| Cyclic citrullinated peptide | < 0,5 U/mL | 0-5 U/mL |
| Anti scl 70 | Negatif | |
| Romatoid faktör | <1 IU/mL | 0-30 IU/mL |
| Kompleman 3 | 101 mg /dL | 83-193 md/dL |
| Kompleman 4 | 21,2 mg /dL | 15-57 mg /dL |
| Troponin | 0,002 ng/mL | <0,0262 ng /mL |
| Protrombin zamanı (INR) | 0,96 | 0,8-1,3 |
| Aktif parsiyel tromboplastin zamanı | 29,6 sn | 25-40 sn |

TARTIŞMA

Olgu sunumuzda 41 yaşında özgeçmişinde ketiapin ve alprazolam kullanım öyküsü olan vakamız CK yüksekliği ile prezente oldu. Rabdomiyoliz düşünülen hastanın, malign nöroleptik sendrom tanısı için eşlik eden bulgusu olmaması nedeni ile etyolojisinin atorvastatin kullanımı olduğu düşünüldü. Statin türevi ilacın kullanımının durdurulması ile klinik ve laboratuvar olarak tam iyileşme görüldü.

Artan küresel dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık insidansı nedeniyle, kolesterol düşürücü ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sonuçta rabdomiyoliz gibi ciddi yan etkilerin görülme sıklığının artmasına yol açacaktır. Kanada'da statinlere yapılan perakende harcamalar 1998'de 0,5 milyar dolardan 2007'de 1,9 milyar dolara yükselmiş ve dönemin en hızlı büyüyen terapötik ilaç sınıfı olduğu bildirilmiştir. Bir derlemede, 1999 ile 2013 yılları arasında yayınlanan ve genel ölüm oranının %15 olduğu bildirilen toplam 112 statin kaynaklı rabdomiyoliz vakası belirlenmiştir. Rabdomiyoliz en sık erkeklerde ve 45 yaş üstünde görülmektedir. Literatürde bildirilen statine bağlı rabdomiyoliz vakalarının çoğu, simvastatin ve atorvastatinin fibratlar veya fusidik asit gibi diğer ilaçlarla birlikte kullanılması sonucu ortaya çıkmıştır (6). Rabdomiyolizi takiben kas gücü veya diğer fonksiyonel sonuçlar hakkında literatürde sınırlı bilgi mevcuttur. Ayrıca, ilaca bağlı gelişen bu rabdomiyoliz için uygulanan tedavilerin standart olmaması ve uzun vadeli fonksiyonel iyileşme ile ilgili bilgilerde bir boşluk olması mevcut literatürün kümülatif olarak değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır (7).

Statin tedavisinin ilk senesi içinde rabdomiyoliz gelişme riski daha fazladır. Lipid düşürücü tedavi alan çoğu hastada birden fazla ek hastalık ve çoklu ilaç kullanımı mevcuttur. Bu durum potansiyel yan etkileri artırmaktadır. Atorvastatin büyük çoğunlukla CYP3A4 enzimlerini ile metabolize olmaktadır. Bu enzimi inhibe eden ilaçlar ile birlikte kullanılması durumunda statinin metabolizmasını etkileyerek rabdomiyoliz görülme riski artabilir. ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından 2002 yılında yapılan bir çalışma, statin kaynaklı rabdomiyoliz vakalarının %50'den fazlasının ilaç etkileşimlerinden kaynaklandığını göstermiştir (6,7). Ketiapin gibi anti-piskotik ilaçların nöroleptik malign sendrom yaparak CK'yı yükselttiği, miyalji, kas güçsüzlüğü, ateş gibi semptomlara neden olduğu bilinmektedir. Ketiapin intoksikasyonlarında veya tedavi dozunda kullanımı

esnasında bildirilmiş rabdomiyoliz vakaları mevcuttur (8). Hastanın kullandığı alprazolam yine CYP3A4 üzerinden metabolize olan bir diğer ilaçtır. Atorvastatinin metabolizmasını etkileyerek serum düzeylerini ve potansiyel yan etkilerini artırmış olabilir. İntramüsküler enjeksiyon kas hasarı yaparak CK seviyelerini yükseltebilmektedir. Statin kaynaklı otoimmün miyozit bu vakada akla gelebilecek ön tanılardan biridir. Bu vakada statinin kesilmesi ile CK seviyelerinde azalma olması ve hastanın şikâyetlerinin gerilemiş olması statinin indüklediği rabdomiyoliz tanısını desteklemektedir.

İlaç piyasasında altı statin üretilmektedir: pravastatin, atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, fluvastatin ve lovastatin. Yedinci bir statin ilacı olan serivastatin, yaklaşık 100 rabdomiyolize bağlı ölümle ilişkili olduğunun tespit edilmesinin ardından 2001 yılında üreticisi tarafından piyasadan çekilmiştir. Literatürde statinle ilişkili rabdomiyoliz vakaları en yaygın olarak sırasıyla 40 mg/gün ve 10 mg/gün dozlarında simvastatin ve atorvastatinle bildirilmiştir (9). 193.000'den fazla katılımcıyla yapılan bir çalışmada atorvastatin ve simvastatinin kardiyovasküler hastalıktan ikincil korunma için güvenli olduğu bildirildi; ciddi yan etki oranları %2 ve %3 idi (10). Bahsedilen çalışmanın konumuz ile ilgili en çarpıcı sonucu atorvastatin veya simvastatin ile ilaca bağlı rabdomiyoliz bildirilmiş olması idi. Bu sonuçları ilaçların küresel olarak kullanım ve doktorların reçete alışkanlıkları da göz önüne alındığında bu belirli statinlerin artmış rabdomiyoliz riski taşımasından ziyade, daha yaygın olarak reçete edildikleri için daha fazla sayıda vaka görülmüş olabilir.

Sonuç olarak; statinler reçete edilirken gelişebilecek ilaç etkileşimleri dikkatlice değerlendirilmeli, olası yan etkilerden rabdomiyoliz hakkında klinisyenler dikkatli olmalı, hastaları olası yan etkiler ve süreç hakkında bilgilendirmelidir.

Hasta onamı: Olgunun yayımlanması için hastadan yazılı onam alınmıştır.

Received/Geliş Tarihi: 17.05.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 30.06.2023

KAYNAKLAR

- Özdemir S, Ocal O, Aksel G. Evaluation of rhabdomyolysis patients who opted for emergency services. North Clin Istanbul. 2017 Oct 20;4(3):257-



261. doi: 10.14744/nci.2017.85619.
2. Altunok İ. Novel coronavirus infection and rhabdomyolysis. *J. Exp. Clin. Med.*. 2022; 39(2): 593-594.
 3. Ak R, Doganay F, Ozdemir S, Akoglu EU, Öztürk TC. Excessive cola-based drink consumption as a criminal for hypokalemia and rhabdomyolysis. *Marmara Med J.* 2016; 29(2): 121-123.
 4. Özdemir S. Re: A case of acute renal failure requiring emergency hemodialysis due to hypothermia-associated rhabdomyolysis. *J Surg Med.* 2022; 6(1): 82-83. Doi: 10.28982/josam.953596
 5. Yıldırım T, Ede H, Özdemir ZT, Börekçi E. Statine Bağlı Rabdomiyoliz: Olgu Sunumu. *Bozok Tıp Dergisi.* 2015; 5(2): 75-79.
 6. Mendes P, Robles PG, Mathur S. Statin-induced rhabdomyolysis: a comprehensive review of case reports. *Physiother Can.* 2014 Spring;66(2):124-32. doi: 10.3138/ptc.2012-65.
 7. Safitri N, Alaina MF, Pitaloka DAE, Abdulah R. A Narrative Review of Statin-Induced Rhabdomyolysis: Molecular Mechanism, Risk Factors, and Management. *Drug Healthc Patient Saf.* 2021 Nov 8;13:211-219.
 8. Eroğlu EÖ, Yıldız Mİ, Yazıcı MK. Atypical Neuroleptic Malignant Syndrome Induced by Low Dose Quetiapine in a Patient Treated with Donepezil. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2021 Jun 3;58(2):166-168. doi: 10.29399/npa.27421.
 9. Turner RM, Pirmohamed M. Statin-Related Myotoxicity: A Comprehensive Review of Pharmacokinetic, Pharmacogenomic and Muscle Components. *J Clin Med.* 2019 Dec 20;9(1):22. doi: 10.3390/jcm9010022.
 10. März W, Wollschläger H, Klein G, Neiss A, Wehling M. Safety of low-density lipoprotein cholesterol reduction with atorvastatin versus simvastatin in a coronary heart disease population (the TARGET TANGIBLE trial). *Am J Cardiol.* 1999 Jul 1;84(1):7-13. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00183-6.



Complementary and Alternative Treatment Methods in SARS-CoV-2 Infection

SARS-CoV-2 Enfeksiyonunda Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Yöntemleri

Gökhan İŞAT

Gi: [0000-0002-3790-288X](https://doi.org/10.46629/JMS.2023.131)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Ümraniye Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Acil Tıp Anabilim Dalı, İstanbul-Türkiye

Dear Editor,

We read the article titled “Evaluation of the Clinical Findings of the Patients Receiving the Diagnosis and Treatment of Covid-19 and the Data Based on the Applied Pain Scores”, prepared by Güven *et al.*, published in the second issue of your journal in 2023, with great interest (1). We thank the editorial board and the authors for this interesting article. Although mortality was prominent during the pandemic, pain control was important to maintain living standards in patients who were not hospitalized. In order to contribute to the discussion of the study, we would like to talk about the additional methods used by society in pain control during the pandemic.

After the SARS-CoV-2 pandemic was declared a pandemic in March 2020, it affected society socially, psychologically, and economically. Health resources (hospital beds, intensive care beds, ventilators, and health personnel) were insufficient. Despite ongoing clinical studies worldwide, no antiviral has been found that can end the pandemic (2,3). It aimed to identify priority patients in providing health services and use resources with optimum efficiency. All these adverse conditions limit the accessibility of health services. Misinformation made through social media and conventional media has reduced the public's trust in the health system. Instead of the pharmacological treatment recommended by health professionals, an alternative treatment has been sought by people (4,5).

Cardinal symptoms of SARS-CoV-2 infection were cough and shortness of breath, which are related to the respiratory system. In addition, headache, muscle joint pain, and sore throat negatively affected the comfort of life. Complementary and alternative treatment methods used in pain control today are the control of pain with drugs or non-drug applications. These methods are used to increase the quality of life by relieving the patient's pain as much as possible and reducing the use of analgesics. The literature review determined that SARS-CoV-2 infected patients received information about integrated medicine methods to cope with pain from their close circles, SARS-CoV-2 infected patients who benefited, the media, and health personnel (6). In the study conducted by Sayın *et al.* to determine the complementary and alternative treatment methods used by elderly individuals for pain, they reported that elderly individuals obtained information about these methods from their close circles and mass media. Information sources about individuals' complementary and alternative treatment methods are mostly close friends or family and mass media such as television and the Internet and media. Written and visual communication tools contribute to promoting these methods and their widespread use (7).

A study conducted in our country determined that patients used integrated medicine methods such as cold/hot application, massage, relaxation exercises, prayer/worship, yoga, meditation, cupping, and acupuncture for





pain. During the epidemic, it was observed that people infected with SARS-CoV-2 tended to religious worship (praying, reading the Quran). It has been determined that patients take vitamin C support (orange, lemon, lemon tea) and uses herbal methods such as garlic, ginger, turmeric, cloves, hot water with honey, black seed oil, rosehip, sage, linden, sumac, vinegar, chamomile to cope with the pain (7-10). A study conducted in our country determined that patients used integrated medicine methods such as cold/hot application, massage, relaxation exercises, prayer/worship, yoga, meditation, cupping, and acupuncture for pain. During the epidemic, it was observed that people infected with SARS-CoV-2 tended to religious worship (praying, reading the Quran). It was determined that to cope with the pain, patients received vitamin C support (orange, lemon, lemon tea), garlic, ginger, turmeric, cloves, hot water with honey, black seed/black seed oil, rosehip, sage, linden, sumac, vinegar, and chamomile (8). In the study of Kaplan *et al.* from Turkey, it was reported that individuals used orange, lemon, tea with lemon, garlic, ginger, turmeric, water with vinegar, and green tea containing vitamin C during the epidemic (9). In Işık and Can's study, they found that plants such as garlic, vinegar water, lemon juice, turmeric, black cumin, ginger, sage, chamomile, black cumin, St. John's Wort are used as herbal treatment methods (10).

In line with this literature review, health experts should know about integrated medicine methods and drug-herb interactions, contact the patient to question the integrated medicine methods they use, and guide individuals to obtain information about these methods from reliable sources.

Received/Geliş Tarihi: 17.05.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 24.07.2023

References

1. Güven A, Allahverdi E, Allahverdi TD. Evaluation of the Clinical Findings of the Patients Receiving the Diagnosis and Treatment of Covid-19 and the Data Based on the Applied Pain Scores. *Journal of Medical Sciences*. 2023; 4(2): 85-93.
2. Abuzer Ö. Evaluation of Short-Term Mortality Prediction Using Initial Lactate and NEWS+L at Admission in COVID-19 Patients. *Disaster Med Public Health Prep*. 2023 Jan 3;17:e333. doi: 10.1017/dmp.2022.299.
3. Özdemir S, Altunok İ, Özkan A, Algin A, Akça HŞ, Aksel G, et al. Effect of the COVID-19 Pandemic on Emergency Department Presentations with Mushroom Poisoning: A Report from Turkey. *Avicenna J Med*. 2022 Jul 9;12(3):105-110. doi: 10.1055/s-0042-1745843.
4. Özkan A. Diagnostic Accuracy of Clinical Gestalt of Doctors with Different Experiences in COVID-19 Suspected Patients. *J Exp Clin Med*. 2022; 39(3): 738-742.
5. Özdemir S, Akça H, Altunok İ, Algin A, Özkan A, Pala E, et al. Evaluation of the Relationship between Symptoms and Poor Prognosis on Patients Admitted to COVID-19 Outpatient Clinic: Retrospective Cohort Study. *Anatolian J Emerg Med*. 2021; 4(1): 1-5.
6. Özdemir S, Eroğlu SE, Algin A, Akca HS, Ozkan A, Pala E, et al. Analysis of laboratory parameters in patients with COVID-19: Experiences from a pandemic hospital. *Ann Clin Anal Med*. 2021;12 (Supp 4):518-23. Doi: 10.4328/ACAM.20678.
7. Sayın Kasar K, Ünal E, Çapacı S, Kütmeç Yılmaz C, Duru Aşiret G. Yaşlı bireylerin ağrıya yönelik tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanım durumu ve tutumu. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 2020; 7(3): 271-277. Doi: 10.31125.hunhemsire.834195
8. Polat F, Delibaş, L. COVID-19 Hastalarının Yaşadığı Ağrılar İçin Bütünlük Tıp Kullanımı. *Ordu Üniversitesi Hemşirelik Çalışmaları Dergisi*. 2023; 6 (1): 65-74 . doi: 10.38108/ouhcd.1054552
9. Kaplan M. COVID-19: Küresel salgın sürecinde geleneksel ve tamamlayıcı tedavi uygulamaları. *Milli Folklor*. 2020; 16(127): 35-45.
10. Işık MT, Can R. Bir grup hemşirelik öğrencisinin COVID-19 riskine yönelik koruyucu, geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları. *Lokman Hekim Dergisi*. 2021; 11(1): 94-103.



ALAN EDITÖRLERİ / FIELD EDITORS

Prof. Dr. M. Fatih YAVUZ

Adli Tıp Alan Editörü

Prof. Dr. Tülay İREZ

Androloji Alan Editörü

Doç. Dr. Emre YÖRÜK

Biyoloji Alan Editörü

Prof. Dr. Meriç KARACAN

Cerrahi Alan Editörü

Prof. Dr. Haluk İŞERİ

Dış Hekimliği Alan Editörü

Prof. Dr. İmer OKAR

Farmakoloji ve Eczacılık Alan Editörü

Prof. Dr. Asiye NURTEN

Genel ve Dahili Tıp Alan Editörü

Prof. Dr. Aşegül TOPAL SARIKAYA

Genetik ve Kalıtım Alan Editörü

Prof. Dr. İbrahim BALCIOĞLU

Psikiyatri Alan Editörü

Doç. Dr. İtir ERKAN

Sağlık Bilimleri ve Hizmetleri Alan Editörü

Prof. Dr. Mehmet ÜNAL

Spor Bilimleri Alan Editörü

Prof. Dr. Ömer BENDER

Temel Sağlık Hizmetleri Alan Editörü

Prof. Dr. Mine ANĞ KÜÇÜKER

Tıbbi Araştırmalar Deneysel Alan Editörü

Prof. Dr. Şeyda Şebnem ÖZCAN

Tıbbi Laboratuvar Teknolojisi Alan Editörü

Dr. Öğr. Üyesi Elif ŞAHİN

Toksikoloji Alan Editörü

Aydınlatma ve Işığın İnsan Yaşam ve Sağlığı Üzerindeki Etkileri
The Effects of Lighting and Light on The Human Life and Health
Selahattin KÜÇÜK

Yüz Defektlerinin Rehabilitasyonunda Kullanılan Güncel Teknikler
Current Techniques Used in Rehabilitation of Facial Defects
Helin KAYA ÖZCAN, Erkin ÖZCAN, Furkan İŞBİLEN, Gülümser EVLİOĞLU

The Mathematical Outcome of The IVF, Including Early Cleavage
IVF Sonuçlarının, Erken Klivaj'ı da İçeren Matematiksel Sonuçları
Simge OR, Pelin ÖÇAL, Nurten DAYIOGLU, Tülay İREZ

Effect of COVID-19 Pandemic on Anxiety and Treatment Adherence
in Orthodontic and Dental Patients
COVID-19 Pandemisinin Ortodonti ve Genel Diş Hekimliği Hastalarındaki Kaygı
ve Tedavi Devamlılığına Etkisi
Sawsan Abed ELHALIK, Göksu TRAKYALI

Hemşirelik Öğrencilerinin Karar Verme Durumlarının Belirlenmesi
Determination of Decision Making Status of Nursing Students
Figen DIĞIN, Zeynep KIZILCIK ÖZKAN

The Effects of The Interaction of Vascular Endothelial Cells and Vascular
Smooth Muscle Cells on PCSK9 and NF-kB Protein Expression in Vascular
Smooth Muscle Cells
Vasküler Endotel Hücreleri ile Vasküler Düz Kas Hücrelerinin Etkileşiminin,
Vasküler Düz Kas Hücrelerinde PCSK9 ve NF-kB Protein Ekspresyonu
Üzerindeki Etkileri
Ece YURTSEVEN, Kemal BAYSAL, Hülya YILMAZ AYDOĞAN, Oğuz ÖZTÜRK

Prevalence of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in Male
Patients with Civil Commitment Caused by Alcohol and/or Substance Use Disorder
Alkol ve/veya Madde Kullanım Bozukluğu Nedeniyle Zorunlu Yatış Kararı Verilen
Hastalarda Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu Belirtilerinin Yaygınlığı
Neriman ARAS, Merve KARAKUZU BAS

İlaca Bağlı Rabdomiyoliz: Statin
Drug-Induced Rhabdomyolysis: Statin
Fahriye Naz ERDİL, Serdar ÖZDEMİR, Serkan Emre EROĞLU

Complementary and Alternative Treatment Methods in SARS-CoV-2 Infection
SARS-CoV-2 Enfeksiyonunda Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Yöntemleri
Gökhan İŞAT