



IZMIR DEMOCRACY UNIVERSITY

HEALTH Sciences JOURNAL

IDUHeS

E-ISSN:2651-4575

Year: 2019

Volume:2 Issue:3



İzmir Demokrasi Üniversitesi Adına Sahibi

Prof. Dr. Bedriye TUNÇSİPER

İzmir Demokrasi Üniversitesi Rektörü

Editör ve Yayın Kurulu Başkanı

Prof. Dr. Reyhan İRKİN – İzmir Demokrasi Üniversitesi

Yayın Sekreterleri

Arş. Gör. Oğuzcan AKDEMİR – İzmir Demokrasi Üniversitesi

“IDUHES” dergisi elektronik ortamda ve ulusal standartlarda yayın yapan, Türkçe ve İngilizce çalışmalara yer ver hakemli bir dergi Mayıs, Eylül ve Aralık olmak üzere yılda üç kez yayınlanmaktadır. Dergide yayınlanan yazıların içerikleriyle ilgili olarak tüm sorumluluk yazara/yazarlara aittir.



İzmir Demokrasi Üniversitesi olarak sağlık bilimleri alanında yayın yapan IDUHES adlı dergimizle yayın hayatına başlamıştık. İkinci yılımızın üçüncü sayısını (Aralık 2019) sizlerle paylaşmanın mutluluğunu ve heyecanını yaşıyoruz. İnternet ortamında açık erişim olanağı veren, IDUHES dergisi elektronik ortamda, ulusal ve uluslararası standartlarda yayın yapan, Türkçe ve İngilizce çalışmalara yer veren, hakemli bir dergi olup, yılda Mayıs, Eylül, Aralık ayları olmak üzere üç kez yayınlanmaktadır.

20 Ağustos 2016 tarihinde kurulan İzmir Demokrasi Üniversitesi, 2017-2018 eğitim-öğretim döneminde lisans ve yüksek lisans eğitimine başlamıştır. 2018-2019 eğitim-öğretim döneminde ise, mevcut lisans ve yüksek lisans programlarına ek yeni fakülteler, bölümler ve doktora programlarına da öğrenci alınacaktır. İzmir Demokrasi Üniversitesi olarak geçen çok kısa zaman diliminde akademik olarak hızlı bir büyüme sağlanmıştır. Bu akademik büyümeyi planlı ve sağlam bilimsel temellere oturtmayı kendisine görev edinmiştir. Akademik büyüme açısından üniversitelerin olmazsa olmazı enstitülerdir.

Yayın hayatına başlayan IDUHES dergimiz Sağlık Bilimleri Enstitümüzdeki programlar ve gelecekteki büyüme hedeflerimizi göz önüne alarak geniş bir bilimsel yelpazeyi kapsamaktadır. Dergimizde tıp, diş hekimliği, veteriner hekimlik, eczacılık, beslenme ve diyetetik, fizyoterapi ve rehabilitasyon, spor bilimleri, hemşirelik, ebelik, sağlık kurumları yöneticiliği, iş sağlığı ve güvenliği, dil ve konuşma terapisi ile ilişkili (disiplinlerarası dahil) çalışmalar kabul edilmektedir.

Bir yıl gibi kısa bir zaman süresinde hem enstitü kurulması hem de akademik dergilerin çıkarılması kuşkusuz planlı ve özverili bir çalışmanın neticesidir.

Bu yüzden dergilerimizin yayın kurulları, danışma kurulu üyeleri ve hakemlerinin bu süreçteki katkıları büyüktür. Katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Aynı zamanda, bir derginin talep görmesi ve akademik çevrelerde kabul görmesinin temelinde içeriğini oluşturan makaleler yer almaktadır. Kısaca bir dergiyi özellikli yapan içindeki makalelerdir. Hedefimiz IDUHES'in gelecekte özellikli bir dergi konumuna gelmesidir.

Değerli çalışmalarını dergimize gönderen yazarlarımıza ve hakemlerimize katkılarından ötürü teşekkür eder, 2020 Yılı'nın Ülkemiz ve Hepimiz için Huzur, Mutluluk ve Sağlık dolu bir yıl olmasını dilerim.

Prof.Dr. Bedriye TUNÇSİPER

İzmir Demokrasi Üniversitesi Rektörü



Merhabalar Sayın Okuyucular;

IDUHES'in ikinci yılının son sayısında farklı sağlık konularımız ile bir aradayız. Sunulan ilk çalışma "Lityum Tedavisine Belirgin Semptomatik Yanıt: Bir Kleine- Levin Sendromu Olgusu" başlığı altında tekrarlayan uyku bozukluklarından biri olan Kleine-Levin sendromu (KLS) şikayetleri olan bir kadın hastanın lityum ile tedavisinde düzelmesini ele alan bir olgu sunumuna yer verilmiştir.

Ayrıca bu sayımızda "Anjiyojenik ve Antianjiyojenik Özelliği Belirlemede Kullanılan in vitro ve in vivo Yöntemler" başlıklı derleme makalemizde damar ağlarından yeni kan damarlarının gelişimi ile ilgili yöntemler ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Araştırma makalemizde "Ameliyat Sonrası Hastalarda Erken Dönem Hipotermi Görülme Durumunun İncelenmesi: Tanımlayıcı Çalışma" başlığı altında ameliyat sonrası dönemde hastalarda hipotermi görülme sıklığı ve hipotermi ile ilişkili olabilecek faktörler ele alınmıştır.

Ameloblastoma adı verilen çene bölgesinde görülen, iyi huylu olmasına karşılık lokal yayılım gösteren tümöre ait "Tekrarlayan Ameloblastoma: Bir Olgu Sunumu" başlıklı çalışmada diş hekimliğine ait başarılı sonuç vermiş bir olgu sunumu yer almaktadır.

Son makalemizde "Türk Kahvesinin Sağlık Boyutu ve Etkileri" başlıklı çalışmada paha biçilemez bir kültürel miras olan Türk kahvesinin sağlık üstündeki etkileri üzerine kapsamlı bir derleme çalışması sunulmuştur.

Yayın hayatımızın ikinci yılı olan 2019 yılını bitirirken, 2020 yılında sizlerle birlikte daha da güçleneceğimizi düşünüyoruz. 2020 yılının tüm Ülkemize, Hepimize SAĞLIK, MUTLULUK, HUZUR ve BARIŞ getirmesini İzmir Demokrasi Üniversitesi Ailesi olarak temenni ediyor, İYİ YILLAR diliyoruz.

IDUHES Dergi Editörü

Prof. Dr. Reyhan İRKİN



İÇİNDEKİLER 2019- CILT 2(3)

**LİTYUM TEDAVİSİNE BELİRGİN SEMPTOMATİK YANIT: BİR KLEİNE-LEVİN SENDROMU
OLGUSU (Olgu Sunumu)**

**SIGNIFICANT SYMPTOMATIC RESPONSE TO LITHIUM THERAPY: A CASE OF KLEINE-LEVIN
SYNDROME (Case Report)**

Elvan ÇİÇEKÇİ, Mehmet Hamdi ÖRÜM.....66-75

**ANJİYOJENİK VE ANTIANJİYOJENİK ÖZELLİĞİ BELİRLEMEDE KULLANILAN *in vitro* ve *in vivo*
YÖNTEMLER (Derleme)**
**METHODS FOR ASSAYING ANGIOGENIC-ANTIANGIOGENIC FEATURE *in vitro* and *in vivo*
(Review)**

Gönül ULUS.....76-98

**AMELİYAT SONRASI HASTALARDA ERKEN DÖNEM HİPOTERMİ GÖRÜLME DURUMUNUN
İNCELENMESİ: TANIMLAYICI ÇALIŞMA (Araştırma Makalesi)**
**INVESTIGATION OF EARLY HYPOTHERMIA OF POSTOPERATIVE PATIENTS: A DEFINITIVE
STUDY (Research Paper)**

Nurdan GEZER, Havva YÖNEM, Dilara KUNTER, Büşra TIPIRDAMAZ,
Fadime YAVUZARSLAN.....99-113

TEKRARLAYAN AMELOBLASTOMA: BİR OLGU SUNUMU (Olgu Sunumu)
RECURRENT AMELOBLASTOMA: A CASE REPORT (Case Report)

Zozan ERDOĞMUŞ, Mahmut KOPARAL114-117

TÜRK KAHVESİNİN SAĞLIK BOYUTU ve ETKİLERİ (Derleme)

HEALTH DIMENSIONS of TURKISH COFFEE and ITS EFFECTS (Review)

Özlem ÖZER ALTUNDAĞ.....118-134



BU SAYIDA GÖREV ALAN HAKEMLER

Prof. Dr. Hülyam KURT

Doç. Dr. Nuray ALTINTAŞ

Dr. Öğrt. Üyesi Berna KUTER

Dr. Öğrt. Üyesi Gülbin KONAKÇI

Dr. Öğrt. Üyesi Esmâ ÖZŞEKER

Dr. Sevgül DÖNMEZ

Dr. Bilal EGE

Dr. Büşra AKKAYA

Dr. Simge YILMAZ KAVCAR

Dr. Gülay OĞUZ

Dr. Murat Eren ÖZEN

Olgu Sunumu – Case Paper

LİTYUM TEDAVİSİNE BELİRGİN SEMPTOMATİK YANIT: BİR KLEİNE-LEVİN SENDROMU OLGUSU

SIGNIFICANT SYMPTOMATIC RESPONSE TO LITHIUM THERAPY: A CASE OF KLEINE-LEVIN SYNDROME

Elvan ÇİÇEKÇİ¹, Mehmet Hamdi ÖRÜM¹

Geliş Tarihi (Received Date) : 03.08.2019

Kabul Tarihi (Accepted Date) :21.10.2019

Basım Tarihi (Published Date): 29.12.2019

Özet

Kleine-Levin sendromu (KLS), etiyolojisi bilinmeyen ve nadir görülen bir hastalıktır. Patofizyolojik hipotezler arasında hipotalamik disfonksiyon ve santral serotonin ve dopamin metabolizmasındaki anormallikler bulunur. Bazı klinik özellikler ve çalışma bulguları, olası bir otoimmün süreci desteklemektedir. Tanımlanmış kesin bir tedavisi bulunmamakla birlikte, epizodik seyri ve epizotlar sırasındaki bazı davranış özellikleri nedeniyle tedavisinde çeşitli duygudurum düzenleyici ajanlar kullanılmıştır. Lityum bu amaçla kullanılabilen ve etkinliği gösterilmiş bir ajandır. Biz bu olgu sunumunda uzun yıllardır KLS semptomları olan ve geç tanı alan, lityum tedavisinden fayda gören bir kadın hastayı sunduk.

Anahtar kelimeler: Kleine-Levin sendromu, otoimmünite, lityum, tekrarlayan hipersomni

Abstract

Kleine-Levin syndrome (KLS) is a rare disease of unknown etiology. Pathophysiological hypotheses include hypothalamic dysfunction and abnormalities in central serotonin and dopamine metabolism. Some clinical features and study findings support a possible autoimmune process. Although there is no definite treatment defined, various mood stabilizing agents have been used in the treatment because of its episodic course and some behavioral characteristics during the episodes. Lithium can be used for this purpose and has been shown to be effective. In this case report, we present a female patient who had been diagnosed with KLS for many years and was diagnosed late, who had benefited from lithium treatment.

Keywords: Kleine-Levin syndrome, autoimmunity, lithium, recurrent hypersomnia

¹ Kahta Devlet Hastanesi, Psikiyatri Bölümü, Adıyaman, Türkiye, E-mail: mhorum@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-1039-3840, 0000-0002-4154-0738.

1. GİRİŞ

Kleine-Levin sendromu (KLS), tekrarlayan uyku bozukluklarından biri olup, prevalansı milyonda 1-2 arasındadır. Saf psikolojik, fiziksel travma, toksinler, enfeksiyon, nörotransmitter anormallikleri ve otoimmünite olası etiyolojik nedenler olarak sayılmaktadır (AlShareef ve diğerleri, 2018, ss. 613-23; Panda, 2017, ss. 873-78). Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin tanımladığı kriterlere göre KLS tanısı koymak için hastanın her biri iki gün-beş hafta boyunca devam eden en az iki tekrarlayan aşırı uykululuk, artmış uyku epizodu geçirmesi ve bu uyku bozukluğunun başka bir tıbbi, nörolojik, psikiyatrik bozukluk ya da ilaç kullanımı ile açıklanamaması gerekmektedir (Dauvilliers ve diğerleri, 2002, ss. 1739-45). Daha çok genç erkeklerde görülen bu hastalığa bilişsel ve davranışsal bozukluklar, hiperfaji ve cinsel disinhibisyon gibi semptomlar da eşlik edebilir. KLS'nin tanısal kriterleri her ne kadar tanımlanmış olsa da, tedavisi konusunda henüz bir fikir birliğine varılmamıştır. Çalışmalar, lityum karbonat (LK)'ın KLS epizotlarının sıklığını ve süresini azalttığını göstermektedir (Arnulf ve diğerleri, 2018, ss. 216-27; Leu-Semenescu ve diğerleri, 2015, ss. 1655-62). Biz bu olgu sunumunda, KLS tanısıyla lityum başlanan bir kadın hastanın şikâyetlerindeki belirgin düzelmeyi ele aldık.

2. VAKA

35 yaşında, evli, ev hanımı kadın hasta, epizotlar halinde gelen aşırı uyuma şikâyetiyle polikliniğimize başvurdu. Bu şikâyetleri ilk olarak 12 yıl önce, yılda ortalama 1-2 defa ve her seferinde 3-4 gün süren epizotlar şeklinde başlamıştı. Epizotlar, yıllar içerisinde giderek artmış ve ortalama ayda 1-2 defa ortaya çıkmaya başlamıştı. Aşırı uyuma epizotlarından ortalama 10-20 dakika önce vücudunun çeşitli yerlerinde uyuşma, karıncalanma ve terleme artışı gibi öncü belirtiler tarif ediyordu. Cinsel istek artışı, davranış bozukluğu ve aşırı yemek yeme mevcut değildi. Hasta epizotlarının farklı yerlerde ve zamanlarda ortaya çıkabildiğini belirtiyordu. Epizotlar arasında hasta asemptomatikti. Psikosomatik yakınmalarına bağlı olarak duloksetin 30 mg/gün ve sülprid 50 mg/gün kullanıyordu. Aşırı uyuma şikâyetlerine bağlı olarak geçmişte modafinil kullanmış ancak belirgin fayda görmemişti. Uyku bozukluğu açısından mevcut bir tanısı bulunmamaktaydı. Hastanın kendisi ve eşi Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) taşıyıcısı, kızı AAA ve Henoch Schoenlein Purpurası (HSP) hastasıydı. Hastanın fizik ve nörolojik muayenesinde özellik yoktu. Hemogram ve biyokimya parametreleri normal sınırlardaydı.



LİTYUM TEDAVİSİNE BELİRGİN SEMPTOMATİK YANIT: BİR KLEİNE- LEVİN SENDROMU OLGUSU

Elektroansefalografi ve manyetik rezonans görüntüleme normaldi. Beyin omurilik incelemesinde merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarına yönelik bulguya rastlanmadı. Semptomatik dönemdeki polisomnografide toplam uyku süresi ve evre 2 yüzdesi artmıştı, REM latansı kısalmıştı, gece içinde uyanıklık sayısı artmıştı. Rekürren hipersomni epizotlarına sanrı ve varsanı eşlik etmiyordu. Para harcama miktarında artış, uykusuzluk gibi manik epizot düşündürecek belirtiler bildirilmedi. Hastaya bu belirti ve bulgularla KLS tanısı konuldu ve LK başlanıp dozu 900 mg/güne çıkarıldı. Sülprid aynı dozda, duloksetin 60 mg/gün dozunda devam edildi. Bir ay sonraki kontrolünde, kan lityum düzeyi 0.842 mmol/L olarak saptandı ve epizot bildirilmedi. Asemptomatik dönemdeki polisomnografi epizod dönemine göre toplam uyku süresinin azaldığını, REM latansının uzadığını gösterdi. LK tedavisinin üçüncü ayında bir epizot sonrasında hasta polikliniğimize başvurdu ve elinde yeterli ilaç bulunmadığı için LK'yı 60 mg/gün dozunda kullandığı öğrenildi ve kan lityum düzeyi 0.376 mmol/L olarak saptandı. LK tedavisinin altıncı ayında hasta epizot bildirmedi, ancak LK kullanımı ile ilişkilendirilen ellerde tremoru vardı. Tremora yönelik propranolol 40 mg başlandı ve bir ay sonraki kontrolde kısmi düzelme görüldü. LK tedavisinin altıncı ayına gelindiğinde, hastanın somatik yakınmalarında belirgin düzelme mevcuttu ve sülprid kesilip, duloksetin 30 mg/güne düşürüldü. Hasta ve yakınları KLS tanısına yönelik LK kullanımının önemi konusunda uyarıldı. Hastadan aydınlatılmış onam alındı.

3. TARTIŞMA

Bu olgu, aşırı uyku epizotlarının tanı kriterlerini karşılaması nedeniyle KLS olarak değerlendirildi. Genellikle erkeklerde görülmesi ve tedavisinde yaşanan zorluklar nedeniyle, bu raporun önemli olduğu düşünülmektedir. Tanı alamadığı için uzun yıllar bu hastalığa bağlı şikâyetlerle yaşamak zorunda kalan ve yaşam kalitesi ciddi oranda azalan bu hastada, LK tedavisini takiben belirgin iyileşme görüldü. KLS hastaları uzun yıllar boyunca ensefalit, narkolepsi, epilepsi, psikotik bozukluk veya duygudurum bozukluğu gibi yanlış tanımlarla tedavi edilmektedir. Esas tanı kriteri aşırı uyuma olmakla birlikte olguların yarısına yakınına cinsel istek artışının da eşlik ettiği bilinmektedir. KLS hastası kadınların aşırı yemek yeme ve psikotik özellikler açısından erkeklerle benzerlik gösterdiği, ancak cinsel istek artışı ve bilişsel bozulma sıklığının erkeklere göre daha az görüldüğü bildirilmiştir (Ramdurg, 2010, ss. 241-6). Bizim



LİTYUM TEDAVİSİNE BELİRGİN SEMPTOMATİK YANIT: BİR KLEİNE- LEVİN SENDROMU OLGUSU

olgumuzda cinsel istek artışı yoktu. Hasta geçmişte çeşitli somatik yakınmaları nedeniyle psikiyatrik tedavi almıştı. Aşırı uyuma karakteristikleriyle narkolepsiden, aşırı yemek yeme ve cinsel istek artışının aşırı uyumaya eşlik edebilmesi ile Kluver Bucy sendromundan, EEG yardımıyla temporal lob epilepsisinden ayırımı yapılmaktadır (Iqbal ve diğerleri, 2014, ss. 82-4). Sanrı, varsanı, dezorganize konuşma ve davranış, negatif belirtilerin bir aylık dönemin önemli bölümünde olmaması ile şizofreni; herhangi bir stres faktörü ile ilişkilendirilebilecek belirti olmaması ile konversiyon bozukluğu; çökkün duygudurum, psikomotor retardasyon, değersizlik gibi belirtilerin olmaması ile major depresif bozukluk; uykusuzluk, büyüklük düşünceleri, fikir uçuşmaları gibi belirtilerin olmaması ile bipolar bozukluk ile ayırıcı tanısı yapıldı.

KLS vakalarının yaklaşık %50'sinde, semptomlar viral bir üst solunum yolu enfeksiyonunu, ensefalitleri veya kafa travmasını takiben ortaya çıkmaktadır. Bazı olgu sunumları, postmortem doku incelemelerinde talamus ve diensefalonda viral enfeksiyonları ve otoimmüniteyi destekleyen inflamatuvar lezyonlar bildirmiştir (Iqbal ve diğerleri, 2014, ss. 82-4). Dauvilliers ve ark. (2002, ss. 1739-45) DQB1-0201 haplotipiyle ilişkili bir insan lökosit antijeninin KLS hastalarında artmış olduğunu tespit etmiştir. Dauvilliers ve ark. (2002, ss. 1739-1745), DQB1-0201 haplotipiyle ilişkili bulguları, hastalığın erken başlangıç yaşı, tekrarlayan semptomlar, epizotlar halindeki seyir ve epizotların sıklıkla bir enfeksiyonu takiben ortaya çıkması gibi özellikler nedeniyle KLS'nin otoimmün bir hastalık olabileceğini belirtmiştir. Bizim olgumuzda her ne kadar epizotlarla ilişkili olası bir enfeksiyon bildirilmemiş olsa da hasta ve çocuğundaki FMF ve HSP olası bir otoimmün etiyolojiyi göz ardı etmemek gerektiğini göstermektedir.

KLS'nin kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Modafinil, pirasetam, metamfetamin, amfetamin gibi tedaviler aşırı uykuyu azaltmada faydalı olmakla birlikte bilişsel bozukluklara ve hastalığın diğer semptomlarına fayda vermemektedir. Flumazenil, klorpromazin, trifluoperazin, haloperidol, klozapin, risperidon ve elektrokonvülsif tedavinin faydası gösterilememiştir. Karbamazepin davranışsal semptomları iyileştirmede kısmen faydalı bulunmuştur (Ramdurg, 2010, ss. 241-6). KLS'nin epizodik seyri ve epizotlar sırasındaki bazı davranış özellikleri bipolar bozukluk ile benzerlikler kurulmasına ve tedavisinde duygudurum

düzenleyici ajanların kullanılmasına neden olmuştur. LK, bu duygudurum düzenleyici ajanlar içerisinde, epizotlar sırasında ve arasında kullanılabilen ve anormal davranışları azalttığı gösterilen tek tedavi ajanıdır (Leu-Semenescu ve diğerleri, 2015, ss. 1655-62; Mayer, 2015, ss. 1642-3). Leu-Semenescu ve ark. (2015, ss. 1655-62)'nın 130 KLS hastası üzerinde yaptığı çalışmada lityumun KLS epizotlarının sıklığını ve süresini azalttığı bulunmuş, lityumun antiinflamatuvar ve nöroprotektif etkilerine atıfta bulunulmuştur. Bunun dışında çeşitli olgu sunumları da benzer bulgulara işaret etmiştir. Bununla birlikte LK tedavisinin etkinliğinin daha uzun süreli takipler sonrasında değerlendirilmesi önerilmektedir (Leu-Semenescu ve diğerleri, 2015, ss. 1655-62).

4. SONUÇ

Sonuç olarak KLS, tanımlanmış klinik özellikleri olan, ancak net bir etiyoloji veya tedavisi olmayan bir hastalıktır. Nadir görülmesi nedeniyle hastalık hakkındaki bilgilerimiz daha çok olgu sunumlarına dayanmakta, sistemik çalışmalar sınırlı sayıda bulunmaktadır. Bununla birlikte az sayıda çalışma bulgusu, olası ailesel yatkınlığa, genetik ve çevresel faktörlere ve otoimmün etiyolojiyi işaret etmektedir. KLS klinik bir tanıdır ve aşırı uyuma epizotları olan hastalarda düşünülmelidir. Erken tanının ve özellikle LK olmak üzere eldeki mevcut tedavi seçenekleriyle uygun müdahalelerin hastalık yükünü önemli oranda azaltacağı düşünülmektedir.

5. KAYNAKLAR

AlShareef SM., Smith RM., Bahammam AS. (2018). Kleine-Levin syndrome: clues to aetiology. *Sleep Breath*, 22(3), 613-623.

Panda S. (2017). Kleine-Levin syndrome: A neurological rarity. *Neurol India*, 65(4), 873-878.

Dauvilliers Y., Mayer G., Lecendreux M., Neidhart E., Peraita-Adrados R., Sonka K., Billiard M., Tafti M. (2002). Kleine-Levin syndrome: an autoimmune hypothesis based on clinical and genetic analyses. *Neurology*, 59(11), 1739-1745.

Arnulf I., Groos E., Dodet P. (2018). Kleine-Levin syndrome: A neuropsychiatric disorder. *Rev Neurol (Paris)*, 174(4), 216-227.



LİTYUM TEDAVİSİNE BELİRGİN SEMPTOMATİK YANIT: BİR KLEİNE- LEVİN SENDROMU OLGUSU

Leu-Semenescu S., Le Corvec T., Groos E., Lavault S., Golmard JL., Arnulf I. (2015).

Lithium therapy in Kleine-Levin syndrome: an open-label, controlled study in 130 patients. *Neurology*, 85(19), 1655-1662.

Mayer G. (2015). Lithium treatment of Kleine-Levin syndrome: An advance for a disorder of hypersomnolence. *Neurology*, 85(19), 1642-1643.

Ramdurg S. (2010). Kleine-Levin syndrome: Etiology, diagnosis, and treatment. *Ann Indian Acad Neurol*, 13(1), 241-246.

Iqbal M., Prasad M., Ritey C. (2014). Recurrent encephalopathy? No I'm a sleeping beauty! *J Pediatr Neurosci*, 9(1), 82-84.

Derleme Makalesi– Review Paper

ANJİYOJENİK VE ANTİANJİYOJENİK ÖZELLİĞİ BELİRLEMEDE
KULLANILAN *in vitro* ve *in vivo* YÖNTEMLER

METHODS FOR ASSAYING ANGIOGENIC-ANTIANGIOGENIC FEATURE *in vitro*
and *in vivo*

Gönül ULUS¹

Geliş Tarihi (Received Date) : 08.08.2019

Kabul Tarihi (Accepted Date) :22.12.2019

Basım Tarihi (Published Date): 29.12.2019

Özet

Anjiyogenez damar ağlarından yeni kan damarlarının gelişimidir ve yara iyileşmesi, dişi üreme sistemi, fetal gelişim gibi fizyolojik durumlar; sedef hastalığı, diyabetik retinopati, tümör gelişimi ve metastaz gibi patolojik durumlar için gerekli bir süreçtir. Anjiyogenez analizleri ajanların anjiyojenik veya anti-anjiyojenik özellikleri belirlemek için kullanılmaktadır. Anjiyojenik aktivite *in vitro* ve *in vivo* yöntemler kullanılarak değerlendirilir. Bu yöntemlerin herbirinin avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. İdeal bir metot kolayca ölçülebilir, hassas ve güvenilir olmalıdır. Bu çalışmanın temel amacı, bu alanda çalışan araştırmacılara anjiyojenik karakteri belirlemek için mevcut olan yöntemleri tanıtmaktır.

Anahtar Kelimeler: Angiogenesis assays, *in vivo*, *in ovo*, *in vitro*

Abstract

Angiogenesis is the growing of new blood vessels from vasculature network and essential in many conditions like wound healing, female reproductive system, fetal development as well as psoriasis, diabetic retinopathy, tumour growth and metastasis. Angiogenesis assays are maintained to determine the angiogenic or anti-angiogenic properties of the agents. Angiogenic activity can be determined by using *in vitro* and *in vivo* systems. These methods have advantages and disadvantages yet. Nevertheless an ideal method should be easily measurable, precise and reliable. The main objective of the review is introduce the methods available to determine the angiogenic character to the researchers working in this field.

Key Words: Angiogenesis assays, *in vivo*, *in ovo*, *in vitro*

¹Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, E-mail: gonultanerulus@gmail.com,ORCID ID: 0000-0002-7146-7172

1. INTRODUCTION

Angiogenesis is the process of the growing of new vessels from preexisting vessels (Ulus et al., 2018, pp. 1537-1550). (Figure 1). Angiogenesis is a vital process both in physiological – wound healing, ovulation, embryogenesis, fetal development- and pathological conditions – tumour development, progression, spread and metastasis, diabetic retinopathy, psoriasis, rheumatoid arthritis. Angiogenesis which is a complex mechanism is a response to the increasement in requirements of oxygen and nutrient in tissue mass (Tong et al.,2004, pp. 101-109). The complex process of angiogenesis contains extracellular matrix degradation, migration, proliferation of endothelial cells, tube formation, and sprouting of new capillary branches (Koparal et al., 2010, pp. 754–758; Ulus et al., 2018, pp. 1537-1550) (Figure 2).

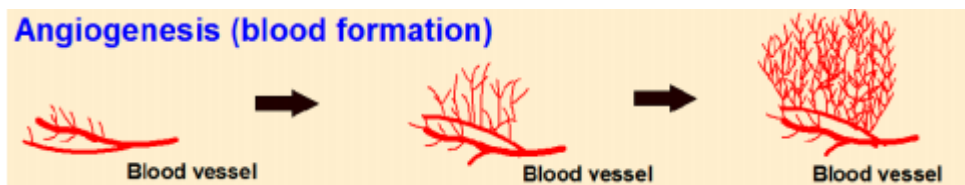


Figure 1: Angiogenesis process (Rajabi and Mousa, 2017, pp. 34).

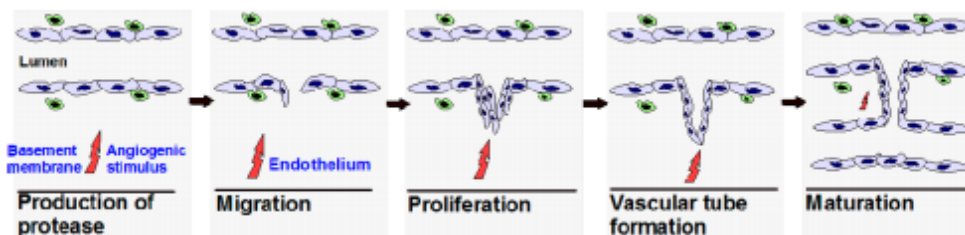


Figure 2: Steps of angiogenesis (Rajabi and Mousa, 2017, pp. 34).

Angiogenesis regulation by pharmacological agents is a promising therapy. Therefore, in vivo and in vitro angiogenic studies are ongoing (Ulus et al., 2018, pp. 1537-1550).

The requirements below should be met by an ideal angiogenesis study model:

- The quantitative measurement of new vessel development should be done.
- A measure for the functional characteristics of new blood vessels should be provided by the model
- Newly grown blood vessels should be distinguishable.
- Any in vitro response should be demonstrated in the in vivo model (Özgürtaş, 2009, pp. 67-69).

The efficacy of angiogenic and anti-angiogenic agents can be tested with the help of angiogenesis assays. In order to establish angiogenic and antiangiogenic effects, there are many in vitro and in vivo methods (Khan et al 2014, pp. 47-62).



2. ANGIOGENIC-ANTI-ANGIOGENIC METHODS

2.1. *in vitro* Angiogenesis Methods

Many *in vitro* angiogenesis assays have been developed. As *in vitro* angiogenesis evaluation methods can be implemented in a short while and they supply precise outcome if quantified correctly, they have a great significance ([AlMalki et al., 2014](#), pp. 251–256). Usage of different types of endothelial cells isolated from either large blood vessels or capillaries is the way to execute *in vitro* assays. Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs), Human micro vascular endothelial cells (HMVECs), Chicken endothelial cells (CECs), Bovine aortic endothelial cells (BAECs) are the mostly used cell lines (Staton, 2004, pp. 233–248; Veeramaniand and Veni, 2010 pp. 2379-2387). Every single step of the angiogenic process can be studied with these modals. It is the most efficient modal in the aspects of cost and effort in comparison with *in vivo* systems (Veeramaniand and Veni; 2010 pp. 2379-2387).

2.1.1. Endothelial cell proliferation assays

Endothelial cells which are established in culture are able to cell division ([Staton et al., 2004](#), pp. 233–248). Cell proliferation, major targets in anti-cancer therapy (Huyck et al., 2012 pp. 382-392). As cell proliferation assays are easily executable and highly reproducible, these properties make the assays precise in quantification ([Staton et al., 2004](#), pp. 233–248). A couple of assays for determining cell proliferation exist and they vary on these measured aspects: DNA synthesis, metabolic activity, antigens associated with cell proliferation and ATP concentration (Madhavan, 2007, pp. 12-14; Menyhárt et al., 2016, pp. 300-319; Schlfiter et al., 1993, pp. 513-522; [Seminario-Vidal L et al., 2009](#), pp. 25-36).

2.1.1.1. DNA synthesis cell proliferation assay

In a cell, segmentation occurs after DNA replication as it is a necessity. Biochemical pathway corraletes with DNA synthesis which is specific for segmentation. That means the number of the new DNA synthesis is equal to the number of the segmentation. (Madhavan, 2007, pp. 12-14). A direct measurement is mostly done with the help of a marked nucleoside into genomic DNA. The tritiated thymidine ([³H]dT) and BrdU (bromodeoxyuridine) methods are two of the examples (Waldman et al., 1991, pp. 718-722; Grattner, 1982, pp. 474-475).

Burns et al, (2006, pp. 1121-1127) gave proof BrDU marked dead cells after granting them into the mice brains. The time of cell splitting is marked by using BrdU in experiments. The usage of BrDU lets the researchers examine where those cells went and what type of cells they turned into (Madhavan, 2007, pp. 12-14).

2.1.1.2. Metabolic cell proliferation assay

Metabolic activity of cells allows for another method of measuring cell proliferation. In order to detect viable cells, diverse tetrazolium compounds have been used. [MTT,XTT](#), MTS and WST1 are widely used tetrazolium salts (Terzioğlu et al., 2013 pp. 74-89; Riss, 2013, pp. 305-335). These tetrazolium compounds are basically in two categories: 1) MTT is positively charged and with ease penetrates into viable eukaryotic cells. 2) Compounds such as MTS, XTT, WST-1 are negatively charged and do not penetrate cells. The second category compounds are generally used with an intermediate electron acceptor transforming electrons from the

cytoplasm or plasm membrane enable the reduction of the tetrazolium into the colored formazan product (Riss et al., 2013, pp. 305-335).

The cleavage of a tetrazolium salt by succinate dehydrogenase -a mitochondrial enzym- leads to the generation of a colored formazan product which underlie these methods. The colored formazan product can be quantified by spectrophotometry formazan (Ginouves et al., 2014 pp. 2131–2138; Mosmann, 1983, pp. 55–63).

2.1.1.3. MTT Assay

The MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) ([van Meerloo et al., 2011, pp. 237-245](#)) tetrazolium reduction assay, the first homoheneous cell viability essay, was developed for a 96-well format which was suitable for high throughput screening (HTS) (Mosmann, 1983, pp. 55–63). As the total mitochondrial activity is related to the number of viable cells for most cell populations, the assay is mainly used for measuring the *in vitro* cytotoxic effects of drugs on cell lines or primary patient cells ([van Meerloo et al., 2011, pp. 237-245](#)). MTT is converted into purple colored formazan product by viable cells with active metabolism and the maximum absorbance is near to 570 nm. The cells cannot convert MTT into formazan when they die and therefore color formation is useful and proper marker for only viable cells. Although the exact cellular mechanism of MTT reduction into formazan is not fully understood, it probably involves a reaction with NADH or similar reducing molecules transforming electrons to MTT (Kumaravel and Begum, 2015, pp. 2023-2030).

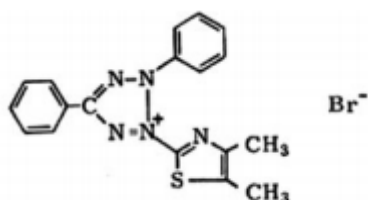


Figure 1. Structures of MTT (Sa´nchez and Königsberg 2006, pp. 209-212)

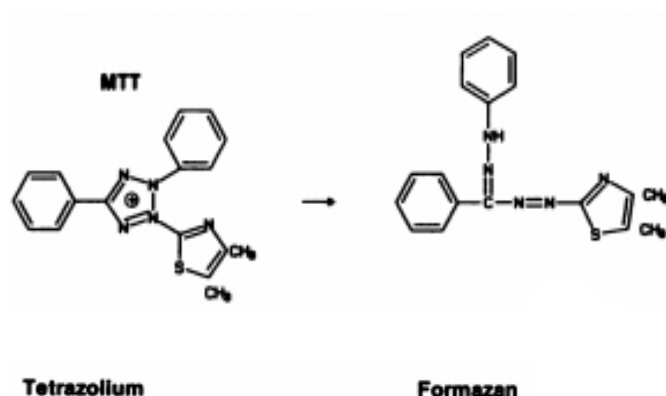


Figure 2. MTT tetrazolium and formazan (Scudiero et al., 1988, pp. 4827-4833).

2.1.1.4. XTT Assay

The XTT assay has been used under diverse conditions in order to assess the viability of different organisms such as mammalian cells, bacteria and fungi (Scudiero et al., 1988 pp. 4827-4833; McCluskey, 2005, pp. 379-387).

XTT (2,3-bis-(2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-2H-tetrazolium-5-carboxanilide) (Huyck et al., 2012, pp. 382-392; Silva et al., 2008, pp. 364-369). which is a new tetrazolium salt, has been synthesized by Paull and colleagues (1988, p. 911). XTT assay is a simple, single-step process for measuring cell proliferation (Huyck et al., 2012, pp. 382-392). Bioreduction of XTT produces a highly colored formazan product and this is in contrast to other tetrazolium salts like water-soluble MTT (Scudiero et al., 1988, pp. 4827-4833), studied on the use of bioreduction of XTT with human tumor cells and showed that electron coupling agents were able to potentiate bioreduction of XTT (Roehm et al., 1991, pp. 257-265).

XTT is reduced into a colored soluble formazan by cells with active metabolism (Huyck et al., 2012, pp. 382-392). The formazan product is easily measured in cellular supernatants as it is a water-soluble product. XTT methods are expected to be used much in order to study fungal growth and drug susceptibility. As a result, it is important to comprehend better the uses and limitations of them (Kuhn et al., 2003, pp. 506-508). Three components named XTT, menadione and phosphate buffer saline (PBS) are involved by XTT reduction assay formulation (Silva et al., 2008, pp. 364-369). As the bioreduction of XTT is inefficient, addition of an electron-coupling agent such as phenazine methosulfate, menadione or coenzyme Q₀ (CoQ) can potentiate it (Xie et al., 2011, p. 93).

In the existence of metabolic activity, XTT is converted to a colored formazan. The mitochondrial succinoxidase, cytochrome P-450 systems and flavoprotein oxidases are the primary mechanism of XTT-to-formazan conversion (Altman, 1976, pp. 1-56; Kuhn et al., 2003, pp. 506-508). Formazan product is easily measured in cellular supernatants as it is water-soluble. XTT methods are expected to be used much in order to study fungal growth and drug susceptibility (Kuhn, 2003, pp. 506-508).

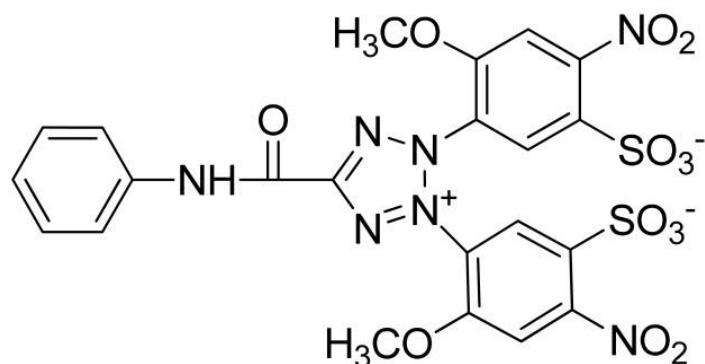


Figure 3. Structure of tetrazolium salt XTT (31). (Shimamura and Ukeda, 2012, pp. 148-158).

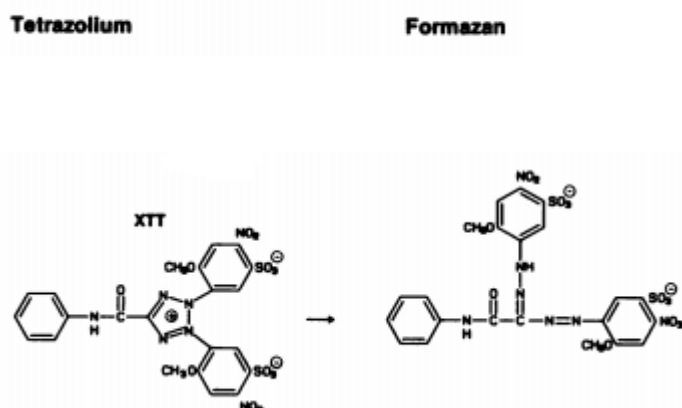


Figure 4. XTT tetrazolium and formazan (Scudiero et al., 1988, pp. 4827-4833).

2.1.1.5. MTS Assay

The MTS (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium (O'Toole et al., 2003, pp. 47-54; Yin et al., 2013, pp. 68-72), is an alternative to MTT. MTS is water-soluble and less toxic compared to MTT (Wang et al., 2010, pp. 1-10).

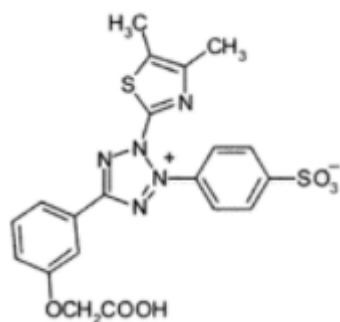


Figure 5. Structures of MTS tetrazolium salt (Berridge, 2005, pp. 127 -152).

Being able to measure the cell number without having to disturb cells is the major advantage of MTS assays (Huang et al., 2004, pp. 406-412).

It is introduced by some studies that MTS *in-vitro* cytotoxicity assay is suitable method for assing cell viability. It has been found that the assay is easy for using, accurate and quickly indicates the toxicity (Malich et al., 1997, pp. 179-192).

2.1.1.6. WST1 Assay

The WST-1 (disodium mono{4-[3- (4-iodophenyl)-2-(4-nitrophenyl)-2H-tetrazol]-3-ium-5-yl] benzene-1,3-disulfonate}) (Szumilak et al., 2017, pp. 307-313) assay, is an effective test to measure cell viability (Yin et al., 2013).

Cellular dehydrogenases with the existence of intermediate electron acceptor such as mPMS (1-methoxy-5-methyl-phenazinium methyl sulfate) can reduce the WST-1 reagent to highly water-soluble formazan (Yin et al., 2013, pp. 68-72; Berridge et al., 2005, pp. 127 -152). This mechanism is shown in the Figure 6. The formazan produced by WST-1 higher sensivity than XTT and MTS. Although the standart incubation period of WST-1 is 2 hours (Yin et al., 2013, pp. 68-72; Ishiyama et al., 1993, pp. 1118 -1122).

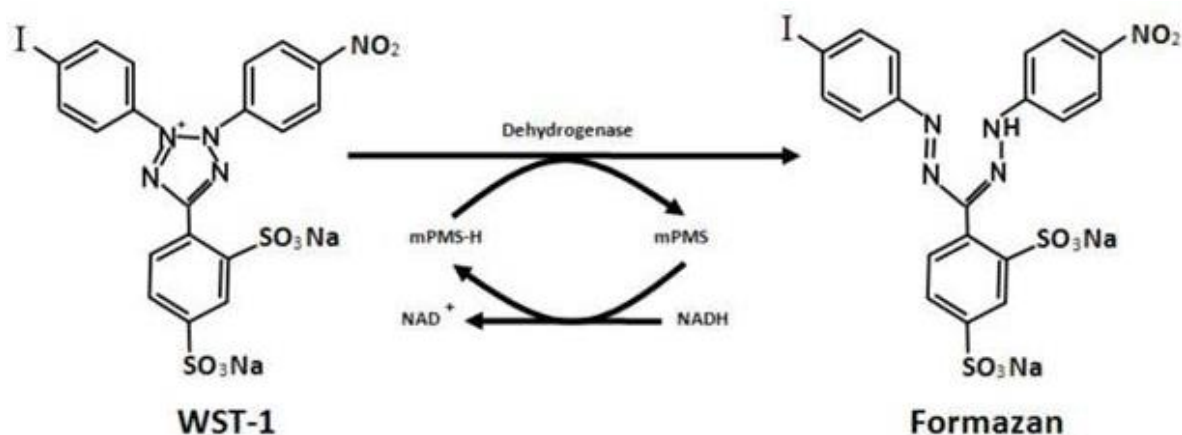


Figure 6. Schematic mechanism of the WST-1 reduction (Yin et al., 2013, pp. 68-72).



METHODS FOR ASSAYING ANGIOGENIC-ANTIANGIOGENIC FEATURE

in vitro and *in vivo*

2.1.1.7. Measuring [ATP]

The quantity of ATP in cells correlates with cell viability. Cells become unable to synthesize ATP and the remaining ATP is devoured by endogenous ATPases. This results with precipitous and quick fall of the quantity of ATP (Riss et al., 2003, pp. 6-12).

2.1.1.8. Resazurin Reduction Cell Viability Assay

Resazurin can enter the viable cells in case of being reduced to the fluorescent resorufin product. The resazurin-to-resorufin conversion is in accordance with the quantity of metabolically active, living cells which exist in a population (Riss et al., 2003, pp. 6-12).

2.1.2. Cell migration assays

A process named chemotaxis lets endothelial cells move (Staton, 2004). There are some tests which are applicable to detect the migratory response of endothelial cells to angiogenesis-including/inhibiting factors (Auerbach et al., 2003, pp. 32–40). The blind-well chemotaxis chamber which modified Boyden chambers is one of the most frequently used one (Auerbach et al., 2003, pp. 32–40).

With the help of colloidal gold-plated coverslips serving as substrate for the movement of cells, a track left the colloidal gold enables the measurement of directional properties and the total area (Staton, 2004, pp. 233–248; Zetter 1987, pp. 135-144). As cells migrate on an “alien” substrate which is not present *in vivo*, this can be named as the main limitation of these assays (Staton, 2004, pp. 233–248).

2.1.3. Wound Healing Assay

This is an easy, cheaper and earliest-proposed method. The method puts forward the idea of cell migration into a wound formed on cell monolayer (Khan et al., 2014, pp. 47-62)..

This assay represents an aspect of wound healing through the process: The confluent endothelial monolayer is wounded by using a scraping tool and endothelial cells migrate back to restore the monolayer (Auerbach et al. 1991, pp. 32–40; Staton et al., 2004, pp. 233–248).

2.1.4. Tube Formation Assay

Compounds which are able to inhibit tube formation could be beneficial in a large number of diseases like cancer. The compound prevents the tumors to initiate new blood vessel growth which enables to have nutrients to grow (Al Malki et al., 2014, pp. 251–256).



METHODS FOR ASSAYING ANGIOGENIC-ANTIANGIOGENIC FEATURE

in vitro and *in vivo*

Measuring the ability of endothelial cells to form capillary like structures giving rise to the formation of tube is a rapid assessment of angiogenesis. The ability of endothelial cells of forming capillary like structures is measured in this assay (Khan et al., 2014, pp. 47-62).

2.1.5. Gelatin zymography

Gelatin zymography assay can also be named as MatrixMetalloproteinase (MMP) assay (Veeramani and Veni, 2010, pp.2379-2387). Gelatin zymography is a helpful qualitative tool to determine and analyse the level and type of the gelatinases give in different cell types/tissues at any given time and/or after different treatments ([Toth and Fridman, 2001, pp. 163-174](#)).

As connective tissue degrading enzymes like gelatinase quickly cleave gelatin and it is easily included in poly acryl amide gels, gelatin is used as a substrate (Veeramani and Veni, 2010, pp. 2379-2387)

For instance, it can be detected which gelatinases are sent in tumor cells with various degrees of invasive potential and whether they sprout from existent cancer cell lines or from tumor biopsies ([Toth and Fridman, 2001, pp. 163-174](#)).

2.1.6. The Aortic Ring Assay

Angiogenic and anti-angiogenic factors can be evaluated with aortic ring assay. The blood vessels sprouting out from aortic rings employ smooth muscle cells and pericytes to associate with the endothelial cell tube which means they are anatomically analogous with neovessels *in vivo*. There are some disadvantages of the aortic ring assay. First, blood vessels outgrowth *in vivo* exist on microvessels, not from major vessels like aorta. Second, the blood vessel growth can be affected by the inconsistency in the managing of the rings and the quantity of the surrounding tissue which remains on the blood vessel ([Bellacen and Lewis, 2009, pp. 1-2](#))

2.1.7. The Chick Aortic Arch Assay

This method is the modification of the rat aortic ring assay (Padhani and Newman, 2001, pp. 886–890; Tahergorabi and Khazaei, 2012, pp. 1110-1126). The method performed quickly and takes 1-3 days. By incubating chick aortic arch ring in culture medium containing test substances, the assay can be executed. The aortic arches are isolated from 12-14 chick embryos and cut into 1mm rings. Then cultured in matrigel containing plate (Seunghyun et al., 2008, pp. 5-14; Veeramani and Veni, 2010, pp. 2379-2387).

2.1.8. Langendorff Isolated heart Model

The method is an instance of *in vitro* coronary artery ligation model. By using the “isolated buffer perfused hearth model”, the procedure can be performed (Veeramani and Veni, 2010, pp. 2379-2387).

Since Langendorff the isolated heart models have been used successfully for the study of hearts in mammals. Mechanical features of the heart and coronary flow and metabolical study



METHODS FOR ASSAYING ANGIOGENIC-ANTIANGIOGENIC FEATURE

in vitro and *in vivo*

of the isolated organ can be examined with the help of these sorts of models. In a model like this, a support animal is used to keep the isolated organ perfused. Though these hearth models need more complicated preparations than the preparation with solutions crystalloids, they enable the model to be much closer to the physiological situation (Silveira et al., 2008, pp. 14-22).

2.2. *in ovo* Evaluation Methods

2.2.1. Chicken Chorio-Allantoic Membrane (CAM) Assay

Both the angiogenesis and anti-angiogenesis substances can be examined with this method (Veeramani and Veni, 2010, pp. 2379-2387). The fusion of the chorion with the allantoic membrane forms the chick chorioallantoic membrane (CAM). In this double mesodermic layer, a highly rich vascular network grows and serves as the respiratory organ of the embryo till the hatching time. CAM vascularization has a dense artery and vein network and the network forms a delicate and elaborate capillary plexus (Blacher et al., 2005, pp. 169-180).

The CAM assay is quick, simple and cheap (Padhani, 2001, pp. 886–890). CAM assay model is very useful on observing the development of embryo because proceeding a research on other systems such as mammalian systems is impossible. CAM model enables the manipulation of the development of loading chick embryo and the changes occurring in nutritious egg yolk (Khan et al., 2014, pp. 47-62).

The test matter is carried out in the following two ways: in slow-release polymer pellets which are absorbed by gelatin sponges; air-dired onto plastic discs. Then through a cut in the eggshell, these are inserted into the CAM. As 7-8-day old chick embryos do not have a strong immune system, tumor induced angiogenesis study can be performed. By counting the number of the blood vessels in the area decided with a stereomicroscope, the angiogenic effects of test matter can be learned (Staton et al, 2004, pp. 233–248).

There are some limitation on this assay. CAM masks distinguished new capillaries from existing ones as it has a quick morphological change. Also 7-9-day old CAM has an inflammatory reaction to a variety of test matter which can prevent the recognition of new vasculature (Padhani, 2001, pp. 886–890).

2.3. *in vivo* Angiogenesis Evaluation Methods

As *in-vivo* tests of angiogenesis are difficult to execute and more time-consuming than *in-vitro* assays, very few tests are executed at one time. Complication of the process of quantification is another handicap. Nevertheless the *in vivo* tests have a great importance due to the complexed character of vascular responses to tests substance is not able to fully succeed (Khan et al., 2014, pp. 47-62).



2.3.1. Sponge Implantation Assay

This assay has been developed to characterize the core elements and their roles in angiogenesis under a diverse physiological and pathological conditions (Couffinha et al., 1997, pp. 1673–1685). Sponge implantation model has been developed to characterize the necessary components and their roles in blood vessel formation physiologic and pathologic conditions (Andrade and Ferreira, 2016, pp. 333-343).

The test reagent is either directly injected or incorporated to the sponge (Hu et al., 1995, pp. 601–610; Fajardo et al., 1992, pp. 539–544). These are placed into the center of the sponge. Immunohistological staining, the blood or hemoglobin ingredient of the sponge or the levels of a radioactive tracer in blood (Mahadevan et al., 1989, pp. 415–419; Plunkett and Hailey, 1990, pp. 510–517) consist of the methods which enable the assessment of neovascularization. However the factors of sponge like shape, size, composition make comparisons between different studies challenging. In addition to challenging factors, implementation can lead to nonspecific immune responses which may cause an angiogenic response (Staton et al., 2004, pp. 233–248; Dellian et al., 1996, pp. 59–72).

2.3.2. Matrigel Plug Assay

The assay enables to detect the formation of new blood vessels in the transplanted gel plugs in nude mice. The matrigel matrix is generally based on the engelbroth-holm-swarm of mouse sarcoma and the composition of the matrix is like the basement membrane proteins. Extracellular matrix components and growth factors compose it (Tahergorabi and Khazaei, 2012, pp. 1110-1126). The matrigel can cause differentiation of several cell types like mammary epithelial cells, hepatocytes and endothelial cells (Tahergorabi and Khazaei, 2012, pp. 1110-1126).

The Matrigel plug assay has been recently the favorite method for numerous studies including in-vivo testing for angiogenesis (Madhavan, 2007, pp. 12-14; Menyhart et al., 2016, pp. 300-319). Angiogenesis-inducing compounds like bFGF (FGF-2) or tumor cells put into cold liquid Matrigel in the assay. The step is followed by subcutaneous injection and it solidifies and allows subsequent penetration by hot cells causing vascularization. Assessment of angiogenic reactions in the Matrigel plug can be done either by detection of hemoglobin content or by analysis of histological preparations, stained to increase the visibility of blood vessels and to allow the detection of vascular density in chosen areas (Akhtar, 2002, pp. 75-80).

2.3.3. Corneal Angiogenesis Assay

The cornea is an avascular site, so new vessels saturating from limbus to the corneal stroma can be named as newly formed (Staton et al., 2004, pp. 233–248; Gimbrone et al., 1974, pp. 673-684; Muthukkaruppan and Auerbach, 1979, pp. 1416–1418).

In the method, new blood vessels formation is stimulated by placing test substance into micropockets which are made on the cornea ([Andrade](#) and [Ferreira](#) 2016, pp. 333-343).

In the assay, corneal stroma of an experimental animal is used to make a “pocket” which rabbits were used originally. Then the method was adapted for rats and mice. The slow-release



METHODS FOR ASSAYING ANGIOGENIC-ANTIANGIOGENIC FEATURE

in vitro and *in vivo*

pellet or polymer implantation which contains angiogenic material cause an angiogenic response (Staton et al., 2004, pp. 233–248; Presta et al., 1999, pp. 2417–2424; Gimbrone(2) et al., 1974, pp.413–427)

Corneal angiogenesis assay can determine some factors like the role of various cells, growth factors and tissues during the process of new capillaries formation. Although the method has been adopted for mice, the original one was developed for rabbits (Gimbrone (2) et al., 1974, pp. 413–427; Muthukkaruppan et al., 2000, p.65) Induction of an angiogenic inducer into a corneal pouch underlies the cornea assay. This enables the vascular outgrowth from limbal vasculature of surroundings. Though the cornea is avascular in the beginning, the assay enables the evaluation of newly formed blood vessels. This is a remarkable qualification of the assay. Unrelated, confusing and even wrong results have been obtained because of inappropriate use of the assay and undetailed evaluation process (Khan et al., 2014, pp. 47-62).

2.3.4. Dorsal Air Sac Model

The dorsal air sac model is used to determine the *in vivo* angiogenic effects of test material against stimulated by cancer cells (Khan et al., 2014, pp. 47-62; Semba et al., 2004, pp. 1430-1438).

The dorsal air sac assay (DASA) is a simple and convenient *in vivo* assay to measure angiogenesis and angiogenesis inhibition by substances of interest. In the assay, tumor cells that release angiogenic factors are placed in a diffusion chamber that consists of plastic or rubber ring covered with cellulose membrane filters on both sides. The chamber is implanted into a dorsal air sac under the skin of mice. Angiogenic factors released from the tumor cells induce angiogenesis in the mouse air sac fascia attached to the chamber. The newly formed blood vessels are readily recognizable and these blood vessels may be quantified. The chamber-bearing mice may be treated with antiangiogenic agents by systemic administration and the degree of the angiogenesis inhibition can be measured and quantified after the mice are sacrificed (Semba et al., 2004, pp. 1430-1438).

The assay is easy to test, but care should be taken not to exasperate the external later which the chamber is placed to as false results may be obtained. The assay ensure lasting noninvasive monitoring of vascular networks *in vivo* for a long period and it enables to explain physiological properties of new blood vessels (Khan et al., 2014, 47-62).

2.3.5. Hind Limb Ischemia Model

This method is generally used for the determine of angiogenic materials. Hind limb ischemia animal model is the model of peripheral arterial disease. The model has been extensively applied to the studies of vascular modelling. Hemodynamic changes undelie the mechanism of the model and the mechanism leads to new blood vessel formation (Veeramani and Veni; 2010, pp. 2379-2387).

The arteriogenesis mechanism is remarkable at the tied location whereas angiogenesis predominates in the ischemic location. Increasing endothelial cell proliferation and capillary



METHODS FOR ASSAYING ANGIOGENIC-ANTIANGIOGENIC FEATURE

in vitro and *in vivo*

density enable to determine neovascularization. Histological measurement of angiogenesis is mostly done by capillary density model. (Tahergerabi and Khazaei , 2012, pp. 1110-1126).

The animal model of ischemia by ligating the vessels has been applied on a cat, canine, rabbit and rat. As rabbits have a less complete formation of collaterals than dogs and they are adequate on cost, manageable and easy to maintain, they are generally used as model animal for the study (Veeramani and Veni , 2010, pp. 2379-2387).

2.3.6. Zebrafish assay

The zebrafish (*Danio rerio*), which is a small tropical freshwater fish, can be used as a model system in drug discovery, development biology and angiogenesis studies. (Rubinstein, 2003, pp. 218–223). The similarities on the development of vascular anatomy of zebrafish with other vertebrates have been asserted (Staton et al., 2004, pp. 233–248).

Some properties of the fish such as rapid development, optical transparency, high number of offspring and straightforward strategies for forward and reverse genetic manipulation provide advantages for the model study (Chávez et al., 2016, pp. 1-15).

A number of embryos are usually put together in wells and test substance, in case of being small and lipophilic, added to water because in most experiments the embryos used are approximately 1-2mm. However test substances have to be injected into the yolk sac of embryos at 20 hours post fertilization (Staton et al., 2004, pp. 233–248).

2.3.7. Tumour models

In order to determine potential anti-cancer substance, many varied *in-vivo* tumor models have been developed. In immunodeficient rodents, tumors can be developed syngeneically (e.g subcutaneous), orthotopically (in the tissue of origin) or as xenografts. The effects of test substance on tumor size (diameter, area or volume) and animal survival can be determined at regular intervals (Staton (2) et al., 2004, pp. 601-606). Also in the investigation of anti-angiogenic drugs in tumor models have been applied specifically. Tumors need the development of blood vessels, which enable them to have oxygen and nutrients and remove the waste products, to grow beyond a certain size. Several histological analyses provide information to study on the effects on these blood vessels like vascular density, blood flow and/or thrombosis and tumor cell apoptosis/necrosis. Also a new drug's potential antiangiogenic effects can be tested against well-vascularized tumors. The test can be carried out on the vascular origin tumors like chemically induced haemangiosarcomas and Kaposi's sarcoma (Staton et al, 2004, pp. 233–248).

Compare of *in vitro* and *in vivo* assays:

- *in vitro* assays recognize direct effects on endothelial cell function while *in vivo* assays involve multiple cell types.



METHODS FOR ASSAYING ANGIOGENIC-ANTIANGIOGENIC FEATURE

in vitro and *in vivo*

- *in vitro* assays analyse isolated processes of angiogenesis consisting of proliferation, migration and differentiation, or tubule formation of endothelial cells. Whereas *in vivo* assays analyse angiogenesis as a whole.
- Technical skill of handling animal *in vitro* assays is not needed to be compared with that of *in vivo* assays.
- *in vitro* assays are less expensive than *in vivo* assays.
in vitro angiogenesis assays often can be quantified more easily in comparison with *in vivo* assay (Tahergorabi and Khzaei, 2012, pp. 1110-1126).

3. DISCUSSION

Angiogenesis, the formation of new blood vessels from pre-existing vascular, has been identified and recognized by various investigations as a therapeutic approach to slow or treat neoplastic and non-neoplastic degenerative diseases; these include cancer, arthritis, diabetic retinopathy and others. It is important that the researchers know the methods to be used in finding new agents with angiogenic effect.

4. REFERENCES

- Akhtar N, Dickerson EB., Auerbach R. (2002). The sponge/Matrigel angiogenesis assay. Angiogenesis, 5(1-2): 75-80.
- AlMalki WH., Shahid I., Mehdi AY., Hafeez MH. (2014). Assessment methods for angiogenesis and current approaches for its quantification. Indian J Pharmacol, 46(3), 251–256.
- Altman FP. (1976). Tetrazolium salts and formazans. Prog. Histochem. Cytochem, 9,1–56.
- Andrade SP., Ferreira MA. (2016). The Sponge Implant Model of Angiogenesis. Methods Mol Biol, 1430: 333-343.
- Auerbach R., Lewis R., Shinnars B., Kubai L., Akhtar N. (2003). Angiogenesis Assays: A Critical Overview. Clinical Chemistry, 49(1), 32–40.
- Auerbach R., Auerbach W., Polakowski I. (1991). Assays for angiogenesis: A review. Pharmacol. Ther, 51:1–11.
- Bellacen K., Lewis EC. (2009). Aortic Ring Assay. J Vis Exp, (33)1564: 1-2.
- Berridge MV., Herst PM., Tan AS. (2005). Tetrazolium dyes as tools in cell biology: new insights into their cellular reduction. Biotechnol Annu Rev, 11: 127 -152.
- Blacher S , Devy L , Hlushchuk R , Llarger E , Lamande N , Burri P, Corvol P, Djonov V , Foidart JM, & Noël A. (2005). Quantification of angiogenesis in the chicken chorioallantoic membrane (CAM). Image Anal Stereol, 24: 169-180.



METHODS FOR ASSAYING ANGIOGENIC-ANTIANGIOGENIC FEATURE

in vitro and *in vivo*

Blacher S., Devy L., Hlushchuk R., Langer E., Lamandé N., Burri P., Corvol P., Djonov V., Foidart JM., Noël A. (2005). Quantification of angiogenesis in the chicken chorioallantoic membrane (CAM). *Image Anal Stereol*, 24: 169-180.

Burns TC., Ortiz-Gonzalez XR., Gutierrez-Perez M., Keene CD., Sharda R, Demorest ZL., Jiang Y., Nelson-Holte M., Soriano M., Nakagawa Y., Luquin MR., Garcia-Verdugo JM., Prosper F., Low WC., Verfaillie CM. (2006). Thymidine analogs are transferred from prelabeled donor to host cells in the central nervous system after transplantation: a word of caution. *Stem Cells*, 24:1121-1127.

Chávez MN., Aedo G., Fierro FA., Miguel L., Allende ML., Egaña JT. (2016). Zebrafish as an Emerging Model Organism to Study Angiogenesis in Development and Regeneration. *Front Physiol*, 7 (56): 1-15.

Couffinha IT., Kearney M., Witzendichler B. (1997). Vascular endothelial growth factor (VEGF/VPF) in normal and atherosclerotic human arteries. *Am J Pathol*, 150:1673–685.

Dellian M., Witwer BP., Salehi HA., Yuan F., Jain RK. (1996). Quantitation and physiological characterization of angiogenic vessels in mice: effect of basic fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor, and host microenvironment. *Am. J. Pathol*, 149: 59–72.

Fajardo LF., Kwan HH., Kowalski J., Prionas SD., Allison AC. (1992). Dual role of tumour necrosis factor-alpha in angiogenesis. *Am. J. Pathol*, 140: 539–544.

Gimbrone MAJ, Cotran RS, Leapman SB, & Folkman J. (1974). Tumor growth and neovascularization: an experimental model using the rabbit cornea. *J. Natl. Cancer Inst*, 52: 413–427.

Gimbrone, MA., Cotran RS., Folkman, J. (1974). Human vascular endothelial cells in culture growth and DNA synthesis. *J Cell Biol*, 60(3): 673-684.

Ginouves M., Carne B., Couppie P., Prevot G. (2014). Comparison of Tetrazolium Salt Assays for Evaluation of Drug Activity against *Leishmania* spp. *J Clin Microbiol*, 52(6): 2131–2138.

Grattner HG. (1982). Monoclonal antibody to 5-bromo- and 5-iododeoxyuridine: A new reagent for detection of DNA replication. *Science*, 218(47):474-475.

Hartwell DW., Butterfield CE., Frenette PS., Kenyon BM., Hynes RO., Folkman J., Wagner DD. (1998). Angiogenesis in P- and E-selectin-deficient mice. *Microcirculation*, 5: 173–178.

Hu DE., Hiley CR., Smither RL., Gresham GA., Fan TP. (1995). Correlation of ¹³³Xe clearance, blood flow and histology in the rat sponge model for angiogenesis. Further studies with angiogenic modifiers. *Lab. Invest*, 72: 601–610.

Huang T., Chen YH., Walker AM. (2004). Inaccuracies in MTS assays: major distorting effects of medium, serum albumin, and fatty acids. *Biotechniques*, 37(3): 406-412.



METHODS FOR ASSAYING ANGIOGENIC-ANTIANGIOGENIC FEATURE

in vitro and in vivo

Huyck L., Ampe C., Troys MV. (2012). The XTT Cell Proliferation Assay Applied to Cell Layers Embedded in Three-Dimensional Matrix, Assay. Drug Dev Technol, 10(4): 382-392.

Ishiyama M., Shiga M., Sakamoto K., Mizoguchi M., He PG. (1993). A New Sulfonated Tetrazolium Salt That produces a Highly Water -soluble Formazan Dye. Chem Pharm Bull, 41: 1118 -1122

Khan GJ., Shakir L., Khan S., Naeem HS., Omer MO. (2014). Assessment methods of angiogenesis and present approaches for its quantification. Cancer Research Journal, 2(3): 47-62.

Koparal AT., Ulus G., Zeytinoğlu M., Tay T., Özdemir Türk A. (2010). Angiogenesis Inhibition by A Lichen Compound Olivetoric Acid. Phytother Res, 4: 754–758.

Kuhn DM., Balkis M., Chandra J., Mukherjee PK., Ghannoum MA. (2003). Uses and Limitations of the XTT Assay in Studies of Candida Growth and Metabolism. J Clin Microbiol, 41(1): 506–508.

Kumaravel RS., Begum SFM. (2015). Evaluation of cytotoxicity effect in drug coated intravascular catheter. World j Pharm Pharm Sci, 4(11): 2023-2030.

Madhavan HN. (2007). Simple Laboratory methods to measure cell proliferation using DNA synthesis property. J Stem Cells Regen Med, 3(1):12-14.

Mahadevan V., Hart IR, Lewis GP. (1989). Factors influencing blood supply in wound granuloma quantitated by a new in vivo technique. Cancer Res, 49: 415–419.

Malich G, Markovic B, Winder C. (1997). The sensitivity and specificity of the MTS tetrazolium assay for detecting the in vitro cytotoxicity of 20 chemicals using human cell lines. Toxicology, 124(3): 179-192.

McCluskey C., Quinn JP., McGrath JW. (2005). An evaluation of three new generation tetrazolium salts for the measurement of respiratory activity in activated sludge microorganisms. Microb Ecol, 49: 379-387.

Menyhárt O., Harami-Papp H., Sukumar S., Schäfer R., Magnani L., de Barrios O., Györffy B. (2016). Guidelines for the selection of functional assays to evaluate the hallmarks of cancer. Biochim Biophys Acta, 1866:300-319.

Mosmann T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. J. Immunol. Meth, 65: 55–63.

Muthukkaruppan VR., Auerbach R. (1979). Angiogenesis in the mouse cornea. Science, 205: 1416–1418.

Muthukkaruppan VR., Shinnars BL., Lewis R., Park SJ., Baechler BJ., Auerbach R. (2000). The chick embryo aortic arch assay: a new, rapid, quantifiable in vitro method for testing the efficacy of angiogenic and anti-angiogenic factors in a three-dimensional, serum-free organ culture system. Proc Am Assoc Cancer Res, 41: 65.



METHODS FOR ASSAYING ANGIOGENIC-ANTIANGIOGENIC FEATURE

in vitro and *in vivo*

O'Toole SA., Sheppard BL., McGuinness EP., Gleeson NC., Yoneda M., Bonnar J. (2003) The MTS assay as an indicator of chemosensitivity/resistance in malignant gynaecological tumours, 27(1): 47-54.

Özgürtaş T. (2009). Anjiyogenezde bir in-vivo model: Cıvıv Koriyoallantoik Membran. Gülhane Tıp Dergisi, 51: 67-69.

Padhani AR, Newman M. (2001). Challenges for imaging angiogenesis. Br J Radiol, 74:886–890.

Paull KD., Shoemaker RH., Boyd MR., Parsons JL., Risbood PA., Barbera WA., Sharma MN., Baker DC., Hand E., Scudiero DA., Monks A., Alley MC., Grote M. (1988). The synthesis of XTT: a new tetrazolium reagent that is bioreducible to a water-soluble formazan. J. Heterocyclic Chem; 25: 911.

Plunkett ML., Hailey JA. (1990). An in vivo quantitative angiogenesis model using tumor cells entrapped in alginate. Lab. Invest, 62: 510–517.

Presta M., Rusnati M., Belleri M., Morbidelli L., Ziche M., Ribatti D. (1999). Purine analogue 6-methylmercaptopyrimidine riboside inhibits early and late phases of the angiogenic process. Cancer Res, 59: 2417–2424.

Rajabi M., Mousa S.A. (2017). The Role of Angiogenesis in Cancer Treatment. Biomedicines, 5(2): 34.

Riss T., O'Brien M., Moravec R. (2003) Choosing the right cell-based assay for your research. Cell Notes, 6: 6-12.

Riss TL., Moravec RA., Niles AL., Duellman S., Benink HA., Worzella TJ., Minor L. (2013). Assay Guidance Manual. Cell Viability Assays. Eli-Lilly & Company, 305-335.

Roehm NW., Rodgers GH., Hatfield SM., Glasebrook AL. (1991). An improved colorimetric assay for cell proliferation and viability utilizing the tetrazolium salt XTT. Journal of Immunological Methods, 142: 257-265.

Rubinstein AL. (2003). Zebrafish: from disease modelling to drug discovery. Curr. Opin. Drug Discov. Devel, 6: 218–223.

Sánchez NS., Königsberg M. (2006). Using yeast to easily determine mitochondrial functionality with 1-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-3,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay. Biochem Mol Biol Educ, 34(3): 209-212.

Schlifter C., Duchrow M., Wohlenberg C., Becker MHG., Key G., Flad HD., Gerdes J. (1993). The Cell Proliferation-associated Antigen of Antibody Ki-67: A Very Large, Ubiquitous Nuclear Protein with Numerous Repeated Elements, Representing a New Kind of Cell Cycle-maintaining Proteins. J Cell Biol, 123(3): 513-522.



METHODS FOR ASSAYING ANGIOGENIC-ANTIANGIOGENIC FEATURE

in vitro and in vivo

Scudiero D., Shoemaker RH., Paull KD., Monks A., Tierney S., Nofziger TH., Currens MJ., Seniff D., Boyd MR. (1988). Evaluation of a soluble tetrazolium/ formazan assay for cell growth and drug sensitivity in culture using human and other tumor cell lines. *Cancer Res*, 48: 4827-4833.

Semba T., Funahashi Y., Ono N., Yamamoto Y., Sugi NH., Asada M., Yoshimatsu K., Wakabayashi T. (2004). An Angiogenesis Inhibitor E7820 Shows Broad-Spectrum Tumor Growth Inhibition in a Xenograft Model Possible Value of Integrin $\alpha 2$ on Platelets as a Biological Marker. *Clinical cancer research*, 10(4): 1430-1438.

Seminario-Vidal L., Lazarowski ER., Okada SF. (2009). Assessment of extracellular ATP concentrations. *Methods. Mol Bio*, 574: 25-36.

Seunghyun O., Jongwoo, K., Quanri J., Hyejin K., Joo WJ., Kyu WK., Waun KH., Hoyoung L. (2008). Identification of novel antiangiogenic anticancer activities of deguelin targeting hypoxiainducible factor-1 alpha. *Int J Cancer*, 122: 5-14.

Shimamura T., Ukeda H. (2012). Maillard Reaction in Milk – Effect of Heat Treatment. *Biochemistry, Genetics and Molecular Biology*, 5:148-158.

Silva WS., Jayampath Seneviratne J., Parahitiyawa N., Rosa EAR., Lakshman Perera Samaranayake LP., Del Bel Cury AA. (2008). Improvement of XTT Assay Performance for Studies Involving *Candida albicans* Biofilms. *Braz Dent J*, 19(4): 364-369.

Silveira Filho Lda M., Petrucci O Jr., Carmo MR., Oliveira PP., Vilarinho KA., Vieira RW., Braile DM. (2008). Development of isolated swine “working heart model” with parabiotic circulation. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 23(1): 14-22.

Staton CA., Stribbling SM., Tazzyman S., Hughes R., Brown NJ., Lewis CE. (2004). Current methods for assaying angiogenesis in vitro and in vivo. *Int J Exp Path*; 85: 233–248.

Staton (2) CA., Brown NJ., Rodgers GR., Corke KP., Tazzyman S., Underwood JC., Lewis CE. (2004). Alphastatin, a 24-amino acid fragment of human fibrinogen, is a potent new inhibitor of activated endothelial cells in vitro and in vivo. *Blood*, 103(2): 601-606.

Szumilak M., Galdyszynska M., Dominska K., Stanczak A., Piastowska-Ciesielska A. (2017). Anticancer activity of some polyamine derivatives on human prostate and breast cancer cell lines. *Anticancer Res*, 37(2): 307-313.

Tahergorabi Z., Khazaei M. (2012). A Review on Angiogenesis and Its Assays. *Iran J Basic Med Sci*, 15(6): 1110-1126.

Terzioğlu G., Keskin AU., Yanıkkaya Demirel G. (2013). Measurement Methods of Cell Proliferation and a Comparison of Various Commercial Proliferation Kits. *Turk J Immunol*, 1(3):74-89.



METHODS FOR ASSAYING ANGIOGENIC-ANTIANGIOGENIC FEATURE

in vitro and *in vivo*

Tong Y., Zhang X., Zhao W., Zhang Y., Jingyu L., Shi, Y., Tan W., Li M., Zhang Y., Tong L. (2004). Anti-angiogenic effects of Shiraiachrome A, a compound isolated from a Chinese folk medicine used to treat rheumatoid arthritis. *European Journal of Pharmacology*, 494: 101-109.

Toth M., Fridman R. (2001). Assessment of Gelatinases (MMP-2 and MMP-9) by Gelatin Zymography. *Methods Mol Med*, 57: 163-174.

Ulus G, Koparal AT, Baysal K, Yetik Anacak G, Karabay Yavaşoğlu NU. (2018). The anti-angiogenic potential of (±) gossypol in comparison to suramin. *Cytotechnology*. 70(6):1537-1550.

van Meerloo J., Kaspers GJ., Cloos J. (2011). Cell sensitivity assays: the MTT assay. *Methods Mol Biol*, 731: 237-245.

Veeramani VP., Veni G. (2010). An Essential Review on Current Techniques Used in Angiogenesis Assays. *International Journal of PharmTech Research*, 2(4): 2379-2387.

Waldman FM., Chew K., Ljung BM., Goodson W., Hom J., Duarte LA., Smith HS., Mayall B. (1991). A comparison between bromodeoxyuridine and 3H thymidine labeling in human breast tumors. *Mod Pathol*, 4:718-722.

Wang P., Henning SM., Heber D. (2010). Limitations of MTT and MTS-Based Assays for Measurement of Antiproliferative Activity of Green Tea Polyphenols. *PLoS one*, 5(4): 1-10.

Xie Z., Thompson A., Kashleva H., Dongari-Bagtzoglou A. (2011). A quantitative real-time RT-PCR assay for mature *C. albicans* biofilms. *BMC Microbiology*, 11: 93.

Yin LM., Wei Y., Wang Y., Xu YD., Yang YQ. (2013). Long Term and Standard Incubations of WST-1 Reagent Reflect the Same Inhibitory Trend of Cell Viability in Rat Airway Smooth Muscle Cells. *Int J Med Sci*, 10(1): 68-72.

Zetter BR. (1987). Assay of capillary endothelial cell migration. *Methods Enzymol*, 147:135-144.

AMELİYAT SONRASI HASTALARDA ERKEN DÖNEM HİPOTERMİ GÖRÜLME DURUMUNUN İNCELENMESİ: TANIMLAYICI ÇALIŞMA

INVESTIGATION OF EARLY HYPOTHERMIA OF POSTOPERATIVE PATIENTS: A DEFINITIVE STUDY

Nurdan GEZER¹, Havva YÖNEM¹, Dilara KUNTER¹, Büşra TIPIRDAMAZ¹, Fadime YAVUZARSLAN²

Geliş Tarihi (Received Date) : 29.08.2019

Kabul Tarihi (Accepted Date) : 18.12.2019

Basım Tarihi (Published Date): 29.12.2019

Özet

Bu çalışmanın amacı ameliyat sonrası dönemde hipotermi görülme sıklığı ve hipotermi ile ilişkili olabilecek faktörleri belirlemektir. Bu çalışma bir ay süreyle bir üniversite hastanesinin preop ve postop ünitelerinde yapıldı. Çalışmaya, ameliyat olmak için preop ünitesinde bekleyen, ameliyathanede kalış süresi 30 dakikadan uzun olan ve ameliyat sonrası postop ünitesinde bekleyen hastalar alındı. Hastaların demografik verileri, girişim türleri, süreleri ile ameliyat öncesi ve sonrası vücut sıcaklıkları, hipotermiyle ilişkili olabileceği düşünülen titreme, morarma ve üşüme hissi kaydedildi. Preop ünitesi, ameliyathane ve postop ünitesinin ortam sıcaklıkları elektronik termometre ile ölçüldü. Çalışma öncesi etik kurul onayı ve hastane izinleri alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yazılı ve sözlü olarak onam alındı. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 44,65±18,64 olup yüzde 51'i erkektir. Ameliyat tipi olarak en fazla alt ve üst ekstremitte ameliyatı (%35.2) yapıldığı tespit edildi. Hastaların yüzde 28 oranında en çok KBB-Göz-Plastik Cerrahi hastası olduğu görüldü. Hastaların ameliyat öncesi vücut sıcaklığı ortalaması 36,37±0,50 °C iken, ameliyat sonrası vücut sıcaklığı ortalaması 35,79±0,64 °C olarak bulundu. Hastaların yüzde 99'una ameliyat öncesi herhangi bir ısıtma yöntemi uygulanmadığı, postop dönemde ise hastaların yüzde 18,5'i ısıtıldığı belirlendi. Hastaların yüzde 12'si preop dönemde üşüyor musunuz sorusuna "evet" olarak yanıt verirken, bu oran postop dönemde yüzde 34 olarak bulundu. Preop dönemde hipotermi görülme sıklığı yüzde 14,8 iken, postop dönemde yüzde 52,8 olarak hesaplandı. Ameliyat öncesi hastaların yüzde 3,7'sinde siyanoz, yüzde 12'sinde üşüme saptanırken, ameliyat sonrası ise yüzde 15,7 'sinde titreme, yüzde 14,8'inde siyanoz, yüzde 34,3'ünde üşüme bulguları saptandı ve yüzde 20,4'ünde ısıtma amaçlı uygulama yapıldığı belirlendi. Ameliyat öncesi bekleme süresi uzun hastalarda ameliyat sonrası daha fazla hipotermi görüldüğü ve bunun istatistiksel anlamlı olduğu belirlendi. Ortam ısıları, beden kitle indeksi, anestezi, süresi ve tipi, kronik hastalık varlığı premedikasyon yapılma durumu gibi değişkenler ile ameliyat sonrası hipotermi görülme durumu arasında anlamlı fark bulunmadı. Ameliyat sonrası hastaların yaklaşık yarısında hipotermi olduğu ve ameliyat sonrası hipotermi bulgularının arttığı bulundu. Ameliyat öncesi ve sonrası dönemde hastaların çoğunluğuna herhangi bir ısıtma yöntemi uygulanmadığı ve sıcaklık monitörizasyonu yapılmadığı görüldü. Bu değişkenler ve anestezi süresi, ortam ısıları, kronik hastalıklar ve premedikasyon gibi değişkenlerle ameliyat sonrası hipotermi arasında anlamlı fark saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Hipotermi, Cerrahi, Hemşirelik

¹Adnan Menderes Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği A.D. nurdangezer@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0001-8690-9052, havvaynm@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-9558-9561, ddilara.89@msn.com, ORCID ID: 0000-0003-0304-6621, busratipirdamaz@gmail.com, ORCID ID: 0000-003-0341-4076, ²Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın Sağlık Yüksekokulu, fyavuzarslan@hotmail.com.



AMELİYAT SONRASI HASTALARDA ERKEN DÖNEM HİPOTERMİ GÖRÜLME DURUMUNUN İNCELENMESİ: TANIMLAYICI ÇALIŞMA

Abstract

The aim of this study was to determine the factors associated with hypothermia and the incidence of hypothermia in the postoperative period. This study was performed in a preoperative and postoperative units of a university hospital for one month. The patients who were waiting in the preop unit to have surgery, the duration of stay in the operating room longer than 30 minutes and postoperative waiting in the postop unit were included in the study. Demographic data, types of intervention, duration and preoperative and postoperative body temperatures were recorded. In addition, patients were asked to feel tremor, bruising and chills that were thought to be associated with hypothermia, and the patients were observed and recorded by the researchers. Ambient temperatures of preop unit, operating room and postop unit were measured by electronic thermometer. Ethics committee approval and hospital permissions were obtained before the study. Written and oral consent was obtained from the patients who agreed to participate in the study. The mean age of the patients was 44.65 ± 18.64 and 51 percent were male. Upper and lower extremity operations were performed (35.2%). 28 percent of the patients had the most ENT-Eye-Plastic Surgery patients. The mean preoperative body temperature of the patients was 36.37 ± 0.50 0C, whereas the mean postoperative body temperature was 35.79 ± 0.64 0C. 99 percent of the patients were not applied any preoperative heating method, 18.5 percent of patients in the postoperative period was determined to be heated. While 12 percent of the patients answered evet yes "to the question whether they are cold during the preoperative period, this rate was found to be 34 percent during the postoperative period. While the incidence of hypothermia in the preop period was 14.8 percent, it was calculated as 52.8 percent in the postop period. Preoperative cyanosis was found in 3.7 percent of patients, chills were found in 12 percent, tremor in 15.7 percent, 14.8 percent in cyanosis, 34.3 percent in chilling symptoms were detected and 20 percent, It was determined that 4 applications were made for heating purposes. It was determined that postoperative hypothermia was seen in patients with long preoperative period and this was statistically significant. No significant difference was found between the variables such as ambient temperature, body mass index, anesthesia, duration and type, presence of chronic disease, premedication and postoperative hypothermia. It was found that approximately half of the patients had hypothermia and postoperative hypothermia findings were increased. In the preoperative and postoperative period, it was observed that most of the patients did not receive any heating method and no temperature monitoring was performed. There was no significant difference between postoperative hypothermia and variables such as duration of anesthesia, ambient temperatures, chronic diseases and pretreatment.

Keywords: Hypothermia, Surgery, Nursing.

1. GİRİŞ

İnsan vücudunda meydana gelen metabolik olayların sürekliliği için vücut iç sıcaklığının 36°C-38°C arasında olması yani normotermik olması gereklidir (Aygin ve Yaman, 2019 ss. 59). Bazı kaynaklarda bu değer 36°C-37,7°C veya 36°C-37,5°C olarak bildirilmiştir (Çakır ve Çilingir, 2018, s. 138; Torossian ve ark 2015, s. 168).

Hipotermi ise Amerikan Perianestezi Hemşireler Birliği (The American Society of PeriAnesthesia Nurses ASPAN) tarafından merkezi sıcaklığın 36°C altında olması olarak tanımlanmıştır. Vücut sıcaklığının 34-36°C aralığında olması hafif hipotermi, 32-34°C olması orta dereceli hipotermi, 32°C altında olması ise ciddi hipotermi olarak sınıflandırılmaktadır (Yüksel ve Uğraş 2016, s. 114; Demirarslan, 2017, s. 56).

Amerikan Anesteziyologlar Derneği (ASA) risk sınıflaması, II ve üzerinde olanlar, ileri yaştaki hastalar, yeni doğanlar, kadınlar, cerrahi girişim öncesi beden sıcaklığı 36°C'nin altında olanlar, sedasyon ve premedikasyon uygulananlar, sistolik kan basıncı 140 mmHg üzerinde olanlar, cerrahi patoloji dışında hastalığı bulunanlar, anemisi olanlar, beden kitle indeksi 25'in altında olanlar, travma ve yanık hastaları hipotermi açısından risk altında olarak sınıflandırılmaktadır (Yüksel ve Uğraş 2016, s. 115; Filiz G, 2007, s. 70). Ameliyatın niteliği, kapsamı ve süresi de hipotermi gelişimi için ameliyatla ilgili risk faktörlerindedir (Torossian ve ark 2015, s. 167).

Cerrahi hastaları, vücut sıcaklığı değişimleri bakımından riskli gruptadır. Çünkü ameliyat sırasında ısı yalıtım mekanizmasının bozulması ve anestezi ısı kaybını arttırarak normotermimin sürdürülmesini engellemekte ve istemsiz hipotermi gelişmektedir. (Demirarslan, 2017, s. 51). İstemsiz perioperatif hipotermi, anestezi öncesi 1 saat ile anestezi sonrası ilk 24 saate kadarki sürede hastanın vücut sıcaklığının 36°C'nin altına düşmesidir (Bilgin, 2017, s.124). Ameliyat sürecinde vücut sıcaklığı çoğunlukla hipotermi yönünde olur (Aygin ve Yaman, 2019, s. 59). Anestezi alan neredeyse tüm hastalarda hipotermi görülebilir (Demirarslan, 2017 s. 53).

Hem genel hem de bölgesel anestezi termoregülasyonun afferent ve efferent kontrolünü baskılar. Böylelikle vücudun soğuğa tepkisi baskılanmış olur. Ek olarak ameliyathane ortamı, cilt ve batının açılması, uygulanan IV sıvılar ve inhale edilen gazlar hastanın soğumasına yol açar (Campbell ve ark, 2016, s. 5; Demirarslan, 2017, s. 58).

Genel olarak hipotermi hastanede yatış süresini, yara iyileşmesini, hasta memnuniyetini etkileyebilen bir komplikasyondur. Perioperatif hipotermi bir çok yan etkiye neden olur: yara enfeksiyonlarının görülme sıklığında artış, kan kaybı, miyokardiyal iskemi riski ve ameliyat sonrası uzun süreli iyileşme, titreme ve anestezi sonrası bakım ünitesinde soğuk algınlığı duygusu bunlardan bazılarıdır (Lauronen ve ark, 2017, s. 1133–1141). Ayrıca hipnotik ilaçlar ve nöromusküler blokerlerin etki süresinin uzaması, ameliyat sırasında kan kaybı artışı nedeni ile kan transfüzyonu gereksiniminde artma, anestezi sonrası derlenme süresinin uzaması, ameliyat sonrası bulantı ve kusma insidansında artış, ameliyata bağlı basınç yarası gelişme



AMELİYAT SONRASI HASTALARDA ERKEN DÖNEM HİPOTERMİ GÖRÜLME DURUMUNUN İNCELENMESİ: TANIMLAYICI ÇALIŞMA

riskinde artış, hastanede yatış süresinin uzaması ve maliyet artışı gibi sorunlara yol açar (Çakır ve Çilingir, 2018 s . 139; Karayurt ve Çelik, 2015 s. 176-182; Gül, 2014 s. 56).

Cerrahi hastalarında, normoterminin sürdürülmesi; hasta güvenliği, hasta memnuniyeti, olumlu cerrahi sonuçların elde edilmesi ve kaliteli bakımın sürdürülmesi için önemlidir. Ameliyat sırası ve sonrası dönemde normoterminin sürdürülmesi, taburculuk süresini ve cerrahi alan enfeksiyonu riskini azaltmaktadır(Demirarslan, 2017, s. 51). Hipoterminin önlenmesi cerrahi hastalarında iyileşmeyi hızlandırıcı protokollerde de yerini almıştır (Demirhan ve Pnar, 2014, s. 45).

Hipotermi kaynaklı sorun ve komplikasyonlar dikkate alındığında, hipotermi gelişimini önlemek cerrahi hastasının güvenliğini sağlamada önemlidir (Yüksel ve Uğraş, 2016 s. 113). Vücut sıcaklığının fizyolojik önemi ve cerrahi hastalarının vücut sıcaklığında değişimler ve bu değişimin özellikle hipotermi yönünde olması ve cerrahi hastalarını olumsuz etkilemesi sebebiyle cerrahi hastalarında hipotermi görülme durumunun ve ilişkili olabilecek faktörlerin incelenmesinin önemli olduğu düşünülmüştür. Bu çalışma bir üniversite hastanesinde ameliyat olan hastalarda ameliyat sonrası dönemde hipotermi ile ilişkili olabilecek, hasta ile ilgili faktörleri ortamla ilgili faktörleri, ve hipotermi önlemeye yönelik önlemler gibi faktörleri ve hipotermi görülme sıklığını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

2. MATERYAL VE METOD

Çalışma bir üniversite hastanesinin preop ve postop ünitelerinde yapılmıştır. Bu çalışmada örneklem büyüklüğü önceden hesaplanmamış, uygun örnekleme yöntemiyle çalışmanın yapıldığı süre boyunca ameliyathaneye gelen hastalardan kriterleri sağlayanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Açık kalp cerrahisi geçiren hastalar, 30 dakikadan kısa sürede işlem yapılan hastalar, yoğun bakımdan ameliyathaneye gelen hastalar ve ameliyat sonrası yoğun bakıma gönderilecek hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmanın yapıldığı süre içinde 117 hastaya ulaşılmış ancak veri toplamada eksiklikler nedeniyle dokuz hasta çalışmadan çıkarılmış ve toplam 108 hastanın verileri analiz edilmiştir. Çalışma 15 Aralık 2015-15 Ocak 2016 tarihleri arasında yapılmıştır.

Verilerin toplanmasında araştırmacılar tarafından literatür taranarak oluşturulan bir veri toplama formu kullanılmıştır. Bu form hastanın bireysel özellikleri, kronik hastalıkları, ameliyat ve anestezi tipi, hastanın ameliyat öncesi ve sonrası yaşam bulguları, hipotermiye ilişkin bulguları, hastanın belirttiği hipotermi semptomları, ameliyathane salonları ile bekleme salonlarının sıcaklık değerleri ve ameliyat öncesi ve sonrasında hipotermiyi önlemeye yönelik uygulamaları sorgulamaya yönelik 25 maddeden oluşmuştur.

Her uygulama öncesinde preop ünitesi, ameliyathane ve postop ünitesinin ortam sıcaklıkları elektronik termometre ile ölçüldü. Çalışmaya ameliyat olmak için preop ünitesinde bekleyen,



AMELİYAT SONRASI HASTALARDA ERKEN DÖNEM HİPOTERMİ GÖRÜLME DURUMUNUN İNCELENMESİ: TANIMLAYICI ÇALIŞMA

ameliyathanede kalış süresi 30 dakikadan uzun olan ve ameliyat sonrası postop ünitesinde bekleyen hastalar alındı. Hastaların demografik verileri, girişim türleri, süreleri ile ameliyat öncesi ve sonrası vücut sıcaklıkları timpanik membrandan ateş ölçer ile ölçülüp kaydedildi. Ayrıca hastalara hipotermiyle ilişkili olabileceği düşünülen titreme ve üşüme hissi soruldu ve hastalar gözlemlenerek siyanoz vb bulgular araştırmacı tarafından da tespit edildi ve kaydedildi.

Verilerin Analizi

Çalışmanın sonunda toplanan veriler veriler statistical Package for the Social Sciences Version 18 (PASW Inc, Chicago, IL, USA) programı ile analiz edildi. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistiksel testler (ortalama, standart sapma, medyan frekans, oran), kategorilere ayrılan değişkenlerin birbiri ile ilişkisinin incelenmesinde Ki Kare testi kullanıldı.

Araştırmanın Etik Boyutu

Çalışmanın yapılabilmesi için Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul izni(No:53043469/050.04-19) ve çalışmanın yapılacağı hastanenin başhekimliğinden araştırma izni alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilecek hastaların preop bekleme salonundayken yazılı ve sözlü onamları alınmıştır. Hastalara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra varsa soruları cevaplanmış ve bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır.

3. BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması $44,65 \pm 18,64$ olup yüzde 51'i erkektir. Hastaların yaş aralığına bakıldığında yüzde 73,8'inin 31-40 yaş aralığında olduğu bulunmuştur. Hastaların preop bekleme salonunda kalış süresi ortalama $26,50 \pm 24,03$ dakika, anestezi süresi ortalaması $84,07 \pm 51,18$ dakika, ameliyathane salonunda toplam kalış süresi ortalama $99,27 \pm 53,74$ dakika, postop ünitesinde kalış süresi ortalaması ise $36,19 \pm 18,85$ dakikadır. Hastaların yüzde 36,1'i fazla kilolu, yüzde 65'inin herhangi kronik hastalığı yoktur. Yüzde 28 oranında en çok KBB-Göz-Plastik Cerrahi hastası bulunmaktadır (Tablo 1).

Hastaların yüzde 74,1'i genel anestezi ile ameliyat olmuştur ve yüzde 77,8'ine premedikasyon yapılmamıştır (Tablo 1).

Hastaların ameliyat öncesi vücut sıcaklığı ortalaması $36,37 \pm 0,50$ ameliyat sonrası vücut sıcaklığı ortalaması $35,79 \pm 0,64$ olarak bulunmuştur.

Hastaların yüzde 99'una ameliyat öncesi herhangi bir ısıtma yöntemi uygulanmadığı, postop dönemde ise hastaların yüzde 18,5'i ısıtıldığı belirlenmiştir. Hastaların yüzde 12'si preop dönemde üşüyor musunuz sorusuna evet olarak yanıt verirken bu oran postop dönemde yüzde



AMELİYAT SONRASI HASTALARDA ERKEN DÖNEM HİPOTERMİ GÖRÜLME DURUMUNUN İNCELENMESİ: TANIMLAYICI ÇALIŞMA

34 olarak bulunmuştur. Hipotermi 35,9 ve altı hipotermi olarak kabul edilerek preop dönemde hipotermi görülme sıklığı yüzde 14,8 iken postop dönemde yüzde 54,6 olarak hesaplanmıştır. Ortam sıcaklığı ortalamaları ameliyat öncesi $26,67 \pm 0,64$, ameliyathane $22,26 \pm 1,38$ ve sonrası $28,20 \pm 1,07$ olarak bulunmuştur. Ameliyat öncesi hastaların yüzde 3,7'sinde siyanoz yüzde 12'si üşüme, ameliyat sonrası ise yüzde 15,7 'sinde titreme, yüzde 14,8 siyanoz, yüzde 34,3'ünde üşüme bulguları saptanmış ve ameliyat öncesi hastaların yüzde 0,9'una ameliyat sonrası ise yüzde 17,6'sına ısıtma amaçlı uygulama yapıldığı belirlenmiştir (Tablo 2).

Tablo-1: Hastaların Sosyo-Demografik Verileri

Özellikler	Sayı(n)	Yüzde(%)	Toplam(kişi)
Cinsiyet			
Kadın	53	49,1	108
Erkek	55	50,9	
Yaş			
1-10	9	8,4	108
11-20	12	11,2	
21-30	7	6,5	
31-40	80	73,8	
BKİ Sınıflaması			
zayıf(18,5'dan düşük)	5	5,2	97
Normal(18,5-24,9)	30	30,9	
fazla kilolu(25-29-9)	35	36,1	
obez(30 ve üstü)	27	27,8	
Kronik Hastalıklar			
Kronik Hastalık Yok	65	60,2	108
Kardiyovasküler	17	15,7	
Metabolik	7	6,5	
Kardiyovasküler+Metabolik	11	10,2	



AMELİYAT SONRASI HASTALARDA ERKEN DÖNEM HİPOTERMİ GÖRÜLME DURUMUNUN İNCELENMESİ: TANIMLAYICI ÇALIŞMA

Diğer	8	7,4	
Klinik Türü			
Genel Cerrahi	25	23,4	108
Ortopedi	20	18,7	
Üroloji	12	11,2	
Kadın Doğum	17	15,9	
Kbb-Göz-Plastik Cerrahi	28	25,2	
Göğüs Cerrahi	2	1,9	
Nrş	6	3,8	
Anestezi Tipi			
Genel	80	74,1	108
Epidural+Spinal	3	2,8	
Spinal	20	18,5	
Derin Sedasyon	2	1,9	
Kısa Süreli Genel(Maskeyle)	2	1,9	
Lokal	1	,9	
Premedikasyon Yapılma Durumu			
Evet	24	22,2	108
Hayır	84	77,8	

Tablo-2: Hipotermi ile İlgili Bulgular

	Sayı(n)	Yüzde(%)
Ameliyat Öncesi Hipotermi		
Var (Hafif Hipotermi)	16	14,8
Yok	92	85,2
Ameliyat Öncesi Titreme		
Var	4	3,7
Yok	104	96,3
Ameliyat Öncesi Siyanoz		
Var	4	3,7
Yok	104	96,3
Ameliyat Öncesi Üşüme		
Var	13	12,0
Yok	95	88,0
Ameliyat Sonrası Hipotermi		
Var Hafif	59	54,6
Yok	49	45,4
Ameliyat Sonrası Titreme		
Var	17	15,7
Yok	91	84,3
Ameliyat Sonrası Siyanoz		
Var	16	14,8
Yok	92	85,2
Ameliyat Sonrası Üşüme		
Var	37	34,3
Yok	71	65,7

AMELİYAT SONRASI HASTALARDA ERKEN DÖNEM HİPOTERMİ GÖRÜLME DURUMUNUN İNCELENMESİ: TANIMLAYICI ÇALIŞMA

Hastaların ameliyat süresince bulunduğu ortam ısılarının en düşük ve en yüksek değerlerine bakıldığında hastaların ameliyat öncesi dönemde beklediği oda ısısının 24 - 29,10°C aralığında (ortalama 26,69±0,61), ameliyathane salonlarındaki ortam ısısının 20-27°C aralığında (ortalama 22,28±1,38), ameliyat sonrası dönemde derlenme ünitesinde ise 24-29,10°C aralığında (ortalama 28,20±1,00) olduğu ve ortam sıcaklıklarıyla hipotermi görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>.05$) (Tablo 3).

Tablo-3: Ortam Sıcaklığı ve Ameliyat Sonrası Hipotermi İlişkisi

		Ameliyat Sonrası Hipotermi			
		Var(hafif)	Yok	Toplam	
Preop Ortam Sıcaklığı	26-28°C	52	42	94	P=0,503 (>0,05)
	28,1-30°C	2	3	5	
Toplam		54	45	99	
				Toplam	
İntraop Ortam Sıcaklığı	20-22°C	27	21	48	P=0,611 (>0,05)
	22,1-24°C	31	28	59	
	24,1-26°C	1	0	1	
Toplam		59	49	108	
				Toplam	
Postop Ortam Sıcaklığı	24-26°C	5	2	7	P=0,217 (>0,05)
	26,1-28°C	20	11	31	
	28,1-30°C	34	36	70	
Toplam		59	49	108	

Hastaların ameliyat öncesi bekleme salonunda bekleme süresi ortalama 26,50±24,03 dakika olup, 91-120 dk bekleyen hastalarda daha fazla hipotermi görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ameliyat sonrası derlenme ünitesinde kalış süresi ortalama 36,19±18,55 dakika, anestezi süresi ortalama 84,07±51,18 dakika olarak belirlenmiştir. Hastaların derlenme ünitesinde kalış süreleri ve anestezi süreleri ile ameliyat sonrası hipotermi görülme sıklıkları arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p>.05$)(Tablo-4).



AMELİYAT SONRASI HASTALARDA ERKEN DÖNEM HİPOTERMİ GÖRÜLME DURUMUNUN İNCELENMESİ: TANIMLAYICI ÇALIŞMA

Tablo-4: Bekleme Süreleri ve Ameliyat Sonrası Hipotermi İlişkisi

		Ameliyathane Salonunda Toplam Kalış Süresi											
		1-30 dk	31-60 dk	61-90 dk	91-120 dk	121-150 dk	151-180 dk	181-210 dk	211-240 dk	360-370 dk	Toplam		
Ameliyat Sonrası Hipotermi	Var(hafif)	1	12	12	14	13	4	1	1	1	59	P=0,277	
	Yok	2	18	10	7	5	1	2	2	0	47	(>0,05)	
Toplam		3	30	22	21	18	5	3	3	1	106		
		Ameliyat Öncesi Bekleme Süresi											
		1-30 dk	31-60 dk	61-90 dk	91-120 dk	121-150 dk	Toplam						
Ameliyat Sonrası Hipotermi	Var(hafif)	46	11	0	1	1	59	P=0,048 (<0,05)					
	Yok	37	6	6	0	0	49						
Toplam		83	17	6	1	1	108						
		Anestezi Süresi											



**AMELİYAT SONRASI HASTALARDA ERKEN DÖNEM HİPOTERMİ
GÖRÜLME DURUMUNUN İNCELENMESİ: TANIMLAYICI ÇALIŞMA**

		1-30 dk	31-60 dk	61-90 dk	91-120 dk	121-150 dk	151-180 dk	181-210 dk	331-360 dk	Toplam		
Ameliyat Sonrası Hipotermi	Var(hafif)	1	21	13	10	7	5	1	1	59	P=0,105	
	Yok	4	23	7	8	1	1	3	0	47	(>0,05)	
Toplam		5	44	20	18	8	6	4	1	106		
Ameliyat Sonrası Bekleme Süresi												
		1-30 dk	31-60 dk	61-90 dk	91-120 dk	Toplam						
Ameliyat Sonrası Hipotermi	Var(hafif)	32	21	5	1	59	P=0,949					
	Yok	24	20	4	1	49	(>0,05)					
Toplam		56	41	9	2	108						

Beden kitle indeksine göre hipotermi görülen hastaların çoğu normal kilolu ve fazla kilolu olan gruplardadır. Ancak istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p>.05$)(Tablo-5).

Tablo-5: Beden Kitle İndeksi ve Ameliyat Sonrası Hipotermi İlişkisi

Beden Kitle İndeksi	Ameliyat Sonrası Hipotermi			
	Var	Yok	Toplam	
<18,5 (Zayıf)	3	2	5	P=0,676 (>0,05)
18,5-24,9 (Normal)	13	17	30	
25-29,9(Fazla kilolu)	20	15	35	
>30 (Obez)	15	12	27	
Toplam	51	46	97	

Bu çalışmada anestezi tipi, cinsiyet, premedikasyon yapıma durumları, kronik hastalık varlığı ile hipotermi arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>.05$)(Tablo-6). Hastaların hipotroidi, hipertroidi, anemi gibi metabolizmayı ve vücut sıcaklığını etkileyebilecek hastalıklara göre ve kardiyovasküler hastalıklara göre de ameliyat sonrası hipotermi görülme durumu arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>.05$)(Tablo-6).

Tablo-6: Cinsiyet, Premedikasyon Yapılma Durumu, Anestezi Tipi, Kronik Hastalıklar ve Ameliyat Sonrası Hipotermi İlişkisi

		Ameliyat Sonrası Hipotermi			
		Var (Hafif)	Yok	Toplam	
Cinsiyet	Kadın	27	26	53	P=0,450 (>0,05)
	Erkek	32	23	55	
	Toplam	59	49	108	
		Ameliyat Sonrası Hipotermi			
		Var (Hafif)	Yok	Toplam	
Premedikasyon	Yapıldı	13	11	24	P=0,959 (>0,05)
	Yapılmadı	46	38	84	

AMELİYAT SONRASI HASTALARDA ERKEN DÖNEM HİPOTERMİ GÖRÜLME DURUMUNUN İNCELENMESİ: TANIMLAYICI ÇALIŞMA

	Toplam	59	49	108	
		Ameliyat Sonrası Hipotermi			
		Var (Hafif)	Yok	Toplam	
Anestezi Tipi	Genel	48	32	80	P=0,091 (>0,05)
	Epidural+Spinal	2	1	3	
	Spinal	7	13	20	
	Derin Sedasyon	0	2	2	
	Kısa Süreli Genel(Maskeyle)	2	0	2	
	Lokal	0	1	1	
	Toplam	59	49	108	
		Ameliyat Sonrası Hipotermi			
		Var (Hafif)	Yok	Toplam	
Kronik Hastalıklar	Kronik hastalık yok	36	29	65	P=0,894 (>0,05)
	Kardiyovasküler	10	7	17	
	Metabolik	4	3	7	
	Kardiyovasküler+Metabolik	6	5	11	
	Diğer	3	5	8	
	Toplam	59	49	108	

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada ameliyat sonrası dönemde hipotermi görülme sıklığı ve hipotermi ile ilişkili olabilecek faktörleri belirlemek amaçlanmıştır.

Duman ve Yılmaz 2014' te ortopedi hastalarında yaptıkları çalışmada 38 ve altı yaş grubunda olan hastalarda anlamlı şekilde daha fazla hipotermi oluştuğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da 31-40 yaş aralığında hipotermi oranı daha fazladır. Bu oran istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte Duman ve Yılmaz'ın yaptığı çalışmanın sonuçlarıyla benzerdir. Aksu ve arkadaşlarının 2014'te yaptıkları çalışmada ise hipotermik hastaların yaş ortalamalarının



AMELİYAT SONRASI HASTALARDA ERKEN DÖNEM HİPOTERMİ GÖRÜLME DURUMUNUN İNCELENMESİ: TANIMLAYICI ÇALIŞMA

yüksek olduğu görülmüştür (Aksu ve ark, 2014, s. 66-70). Bu çalışma ile farklılığın nedeni bizim çalışma grubumuzdaki hastaların yaş ortalamalarının düşük olması ile ilişkili olabilir. Ancak hipotermide yaş faktörünün yanında ameliyat süresi ve ameliyat türü gibi faktörlerin de olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Duman ve Yılmaz'ın 2014 çalışmasında BKİ düşük hastalarda daha fazla hipotermi saptamışlardır. Bizim çalışmamızda BKİ grupları arasında hipotermi görülme oranları arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Bu durum bizim hastalarımızın büyük çoğunluğunun BKİ'sinin normal olmasından kaynaklanmış olabilir.

Duman ve Yılmaz'ın 2014 çalışmasında epidural/spinal anestezi alan hastalarda hipotermi daha fazla saptanmış ancak aradaki fark anlamlı değildir. Bizim çalışmamızda da anestezi türü ile hipotermi görülme oranında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Bu bakımdan çalışmamızın bu çalışmayla benzerlik göstermektedir. Hart ve arkadaşları (2011) genel, spinal ve epidural anestezi türlerinin cerrahi hastasında hipotermiye sebep olduğunu bildirmişlerdir. Anestezi türlerine bağlı hipotermi görülme oranlarında fark görülmemesinin nedeni buna bağlı olduğu düşünülebilir.

Su ve Nieh 2017'de yaptıkları çalışmada uzun girişim sürelerinin anestezinin termoregülasyon üzerindeki etkilerini arttırdığını bildirmişlerdir. Aksu ve ark ameliyat sürelerini incelediklerinde hipotermik hastaların girişim sürelerinin daha uzun olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise hastaların ameliyat öncesi bekleme süresi ile ameliyat sonrası hipotermi arasındaki fark anlamlı, ancak ameliyat sırası süre, ameliyat sonrası süre ve anestezi ve ameliyat süreleri ile hipotermi görülme arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum bizim çalışmamızda ameliyat öncesi bekleme salonu ve ameliyathane ısılarının Aksu ve arkadaşlarının çalışmasındaki ısılardan daha yüksek olmasıyla ilişkili olabilir.

Aksu ve arkadaşları yaptıkları 2019 çalışmasında hastaların yalnızca yüzde dokuzunda hastada vücut sıcaklığı monitörizasyonu yapıldığı saptamışlardır. ASA vücut sıcaklığının monitörizasyonunu temel anestezi monitörizasyon standardı olarak tanımlanmış olmasına rağmen hastalarda vücut sıcaklığı monitorizasyonu oranının düşük olduğu bildirilmektedir (Aksu ve Ark, 2019 ss 200-201; Aktay ve ark, 2017 s. 139-145). Hart ve arkadaşları 2011'de yaptıkları çalışmanın sonunda ameliyat süreci boyunca ve Torassian ve arkadaşları yaptıkları 2015 yılı çalışmasında anestezi öncesi ısıtma işlemlerinin ve sıcaklık monitorizasyonunun başlatılması ve intraoperatif sürede 15 dakikada bir vücut sıcaklığının izlenmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Su ve Nieh 2017'deki çalışmalarında yine sıcaklık monitörizasyonun ameliyat süreci boyunca gerekliliğini desteklemişlerdir. Ayrıca AORN'un 2016 tarihli hipotermiyi önleme klavuzunda da ameliyat sürecinde vücut sıcaklığı monitorizasyonu yer almaktadır (Bashaw, 2016 s. 307). Bizim çalışmamızda hastalarda preoperatif dönem ve postoperatif dönemde hastaların vücut sıcaklığının monitörize edilmediği görülmüştür. Bunun hipotermi ve komplikasyonlarına ilişkin farkındalığın yeterli olmamasına bağlı olduğu düşünülmektedir.



AMELİYAT SONRASI HASTALARDA ERKEN DÖNEM HİPOTERMİ GÖRÜLME DURUMUNUN İNCELENMESİ: TANIMLAYICI ÇALIŞMA

Inaba ve arkadaşlarının 2012’de acil cerrahi gerektiren travmalı hastaları inceledikleri çalışmada ise ortam sıcaklığı ile hastanın vücut sıcaklığı arasında anlamlı ilişki olmadığı sonucuna ulaştıklarını bildirmişlerdir. Öte yandan diğer çalışmalarda ortam sıcaklığının ısı kaybını etkileyen en önemli parametrelerden olduğu bildirilmiştir (Hart ve ark, 2011 s. 259). Duman ve Yılmaz 2014 çalışmasında ise ameliyathane sıcaklığının daha düşük olduğu hastalarda hipotermi görülme oranının daha fazla olmasına rağmen aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Aksu ve arkadaşlarının 2019 çalışmasında da oda sıcaklıklarının 23°C’den az olmasının hipotermiye zemin hazırladığı bu bakımdan oda sıcaklıklarını incelediklerinde ameliyathanelerin sıcaklıkları hipotermik olan ve olmayan hastalarda ortalama 23°C ve tüm hastalarda aynı olduğunu bildirilmişlerdir. NICE’in güncellenen kılavuzunda, hasta aktif olarak ısıtılana kadar, oda sıcaklıklarının en az 21°C olması gerektiğini belirtmiştir(web 1). Bizim çalışmamız ortam sıcaklığı ile hipotermi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak çalışmamızda hastaların ameliyat süreci boyunca bulunduğu ortamlar belirtilen standartların üzerindedir. Bu yüzden çalışmamızda hipotermiyi etkileyebilecek diğer unsurlar bulunmasına karşılık grupların birbirlerine benzerlik göstermesinin ortam sıcaklıklarının fazla olmasından ve ameliyat sürelerinin benzer olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hipotermi, anestezinin ve cerrahi girişimin komplikasyonlarından olan, hastalarda ameliyat sonrasında erken dönemde ciddi sorunlara yol açan ve hasta konforunu olumsuz yönde etkileyen önemli bir sorundur. Hastaların bir çoğu bu sorundan şikayet etmektedir. Bu çalışmada hastaların ameliyat öncesi ve sonrası dönemde hipotermi belirtileri (üşüme, titreme) gösterdiği, ve ameliyat sonrası postop ünitesinde bu şikayetlerin arttığı görülmektedir. Bu nedenle hastaların ameliyat öncesi preop ünitesinde, ameliyathanede ve ameliyat sonrası postop ünitesinde de vücut sıcaklığını koruyucu önlemler alınmalıdır. Hipoterminin önlenmesi için öncelikle hipotermi tespiti, bunun için de vücut sıcaklığının monitörize edilmesi gerekmektedir. Bizim çalışmamızda hastaların vücut sıcaklıklarının preoperatif dönemde ve post operatif dönemde monitörize edilmediği görülmüştür. Bu sebeple hemşirelerin hipotermiye yönelik farkındalıklarını arttırmak için hipotermi ve komplikasyonlarına yönelik hizmet içi eğitim programı düzenlenebilir.

Çalışmamızda saptanan hipotermi vakalarında hipotermi derecesi hafiftir. Ameliyat türü, anestezisi süresi, ameliyat süresi, anestezisi süresi, ve diğer hasta özellikleriyle karşılaştırmalar yapıldığında ameliyat öncesi bekleme süresi dışında diğer değişkenlerle hipotermi görülme oranları arasında anlamlı fark görülmemiştir. Bu tip çalışmaların daha büyük hasta gruplarında, büyük ameliyatlarda ve daha uzun süren ameliyat tiplerini de kapsayacak şekilde ve daha fazla hasta özelliğini inceleyecek şekilde yapılması önerilmektedir.



AMELİYAT SONRASI HASTALARDA ERKEN DÖNEM HİPOTERMİ GÖRÜLME DURUMUNUN İNCELENMESİ: TANIMLAYICI ÇALIŞMA

6. KAYNAKLAR

- Aktay İnal M, Ural SG, Şenol Çakmak H, Arslan M, Polat R. (2017). Approach to Perioperative Hypothermia by Anaesthesiology and Reanimation Specialist in Turkey: A Survey Investigation. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 45:139-45.
- Aksu, C., Kuş, A., Gürkan, Y., Solak, M., & Toker, K. (2014). Kocaeli Üniversitesi Ameliyathanesi Postoperatif Hipotermi İnsidansı Araştırması. *Turkish Journal of Anesthesia & Reanimation*, 42(2):66-70.
- Aksu, C., Kuş, A., Topbaş, Ö., Erdoğan, S., Gürkan, Y.(2019). Perioperatif Hipotermi İnsidansı: 5 yıl sonra neredeyiz?. *JARSS*, 27(3), 198-203.
- Aygin, D., Yaman, Ö., (2019). Ameliyat sonrası vücut sıcaklığı komplikasyonları ve hemşirelik bakımı. Yıldız Fındık Ü, editör. *Ameliyat Sonrası Komplikasyonlar ve Hemşirelik Bakımı*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri. 59- 65.
- Bashaw, M. A. (2016). Guideline implementation: Preventing hypothermia. *AORN journal*. 103(3), 304-313.
- Bilgin, H., (2017). İstemsiz perioperatif hipotermi. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 45, 124-6.
- Çakır, G., Çilingir, D., (2018). Cerrahi Alan Enfeksiyonlarının Önlenmesinde Ameliyat Sürecinde Normotermimin Sağlanması. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 21(2), 137-143.
- Demirhan, İ., Pınar, G. (2014). Postoperatif İyileşmenin Hızlandırılması Ve Hemşirelik Yaklaşımları. *Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Hemşirelik E-Dergisi*, 2(1):43-53.
- Duman, A.Y., Yılmaz, E. (2016). Ortopedi ameliyatlarında perioperatif hipotermi insidansı ve risk etmenleri. *Cukurova Medical Journal*, 41(4), 687-694.
- Filiz, G. (2007). Travma Hastalarında Hipotermi Düzeyinin Belirlenmesi. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi*.
- Gül, Ş. (2014). Cerrahi Girişim Uygulanan Hastalarda Basınç Ülseri Gelişiminin Önlenmesi. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*. 1(3), 54-61.
- Hart, SR., Bordes, B., Hart, J., Corsino, D., & Harmon, D. (2011). Unintended perioperative hypothermia. *Ochsner journal*. 11(3), 259-270.
- Inaba, K., Berg, R., Barmparas, G., Rhee, P., Jurkovich, G. J., Recinos, G., ... & Demetriades, D. (2012). Prospective evaluation of ambient operating room temperature on the core temperature of injured patients undergoing emergent surgery. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 73(6), 1478-1483.



AMELİYAT SONRASI HASTALARDA ERKEN DÖNEM HİPOTERMİ GÖRÜLME DURUMUNUN İNCELENMESİ: TANIMLAYICI ÇALIŞMA

Karayurt Ö., Çelik, B., (2017). Ameliyata Bağlı Basınç Yarası ve Hemşirelik Bakımı Türkiye Klinikleri J Surg Nurs-Special Topics. 3(3):176-82.

Lauronen, S. L., Kalliomäki, M. L., Aho, A. J., Kalliovalkama, J., Riikonen, J. M., Mäkinen, M. T., ... & Yli-Hankala, A. M. (2017). Thermal suit in preventing unintentional intraoperative hypothermia during general anaesthesia: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 61(9), 1133-1141.

Su, S. F., & Nieh, H. C. (2018). Efficacy of forced-air warming for preventing perioperative hypothermia and related complications in patients undergoing laparoscopic surgery: A randomized controlled trial. *International journal of nursing practice*. 24(5), e12660.

Torossian, A., Bräuer, A., Höcker, J., Bein, B., Wulf, H., ve Horn, EP (2015). İstemsiz perioperatif hipoterminin önlenmesi. *Deutsches zrzteblatt International* , 112 (10), 166.

Yüksel, S., Uğraş, G. A. (2016). Cerrahi hastasında hipotermi gelişimini önlemede hemşirenin rolü. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(2), 113-121.

Web 1 :National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guideline 65. Hypothermia: prevention and management in adults having surgery. 2016 <http://www.nice.org.uk/CG65> [Erişim 01 Haziran 2019]

Olgu Sunumu – Case Paper

TEKRARLAYAN AMELOBLASTOMA: BİR OLGU SUNUMU

RECURRENT AMELOBLASTOMA: A CASE REPORT

Zozan ERDOĞMUŞ¹, Mahmut KOPARAL²

Geliş Tarihi (Received Date) :06.11.2019
Kabul Tarihi (Accepted Date) :18.12.2019
Basım Tarihi (Published Date): 29.12.2019

Özet

Ameloblastoma çeşitli gelişim aşamalarındaki enamel organ ve fibröz stromalı epitelden gelişen odontojenik bir neoplazidir. Ameloblastoma, çene bölgesinde görülen, iyi huylu olmasına karşılık lokal yayılım gösteren bir tümördür. Genellikle hayatın üçüncü veya dördüncü dekatında daha sık teşhis edilirler. Mandibula maksilladan daha sık etkilenir. %80 oranında mandibular molar-ramus bölgesinde ortaya çıkar. Küçük lezyonlarda genellikle enükleasyon veya rezeksiyon yeterlidir. Fakat büyük lezyonlarda marjinal rezeksiyon gereklidir. Rekürrensi yüksektir. Sunulan bu olguda başka bir merkezde daha önce opere edilen ameloblastoma vakası sunulmuştur. Marjinal rezeksiyon yaptığımız vaka da üç yıllık takipte nüks görülmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Ameloblastoma, Marjinal Rezeksiyon, Nüks

Abstract

Ameloblastoma is a tumor of odontogenic type, arising from the epithelium with fibrous stroma and enamel organ in different steps of evolution. Ameloblastoma is an odontogenic tumor that is located in the jaw region and though it is a benign entity it may be locally invasive. They are usually diagnosed between the third and fourth decades of life. Mandibula is more affected than maxilla. It arises in the molar-ramus region of mandible with a ratio of 80%. In small lesions enucleation or local resection are the appropriate treatment methods. But larger lesions need marginal resection. It has a high ratio of recurrence. In our case we report a recurrent ameloblastoma is presented. The patien was operated in a different of medicine with the diagnosis of ameloblastoma. We applied marginal resection. No recurrent was seen during the following period of three years.

Keywords: Ameloblastoma, Marginal Resection, Recurrence

¹Sağlık Bakanlığı, Diyarbakır Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, Diyarbakır, Türkiye, E-mail: zozan_erdogmus@hotmail.com, ORCID:0000-0002-9706-3862, ²Adıyaman Üniversitesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A.B.D. Adıyaman, Türkiye, E-mail: drmahmutkoparal@gmail.com, ORCID:0000-0003-1817-1230

1. GİRİŞ

Ameloblastoma lokal invazyonlu, yavaş büyüyen, odontojenik epitel orjinli, nüks oranı yüksek benign tümördür (Ledesma M.C. ve ark., 2007, ss. 303-307). 1827 yılında Cusack tarafından ilk defa tanımlanmıştır. 1930 yılında ise Ivy ve Churchill ameloblastoma olarak isimlendirmiştir (Angadi P.V.,2011). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2017 yılında yayınladığı son sınıflamaya göre ameloblastoma başlıca dört alt gruba ayrılmıştır (El-Naggar ve ark.,2017). Bunlar multikistik(konvansiyonel), maling ameloblastoma, unikistik ve ekstraosseoz/periferal tiptir. Çene kemiklerindeki tümör ve kistlerin yüzde 1'ini ve odontojenik tümörlerin yüzde 10'unu oluşturmaktadır (Torres-Lagares D. ve ark., 2005, ss.231-238). Ameloblastomalar sıklıkla asemptomatik kitlelerdir ve yüzde şişlik yapana kadar bulgu vermezler (Jun Li T. ve ark., 2000, ss.1385-1392). Mandibula da maksillaya göre (4:1) özellikle de molar ve ramus bölgesinde daha sık görülmektedir (Ahlema B. ve ark., 2015, ss.275-279 & Ram R., 2010, ss.190-193). Üçüncü ve dördüncü dekatta daha yüksek oranda görülmektedir (Fregnani ER. ve ark., 2010, ss.145-149). Bu tümörler ilerleyen dönemlerde yüzde asimetri, oklüzyon değişikliği, ağrı, parestezi, dişlerde mobilite ve kayıp, burun tıkanıklığı, periodontal hastalık gibi spesifik olmayan semptomlara neden olabilirler (Belli E. ve ark., 2009, ss.1146-1149). Teşhisi için radyolojik değerlendirme (panoramik grafi, CT ve MRI) ve biyopsi yapılmalıdır (Becelli R. ve ark., 2011, ss. 1163-1165). Tedavi planlaması nüks oranı yüksek olduğu için; lezyonun tipine, konumuna, hastanın yaş ve genel durumuna göre planlanmalıdır (Almeida R.A.C. ve ark.,2016, ss.359-367). Biz de mandibulada destrüksiyona neden olan ve daha önce başka bir merkezde opere edilmiş, sonrasında ise nüks etmiş ameloblastoma olgusu ve tedavisi sunmak istedik.

2. OLGU SUNUMU

Otuzbeş yaşındaki erkek hasta sol mandibular bölgede yer alan şişlik ve ağrı öyküsüyle kliniğimize başvurmuştur. Hasta, alınan anamnezinde ilgili bölgeden yaklaşık 2 yıl önce farklı bir merkezde operasyon geçirdiğini bildirmiştir. Bu semptomların ilk operasyondan yaklaşık dokuz ay sonra tekrar başladığını ifade etmiştir. Yapılan intraoral klinik muayenede, palpasyonda ağrı ve vestibul sulcusta sığlaşma görülmüştür. Ekstraoral muayenede ise yüzde asimetri, servikal lenf adenopati izlenmiştir. Radyolojik muayenede alınan CT değerlendirildiğinde; sol mandibula gövdesinde yer alan, angulus mandibuladan birinci molar dişe doğru uzanan bukkal kemikte destrüksiyona sebep olan radyolüsent kitle tespit edilmiştir (Şekil 1-2). Hastanın daha önce ki merkezde yazılan epikriz dosyası incelendiğinde, ilk operasyon sonrası histopatolojik değerlendirme ile doğrulanan ameloblastoma tanısı görülmüştür. Hastada kısa sürede aynı bölgede nüks görüldüğü için, kitlenin lokalizasyonu ve hastanın yaşı göz önüne alınarak radikal cerrahi tedavi planlanmıştır. Operasyon hakkında hastaya gerekli bilgiler verilerek gerekli onam alınmıştır. Kitle sınırları içinde yer alan molar dişlerin ekstraksiyonu ile kitle sınırlarının 1cm gerisinde olacak şekilde marjinal rezeksiyon uygulanmıştır. Ameliyat spesmenleri patolojik değerlendirilmeye gönderilmiştir. Kitlenin histopatolojik inceleme sonucunda, büyümenin unikistik tipte bir ameloblastoma olduğu rapor edilmiştir (Şekil 3).Hastaya operasyonu takip eden 3 yıl boyunca, düzenli radyografik inceleme ve kontroller yapılmıştır. Takip süresince herhangi bir nüks belirtisi gözlemlenmemiştir.(Şekil 4-5).

3. TARTIŞMA

Ameloblastoma, odontojenik tümörler içinde en sık görülme oranına sahip benign tümördür (Unni KK. ve ark., 1996, ss. 436-439 & Damjanov I. ve ark., 1996, ss. 1603 & Rosai J., 1996, ss. 271-274). Çoğu olguda en önemli klinik bulgu şişliktir. Secunder olarak enfekte olmadığı sürece ağrı erken dönem bulgusu değildir (Unni KK., ve ark., 1996 ss. 436-439 & Damjanov I. ve ark., 1996 ss.1603& Sayın B. ve ark., 2004, ss.267-271). Tümörün büyümesi arttıkça dental malokluzyon, ağrı, parestezi veya anestezi görülebilir (Becelli R. ve ark., 2002, ss. 395-400). Kemikte lokal invazyon, ekspansiyon ve destrüksiyon yapmaya eğilimi gösterir.(Cihangiroğlu M. ve ark., 2002, ss. 434-437). Ameloblastoma tedavisi tümörün büyüklüğüne ve lokalizasyonuna göre konservatif ya da radikal cerrahidir (Fregnani ER. ve ark., 2010, ss. 145-149 & Chaine A. ve ark., 2009, ss.999-1005 & Pogrel MA. ve ark., 2009, ss. 807-812). Cerrahi tedavi sonrasında bile nüks oranı yüksektir. Nüks radikal tedaviden sonra bile (yüzde 5 ila yüzde 15) yüksektir. Sehdev ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada konservatif tedaviyi takiben yüzde 90 ile yüzde 100 arasında yüksek nüks oranı tespit etmişlerdir (Sehdev MK. ve ark., 1974, ss. 324-333).

Yapılan diğer araştırmalarda da ameloblastomada nüks oranını sırasıyla %21.1 ve %45 oranında olduğunu bildirmişlerdir (Kim SG. ve ark., 2001, ss. 649-653 & Escande C. ve ark., 2009, ss. 363-369).

Hong ve arkadaşları, 239 ameloblastomalı hastanın retrospektif analiz çalışmasında, segmental rezeksiyon veya maksillektomi uygulanan cerrahi tedavi sonrası % 4.5, marjinal rezeksiyon yapılan hastalarda % 11.6 ve konservatif tedaviden sonra ise % 29.3 (enükleasyon, küretaj ve marsupyalizasyon) nüks oranını bildirmişlerdir. Nüks oranlarındaki bu anlamlı istatistiksel farklılığı ise tedavi yöntemi ile açıklamışlardır (Hong J. ve ark., 2007, ss. 283-288). Biz de bu olguda da erken dönemde nüks olayını daha önceki merkezde yapılan operasyon sınırlarının yeterli olmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Yaptığımız radikal cerrahi sonucunda ve 3 yıllık takip döneminde nüks görülmemesi doğru tedavi seçeneğinin uygulandığını gösterir.

Literatürlerde belirtildiği üzere nüksün en önemli sebebi kitle ekzisyonunun yeterli düzeyde yapılmamasıdır. Radikal ve agresif cerrahi, rekürrent ameloblastoma tedavisi için tercih edilen en önemli seçenektir. Bu yöntemde lezyonların alındığından emin olmak için tümör rezeksiyonu radyolojik sınırın ötesinde en az 1-2 cm olması gerektiğini destekler.

Yine Reichart ve arkadaşları da, bildirilen 327 vakanın incelemesinden sonra radikal cerrahi sonrası% 17.7 ve konservatif cerrahi sonrası% 22.6 nüks oranlarını göstermişlerdir (Reichart P.A. ve ark., 1995, ss.86-99).

4. SONUÇ

Ameloblastoma nüks olasılığı yüksek benign odontojenik tümördür. Nüks olasılığını en aza indirmek için doğru tedavi planlaması ve radikal cerrahi yapılmalıdır. Bizim sunduğumuz olguda da literatürlerde yüksek oranda nüks oranı belirtilen ve daha önce opere edilen ameloblastoma vakası sunulmuştur. Radikal marjinal cerrahi tedavi uygulanmıştır. Yeniden nüks olasılığına karşın periodik kontroller 6 ayda bir yapılmıştır.

Radyolojik ve klinik olarak nüks takibi devam eden hastada postoperatif olarak herhangi bir problem ile karşılaşılmadı. Yeterli cerrahi tedavi ve uzun süreli takiplerle başarıya ulaşıldı.

5. KAYNAKLAR

Almeida R. A. C., Andrade E. S. S., Barbalho J. C., Vajgel A., Vasconcelos B. C. E. (2016). Recurrence rate following treatment for primary multicystic ameloblastoma: systematic review and meta-analysis,” *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 45(3), 359–367.

Angadi P.V. (2011). Head and neck: odontogenic tumor: ameloblastoma. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*, 15, 223–229.

B. Ahlema, A., Wideda, L., Amanib Z., Nadiaa A., Amiraa and. Fatena F.(2015). Study of Ki67 and CD10 expression as predictive factors of recurrence of ameloblastoma. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases*, 132(5), 275–279.

Becelli R., Carboni A., Cerulli G., Perugini M., Lannetti G. (2002). Mandibular ameloblastoma: analysis of surgical treatment carried out in 60 patients between 1977 and 1998. *Journal of Craniofacial Surgery*, 13(3), 395-400.

Becelli R., Morello R., Renzi G., Matarazzo G., Dominici C.(2011). Treatment of recurrent mandibular ameloblastoma with segmental resection and revascularized fibula free flap. *Journal of Craniofacial Surgery*, 22, 1163–1165.

Belli E, Rendine G, Mazzone N.(2009) Ameloblastoma relapse after 50 years from resection treatment. *J Craniofac Surgery*, 20,1146–1149.

Chaine A., Pitak-Arnop P., Dhanuthai K., Ruhin-Poncet B., Bertrand JC., Bertolus C. (2009). A treatment algorithm for managing giant mandibular ameloblastoma: 5-year experiences in a Paris University Hospital. *European Journal of Surgical Oncology*, 35, 999–1005.

Cihangiroğlu M., Akfırat M., Yıldırım H.(2002).CT and MRI findings of ameloblastoma in two cases. *Neuroradiology*, 44, 434-437.

Damjanov I, Linder J. (1996). *Anderson's Pathology*(10th ed.). St. Louis: MosbyYear Book,1603.

El-Naggar, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg P, editors(2017). WHO classification of Head and Neck Tumours (chapter 8). *Odontogenic and maxillofacial bone tumours*. 4th ed., IARC: Lyon, 205-260.

Escande C., Chaine A., Menard P.(2009). A treatment algorithm for adult ameloblastomas according to the Pitié-Salpêtrière Hospital experience. *Journal Craniomaxillofacial of Surgery*, 37, 363–369.



TEKRARLAYAN AMELOBLASTOMA: BİR OLGU SUNUMU

Fregnani ER., da Cruz Perez DE., de Almeida OP., Kowalski LP., Soares FA., de Abreu Alves F.(2010). Clinicopathological study and treatment outcomes of 121 cases of ameloblastomas. *International Journal Oral Maxillofacial Surgery*, 39, 145–149.

Hong J., Yun PY., Chung IH. (2007). Long-term follow up on recurrence of 305 ameloblastoma cases. *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 36, 283–288.

Jun Li T,Tang Wu Y,Feng Yu S,Yan Yu G.(2000). Unicystic ameloblastoma. *American Journal of Surgical Pathology* ,24,1385-1392.

Kim SG., Jang HS.(2001). Ameloblastoma: a clinical, radiographic, and histopathologic analysis of 71 cases. *Oral Surgery Oral Med Oral Pathol Oral Radiology Endodonti*, 91, 649–653.

Lau S K, Tideman H,Wu PsC.(1998). Ameloblastic carcinoma of the jaws. *Oral Surgery Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*,85,78-81.

Ledesma M.C., Mosqueda T. A., Carlos B. R., León E.R., Palma Guzmán JM, Paéz-Valencia C, Meneses-García A. (2007). Ameloblastomas: a regional Latin America multicentric study. *Oral Diseases*,13,303–307.

Pogrel MA., Montes DM. (2009). Is there a role for enucleation in the management of ameloblastoma? *International Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, 38, 807–812.

Ram R.(2010). Ameloblastoma relapse after 16 years of resection in symphysis of mandible sparing the bone graft. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 1(2), 190-193.

Reichart PA, Philipsen HP, Sonner S.(1995). Ameloblastoma: Biological Profile of 3677 Cases. *Oral Oncol Eur J Cancer*;31B,86-99

Rosai J. (1996). *Ackerman's Surgical Pathology* (8th ed.). St. Louis: Mosby-Year Book,271-274.

Sayın B., Kabaçam G., Yıldırım N., Güler Ö., Dede D. (2004). Granüler hücreli dev ameloblastoma. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 4, 267-271.

Sehdev MK, Huvos AG, Strong EW, Gerold FP, Willis GW.(1974). Ameloblastoma of maxilla and mandible. *Cancer J.*,33,324-333.

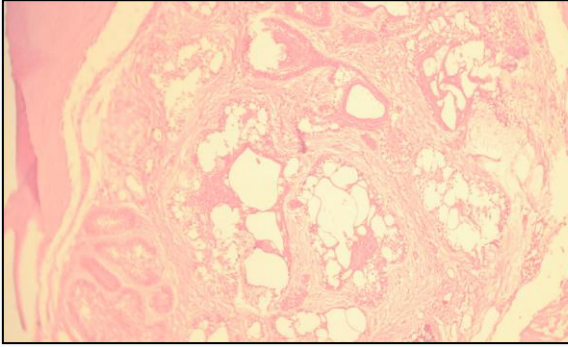
Torres-Lagares D., Infante-Cossio P., Hernandez-Guisado JM., Gutiérrez-Pérez JL.(2005). Mandibular ameloblastoma. A review of the literature and presentation of six cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*,10,231–238.

Unni KK., Inwards C.Y. (1996). *Dahlin's Bone Tumors*(5th edition). Philadelphia: Lippincott-Raven,436-439.

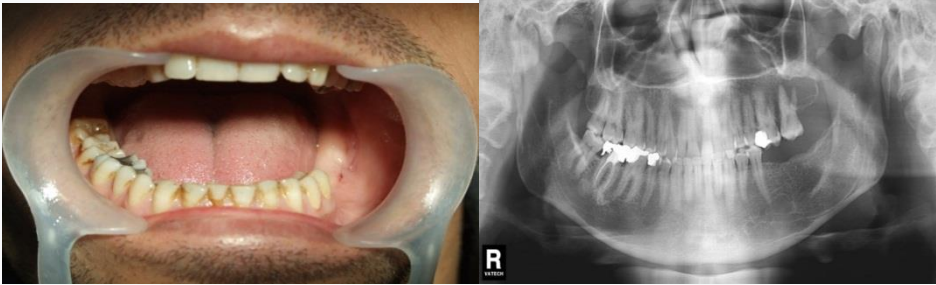
ŞEKİLLER



Şekil 1-2: Hastanın preoperatif ağız içi ve radyolojik görünümü



Şekil 3: Histopatolojik görünüm



Şekil 4-5: Postoperatif 3 yıl sonra ağız içi ve radyolojik görünüm

Derleme Makalesi– Review Paper

TÜRK KAHVESİNİN SAĞLIK BOYUTU ve ETKİLERİ

HEALTH DIMENSIONS of TURKISH COFFEE and ITS EFFECTS

Özlem ÖZER ALTUNDAĞ¹

Geliş Tarihi (Received Date) : 13.11.2019

Kabul Tarihi (Accepted Date) :22.12.2019

Basım Tarihi (Published Date): 29.12.2019

Özet

Yüzyıllar boyunca büyük bir coğrafi alana yayılmış Türk topluluklarının zengin kültürel yaşayışlarının ürünü olan Türk mutfak kültürü geçmiş yıllardan itibaren, bir çok yiyeceği ile dünyanın en zengin üç mutfağından biri olarak kabul edilmiş konumdadır. Bu zengin mutfağın bir ürünü olan Türk kahvesi de ülkemizin çeşitli yörelerinde farklı uygulama yöntemleri ile tüketilmekte ve kültürel bir içeceğimiz olan sunumları gerçekleştirilmektedir. Bu derlemede Türk kahvesinin bileşenleri ve sağlığa etkileri üzerinde yapılmış çalışmalar incelenmiştir. Türk kahvesi kendine özgü bir kahve çekirdeği olmamakla beraber *Arabica* tohumlarının çok inceltilmesi ile tüketime sunulmaktadır. İnsana farklı bir lezzet tanıması sunarken sağlık açısından da vücut için önemli özellikleri barındıran biyolojik bileşenlerin vücuda alınmasını sağlamaktadır. Tüketilen Türk kahvesinin türü, pişirme yöntemi ve tüketim miktarına bağlı olarak etkilerinin değişebileceğine bağlı olarak sağlık üstüne olumlu ya olumsuz etkileri çalışmalarda hala tartışma konusudur. Özellikle de bazı hastalıklar (kanseri, diyabet gibi) üzerine olumlu etkileri bulunurken, bazı hastalıkları (osteoporoz gibi) günlük tüketim miktarına bağlı olarak olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu alanda yapılacak olan yeni çalışmalarda özellikle günlük tüketim miktarına bağlı sağlık etkisi incelenecek olursa hastalıklar üzerine pozitif ya da negatif etkisi daha belirgin hale getirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Türk Kahvesi, Hastalıklar, Sağlık

Abstract

Turkish culinary culture, which is the product of the rich cultural lives of Turkish communities spread over a large geographical area for centuries, has been accepted as one of the three richest cuisines in the world with many foods since the past years. Turkish coffee, which is a product of this rich cuisine, is consumed in various regions of our country with different application methods and presentations are made as a cultural drink. In this review, the studies on the components and health effects of Turkish coffee are examined. Although Turkish coffee is not a unique coffee bean, it is offered for consumption with very thinning of Arabica seeds. It provides a different definition of flavor to the human being and it also provides the body with the biological components that contain important properties for the body. Depending on the type of Turkish coffee consumed, the method of cooking and the amount of consumption may vary depending on the consumption, the positive or negative effects on health are still debated in the studies. In particular, some diseases (such as cancer, diabetes) have a positive effect, while some diseases (such as osteoporosis) depending on the amount of daily consumption can adversely affect. In the new studies to be conducted in this field, if the health effect related to daily consumption is examined, the positive or negative effect on the diseases will be made more apparent.

Keywords: Turkish coffee, Diseases, Health

¹ Karabük Üniversitesi, Safranbolu Turizm Fakültesi, Gastronomi ve Mutfak Sanatları Bölümü, 78600, Safranbolu-Karabük, E-mail: ozlemozeraltundag@karabuk.edu.tr, ORCID:0000-0001-7117-6335



1. GİRİŞ

Günümüze geldiğinde, kahve günlük hayatımızın bir parçası ve sosyal hayatı canlı ve aktif tutan bir sosyalleşme aracı olmuştur. Kahve bitkisi, kendine has kokusu ve tadı nedeniyle özel anların önemli bir parçası olarak temsil edilmiştir. Tarih boyunca kahveye karşı çeşitli yasaklara ve inançlara rağmen kahve ritüelleri dünyada “kahve kültürü” veya “kahve içme alışkanlıkları” olarak yaygındır (Yılmaz vd., 2017, s. 213-20). Her ne kadar farklı kültürlerde kahve hazırlanmakta ve sunulsa da yine de insanlar arasındaki bağları ve dostluğu güçlendiren bir kültürel sembolü temsil etmektedir. Bunların dışında kahve tüketimi sağlıkla ilgili araştırmalara konu olmuştur. Kahvenin türleri, işlenmesi, demlenmesi ve tüketim sıklığı sağlık sonuçları üzerinde bir etkiye sahiptir (Ulusoy, 2011, s. 159-69). Kahvenin bileşenleri (> 1,000), özellikle kafein, çeşitli hastalıklarla ilgili olmuştur. Son zamanlarda, ortalama kahve / kafein miktarının (günde bir kez 200 mg kafein veya günde 400 mg) insan sağlığına zararlı bir etkisi olmadığı görülmüştür. Kahve tüketimi genellikle tip 2 diyabet, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, anksiyete ve depresyon, kognitif fonksiyonlar ve uyku süresi ve kalitesi ile ilişkilendirilmiştir (Butt ve Sultan, 2011, s. 363-73; Rasouli vd., 2018).

Kahve, Etiyopya ve Arap yarımadasından gelen 1000 yıldan uzun bir geçmişe sahip olan ve şu anda dünyanın her köşesinde yaygın olarak kullanılan bir içecektir. Bu derleme, Türk kahvesi ve tarihsel süreci hakkında yapılan çalışmalarını analiz ederek, paha biçilemez bir kültürel miras olan Türk kahvesinin sağlık üstündeki etkileri üzerine de kapsamlı bir araştırma yapmak için gerçekleştirilmiştir.

2. TÜRK KAHVESİ

Türk kahvesi geleneksel Türk Mutfağının vazgeçilmez unsurlarından birisidir. Gerek elde edilmiş şekli gerek yapılış şekli gerekse içim şekliyle diğer kahve çeşitlerinden oldukça farklı ve kendine özgüdür (Bulduk ve Süren, 2015, s. 299-310). Aslında Türk kahvesi bir kahve çeşidi değil bir hazırlama şeklidir. Bu yüzden kendine özgü bir kahve çekirdeği yoktur. Türk kahvesi için *Arabica* kahvesinin çekirdeklerinden en yüksek kalitelileri seçilerek kullanılır. Mümkün olan en ince formda dövüldükten sonra cezve (dar tepeli küçük kaynatma kabı) veya Türkler tarafından geliştirilen güğümde hazırlanan yöntemle kahve Türk kahvesi olarak pişirilmektedir (Küçükkömürler vd., 2009, s. 1693-1700). Geleneksel olarak “*Arabica*” cinsi çekirdeklerin kullanılmasına rağmen çok yüksek kaliteli olmak koşulu ile farklı çekirdekler de kullanılabilir (Özgür, 2012, s.1-6). Geleneksel olarak Batı’da tüketilen filtre kahvelerin aksine son derece

TÜRK KAHVESİNİN SAĞLIK BOYUTU ve ETKİLERİ



ince öğütülmüş Türk kahvesi, kahveyi yavaşça kaynatmak suretiyle su ile hazırlanmaktadır (Alves vd., 2010, s. 802-8). Kavurma derecesi Türk Kahvesi'nin lezzetindeki en önemli faktörlerden biridir. Türk Kahvesinin karakteristik lezzetine erişebilmek ve ince öğütebilmek için, kavrulmadan sonra çekirdekler nemli kalmalı, tamamen kurutulmamalıdır (Özgür, 2012, s.1-6). Türk kahvesinin, diğer kahve türleri ve hazırlama stillerine kıyasla daha yüksek miktarlarda biyolojik olarak aktif bileşenleri ve kafeini içerdiği bulunmuştur (Awaad vd., 2011, s. 803-8). Biyoaktif aminler, yaşayan dokularda normal metabolik süreçlere katılan düşük molekül ağırlıklı organik bazlardır. Besinlerde bulunan mineraller insan beslenmesinde önemli bir role sahiptir. Bu mineraller büyüme, gelişme, hormon üretimi gibi birçok metabolik olayın gerçekleşmesinde rol oynamaktadır. Bu açıdan ele alındığında Türk kahvesi içerisinde bulunan bileşenlerin sağlık açısından önemli rollere sahip olduğu söylenebilir (Özdestan, 2014, s. 167-75).

Kahve dünyada en sık tüketilen içeceklerden birisidir. 2016 yılında Avrupa Birliği'nde kahve tüketimi 6,3 kg / kişi olarak bilinirken Amerika Birleşik Devletleri yetişkin nüfusta 5.6 kg / kişi olduğu bilinmektedir (Navarro vd., 2017, s. 1-9).

3. TÜRK KAHVESİNİN BİLEŞENLERİ

Kahve, kafein ve birçok türde polifenol içermektedir (Takahaski vd., 2017, s. 1-8). Kahve merkezi sinir sistemi üstünde etkin bir role sahip kafeini, kafestoller ve kahweol gibi lipidik molekülleri ve polifenoller gibi antioksidan maddeler içerir (Sharif vd., 2017, s. 712-21). Kahve kafeine ek olarak lipid metabolizmasını düzenlemeye yardımcı olan klorojenik asit gibi polifenollerini içermektedir (Murase vd., 2011, s. 122-33). İçerdiği bu etkin maddelere bağlı olarak serbest radikalleri vücuttan uzaklaştırmada etkin bir role sahiptir ve DNA onarımı ve detoksifikasyon enzimlerinin aktivasyonunu indüklemektedir (Sharif vd., 2017, s. 712-721). Buna ek olarak, kahve kolorektal kanser, karaciğer, renal, pankreas kanseri geliştirme riskini azaltan malign hücre transformasyonunu önleyen birçok anti-mutajen bileşen içermektedir (Butt ve Sultan, 2011, s. 363-73; Dong vd., 2011, s. 1204-10; Schmit vd., 2016, s. 634-9).

Kafein

Kahve çekirdekleri içerisinde doğal olarak bulunan bir alkaloid olan kafein (1, 3, 7-trimetilksantin) kahve bileşikler içerisinde en çok araştırılan maddedir. Kafein, pürin alkaloid ailesinden ve metilksantinler grubundan bir kimyasal maddedir (Akan, 2011, s. 21). Kahvede bulunan kafein miktarı; kahvenin türüne, kavrulma derecesine, pişirme yöntemine göre farklılık

TÜRK KAHVESİNİN SAĞLIK BOYUTU ve ETKİLERİ

gösterebilmektedir. Yapılan bir araştırmada kafeinin mitokondriyal b-oksidasyonu ile birleşmiş lipofajiyi indükleyerek yağlı karaciğer hastalığından korunma sağladığı bildirilmiştir (Ding, 2014, s. 1235-8).

Diterpen Alkoller

Kahvede bulunan diğer bileşik diterpen alkoller olarak ifade edilen kafestol ve kahveoldür. Kahvedeki ana kolesterol arttırıcı faktörler olduğu düşünülen bu bileşiklerin, kaynatılarak elde edilen kahve türlerinde (Türk kahvesi veya İskandinav kahvesi gibi) sıcak su içerisine boşaltılan kahve türlerine göre daha yüksek miktarda olduğu gözlemlenmiştir (Sözlü vd., 2017, s. 33-9).

Klorojenik Asit

Kahvedeki en önemli polifenol klorojenik asittir ve kahvenin antioksidan özelliği klorojenik asitlerden gelmektedir. Antioksidan özelliğinin yanı sıra antibakterial ve antikarsinojenik etkilerinde dahil olduğu birçok biyolojik özellik sergilemektedir (Sözlü vd., 2017, s. 33-9).

4. TÜRK KAHVESİNİN SAĞLIK YÖNLERİ

Kahvenin aroması ve lezzeti kadar kafein içeriği de üzerinde durulan önemli konulardan birisidir. Kahve karbonhidratlar, lipitler, azotlu bileşikler, vitaminler, mineraller, alkaloidler ve fenolik bileşiklerin de dahil olduğu binden fazla kimyasal bileşik içeren kompleks bir içecektir (Esquivel ve Jimenez, 2012, s. 488-95).

Geçmişte yapılan epidemiyolojik çalışmalar kahve ve kafein tüketiminin potansiyel olarak sağlığı olumsuz yönde etkilemede bir risk oluşturduğunu ve fazla miktarda kahve tüketimi ile beraber diğer sağlıksız davranışlar (sigara içme, hareketsiz yaşam gibi) arasında ilişki bulunduğunu bildirmektedir. Ancak, son yıllardaki araştırmalar kahve tüketiminin bazı kronik hastalıkların riskini azaltmada etkin olabileceğini bildirmektedir. Bununla beraber geçmişte yapılan araştırmalar ve devam eden yeni çalışmalarda, çelişkili bulguların ve metodolojik endişelerin var olması nedeniyle kahvenin sağlık üzerine etkileri konusunda net bir ifade de bulunmak tam olarak doğru olamamaktadır (Sözlü vd., 2017, s. 33-9). Kahve alımı tıbbi literatürde büyük ilgi görmüştür ve çalışmalar sürekli olarak kahve tüketiminin genel mortalite, diyabet, karaciğer hastalığı, Parkinson hastalığı ve diğer birçok kronik hastalığın görülme sıklığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Tzoulaki, 2018, s. 1-2). Ding yaptığı bir araştırma da kafeinin mitokondriyal b-oksidasyonu ile birleşmiş lipofajiyi indükleyerek yağlı karaciğer hastalığından korunma sağladığını bildirilmiştir (Ding, 2014, s. 1235-8). Dahası, yaşlı insanlarda kahve tüketimi ile yaşlanma veya yaşla ilgili hastalıklar üzerinde birçok yararlı etki

TÜRK KAHVESİNİN SAĞLIK BOYUTU ve ETKİLERİ



sağlandığı, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığının fibrozunu zayıflatıldığı, ağır kahve alımı ile orta yaşlı erkeklerde şiddetli depresyon riskinin azaltıldığı ve 3 ile 4 bardak/gün kahve içmek ile 40-69 arası Japonlarda ölüm oranı azalttığı bildirilmektedir (Takahaski vd., 2017, s. 1-8).

Kardiyovasküler Hastalıklar

Akdeniz ülkelerinde kahve ve şarap güçlü antioksidan kaynaklarıdır, bu özelliğine rağmen kadın nüfusunda çaydan nispeten daha az tüketilmektedir. Kafeinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri nedeniyle kafein alımının, kahve içeceklerine eklenen şeker alımının azaltılmasıyla birlikte sonucu olumlu etkilemesi beklenmektedir (Mattioli ve Farinetti, 2018, s. 1439).

Dünya çapında popüler ve ekonomik olarak değerli bir içecek olan kahve, sağlık yararları sağlayabilmektedir, özellikle hepatokarsinom ve kardiyovasküler hastalık için azalmış bir risk ve hafif bilişsel bozulma (MCI) insidansı azaltma etkileri olduğu bildirilmektedir (Takahaski vd., 2017, s. 1-8).

Kahve alımının kardiyovasküler sağlık üzerindeki etkileri, kardiyovasküler mortalite, koroner kalp hastalığı ve inme konusunda yararlı etkileri olduğu fakat yüksek alım miktarlarında daha az etkili olduğu çalışmalarda belirtilmiştir. Larsson ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada da günde 6 fincandan fazla kahve tüketiminin artmış aort kapak stenozu ile ilişkili olduğuna dair ilişkinin zayıf olduğu bildirilmiştir (Tzoulaki, 2018, s. 1-2).

Karaciğer Hastalıkları

Yapılan son araştırmalar kahvenin, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında (NAFLD) insülin duyarlılığını artırarak ve fibrozis progresyonunu azaltarak unifoemetabolik ve hepatoprotektif faydalar gösterdiğini ileri sürmektedir (Bambha vd., 2014, s. 1250-8; Molloy vd., 2012, s. 429-36). Simon ve arkadaşlarının yaptığı araştırma sonucunda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı olan bireylerde kahve tüketiminin yaygın koroner kalsifikasyonuna ya da kardiyovasküler olayların oluşmasında bir risk oluşturmadığı bildirilmektedir (Simon vd., 2017, s. 1-5).

Hipertansiyon

Dünyada 2014 yılı hipertansiyon prevalansı %22'dir. Hipertansiyon, birkaç kardiyovasküler olayın (inme, miyokard enfarktüsü, ani ölüm, kalp yetmezliği ve periferik arter hastalığı ve son dönem böbrek hastalığı) insidansı ile bağımsız ve sürekli bir ilişki içerisindedir. Kahve tüketiminin kan basıncına etkisi hala tartışmalıdır. Beslenme alışkanlıkları, diğer yaşam tarzı faktörleri arasında, kan basıncındaki değişikliklerle ilişkilendirilmektedir. Özellikle kahve tüketimi uzun zaman hipertansiyon açısından bir risk faktörü olarak bildirilmektedir. Kısa

TÜRK KAHVESİNİN SAĞLIK BOYUTU ve ETKİLERİ



sürekli deneysel çalışmalar, kafein alımının, çeşitli stres hormonlarının plazma düzeylerini yükseltmesi nedeniyle, kan basıncını etkilendiğini belirtmektedir. Bununla birlikte, kahve içmenin kardiyovasküler etkilere uyumu hızlı bir şekilde gerçekleşmekte ve düzenli kullanımı ile toleransı ve kardiyovasküler yanıtları geliştirmektedir. Kahve tüketiminin uzun vadeli etkilerini inceleyen randomize çalışmalar günümüzde mevcut değildir. Bir diğer önemli nokta ise kahve antioksidan özellik gösteren bileşenlere sahiptir. Bu durum kardiyovasküler sistem üzerindeki yararlı etkilerini açıklayabilir ve kahve ile hipertansiyon arasındaki çelişen bulguları kısmen açıklayabilmektedir (Navarro vd., 2017, s. 1-9).

Araştırmalar günde 3-4 fincan kahve tüketiminin hipertansiyon riskini azalttığını bildirmektedir (Grosso vd. 2016, s. 109-15; Patel vd., 2017, s. 18-21). Yapılan bir araştırmada düzenli kahve tüketiminin artması, Akdeniz diyetine bağlı kalmayan kadınların % 26'sında hipertansiyon riskinin azaltılması ile ilişkilendirilmiştir (Kawada, 2018, s. 1440).

Kanser

Önceki çalışmalar kahve tüketiminin bazı kanser riskini artırabileceğini öne sürse de, son zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar kahve tüketiminin kansere karşı ya nötr ya da yararlı etkilerinin olduğunu vurgulamaktadır. Şu anki araştırmalara göre, mesane ve akciğer kanseri ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkili olmasına rağmen, kahve tüketimi kanserlerin çoğunluğu ile ilişkili değildir. Kolorektal, karaciğer ve meme kanserleri durumunda, kahve içmenin hatta koruyucu bir etkisi vardır. Kahvenin bu etkileri içerdiği bileşenlere bağlıdır. Kahve vücuttaki zararlı oksidasyon işlemlerini inhibe eden polifenollerini içerirken, diğer yandan günlük diyetle yüksek alımının karsinojenik etkisi olan akrilamidi içermesi ile ortaya çıkmaktadır (Bohn vd., 2014, s. 915-30; Wierzejska, 2015, s. 293-8).

Yapılan bir meta-analiz çalışmasından elde edilen bulgular, kahve tüketiminin toplam kanser insidansını azaltabileceğini ve aynı zamanda bazı kanser türleriyle ters bir ilişki içinde olduğunu bildirmektedir (Yu vd., 2011, s. 1-11).

Osteoporoz

Osteoporozun karmaşık etiyolojisi genetik, hormonal, çevresel ve beslenme faktörlerinden etkilendiğini göstermektedir. Kahve tüketiminin ve kafein alımının bazı çalışmalarda osteoporotik kırık riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur ancak önceki araştırmalardan elde edilen sonuçlar ile bu durum tutarsızdır (Kapetanovic ve Avdic, 2014, s. 105-9; Yang vd., 2015, 15958-66). İsviçre'de orta yaşlı kadınlar üstünde yapılan bir araştırmada günde 1 fincandan az ve günde 4 fincandan fazla kahve tüketen kadınların kalsiyum alım miktarları da

günde 700 mg altında olanlarda osteoporotik kırıkları riskleri daha artmış olduğu bildirilmiştir (Hallström, 2013).

Diyabet

Gözlemsel çalışmalar, sürekli olarak kahve tüketiminin tip 2 diyabet riskini azaltma ile ilişkili olduğunu bildirmektedir (Reis vd., 2018, s. 1-8). Potansiyel olarak koruyucu etki, insülin duyarlılığının ve glikoz metabolizmasının iyileştirilmesine ve azalan oksidatif strese bağlanmıştır (Rasouli vd., 2018). Genel popülasyonda, kahve tüketimi, metabolik sendrom ve tip 2 diyabetin azaltılmış riskini içeren faydalı sağlık etkileri ile ilişkilendirilmiştir. Subklinik inflamasyon diyabetik nefropatinin ilerlemesi ile ilişkili olduğundan, kahve alımı ile tahmini glomerüler filtrasyon oranı eGFR (Glomerüler Filtrasyon Hızı) arasındaki ilişki olduğu düşünülmektedir. Bu konuda yapılan araştırmada metabolik sendrom açısından kahve çeşidinden çok bireysel özelliklerin (yaş, cinsiyet gibi) daha etkili olduğu eGFR seviyelerinde farklı kahve çeşidi tüketenler arasında fark gözlenmediği bildirilmiştir (Stutz vd., 2018, s. 470-6).

Bilişsel Bozukluk

Eski meta-analiz çalışmaları, kahve içmenin bilişsel bozukluklar (yani kognitif bozukluk, bilişsel gerileme, AD ve demans) riski üzerindeki etkisini incelememiştir. Ayrıca, farklı seviyelerde kahve tüketiminin bilişsel performans üzerinde farklı etkiler yaratıp yaratmadığı açık ve net değildir. Yapılan bir kohort çalışma sonuçlarına göre bilişsel bozuklukların ortaya çıkmasıyla kahve içme arasında tersine bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Kognitif bozukluklarda en düşük risk günlük 1-2 bardak kahve tüketimi yapan bireylerde olduğu belirtilmiştir (Wu vd., 2017, s. 730-6).

Alzheimer hastalığının bir fare modelini kullanan bir çalışma, kafein uygulamasının plazma ve beyinde b-amiloid seviyelerini azalttığını bildirmektedir (Cao vd., 2009, s. 681-97).

5. SONUÇLAR

Geleneksel içeceklerimizden birisi olan Türk kahvesinin tüketimi oldukça yaygın bir konumdadır. Ülkemizin çeşitli yörelerine içine farklı gıdalarda eklenerek, farklı pişirme yöntemleri uygulanarak yöresel gıdalar içinde de yer almaktadır. Tüketilen Türk kahvesinin türü, pişirme yöntemi ve tüketim miktarına bağlı olarak etkilerinin değişebileceğine bağlı olarak sağlık üstüne olumlu ya olumsuz etkileri çalışmalarda hala tartışma konusudur. Özellikle de bazı hastalıklar (kanser, diyabet gibi) üzerine olumlu etkileri bulunurken, bazı hastalıkları (osteoporoz gibi) günlük tüketim miktarına bağlı olarak olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

TÜRK KAHVESİNİN SAĞLIK BOYUTU ve ETKİLERİ

Tat ve kültürel özellikleri ile ilgili araştırmalar yaygın olarak bulunmasına rağmen özellikle ülkemizde tüketim sıklığı ve sağlık üzerindeki etkileri konusunda daha fazla araştırmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

Akan H. (2011). Kahve ve sağlık. Mikado Sağlık Yayınları. S:21.

Alves RC, Casal S and Oliveira MBPP. Tocopherols in coffee brews: Influence of coffee species, roast degree and brewing procedure. *Journal of Food Composition and Analysis* 2010;23(8):802-808.

Awaad AS, Soliman GA, Al-Outhman MR, Al-Shdoukhi IF, Al-Nafisah RS, Al-Shamery J, Al-Samkhan R, Baqer M and Al-Jaber NA. The effect of four coffee types on normotensive rats and normal/hypertensive human volunteers. *Phytotherapy Research* 2011;25(6):803-808.

Bambha K, Wilson LA, Unalp A, et al. (2014). Coffee consumption in NAFLD patients with lower insulin resistance is associated with lower risk of severe fibrosis. *Liver Int* 34:1250–8.

Bohn SK, Blomhoff R, Paur I. (2014). Coffee and cancer risk, epidemiological evidence, and molecular mechanisms. *Molecular Nutrition & Food Research* 58(5): 915-930.

Bulduk S, Süren T. (2015). Türk mutfak kültüründe kahve. Atatürk Kültür, Dil ve Tarih Yüksek Kurumu Yayını. <http://www.ayk.gov.tr/wp-content/uploads/2015/01/BULDUK-S%C4%B1d%C4%B1ka-S%C3%9CREN-Tufan-T%C3%9CRK-MUTFAK-K%C3%9CLT%C3%9CR%C3%9CNDE-KAHVE.pdf> (Erişin: 04.05.2018).

Butt MS, Sultan MT. Coffee and its consumption: benefits and risks. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2011;51:363–73.

Cao C, Cirrito JR, Lin X, Wang L, Verges DK, Dickson A, et al. 2009. Caffeine suppresses amyloid-b levels in plasma and brain of Alzheimer's disease transgenic mice. *J Alzheimers Dis* 17:681–97.

Ding WX. (2014). Drinking coffee burns hepatic fat by inducing lipophagy coupled with mitochondrial b-oxidation. *Hepatology*, 59:1235–8.

TÜRK KAHVESİNİN SAĞLIK BOYUTU ve ETKİLERİ

Dong J, Zou J, Yu XF. Coffee drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol* 2011;17:1204–10.

Esquivel P, Jiménez VM. (2012). Functional properties of coffee and coffee by-products. *Food Research International*; 46(2): 488-95.

Grosso G, Stepaniak U, Polak M, Micek A, Topor-Madry R, Stefler D, Szafraniec K, Pajak A. (2016). Coffee consumption and risk of hypertension in the Polish arm of the HAPIEE cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 70(1): 109-15.

Hallström H. (2013). Coffee Consumption in Relation to Osteoporosis and Fractures. *Acta Universitatis Upsaliensis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine* 874. 100 pp. Uppsala. ISBN 978-91-554-8615-0.

Kapetanovic A, Avdic D. (2014). Influence of coffee consumption on bone mineral density in postmenopausal women with estrogen deficiency in menstrual history. *Journal of Health Sciences* 4(2):105-109.

Kawada T. (2018). Coffee consumption and risk of hypertension. *Clinical Nutrition*, 37: 1440.

Küçükkömürler, S., & Özgen, L. (2009). Coffee and Turkish coffee culture. *Pakistan Journal of Nutrition*, 8(10), 1693–1700.

Mattioli AV, Farinetti A. (2018). Dietary sugar added to coffee and tea in pre-menopausal women. *Clinical Nutrition* 37: 1439.

Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD, et al. (2012). Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology* 55:429–36.

Murase T, Misawa K, Minegishi Y, Aoki M, Ominami H, Suzuki Y, et al. (2011). Coffee polyphenols suppress diet-induced body fat accumulation by downregulating SREBP-1 c and related molecules in C57 BL/6 J mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 300: 122–33.

Navarro AM, Martinez-Gonzalez M, Gea A, Ramallal R. 2017. Coffee consumption and risk of hypertension in the SUN Project. *Clinical Nutrition* XXX: 1-9.

Özdestan Ö. (2014). Evaluation of bioactive amine and mineral levels in Turkish coffee. *Food Research International*, 61: 167-175.

TÜRK KAHVESİNİN SAĞLIK BOYUTU ve ETKİLERİ



Özgür N. (2012). Türk Kahvesi standartları ve pişirme ekipmanları teknik analizi . türk Kahvesi Kültürü ve Araştırmaları Derneği Yayını. <http://en.turkkahvesiderneği.org/images/pdf/Standartlarımız.pdf> (Erişim: 01.06.2018).

Patel YR, Gadiraju TV, Ellison RC, Hunt SC, Carr JJ, Heiss G, Arnett DK, Pankow JS, Gaziano JM, Djouss L. (2017). Coffee consumption and calcified atherosclerotic plaques in the coronary arteries: The NHLBI Family Heart Study. *Clinical Nutrition ESPEN* 17:18-21.

Rasouli B, Ahlqvist E, Alfredsson L, Anderson T, Carlsson PO, Groop L, & Carlsson S. (2018). Coffee consumption, genetic susceptibility and risk of latent autoimmune diabetes in adults: A population-based case-control study. *Diabetes&Metabolism xxx*. Article in Press. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.05.002>

Reis CEG, Dorea JG, Costa THM. (2018). Effects of coffee consumption on glucose metabolism: A systematic review of clinical trials. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, xxx: 1-8.

Schmit SL, Rennert HS, Rennert G, Gruber SB. (2016). Coffee consumption and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 25: 634–9.

Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, AdawiM. (2017). Coffee and autoimmunity: More than a mere hot beverage. *Autoimmunity Reviews*, 16: 712-721.

Simon TG, Trejo MEP, Zeb I, Frazier-Wood AC, McClelland RL, Chung RT, Budoff MJ. (2017). Coffee consumption is not associated with prevalent subclinical cardiovascular disease (CVD) or the risk of CVD events, in nonalcoholic fatty liver disease: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Metabolism Clinical and Experimental* 75: 1-5.

Sözlü S, Yılmaz B, Acar-Tek N. (2017). Kahve tüketimi ve bazı hastalıklarla ilişkisi. *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*; 8(2): 33-39.

Stutz B, Ahola AJ, Harjutsalo V, Forsblom C, Groop PH. On behalf of the FinnDiane Study Group (2018). Association between habitual coffee consumption and metabolic syndrome in type 1 diabetes. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 28: 470-476.

Takahashi K, Yanai S, Shimokado K. (2017). Coffee consumption in aged mice increases energy production and decreases hepatic mTOR levels. *Nutrition* 38: 1-8.

TÜRK KAHVESİNİN SAĞLIK BOYUTU ve ETKİLERİ



Tzoulaki I. (2018). Moderate coffee intake and cardiovascular health; no grounds for concern. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, xx: 1-2.

Ulusoy K. Coffee and coffeehouse culture in Turkish society (a verbal culture and social environmental education study [Türk Toplum Hayatında Yaşatılan Kahve ve Kahvehane Kültürü (Bir Sözlü Kültür ve Sosyal Çevre Eğitimi Çalışması)]. *Millî Folklor*; 2011. 2011; 89: 159-169.

Yang P, Zhang XZ, Zhang K, Tang Z. (2015). Associations between frequency of coffee consumption and osteoporosis in Chinese postmenopausal women. *Int J Clin Exp Med* 8(9):15958-15966.

Yılmaz B, Acar-Tek N, Sözlü S. (2017). Turkish cultural heritage: a cup of coffee. *Journal of Ethnic Foods*, 4: 213-220.

Yu X, Bao Z, Zou J, Dong J. (2011). Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer* 11(96): 1-11.

Wierzejska R. (2015). Coffee consumption vs. cancer risk - a review of scientific data. *Rocz Panstw Zakl Hig* 66(4): 293-298.

Wu L, Sun D, He Y. (2017). Coffee intake and the incident risk of cognitive disorders: A doseeresponse meta-analysis of nine prospective cohort studies. *Clinical Nutrition* 36: 730-736.