

EDITORS
MUHAMMET KERİM AYAR

Academic Researches in
Health Sciences



Academic Researches in Health Sciences

Editors

Doç. Dr. Muhammet Kerim AYAR

*Bu kitap, Gelenbevi Bilimsel Araştırmalar Dergisi
Editörlüğünde Hazırlanmıştır.*



Research in Social Sciences

Editör: Doç. Dr. Muhammet Kerim AYAR

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Kapak ve Sayfa Tasarım: Duvar Design

Duvar Yayınları: Ağustos, 2022

Yayıncı Sertifika No: 16122

ISBN: 978-625-8109-68-9

© Duvar Yayınları

853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir

Tel.: (0) 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com

duvarkitabevi@gmail.com

Baskı ve Cilt: Sonçağ Yayıncılık Matbaacılık Reklam San Ve Tic. Ltd.

İstanbul Cad. İstanbullu Çarşısı No:48/48-49

İskitler 06070 Ankara

Tel: 03123413667

Sertifika No:47865

İçindekiler

<i>Beyin Beyaz Cevherinin Şizofreni Ve Bipolar Hastalıklarda Farklılıkları</i>	<i>5</i>
Ayla ARSLAN	5
<i>Trifolium Bitki Cinsi Üzerinde Fitokimyasal Ve Farmakolojik Güncel Araştırmalar.....</i>	<i>16</i>
Leyla GÜVEN, Afife Büşra UĞUR KAPLAN,	16
Fatma YEŞİLYURT, Fatma DEMİRKAYA MİLOĞLU,	16
Meltem ÇETİN, Hasan CAN, Yusuf KAYA.....	16
<i>Bazı Bitki Ekstrelerinin Antidiyabetik Ve Hipolipidemik Etkileri Üzerine Bir Çalışma.....</i>	<i>45</i>
Elif Ebru ALKAN.....	45
<i>Milk Yield and Udder Characteristics of Morkaraman EWES.....</i>	<i>55</i>
Buket BOĞA KURU, Mushap KURU	55
<i>Parafonksiyon Sonucunda Ortaya Çıkan Temporomandibular Eklem ile İlişkili Çiğneme Kası Rahatsızlıkları ve Tedavileri</i>	<i>64</i>
Zehra KARTAL, İbrahim Burak YÜKSEL,	64
Mehmet Gökberk Kaan DEMİREL.....	64
<i>Çene Kemiklerinde Görülen İlaç İlişkili Osteonekrozlar</i>	<i>94</i>
Özgün YILDIRIM	94

ÖNSÖZ

Bu kitap, Türkiye’de Sağlık Bilimleri alanında çeşitli konularda yazılmış olan çalışmalar derlenerek oluşturulmuştur. Çalışmada Sağlık Bilimleri alanında çalışmalar yapan Öğretim elemanlarının seçtiği konu başlıklarına yer verilmiştir. Kitap içerisinde çalışmanın yapısına göre nicel ve nitel araştırma yöntemi kullanılmıştır. Bu çalışmalar Sağlık Bilimleri alanında çeşitli konularla ilgili bilgiler vermektedir. Çalışmalar sonucunda elde edilen bulgular ile Sağlık Bilimleri alanında çeşitli konularda yapılan çalışmaların kapsamlı olarak değerlendirilmesi bakımından ilgili alan yazımına katkı sağlayacağı ve bu yöndeki mevcut boşluğu doldurması amaçlanmaktadır. Kitabın oluşmasına bölüm göndererek katkı sunan Akademisyenlere ve kitabın yayın hayatına başlaması, okuyucular, araştırmacılar ile buluşmasına olanak sağlayan Duvar Yayınlarına teşekkürü bir borç biliyoruz.

Editör

Doç. Dr. Muhammet Kerim AYAR

BEYİN BEYAZ CEVHERİNİN ŞİZOFRENİ VE BİPOLAR HASTALIKLARDA FARKLILIKLARI

Ayla ARSLAN¹

KISA NÖROBİLİM TARİHÇESİ

1906'da Camillo Golgi ve Santiago Roman J.Cajal insan beyninin çeşitli bölgelerini tanımlayarak Nobel ödülüne layık görüldüler. Bundan 3 yıl sonra K.Broadmann serebral kortekste 52 sitolojik mimari alan içeren 11 bölgeyi tanımladı (1). 1930'lu yıllarda W.Penfield serebral hemisferin primer motor korteksine iskelet kaslarının doğru mekansal yayılımını tanımladı (2). Bekhterev, beyin yollarının araştırılmasında önemli rol oynamıştır. W.M.Bekhterev beynin ve omurilik yollarının temel ilkelerini 2 cilt kitap halinde yazmıştır (3). Joseph Klinger 1935 yılında önceden belirlenmiş şekilde %10 'luk formalin solüsyonunda sabitlenmiş beynin 3 hafta boyunca dondurulmasını içeren bir fiber diseksiyon tekniği kullanmıştır. 1950'lerde M.Gazi Yaşargil beyin cerrahisi operasyonları sırasında beyaz cevher lif anatomisi ve lif diseksiyon tekniğini kullanan ilk kişidir (2).

SİNİR SİSTEMİ

Sinir sistemi anatomik olarak periferik ve merkezi sinir sistemi olarak iki bölüme ayrılır. Ayrıca fonksiyonel olarak da, otonom ve somatik sinir sistemi olarak iki bölüme ayrılır. Encephalon (Tüm beyin) ve medulla spinalis (omurilik) merkezi sinir sistemi oluşturur. Encephalon (Tüm beyin) kafatası içerisinde bulunan tüm oluşumları içerir. Beyin dışta gri cevher (substantia grisea), içte beyaz cevher (substantia alba) denilen yapıdan oluşur. Substantia albada myelinli sinir lifleri bulunur (4).

BEYİN HEMISFERİNİN BEYAZ CEVHERİ (SUBSTANTIA ALBA ENCEPHALI)

Corteks cerebrinin altında kalan beyin bölümüne beyaz cevher (substantia alba) denir. Yapılan kesitlerde yarı ovalimsi şekli olmasından dolayı bu yapı centrum semiovale olarak da adlandırılmaktadır. Yalnız yer yer bazal ganglionlar denilen gri cevher kitleleri bu beyaz cevher içerisinde bulunur. Beyin korteksindeki sinir lifleri üç kısımda incelenir.

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı,
Email:aaylaarslan@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-5859-7784

1.Assosiasyon lifleri: Aynı beyin yarım küresi içindeki farklı bölgelerdeki lifleri birbirine bağlar.

2.Komissural lifler: Beyin yarım kürelerini birbirine bağlayan liflerdir.

3.Projeksiyon lifleri: Cortex cerebri ile daha alt merkezleri ve daha alt merkezler ile cortex cerebri'yi birbirine bağlayan liflerden oluşur (4).

Assosiasyon Lifleri

Aynı hemisferde bulunan bazı kortikal bölgeleri birbirine bağlayan ve sagittal yönde seyreden liflerdir. Uzak gyrusları veya iki komşu gyrus'u bağlarlar. Uzak gyrusları birbirine bağlayan liflere *fibrae associationis longae*, komşu gyrus'ları bağlayanlara da *fibrae associationis breves*, denir.

Fasciculus longitudinalis superior:

Assosiasyon lifleri içerisindeki en uzun liflerdir. Capsula interna'nın dış kısmında yer alır. Frontal lob kısımlarını parietal, temporal ve oksipital loblara bağlar. Emosyon, dil ve hafıza ile ilgili ana süreçlerde gerekli olan nöronlar arasındaki bağlantıyı sağlarlar.

Fasciculus uncinatus:

Fonksiyonu net olarak bilinmemekle birlikte hafıza ve emosyon gibi durumlarda görevli, limbik sisteme dahil olan bir yapı olduğu düşünülmektedir. Frontal lobun orbital gyruslarını temporal lobun ön parçasına bağlar.

Cingulum:

Gyrus cinguli içinde yer alır. Bazal ön beyin alanları ve septal alanı komşu temporal lob kısımlarına ve gyrus parahippocampalise bağlar. Parietal, frontal ve temporal loblar arasındaki bağlantıda görevlidir.

Fasciculus longitudinalis inferior:

Bu fascicul temporal lob ile occipital lobu birbirine bağlar.

Fasciculus occipitofrontalis:

Occipital ve frontal lobları birbirine bağlar. Fasciculus occipitofrontalis superior ve inferior olarak iki kısımda incelenir (4).

Kommissural Lifler

Transvers seyreden liflerdir. Beynin sağ ve sol hemisferin korteks bölgesini diğer hemisfere bağlar.

Corpus callosum:

En büyük kommissural lifdir. İki beyin yarım küresindeki eşit bölgeleri birbirine bağlar. Önden arkaya doğru rostrum, genu, truncus ve splenium olarak dört kısımda incelenir.

Commissura anterior:

Fonksiyon bakımından limbik sistem ve koku yolları ile ilgilidir. Her iki beyin yarım küresindeki substantia perforata anteriorları, corpus amygdaloideumları, bulbus olfactoriusları birbirine bağlar.

Commissura posterior:

Diencephalon ile mesencephalon arasında bulunur. Çok çeşitli yerlerle ilgili lifleri vardır ancak bunların net bağlantıları bilinmemektedir.

Commissura hippocampi:

İki tarafın hipocampus formasyonunu birbirine bağlarlar.

Commissura habenulorum:

İki tarafın nucleus habenularislerini birbirine bağlar.

Projeksiyon Lifleri

Bu lifler vertikal yönde seyrederek. Yapısında efferent ve afferent lifler bulunur.

Capsula interna:

Beyin korteksinin afferent ve efferent lifleri nucleus caudatus, thalamus ve nucleus lentiformis arasından geçerken capsula internayı meydana getirirler. Corpus striatum yakınında corona radiata adı verilen yelpaze şeklindeki yapıyı oluşturur. Capsula interna crus anterior ve crus posterior olarak iki kısımda incelenir.

DİFÜZYON TENSOR GÖRÜNTÜLEME

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'nin görüntü oluşturma metodlarını ve temel prensiplerini 1973'de Lauber tanımlamıştır. 1985'de difüzyon MR'ı ve MR görüntü yöntemi birleştirilerek Bushel ve Taylor tarafından difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DTG) metodu oluşturulmuştur. Uygun manyetik alan gradyanlarını kullanarak, su moleküllerinin hücrelere hareketini tespit etmek için difüzyon ağırlıklı diziler kullanılabilir. Su moleküllerinin bu serbest hareketi, nöronlarda rastgele ve termal

olarak yönlendirilir. Aksonlarda, aksonal membranlar ve miyelin kılıflar, su moleküllerinin rastgele hareketine bariyer görevi görür ve bu hareket, maksimum yayılma yönü beyaz cevher yolu yönü ile aynı hızda olacak şekilde, yönsel olarak bağımlı veya anizotropik hale gelir. DTG, bu anizotropi derecesi ve fiber yönü, voksel tarafından voksel ile haritalanabilir, bu da beyaz cevher yolu mimarisinin in vivo değerlendirmesine izin verir. Beyaz cevher yolakları ile ilgili MRG yeterli bilgi vermemesine rağmen DTG ile bu yolakların mikroyapısına dair bilgiler bulunabilir (5). Beyinde anizotropik difüzyon yoğun aksonal dizilim sonucu meydana gelir. Difüzyon ölçümleri bu anizotropiden yararlanılarak yapılabilir. Ortalama difüzivite (MD), aksiyal difüzivite (AD), radyal difüzivite (RD) ve fraksiyonel anizotropi (FA) sık kullanılan difüzyon değerleridir. Bu değerler beyaz cevher yolaklarının görüntülenmesinde esas rol oynamaktadır (6). MD beyaz ve gri cevherde benzer parametreler gösterir. Nekroz ve ödemle alakalı sonuçlar verebilir. AD esas difüzyon yönüne paralel difüzyon oranını belirtir. RD akson çap ve yoğunluğundaki değerlerden etkilenebilir. RD'deki artışlar bu yolakların demiyelinizasyonunu belirtir (7). FA mikroyapısal değişikliklere son derece hassastır. Bu değerin düşük olması iskemi, inflamasyonu gösterebilir (7).

ŞİZOFRENI

Şizofreni, insanların gerçek algısında meydana gelen zihinsel bir bozukluktur. Genellikle hezeyan veya hallüsinasyonlarla seyreden davranışta yer alan fonksiyonel, kognitif ve emosyonel bozulmaların yer aldığı kronik bir hastalıktır. Davranış duygu ve düşünce gibi beynin temel fonksiyonlarını oluşturan yapılarda oluşan bu bozukluk, kişinin yaşamını ve sosyal ilişkilerini etkilemektedir. Tüm dünyada şizofreninin görülme sıklığı %1 oranında olduğu düşünülmektedir (8).

Etiyoloji

Şizofreninin kesin olarak nedeni bilinmiyor. Fakat beyin kimyası, genetik ve çevre gibi etkenlerde bozukluğun bu hastalığın oluşmasında katkısı olduğu düşünülmektedir. Nörogörüntüleme ile ilgili yapılan çalışmalarda, bu hastaların merkezi sinir sisteminde ve beyin yapısında çeşitli farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Bazı faktörlerin şizofreni tetikleme riskini ya da gelişmesini artırdığı ifade edilmiştir. Bunlar ailesinde şizofreni hastalığına sahip birinin olması, beslenmede bozulmalar veya beyin gelişiminde olumsuz etkiye neden olan toksin veya virüslere maruz kalma gibi bazı doğum ve hamilelik ile ilgili

komplikasyonlar, zihin değiştiren (psikotropik ya da psikoaktif) ilaçlar kullanmak sayılabilir (9).

Klinik belirti ve bulgular

Hastalarda hastalık bulguları olmadan önce genellikle şizotipal ve şizoid kişilik görülebilir. Bazılarında mistik konulara aşırı merak vardır, uç şeylerle ilgilenebilirler. Bazıları da yakın çevresi ve arkadaş ortamından uzaklaşarak vaktinin büyük kısmını yalnız geçirir. İletişimde bozulmalar olabilir ve sorulara verilen yanıtlar tamamen ilgisiz olabilir. Konuşmada bazen şiirsel ya da anlamsız anlaşılmayan kelimeleri içeren kelime salatası görülebilir. Halusinasyonlar var olmayan sesleri duymayı ve görmeyi içerir. En sık görülen işitsel halusinasyonlardır. şizofreni hastalarının çoğunda sanrılar görülür. Sanrılar gerçekle ilişkisi bulunmayan yanlış inançlardan oluşur. Örneğin, hastanın zarar gördüğünü düşünmesi, çoğu hareketlerin ona yönelik olması, üstün yetenek ya da şöhretinin olduğuna inanması bu sanrılar arasında sayılabilir. Davranış olarak belirli bir hedefe odaklanmazlar, bu yüzden işlevleri yerine getirmek zordur. Hasta sessiz, uyaranlara yanıt vermez ve hareketsizdir ancak şuuru yerindedir. şizofrenide genellikle libido artma ya da azalması düzensiz beslenme, metabolizma bozuklukları, aşırı zayıflama, uyku bozuklukları görülür (9).

Tedavi

şizofreni tedavisi belirtiler azalsa bile ömür boyu sürebilir. Bazen hastalarda şizofreni durumuna göre hastaneye yatış olabilir. İlaç tedavisi olarak antipsikotikler, lityum, antikonvulzanlar, benzodiazepin grubu ilaçlar kullanılmaktadır. Ayrıca ElektroKonvülsif Terapi (EKT) ve psikoterapi de tedaviler arasında yer almaktadır (9).

BİPOLAR BOZUKLUK (İkilu bozukluk, Manik Depresif Hastalık)

Bipolar bozukluk duygusal açıdan yükselmeler (mani) ve düşmelerle (depresyon) seyreden ani ruh hali değişimlerini meydana getiren zihinsel bir rahatsızlıktır. Hasta depresyona girdiğinde, kendini umutsuz ya da özgün hissedebilir. evresine olan ilgisini kaybedebilir. Hasta hipomani (maniden daha az aşırı) ya da maniye girdiğinde yüksek enerji, forik ya da normalden fazla sinirli hissedebilir. Ruh halinde meydana gelen bu değişimler kişinin düşünme ve davranışlarını, uyku düzenini, hareketlerini etkileyebilir. Bipolar bozukluk dünya genelinde ortalama %2-5 oranında görülmektedir (10).

Etiyoloji

Bipolar bozukluğun kesin nedeni bilinmemektedir. Bipolar bozukluğa sahip kişilerin beyinlerinde bir takım fiziksel değişiklikler bulunmuştur. Bipolar bozukluk birinci derece akrabasında bu hastalık olan kişilerde daha fazla görülmektedir. Diğer bir neden beyindeki nörotransmitter maddelerde bozulmadır. Bipolar bozukluk gelişme riskini artırabilecek bazı etkenler vardır. Bunlar bipolar bozukluğu sahip birinci derece bir akrabasının olması, sevdiği birinin kaybı ya da ölümü, travma sonrası stres bozukluğu olması, alkol ya da uyuşturucu madde kullanımı sayılabilir (10).

Klinik Belirti ve Bulgular

Uçuk düşünceler, aşırı iyimser veya oldukça gerginlik hali, aktivitede artış, abartılı özgüven duygusu, uyku gereksiniminde azalma, gereğinden fazla konuşma hali, değersizlik hali, artan suçluluk duygusu, sürekli dikkat dağınıklığı ve dikkatini toplayabilmede eksiklikler, gereksiz alışveriş yapma ve çok para harcama görülebilir. Ayrıca kendine zarar verme eğilimi görülebilir (10).

Tedavi

Bipolar bozukluk yaşam boyu devam eden durumdur. Bipolar bozukluk tedavisinde ilaçlar önemli yer alır. Atakları kontrol altında tutmak için karbamazepin, lityum, lamotrijin, valproik asit gibi duygudurum dengeleyici ilaçlar kullanılır. Diğer ilaçlarla tedaviye rağmen depresyon veya mani semptomları devam ederse ketiapin, olanzapin, aripiprazol, risperidon, gibi antipsikotikler kullanılır. Ayrıca antipsikotik ve anksiyolitik ilaçlarda kullanılmaktadır. Psikoterapi ve EKT tedavisi de kullanılmaktadır(10).

Yapılan çalışmalarda bipolar bozukluğu olan hastalarda şizofreni hastalarına kıyasla fasciculus longitudinalis inferior, fasciculus fronto-occipitalis dahil olmak üzere cingulum, capsula interna, tapetum, corpus callosumda FA değeri daha düşük bulunmuştur. Hem Bipolar bozukluğu olan hastalar hem şizofreni hastalarında corona radiata, capsula interna, fasciculus longitudinalis inferior, cingulum, fasciculus fronto-occipitalisde sağlıklı bireylere göre daha düşük MD görülmüştür (11). Bipolar bozuklukla ilgili postmortem çalışmalarda prefrontal kortekste glial hücrelerin azaldığını ortaya koymuştur. Ayrıca sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında beyaz cevherde hiperintensitelerinde artış olduğunu gösteren T2 ağırlıklı MRG bulguları vardır. Ayrıca T1 ağırlıklı görüntülerde

ve voksel bazlı morfometri yaklaşımları kullanılarak beyaz cevher hacminin azalmalarını ortaya koymuştur. Bipolar ve şizofren hastalarda kontrollere göre fasciculus uncinatus, capsula internanın crus anteriusunda beyaz cevherde azalma görülmüştür. Buradaki FA'daki düşüşler subkortikal çekirdekler ve prefrontal korteks arasındaki anormal yapısal bağlantıyı gösterir. Stratum ve thalamusun aktivitesi preforontal korteks tarafından modüle edilir ve bu işlemin ödülün değerlendirilmesi, duygusal işleme ve ruh durumu için anahtar olduğu anlaşılr. Bu nedenle anormal fronto-thalamo strial bağlanabilirlik hem şizofreni hem de bipolar bozukluğuyla ilgili kognitif fonksiyonun bu alanlardaki sürekli işlevselliğine katkıda bulunabilir. Ayrıca fasciculus uncinatustaki bu azalma şizofreni çalışmalarını destekler ve bipolar hastalar için yeni bir bulgudur (12). Her iki hastalıkta da cingulum, genu corporis callosi, fasciculus uncinatus, fasciculus fronto-occipitalis bölgelerinde FA'da azalma olmuştur. Cingulumda FA'daki düşüşler bu alanlarda hafıza, dikkat, planlama gibi alanları oluşturur. Bu alanda iradenin gözlemlediği bozulmanın temelini oluşturur (13). Yapılan çalışmada erken evre bipolar bozukluğu olan hastalar incelenmiştir. İlk çalışmada sağ orbitofrontal, bilateral temporal ve sol oksipital beyaz cevherdeki FA daha düşük bulmuşlardır (14). Diğer çalışmada gyrus frontalis superiorda beyaz cevherin FA değerini kontrollerden daha düşük bulmuşlardır (15). Çalışmalarda bipolar hastaların, sağlıklı kontrollere kıyasla sol cingulum, genu corporis callosi ve fasciculus longitudinalis superiorda azalmış FA bildirmiştir (16). Yapısal çalışmalar, bipolar bozukluk hastalarında prefrontal kortekste hacmin azaldığını bulmuştur (17,18). Genu corporis callosi kısmında FA azalması duygusal düzenlemede merkezi bir rol oynayan paralimbik sistemin bağlantısının bozulmasını gösterebilir. Bu da uygunsuz öfori, aşırı psikomotor davranış, paranoya, hiperseksüalite gibi manik tip davranışlara yol açabilir. Bu belirtiler de bipolar hastalarının klinik özellikleriyle uyumludur (19). Hem şizofren hem de bipolar hastalarda beyaz cevher değişiklikleri gösteren ortak alanlar açısından truncus corporis callosi ve splenium corporis callosi, forniks, capsula interna ve capsula externa'da azalmış FA değeri bulunmuştur. Hem şizofren hem de bipolar bozuklukta capsula interna crus posteriusda AD'de artış gözlemlendi. Truncus corporis callosi, capsula interna, corona radiata ve capsula externa'da RD'de artış görüldü. Ayrıca hem şizofren hem bipolar hastalarda bilateral fasciculus longitudinalis superior, corona radiata ve capsula externa bölgelerinde MD'de artış gözlemlendi (20). Her iki hastalıkta duygusal ve bilişsel süreçlerle

bağlantılı alanlar olan fronto-temporal ve fronto-subcortikal bölgeler arasındaki beyaz cevher mikro yapısının bütünlüğünün bozulduğu bulunmuştur (21). Her iki hastalarda da beyaz cevher yollarında FA'de yaygın bir azalma, RD, AD ve MD'de artış gözlenmiştir (22). Çalışmalarda şizofren ve bipolar hastalarda frontal alanlar arasındaki yapısal bir bağlantısızlığın yaygın bir nörobiyolojik anormallikten kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Buna karşın fronto-temporal veya fronto-limbik alanlar arasındaki bozulmanın bu iki hastalığa özgü olabileceği öne sürülmüştür (23).

Sonuç olarak hem şizofren hem bipolar hastalarda beyaz cevher mikroyapısal bütünlüğünde yaygın bir bozulma olduğu görülmektedir. Beyin ağları arasındaki geniş yapısal kopukluk, psikotik bozuklukların ortak bir sinirsel desteği olabilir. Yaşam boyu beyaz cevher bütünlüğü ve ruh sağlığı için miyelinasyon ve inflamasyonun rollerini betimlemek önemlidir.

REFERANSLAR

1. Duffau H. Surgical neurooncology is a brain networks surgery: a "connectomic" perspective. 2014;82(3-4):405-7.
2. Potapov AA, Goryainov SA, Zhukov VY, Pitskhelauri DI, Kobayakov GL, Pronin IN, Zakharova NE, Tanoyan AA, Ogurtsova AA, Buklina SB, Melikyan ZA. The long association pathways of the white matter: Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko 2014;78(5):66-77
3. Chan- Seng E, Mortiz-Gasser S, Duffau H. Awake mapping for low-grade gliomas involving the left sagittal stratum: anatomofunctional and surgical considerations. J Neurosurg. 2014;120(5):1069-77.
4. Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi (12. Baskı), ODTÜ Yayıncılık, Ankara, 2014: 26-178
5. Orhan K. (1995).Manyetik Rezonans Görüntüleme: Temel Bilgiler. Retrieved 20.05.2017, from <http://www.konez.com/>.
6. Akan M. Akut İskemik Olayda Difüzyon Tensör Görüntüleme ve Fiber Traktografi Uygulaması. Radyoloji Kliniği T.C. Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. Radyoloji Uzmanlık Tezi. 2008.
7. Alexander AL, Hurley SA, Samsonov AA, Adluru N, Hosseinbor AP, Mossahebi P, Tromp DPM, Zakszewski E, Field AS. Characterization of cerebral white matter properties using quantitative magnetic resonance imaging stains. Brain connectivity. 2011;1(6): 423-446.
8. Carlson A. Neurocircuitres and Neurotransmitter interactions in schizophrenia. Int.Clin. Psychopharmacol. 1995;10(3)-21-8
9. Howells JG, The Concept of Schizophrenia: Historical Perspectives. American Journal of Psychiatry. 2006;159(2):339-340
10. Orhan A, Abalı O. Çocukluktan ergenliğe iki uçlu bozukluk: tanı zorlukları ve ek hastalıklar üzerine bir gözden geçirme. Journal of Mood Disorders. 2011;1(3):126-135.

11. Lu LH, Zhou XJ, Keedy SK, Reilly JL, Sweeney JA. White matter microstructure in untreated first episode bipolar disorder with psychosis; comparison with schizophrenia. *Bipolar disorder* 2011;13(7-8):604-13.
12. Sussmann JE, Lymer GK, McKirdy J, Moorhead TW, Muñoz Maniega S, Job D, Hall J, Bastin ME, Johnstone EC, Lawrie SM, McIntosh AM. White matter abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia detected using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Bipolar Disord*. 2009;11(1):11-8.
13. Dong D, Wang Y, Chang X, Jiang Y, Klugah-Brown B, Luo C, Yao D. Shared abnormality of white matter integrity in schizophrenia and bipolar disorder: A comparative voxel-based meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 2017;185:41-50.
14. Kafantaris V, Kingsley P, Ardekani B, Saito E, Lenez T, Lim K, Szeszko P. Lower orbital frontal white matter integrity in adolescents with bipolar 1 disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(1):79-86.
15. Adler CM, Adams J, Delbello MP, Holland SK, Schmithorst V, Levine A, Jarvis K, Strakowski SM. Evidence of white matter pathology in bipolar disorder adolescents experiencing their first episode of mania: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):322-4.
16. Wise T, Radua J, Nartje G, Cleare AJ, Young AH, Arnone D. Voxel-based meta-analytical evidence of structural disconnectivity in major depression and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2016;15:79(4):293-302.
17. Haldane M, Frangou S. New insights help define the pathophysiology of bipolar affective disorder: neuroimaging and neuropathology findings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28(6):943-60.
18. Wang F, Kalmar JH, He Y, Jackowski M, Chepenik LG, Edmiston EK, Tie K, Gong G, Shah MP, Jones M, Uderman J, Constable RT, Blumberg HP. Functional and structural connectivity between the perigenual anterior cingulate and amygdala in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2009;1:66(5):516-521.

19. Blond BN, Fredericks CA, Blumberg HP. Functional neuroanatomy of bipolar disorder: structure, function, and connectivity in an amygdala-anterior paralimbic neural system. *Bipolar Disord.* 2012;14(4):340-55.
20. Lee D-K, Lee H, Park K, Joh E, Kim C-E, Ryu S. Common gray and white matter abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *PLoS One.* 2020;7:15(5):e0232826.
21. Anticevic A, Repovs G, Barch DM. Emotion effects on attention, amygdala activation, and functional connectivity in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012;38(5):967-80
22. Squarcina L, Bellani M, Rossetti MG, Perlini C, Delvecchio G, Dusi N, Barillari M, Ruggeri M, Altamura CA, Bertoldo A, Brambilla P. Similar white matter changes in schizophrenia and bipolar disorder: A tract-based spatial statistics study. *PLoS One.* 2017; 12: e0178089.
23. O'Donoghue S, Holleran L, Cannon DM, McDonald C. Anatomical dysconnectivity in bipolar disorder compared with schizophrenia: A selective review of structural network analyses using diffusion MRI. *J Affect Disord.* 2017;209:217-228.

***Trifolium* Bitki Cinsi Üzerinde Fitokimyasal ve Farmakolojik Güncel Araştırmalar**

**Leyla GÜVEN¹, Afife Büşra UĞUR KAPLAN²,
Fatma YEŞİLYURT³, Fatma DEMİRKAYA MİLOĞLU⁴,
Meltem ÇETİN⁵, Hasan CAN⁶, Yusuf KAYA⁷**

GİRİŞ

Şifalı bitkiler, insanlık tarihinin başlangıcından itibaren çeşitli biyolojik aktivitelerinden dolayı kullanılmaktadır. Dünya sağlık örgütü verilerine göre gelişmekte olan ülkelerde tedavi amacıyla nüfusun %80'inin bitkisel ürünlere başvurduğu ve her geçen gün bu oranın arttığı bildirilmektedir. Bitkiler doğru dozda ve uygun şekilde hazırlandığında modern ilaçlara göre daha güvenli olduğu bildirilmektedir (1).

Trifolium türleri, içlerinde tedavi açısından önemli birçok bitkinin yer aldığı Fabaceae familyasında yer almaktadır. Türkiye florasında 97 adet *Trifolium* türü 119 adet takson yer almaktadır (2). Halk arasında genel olarak “yonca” adıyla bilinen *Trifolium* türlerinin toprak üstü kısımları, protein içeriğinin zengin olması nedeniyle yem bitkisi olarak da kullanılmaktadır (3).

Yapılan çalışmalara göre *Trifolium* türlerinin dünya genelinde halk arasındaki kullanımı ülkeden ülkeye değişiklik gösterip ekspektoran,

¹Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik AD, Email: leyla.guven@atauni.edu.tr

²Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji AD, Email: busra.ugur@atauni.edu.tr

³Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, Email: fatmayesil-yurttt@gmail.com

⁴Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya AD, Email: fdkaya@atauni.edu.tr

⁵Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji AD, Email: melcetin@atauni.edu.tr

⁶Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (DAYTAM), Email: hasan.can@atauni.edu.tr

⁷Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Botanik AD, Email: ykaya@atauni.edu.tr

analjezik, antiseptik, solucan düşürücü, yara iyileştirici olarak, konstipasyonda, sedefte, egzemada, romatizmal ağrılarda, diyabette kullanıldığı bildirilmektedir (4, 5).

Trifolium türlerinin yara tedavisi, bakteriyel veya mantar enfeksiyonları, mide-bağırsak bozuklukları, adet ağrısı, kanser, diyabet, tüberküloz, solunum yolu gibi hastalıklarda çok sayıda terapötik etki gösterdiği bildirilmiştir (6).

Balkan ülkelerinde ve ülkemizde *T. pannonicum*, *T. pratense* ve *T. repens* türlerinin çayının yara iyileştirici olarak kullanıldığı bildirilmektedir (7, 8).

Yüksek düzeyde fenolik bileşik içeren bitkilere, serbest radikalleri temizleme, yara iyileştirme, apoptoz ve hücre proliferasyonunu indüklemeye yetenekleri ve antibakteriyel, antienflamatuar, antimikrobiyal aktivite gibi farmakolojik aktiviteleri nedeniyle tıpta artan bir ilgi gösterilmektedir (5, 6, 9).

Trifolium türleri, östrojenik etki sağlayan daidzein, genistein, formononetin, biokanin A gibi izoflavonlar içermektedir (10-15). Yapılan bir çalışmada östrojen seviyeleri korunarak yaşlanma sürecinin yavaşladığı, cildin parlaklığının ve elastikiyetinin sağlandığı bildirilmektedir (6).

GENEL BİLGİLER

***Trifolium* L. Cinsinin Botanik Bilgileri**

Fabaceae Familyası

Bu familyaya ait bitkiler otsu veya odunsu olarak bulunmaktadır. Yaprakları alternandır, genellikle stipulalı, bipennat, basit pennat, dijitat, trifoliat ya da basit olarak bulunmaktadır. Çiçekleri aktinomorfik veya zigomorfik haldedir, hipogin veya bazen perigin, genellikle hermafroditler ve rasemelerinde, spike veya umbel halde ya da yalnız olarak bulunmaktadır. Tekli sepal her zaman önde bulunmaktadır. Yapraklar; tomurcukta valvat veya embrikat halde olup yapraklar, serbest ya da nadir olarak kısmen bağlı halde bulunmaktadır. Stamenler çoğunlukla bir tüpte birleşmiş ya da üst stamen serbest halde ya da stamenlerin tamamı serbest halde bulunabilmektedir. Karpel, marjinal plasentalı halde üst kısımda bulunmaktadır. Meyve, bakla, dorsal ya da

indehiscent halde bazen de lomentum halinde bulunmaktadır. Tohumlar birden çoktur (16).

***Trifolium* L. Cinsi**

Trifolium cinsi tek yıllık ve çok yıllık otsu bitkilerden oluşmaktadır. Yaprakları trifoliat ya da nadiren 5-9 yapraklı dijitat, genelde dentattır. Yaprakçıklar; bariz şekilde stipulalı, genellikle bütün ve yaprak sapı ile bitişiktir. Saplı veya sapsız çiçekli ya da kısa rasemeleri tek, brakteli ya da braktesiz halde bulunmaktadırlar. Kaliks değişken, bazen oluksuz, sertleşmiş ya da şişkin haldedir, boğaz kısmı çift dudaklı bir açıklık ile açık ya da kapalı hal almış olup; dişler eşit ya da eşit olamayabilmektedir. Korolla, pembe, kırmızı-mor, beyaz-sarı renkte olabilmekle genellikle kalıcıdır (16).

Farmakopelerde Kayıtlı Olan *Trifolium* Türleri

Avrupa, Orta Asya ve ülkemizde de geniş bir yayılım gösteren *Trifolium* türlerinden bazıları eczacılık açısından geçerliliği olan farmakopelerde de yer almaktadır. Bir vitamin ve takviye edici gıda markası olan Blackmores'in piyasaya sürmüş olduğu Kıvırcık labada, Karahindiba, *Trifolium pratense* (Kırmızı yonca) gibi bitki ekstrelerini içeren *Trifolium Complex* adlı preparat Martindale 36th Edition'da kayıtlı olup cilt hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca *T. pratense*'nin toz formu ve toz ekstreleri Amerika'da kullanılmaktadır tablet formu USP 31'de kayıtlıdır. Bu bitkinin çiçekleri balgam söktürücü, antiseptik ve yatıştırıcı olarak kullanılmaktadır (16).

***Trifolium* Türleri Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Bileşikler**

Trifolium türlerinde sıklıkla rastlanan kimyasal bileşikler izoflavonlar (biyokanin A, formononetin, genistein, daidzein), flavonoidler (kersetin, kemferol, mirsetin), saponinler (soyasapogenol B, C, D, E ve F), düşük miktarda siyanogenetik heterozitler, uçucu yağlar ve lipidlerdir (linolenik, linoleik ve palmitik asit). Bu bileşikler bitkinin tohumlarından, toprak üstü kısımlarından, yapraklarından, çiçeklerinden ve ekstrelerinden elde edilmektedir. Etanolü ekstreleri %15 oranında izoflavon ihtiva edecek şekilde standardize edilmelidir. *Trifolium* türlerinde izolasyon veya çeşitli analitik yöntemlerle içeriğinde bulunan fitokimyasal bileşikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. <i>Trifolium</i> türleri üzerinde yapılmış fitokimyasal çalışmalar		
Tür	Kısım	Kimyasal Madde
<i>T. alexandrinum</i>	Tohumları	Kersetin, kemferol, apigenin 7-O- β -D-glukozit (17)
<i>T. angustifolium</i> var. <i>angustifolium</i> .	Esansiyal yağ ve petrol eteri ekstratı	Hekzatriakonten, araşidonik asit, alfaselinen, palmitik asit linoleik asit, oleik asit (18)
<i>T. argutum</i>	Toprak üstü kısımları	3B,24-hidroksiol-12-en-22-okzo-29-oikasit (melilotigenin) (19)
<i>T. hybridum</i> L.	Toprak üstü kısımları	Azukisapogenol glikozit (20)
<i>T. incarnatum</i> L.	Ekstre	Sissotrin, ononin, apigenin, luteolin (15)
<i>T. lupinaster</i> L.	Ekstreler	5-O-(beta-D-glukopiranozil)-6'-O-benzoil-2,5-dihidroksi benzoik asit (21)
<i>T. nigrescens</i> subsp. <i>petri-savi</i>	Yapraklar	4'', 5,5'', 7,7''-pentahidroksi-3'-3''-dimetoksi-3-O-beta-D-glukozil-3'',4'-O-biflavon (22)
<i>T. pratense</i> L.	Yapraklar	Daidzein, formononetin (23, 24)
	Çiçekli üst kısımlar	Biokanin A, formononetin, ononin, sissotrin (25)
	Kök	Formononetin glikozit malonat (GM), formononetin, biokanin A, GM, maackiain GM, psödobaptigenin GM(26), Formononetin-7-O- β -D-galaktopiranozit, inermin-3-O- β -D-galaktopiranozit (27)
	Yaprak, sap, kök	Daidzein, genistein, formononetin, biokanin A (28)
	Toprak üstü kısımları	Genistein-7-O- β -D-galaktopiranozit, formononetin, prunetin (29)
		Genisetin, daidzein, formononetin, Biokanin A (30, 31)
		Metilsiklopentan, dimetilpentanal ve heksadekanol (32)
		Ferulik asit, klorojenik asit (33)
		Pterokarpan, kournarin, tiramin, daidzein, genistein, formononetin, biyokanin A, kumestrol ve naringenin (12)
		Lesitin, formononetin (34)
<i>T. repens</i> L.	Toprak üstü kısımları	Dafnoretin, sittopterinetin, kemferol-3-(kaffeoyildiglukozit)-7-glukozit, p-kumaryl-4-glukozit, daidzein-O-sülfat (35, 36)

	Tüm bitki	β -D-glukopiranozil soyasapogenol B soyasaponin I, soyasaponin II, azukisaponin II (37)
	Çiçek ve yaprak	Hiperozit, mirsetin, kersetin (38)
<i>T. riograndense</i>	Yaprak, çiçek, kök	Genisetin, daidzein, formanonetin biokanin A (39)
<i>T. scabrum</i> L.	Toprak üstü kısımları	Daidzein, 6p-O-asetil-daidzein, ononin (40)
<i>T. baccarinii</i>	Toprak üstü kısımları	Biokanin A, formononetin, luteolin, luteolin-4'-O-beta-D-glukopiranozit, 4,7,2'-trihidroksi-4'-metoksiizoflavanol, sissotrin, 1-metil-P-beta-glukopiranozit, ononin, D- mannitol ve 3-O-beta-D-glukuronopiranosilsoasapogenol B (41)

***Trifolium* Türleri Üzerinde Yapılmış Biyokimyasal ve Farmakolojik Aktivite Çalışmaları**

Antioksidan Aktivite

Dokuz Fabaceae familyasına ait bitkinin DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil), ABTS (2,2-azinobis(3-etilbenzothiazollin-6-sulfonik asit)), TEAC (Trolox'un eşdeğer antioksidan kapasitesi), lipozom peroksidasyon inhibisyonu ve fenolik içeriklerine bakılmış, en güçlü antioksidan kapasiteye sahip türlerden birinin *T. pannonicum* olduğu bildirilmiştir (42).

Beş farklı *T. pratense* L. (Leguminosae) yaprağı ekstresinin antioksidan özelliklerini incelemek için DPPH, süperoksit anyon ve nitrik oksit radikal temizleyici kapasite testleri ve lipid peroksidasyon analizi yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda, H₂O ve EtOAc ekstresi, iyi bilinen sentetik antioksidanlar olan BHT (Butillendirilmiş hidroksitoluen) ve BHA (Butillendirilmiş hidroksianisol) ile karşılaştırıldığında güçlü bir antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir. Ek olarak, karaciğer homojenatında ve farelerde *T. pratense* yaprak ekstreleri *in vivo* antioksidan sistemleri (GSHPx, GSHR, Px, CAT, XOD, GSH içeriği ve LPx'in yoğunluğu) ile deneyleri yapılmıştır. İncelenen ekstrelerde, toplam fenolik ve flavonoid miktarları HPLC-DAD tekniği kullanılarak belirlenmiş: kersetin, luteolin, apigenin, naringenin ve kemferol içerdiği bildirilmiştir. İncelenen *T. pratense* türünün hem bir besin takviyesi hem de potansiyel bir ilaç olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (43).

T. scabrum L.'nin fenolik profili için yapılan bir çalışmada on altı fenolik bileşik (izoflavonlar ve flavonoidler), *T. scabrum* L'nin toprak üstü kısmında izole edilmiştir ve bu fenolik bileşikler tanımlanmıştır. Yapıları, elektrosprey iyonizasyon-kütle spektrometrisi (ESI-MS) ve nükleer manyetik rezonans (NMR) teknikleriyle tespit edilmiştir. Ultra performans sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi (UPLC-MS) vasıtasıyla gerçekleştirilen bireysel fenoliklerin nicel analizi, daha önce izole edilmiş standart bileşikler için elde edilen kalibrasyon eğrilerine dayandırılmıştır. Ek olarak, bu maddelerin serbest radikal temizleme potansiyeli, ince tabaka kromatografisi-2,2-difenil-1-pikrilhidrazil radikal (TLC-DPPH merkez nokta) biyo-tahlili ile değerlendirilmiştir. UPLC ile *T. scabrum*'daki toplam fenolik konsantrasyonu, 45.64 ± 3.57 mg/g toprak üstü kısmı kuru madde (izoflavonlar, 41.60 ± 3.41 mg / g kuru ağırlık) olduğu tespit edilmiştir. Daidzein ve türevleri, *T. scabrum* toprak üstü kısımlarının toplam fenolik içeriğinin %44'ünü temsil ettiği bulunmuştur. Ekstresinde bulunan izoflavonlar daidzein, 6p-O-asetil-daidzein ve ononin konsantrasyonları sırasıyla 10.93, 6.35 ve 5.90 mg/g kuru ağırlık olduğu bulunmuştur. Soya fasulyesi ve *T. scabrum* L. karşılaştırıldığında, *T. scabrum* L. toprak üstü kısımları özellikle bol miktarda izoflavon kaynağı olduğu bulunmuştur. Elde edilen verilere göre, *T. scabrum* L., hem farmasötik hem de gıda endüstrisindeki önemi olan potansiyel bir östrojenik ve antioksidan bileşik olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalara göre *T. scabrum* L.'nin doğal ve çok iyi bir ticari fenolik bileşik kaynağı (çoğunlukla izoflavonlar) olarak kabul edilebileceği tespit edilmiştir (40).

T. pratense, menopoz komplikasyonlarını azaltıcı, kanser hücrelerini baskılayıcı, kan şekerini ve lipidlerini düşürücü ve kardiyovasküler olarak faydalı bir bitkidir. Akbaribazm ve ark., (32) *T. pratense*'nin fitokimyasal ve mineral bileşimini belirlemek amacıyla bitkinin toprak üstü kısımlarından hidroalkolik ve alkollü ekstratlar hazırlamışlardır. Ekstrelerdeki uçucu bileşenlerin tanımlanması için gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (GC-MS) kullanılırken, polifenollerin tanımlanmasında sıvı kromatografisi-elektrosprey iyonizasyon kütle spektrometrisi (LC-ESI-MS) kullanılmıştır. Yapılan analizler sonucunda en önemlileri metilsiklopentan, dimetilpentanal ve hekzadekanol olan 21 uçucu bileşik ile 37 polifenol ve 107 pik tespit edilmiştir. Mineral elementler ise endüktif olarak eşleştirilmiş plazma atomik emisyonu ile tanımlanmıştır. K, Mg, Al, Si, Zn, Ni, Cu, Se, Co, Fe, Mn ve Ca olmak

üzere toplam 18 mineral element belirlenmiştir. Toplam fenolik içerik (TPC) kolorimetrik yöntemle, toplam flavonoid içeriği (TFC) ise Folin-Chiocalteau reaktifi kullanılarak belirlenmiş, ayrıca bitkinin etanol ekstresinin antioksidan kapasitesinin belirlenmesinde DPPH ve FRAP yöntemleri kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda *T. pratense*'nin saf olarak formüle edilebilen, farmasötik ve geleneksel tıp endüstrilerinde kullanılabilen polifenoller (izoflavon ve flavonoidler), uçucu bileşikler ve esansiyel mineral elementler gibi terapötik etkili birçok bileşik içerdiği bildirilmiştir (32).

Yapılan bir çalışmada *T. pratense* L. ve *Ocimum basilicum* L.'nin fitokimyasal bileşimleri kromatografik ve spektrofotometrik yöntemlerle araştırılmıştır. *T. pratense* ekstresinin ferulik asit (237.48 mg/100 g kuru ağırlık) ve klorojenik asit (158.50 mg/100 g kuru ağırlık) açısından zengin olduğu ancak en yüksek ferulik asit konsantrasyonunun (437.58 mg/100 g kuru ağırlık) *O. basilicum* ekstresinde olduğu görülmüştür. Toplam fenolik ve flavonoid içerikleri değerlendirildiğinde ise *O. basilicum*'un en yüksek miktarları gösterdiği (sırasıyla 67.89 mg GAE/100g kuru ekstre ve 6.49 mg QE/mL ekstre) ve dolayısıyla DPPH, FRAP ve CUPRAC yöntemleri ile değerlendirilen antioksidan aktivitelerde de en güçlü antioksidan aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (33).

T. resupinatum bitkisinin çeşitli ekstrelerinin hazırlandığı ve bu ekstrelerin nanolipozomlarının elde edildiği çalışmada, soya yağına bu karışımlar eklenmiş ve oksidasyon üzerindeki geciktirme etkilerinin değerlendirildiği bildirilmiştir. Çalışmada ekstrelerin toplam fenol ve antioksidan aktivitelerinin belirlendiği; bitki ekstresinin nanolipozomal yapıları, farklı oranlarda soya fasulyesi yağı, lesitin ve ekstrakt içeren altı farklı formülasyon kullanılarak hazırlandığı; en kararlı nanolipozom, WPC (whey protein concentrate) ve pektin kullanılarak bifonksiyonelleştirildiği bildirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre metanol ekstresinin, en yüksek toplam fenol ve antioksidan aktivite düzeyine sahip olduğu; kremleşme indeksi ve mikrokapsülasyon verimliliği sonuçlarına göre, %30 yağ, %5 lesitin ve %2 ekstre içeren formülasyonun en stabil nanolipozomal yapıya sahip olduğu; nanopartiküllerin boyutu 282.5-491.2 nm aralığında olduğu; numunelerin zeta potansiyeli -56.9 ile - 36.3 mV aralığında elde edildiği; nanopartiküllerin polidispersite indeksinin 0.424 ile 0.541 arasında değiştiği bildirilmiştir (44).

Östrojenik Aktivite

Kırmızı yonca (*T. pratense* L.) ekstresinin kimyasal ve biyolojik profilinin HPLC-UV (yüksek performanslı sıvı kromatografisi-ultraviyole kromatografisi) ve LC-MS (sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi) ile majör ve minör bileşenlerinin ölçüldüğü ve her bir bileşenin östrojenik ve antioksidan aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada; İzole bileşiklerin şu üç özelliği araştırılmıştır i) Endometrial karsinom hücre hattında alkalın fosfataz (AP) indüklenme kapasitesi, ii) Rekombinant insan östrojen reseptörleri (ÖR) alfa ve beta'ya yarışmacı şekilde bağlanması iii) DPPH kapasitesinin ölçülmesi. Sonuçlara göre:*Trifolium* ekstresi AP östrojenite deneyinde konsantrasyonu 2.0 ile 2.2 mu g/mL iken %50 etkili, ÖR alfa ve ÖR beta bağlanma deneylerinde sırasıyla 18.4 ile 32.6 mu g/mL ve 1.9 ile 3.4 Ag/mL iken %50 inhibe edicidir. Ekstrenin içeriği şu şekildedir: %35,54 izoflavon, %1.11 flavonoid, %0.06 pterokarpan, <= 0.03% kournarin ve <=%0.03 tiramin. Daidzein, genistein, formononetin, biyokanın A, coumestrol ve naringenin AP tahlilinde östrojenik olduğu ve formononetin hariç bunların hepsi bir veya iki ÖR'ye bağlandığı bildirilmiştir. Çalışmaya göre ekstreyi menopozda ani sıcak basmalarının hafifletilmesinde kullanılabileceği, ileri klinik çalışmalara ihtiyacı olduğu ifade edilmiştir (12).

Kırmızı yonca bitkisinde yer alan fitoöstrojenlerin miktarının hasat zamanıyla değişip değişmediği araştırıldığı bir çalışmada, büyüme mevsimine paralel olarak toprak üstü kısımlarında yer alan fitoöstrojenlerin miktarının arttığı tespit edilmiştir. Kırmızı yonca (*T. pratense* L.), içeriğindeki östrojenik izoflavonlar nedeniyle menopoz semptomlarını tedavi etmek için kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, farklı dokular üzerinde de benzer etkilerin görüldüğü saptanmıştır, yine de besin takviyelerinin standardizasyonu konusunda dikkatli olunması gerektiği bildirilmiştir (13).

Fitoöstrojen biokanın A, antikarsinojenik özelliklere sahip kırmızı yonca-*T. pratense*'den izole edilmiş bir izoflavon türevidir. Han ve ark. (45) tarafından yapılan çalışmada MCF-7 meme karsinomu hücrelerinde aril hidrokarbon reseptörü (AhR) tarafından aracılık edilen kanserojen aktivasyon yolu ile biokanın A'nın etkisi incelenmiştir. Hücrelerin tek başına biokanın A ile tedavi edilmesi, CYP1A1 mRNA'nın birikmesine ve doza bağlı bir şekilde CYP1A1'e özgü 7-etoksiresorufin O-deilaz (EROD) aktivitesinde bir artışa neden olmuştur. 7,12-dimetilbenz [a] antrasen

(DMBA) ve biyokanın A ile birlikte yapılan işlem, DMBA ile indüklenabilir EROD aktivitesini ve CYP1A1 mRNA seviyesini belirgin şekilde düşürmüştür. Ek olarak, yalnızca biyokanın A muamelesi, elektroforetik mobilite kaydırma deneyi (EMKA) ile ölçülmüş, AhY'nin CYP1A1'in dioksin-cevap elemanı (DRE) için DNA-bağlanma kapasitesini aktive etmiştir. EMKA, biyokanın A'nın DMBA'ya eklenemeyen AhR-DRE bağlayıcı kompleks seviyesini düşürdüğünü ortaya koymuştur. Ayrıca, biyokanın A, izole edilmiş bir sıçan sitozolünde AhR'ye bağlanma için prototipik AhR ligand, 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin ile rekabet etmiştir. Biyokanın A, DMBA-DNA eklentilerinin oluşumu ile ölçülen DMBA'nın metabolik aktivasyonunu rekabetçi bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar, biyokanın A'nın AhR'ye bağlanmak için doğal bir ligand olabileceğini, bu nedenle, biokanın A, AhR yolunun bir antagonisti/agonisti gibi davrandığı bildirilmektedir (45).

Hidalgo ve ark. (46) tarafından kırmızı yonca (*T. pratense*) ekstreleri üzerinde hormon replasman (HR) tedavisine alternatif bir seçenek olabilmesine yönelik bazı çalışmalar yapılmış ve içeriklerindeki izoflavonların menopozal kadınlarda menopoz semptomları, lipitler ve vajinal sitoloji üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Kupperman indeks skoru ≥ 15 olan, HR almayan, 40 yaş ve üstü menopoz sonrası altmış kadın, 90 gün boyunca ticari olarak temin edilebilir bir kırmızı yonca izoflavon takviyesi (80 mg/gün) veya plasebo almak için çift kör olarak randomize edilerek deneylere başlanmış, daha sonra 7 günlük başarısızlıktan sonra, denekler 90 gün daha karşı tedavi almaya başlayarak deneylere devam edilmiştir. Süreç sonunda Kupperman indeks skoru belirlenmiş ve başlangıçta 90 ve 180 günlük diyet kan ve vajinal sitolojik örneklemeleri yapılmıştır. Sonuçlara göre yaş ortalaması 51.3 ± 3.5 yıl olan elli üç kadın bu çalışmayı tamamlamıştır. Her iki tedavi evresinden sonra vücut kitle indeksi, ağırlık veya kan basıncı üzerinde anlamlı bir etki olmadığı görülmüştür. Ancak temel Kupperman indeks skoru, her tedavi aşamasından sonra önemli ölçüde azalmış ve izoflavon fazından sonra azalma daha belirgin (başlangıç: 27.2 ± 7.7 ; izoflavondan sonra: 5.9 ± 3.9 ; plasebodan sonra: 20.9 ± 5.3 , $p < 0.05$) hale gelmiştir. Bu sonuçlarda kırmızı yonca izoflavon desteğinin, menopoz semptomlarının oranını önemli ölçüde azalttığı ve vajinal sitolojiyi olumlu yönde etkilediği görülmüştür. Bu da toplam kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol ve trigliserit seviyelerinin azaldığı anlamına gelmektedir. Tüm bulgular değerlendirildiğinde; postmenopozal kadınlarda, plasebo ile

karşılaştırıldığında kırmızı yonca izoflavon desteği, menopoz semptomlarını anlamlı derecede düşürmekte ve vajinal sitoloji ve trigliserit seviyeleri üzerinde de olumlu bir etkiye sahip oldu bildirilmektedir (46).

Trifolium türleri ile beslenen hayvanların doğurganlığının azalması ve süt seviyelerindeki değişiklik sebebinin araştırıldığı bir çalışmada, koyunlardaki infertiliteye serviks ve uterustaki kistik glandular hiperplazi eşlik ettiği ve bu duruma *Trifolium* türlerindeki östrojenik izoflavonların sebep olduğu bildirilmiştir (47).

Abbasian ve ark.'nın (48) yaptığı bir çalışmada *T. pratense*'nin (kırmızı yonca) letrozole bağlı polikistik over sendromu (PKOS) üzerindeki etkileri *in vivo* olarak değerlendirilmiştir. Çalışma düzenli cinsel döngüye sahip Sprague-Dawley sıçanlar üzerinde yapılmış, kontrol grubuna sadece normal salin uygulanmıştır. Tedavi gruplarında ise PKOS indüklenmesi için 1 mg/kg dozda letrozol kullanılmıştır. PKOS indüklenen sıçanlar ise dört gruba ayrılmış ve 30 gün boyunca normal salin, klomifen sitrat (1 mg/kg) veya *T. pratense* ekstresi (500 veya 750 mg/kg) dozlarında uygulanmıştır. 30 günün sonunda yumurtalık ve rahim çıkarılarak histopatolojik olarak değerlendirilmiş, ayrıca serum testosteron ve estradiol seviyeleri, antioksidan aktiviteleri ve lipid profilleri incelenmiştir. Hem klomifen sitrat hem de ekstre uygulanan gruplarda sadece salin uygulanan PKOS grubuna göre testosteron seviyelerinde azalma görülürken ve estradiol seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir. Antioksidan aktivite çalışmaları sonucunda ekstre uygulanması ile GSH, SOD ve CAT düzeylerinde anlamlı bir artış saptanırken NO ve MDA düzeylerinin düştüğü görülmüştür. Ekstre uygulanan gruplarda, sadece salin uygulanan PKOS grubuna göre HDL düzeyinin arttığı, LDL seviyelerinin ise düştüğü belirlenmiştir. Aynı zamanda *T. pratense* ekstresinin uygulanması ile yumurtalık, medulla ve korteks hacimlerinin, kist sayısının ve yumurtalık ağırlığının azaldığı, oosit sayısının ise arttığı görülmüştür. Çalışmanın sonucunda hem klomifen sitratin hem de kırmızı yonca ekstrelerinin PKOS tedavisinde etkili olduğu, ancak ekstrelerin klomifen sitrattan daha fazla antioksidan aktiviteye sahip olduğu bildirilmiş, kırmızı yonca ekstrelerinin yan etkileri daha düşük anti-PKOS etkin maddelerinin sentezlenmesinde yol gösterici olabileceği belirtilmiştir (48).

Prospektif çift kör randomize olarak yapılan bir çalışmada menopoz öncesi meme kanserli (MK) kadınlara uygulanan diyet müdahalesine ek

olarak kırmızı yonca preparatının anti-östrojen tedavisine bağlı menopoz semptomları üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya tamoksifen kullanan, östrojen reseptörü pozitif hastalığı olan ve cerrahi olarak tedavi edilen premenapozal kadınlar dahil edilmiştir. Kırmızı yonca preparatı (n=42) uygulanan hastalara 24 ay süresince 80 mg kırmızı yonca içeren tablet (Promensil® Forte) günde 1 kez verilmiştir. Plasebo grubuna ise (n=39) aktif bileşik içermeyen bir tablet günde 1 kez uygulanmıştır. Çalışmaya katılan tüm kadınların Akdeniz tipi bir diyet izlemesi ve aktif kalması istenmiştir. Daha sonra kadınlardaki Menopoz Derecelendirme Skoru (MDS), vücut kütle indeksi (VKİ), bel ve kalça çevresi, insülin direnci, kolesterol, trigliserit ve cinsiyet hormon seviyeleri değerlendirilmiştir. Güvenlik göstergeleri olarak endometrial kalınlık, meme yoğunluğu ve hasta serumunun ER-pozitif MK hücre hatları üzerindeki etkileri incelenmiştir. Her iki grupta da MDS'nin ve meme yoğunluğunun azaldığı, HDL'nin arttığı görülmüş, endometrial kalınlık ise sabit kalmıştır. Hormon seviyeleri ve insülin direncinde ise çok az bir değişim meydana gelmiştir. Kırmızı yonca preparatı uygulanan gruptaki VKİ ve bel çevresindeki azalma ise daha yüksek bulunmuştur. Proliferasyon ve östrojenle düzenlenen gen ekspresyonlarında ise serum uygulanan hücre dizileri ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmada preparatın klinik ve in vitro olarak güvenli olduğu kanıtlanmış ve düşük VKİ ve bel çevresi ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte diyet ve yaşam tarzı müdahalesinin de menopoz semptomlarını iyileşmesinde etkili olabileceği belirtilmiştir (49).

Antimikrobiyal Aktivite

Turker ve ark. (50) tarafından yapılan bir çalışmada, 7 farklı familyanın Türkiye'de yetişen 8 endemik türünün (*Crocus abantensis*, *Crocus ancyrensis*, *Galanthus plicatus* subsp. *byzantinus*, *Paronychia chionaea*, *Astragalus gymolobus*, *T. pannonicum* subsp. *elongatum*, *Eryngium bithynicum*, ve *Convolvulus galaticus*) 24 alkollü ve sulu ekstresinin antibakteriyel aktiviteleri taranmıştır. Aktivite tayini için 5 farklı balık patojeni (*Aeromonas hydrophila*, *Yersinia ruckeri*, *Streptococcus agalactia*, *Lactococcus garvieae* ve *Enterococcus faecalis*) kullanılmıştır. Kullanılan bitki ekstraktlarında inhibe olan tek bakteri türü *A. hydrophila* olmuştur. Tüm bitki özleri arasında *T. pannonicum*'un alkollü ekstraktları kullanılan bakteri türlerine karşı geniş bir antibakteriyel spektrum göstermiştir (50).

Antonescu ve ark. (5) tarafından yapılan çalışmada, antibakteriyel ve antitümör aktivite değerlendirmesi yapmak amacıyla Türkiye’de yetişen 8 farklı endemik bitki kullanılmış olup bu türlerden birisi de *T. pannonicum* subsp. *elongatum*’dur. Bu bitkilerin toplam 24 ekstresi hazırlanmıştır. Antibakteriyel aktiviteyi taramak için disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır ve bu deney sonucunda en iyi antibakteriyel aktivite *T. pannonicum* ekstresinde gözlenmiştir. *T. pannonicum*’un etanolik ekstresinde, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Proteus vulgaris* ve *Klebsiella pneumonia*’ya karşı sulu ve metanolik ekstrelerinden daha iyi bir aktivite gözlenmiştir. Antitümör aktivitesi en iyi olan türün *Galanthus plicatus* ekstreleri olduğu bildirilmiştir. Sonuçta; alkollü ekstrelerin sulu ekstrelerden daha iyi antitümör aktivite gösterdiği bildirilmiştir (5).

Tsamo ve ark. (41) yaptığı çalışmada, *T. baccarinii* Chiov’dan elde edilen ekstrelerin ve bileşiklerin antimikrobiyal ve antioksidan aktivitelerini değerlendirilmiştir. Antimikrobiyal aktiviteler, broth mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Antioksidan aktivite, DPPH radikali ve ABTS deneyleri yapılarak değerlendirilmiştir. Antibakteriyel etki mekanizmaları, lizis, tuz tolerans deneyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri ile belirlenmiştir. Eritrositler üzerindeki sitotoksik etki, spektrofotometrik yöntemle belirlenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda, MeOH, EtOAc ve n-BuOH ekstrelerinin yanı sıra biokanin A, formononetin, luteolin, luteolin-4’-O-beta-D-glukopiranozid, 4,7,2’-trihidroksi-4’-metoksiizoflavanol ve sissotrin en yüksek antimikrobiyal ve antioksidan aktivite sergilediği bildirilmiştir. Ayrıca, MeOH ekstresi ve 4,7,2’-trihidroksi-4’-metoksiizoflavanol, bakteriyolitik etki ve bakteri hücrelerinde antioksidan savunmaların azaltılması yoluyla antibakteriyel aktivite sergilediği bildirilmiştir (41).

Nöroprotektif Aktivite

L-Glutamatın Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalıkları gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu bilinen nöronal hücre ölümünde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Tan ve ark.’nın (51) yaptığı çalışmada *T. pratense*’de bulunan bir fitoöstrojen bileşiği olan biokanin A’nın PC12 hücre hattında L-glutamatın neden olduğu sitotoksisteye karşı koruyucu etkileri araştırılmıştır. Hücrelerin 10 mL-glutamata maruz bırakıldığında, hücre canlılığı kaybını ve apoptozu önemli ölçüde artırdığını ve çeşitli konsantrasyonlarda biokanin A ile

muamele edildiği zaman L-glutamatın sitotoksik etkilerinin azaldığı bulunmuştur. Bunun yanında Biokanin A laktat dehidrojenaz salınımında, apoptotik hücrelerin sayısında ve kaspaz-3 aktivitesinde azalmaya neden olmamış ayrıca L-glutamat ile tedavi edilen PC12 hücrelerinde toplam glutatyon seviyesinde bir artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre biokanin A'nın L-glutamatın neden olduğu sitotoksositeye karşı nöroprotektif etkiler gösterebileceği tespit edilmiştir. Yapılan çalışmaya göre elde edilen bulgulara biokanin A'nın koruyucu işlevini yerine getirmek için antiapoptotik bir ajan olarak hareket edebileceği bildirilmiştir (51).

Yara İyileştirme Üzerine Aktivite

Türk halkı üzerinde yapılan etnofarmakolojik çalışmalarda *Trifolium* türlerinin yara iyileştirici, balgam söktürücü, antiseptik, yatıştırıcı ve romatizma ağrılarını hafifletmek için kullanıldığı bildirilmiştir. Renda ve ark. (53) tarafından yapılan çalışmada, Anadolu'nun farklı bölgelerinden toplanan *Trifolium* türlerinin (*T. ambigum*, *T. arvense* var. *arvense*, *T. campestre*, *T. canescens*, *T. hybridum* var. *anatolicum*, *T. hybridum* var. *T. purpureum* var. *purpureum*, *T. repens* var. *repens*, *T. resupinatum* var. *microcephalum*, *T. spadiceum* ve *T. trichocephalum*) *in vivo* yara iyileşme etkileri değerlendirilmiştir. Kullanılan bitkilerin *in vivo* yara iyileştirme aktivitelerini tespit etmek için sulu-metanolik ekstratlar kullanılmıştır. Histopatolojik analizinden sonra doğrusal insizyon ve dairesel eksizyon yara modelleri ile değerlendirilmiştir. Kullanılan bu bitkilerin aktif bileşenleri, yüksek performanslı sıvı kromatografileri ile belirlenmiştir. Yapılan çalışmanın sonuçlarına göre *T. canescens* ve *T. pratense* var. *pratense*'nin sulu metanol ekstratları diğer ekstratlara ve kontrol gruplarına göre daha iyi yara iyileşme aktivitesine sahip olduğu bulunmuştur. *T. canescens* ekstresi ile tedavi edilen hayvan grupları, eksizyon konsantrasyonunda belirgin bir artış (%48.96) ve insizyon modellerinde yara gerilme kuvvetinde (%35.6) önemli bir artış gösterdiği tespit edilmiştir. Ana bileşikleri *T. canescens* için genistein ve biokanin A olarak tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda *T. canescens*'in yara iyileşme potansiyeli olduğu tespit edilmiştir. Bu etkinin bitkinin ekstre edilmesi sonucu elde edilen ekstrede bulunan izoflavon genistein, formononetin, daidzein ve biyokanin A'nın bileşiklerin etkisinden dolayı olduğu bildirilmiştir (8).

Günümüzde ilaç ve gıda endüstrilerindeki eğilim, sentetik antioksidanları doğal olanlarla değiştirmektir. Bu nedenle, potansiyel antioksidanlar olarak doğal, sağlıklı ve toksik olmayan katkı maddelerinin analizine artan bir ilgi vardır. Yüksek düzeyde fenolik bileşik içeren bazı bitkilere, antibakteriyel aktivite, yara iyileştirici ve antienflamatuar etki gibi diğer farmakolojik aktivitelerin yanı sıra, serbest radikalleri temizleme yetenekleri nedeniyle tıpta artan bir ilgi gösterilmektedir. Fitokimyasal profilleri ile ilişkili olarak *Ocimum basilicum* ve *T. pratense*'in terapötik potansiyelinin araştırıldığı ve sulu/etanol ekstraktlarının özellikle akne, egzama çıbanları, sedef hastalığı ve döküntüler gibi dermal rahatsızlıklar ve yara iyileştirici etkileri incelendiği çalışmada, her iki ekstrenin, cildin parlaklığından ve direncinden ve östrojen seviyelerini koruyarak yaşlanma sürecini yavaşlatmaktan sorumlu olan antioksidan bileşiklerin yüksek içeriğinden kaynaklandığı bildirilmiştir (6).

O. basilicum ve *T. pratense* bitkileri kullanılarak hazırlanan bir karışım (EOT) ile yara iyileştirme üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, *in vitro* (çizik testi deneyi) ve *in vivo* (hayvan modeli) testler yapıldığı bildirilmiştir. *In vitro* deneyde, 50 µg/mL'lik bir konsantrasyonda EOT ile tedavi sağlandığı, *in vivo* deneyde ise EOT kullanılarak hazırlanan jel formülasyon ile 13 günlük tedaviden sonra tam bir iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir (52).

Antioksidan ve antienflamatuar özelliklere sahip doğal ajanların, sentetik ajanlardan daha güvenli ve yara iyileşmesini iyileştirebilir düşüncesiyle *T. repens* hidroetanol ekstresi ile hazırlanan bir merhem *in vivo* yara iyileştirme potansiyelinin değerlendirildiği çalışmada, hayvanların bir kontrol ve %1.5, 3, 6 oranda ekstre uygulanacak 4 gruba ayrıldığı bildirilmiştir. Her sıçanda 314 mm² kalınlıkta bir yara oluşturulduğu, *T. repens*'in yara iyileşmesi, yara bölgesi, histolojik analizleri (örn., anjiyogenez, fibroblast, fibrosit, mast hücre dağılımı), intrasitoplazmik karbonhidrat depolaması, B hücreli lenfoma 2 benzeri protein 4 (BAX) B hücreli lenfoma 2 (Bcl-2) ve yara dokusunda p53 gen ekspresyonu 21 gün boyunca değerlendirildiği bildirilmiştir. Ekstrenin, antioksidan aktivitesi ABTS ve DPPH tahlilleriyle ölçülmüştür. Çalışmanın sonuçlarına göre; tedavi edilen gruplardaki hayvanlar, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek yara büzülme oranına ($P<.05$), anjiyogenez, fibroblast, fibrosit ve mast hücre dağılımına ve intrasitoplazmik karbonhidrat depolaması göstermiştir ($P<.05$). Ayrıca, *T. repens*'in topikal uygulaması, Bcl-2'nin haberci ribonükleik asit (mRNA) seviyesini

arttırmış ve BAX ve p53 mRNA seviyelerini azaltmıştır ($P<.05$). *T. repens*'in topikal uygulaması, anjiyogenezi, fibroblast, fibrosit ve mast hücre dağılımını ve sıçan modelinde apoptoza dahil olan genlerde modülasyonu artırarak yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (53).

Manzoureh ve ark.'nın (54) yaptığı bir çalışmada *T. pratense* hidroalkolik ekstresinden merhem hazırlanarak Winstar sıçanları üzerinde yara iyileştirici etkileri değerlendirilmiştir. Yara modeli deri eksizyonu yapılarak oluşturulmuş ve sıçanlar dört gruba ayrılmıştır. Kontrol grubuna herhangi bir müdahale yapılmazken diğer gruplara %1.5, %3 veya %6 (a/h) ekstre içeren merhemler uygulanmıştır. Merhemlerin etkisi kolajen üretimi, epidermis kalınlığı, fibroblast dağılımı, yara kontraksiyon oranının histolojik analizi ve Bax, Bcl-2 ve p53 ekspresyonları incelenerek değerlendirilmiştir. Merhem uygulanan sıçanlarda kolajen üretimi, epidermis kalınlığı, fibroblast dağılımı ve yara kontraksiyon oranı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu gruplarda Bcl-2 ekspresyonunun yukarı doğru düzenlendiği, p53 ve Bax seviyelerinin azaldığı ve iyileşmenin proliferatif fazının uyarılarak yara iyileşmesinin hızlandırıldığı belirtilmiştir. *T. pratense* hidroalkolik ekstresini içeren ticari preparatların yara tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir (54).

Saç Dökülmesi Üzerine Etki

Erkek tipi saç dökülmesi, özellikle erkeklerde görülen ancak her iki cinsiyeti de etkileyen önemli bir kozmetik sorundur. Genetik olarak yatkın bireylerde saç dökülmesinin başlıca nedenleri arasında hormonal işlev bozukluğu, foliküler yatakta hücre dışı matris (ECM) proteinlerinin kaybı ve lokalize mikroi inflamasyon yer almaktadır. Sorunu düzeltmek için birkaç seçenek mevcuttur. Bu amaçla, bir *T. pratense* çiçek özü ve bir biyomimetik peptit birleştirilerek kozmetik aktif bileşen geliştirilmiş ve saç dökülmesinin önlenmesi için klinik olarak test edilmiştir. Bu randomize, plasebo kontrollü çalışma için saçları dökülen otuz gönüllü alınmıştır. Karışımın kafa derisine günlük topikal uygulamasını takiben klinik etkinlik, insan saç ölçümü için TrichoScan™ kullanılarak kontrol edilmiştir. Uygulamadan sonraki 4 ay içinde, tedavi edilen grupta anagen saç ortalama +%13 arttığı, telojen saç yoğunluğu -%29 azaldığı ve anagen/telojen (A/T) oranı taban çizgisine göre +%46 arttığı bildirilmiştir. Sonuçların, plasebo grubundan önemli ölçüde farklı olduğu (anagen, -%2; telojen, +%23; A/T oranı, -%33) ifade edilmiştir. Test ürününün saç büyümesi üzerinde, 5- α -redüktaz aktivitesinin inhibisyonu, inflamatuvar

reaksiyonların azalması ve saç folikülü civarında ECM protein sentezinin uyarılması mekanizmalarıyla gerçekleştiği bildirilmiştir (55).

Antiplatelet Aktivite

Kolodziejczyk ve ark. tarafından yapılan bu çalışmada *T. pallidum* ve *T. scabrum* ekstrelerinin *in vitro* insan kan trombositlerinin fonksiyonları üzerindeki etkileri incelenmiştir. Trombosit süspansiyonları, *T. pallidum* ve *T. scabrum* toprak üstü kısımlarının ekstreleri (12.5, 25 ve 50 ug / ml konsantrasyonlarında) ile inkübe edilmiştir. Daha sonra, trombosit aktivasyon için trombin (0.1 U / ml), trombin reseptörü aktive edici peptidi (TRAP; 20 uM) veya adenosindifosfat (ADP; 1 uM) kullanılmıştır. *Trifolium* ekstrelerinin kan trombositlerinin fibrinojen ve kollajene yapışması üzerindeki etkileri, ELİSA metodu ile analiz edilmiştir. Trombosit agregasyonu çift kanallı bir Chronolog Agregometre ile izlenmiştir. Bu çalışmalarda, test edilen bitki ekstrelerinin etkisi başka bir antiplatelet bitki türevli bileşik olan resveratrol (3,4,5-trihidroksistilbenin) ile karşılaştırılmıştır. Buna göre *Trifolium* bitki ekstrelerinin trombosit fonksiyonlarını *in vitro* olarak etkileyebileceği tespit edilmiştir. Test edilen bütün ekstrelerin, trombin ile uyarılmış trombositlerin kollajene yapışması üzerinde konsantrasyona bağlı inhibitör etkileri bulunmuştur. *T. pallidum* ve *T. scabrum* her iki ekstresinin, trombin kaynaklı fibrinojene trombosit yapışmasını azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca, her üç ekstrenin, trombin tarafından indüklenen trombosit agregasyonu hafifçe inhibe ettiği belirtilmiştir. Bununla birlikte bitki ekstrelerinin (en yüksek 50 ug/mL'de) hem proteolitik (trombin) hem de proteolitik olmayan agonistler (TRAP veya ADP) tarafından uyarılan trombosit aktivasyonunu resveratrol'e benzer şekilde, inhibe ettiği tespit edilmiştir. Karşılaştırmalı çalışmalarda, *T. pallidum* ve *T. scabrum* ekstrelerinin resveratrol'den daha etkili bir antiagregan olmadığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmanın sonuçlarına göre *T. pallidum* ve *T. scabrum* toprak üstü kısımlarının, antiplatelet aktivitesi tespit edilmiştir. Antiadhesiv (yapışma önleyici) etkinin, resveratrole benzer olduğu, buna karşın, antiagregan etkinin daha az olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, bu bitkilerin, menopoz ve menopoz sonrası kadınlarda gözlenen kardiyovasküler hastalıklarda kan trombositlerinin artmış aktivitesinin önlenmesinde umut verici bir doğal bileşik kaynağı olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (56).

Hepatoprotektif Aktivite

Ahmad ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, *T. repens* (TR) yapraklarından elde edilen sulu ekstrenin ters fazlı HPLC-DAD yöntemi ile fenolik profil analizi yapılmış ve farelerde asetaminofen kaynaklı hepatotoksisiteye karşı etkinliği değerlendirilmiştir. Fenolik profil analizi sonucunda 24 fenolik bileşik tanımlanarak miktarları belirlenmiş; en yüksek miktarda kemferol-3-(kaffeoyildiglukozit)-7-glukozit (983.5 µg/mL) saptanırken bunu sırasıyla p-kumaril-4-glukozit (905.6 µg/mL) ve daidzein-O-sülfat (808.3 µg/mL) izlemiştir. Farelere asetaminofenin sulu ekstre ile uygulanması ile birlikte sulu ekstrenin iyileşen farelerin vücut ağırlığını, serum biyokimyasını ve hematolojik indekslerini önemli ölçüde değiştirdiği görülmüştür. Karaciğerde yapılan histopatolojik çalışmalar neticesinde asetaminofenin toksisiteyi önemli ölçüde indüklediği ancak TR sulu ekstresinin iyileştirici etki gösterdiği ortaya konulmuştur. Ayrıca sulu ekstrenin uygulanması ile birlikte karaciğerdeki lipid peroksidasyonun ve toplam indirgenmiş glutatyonun da normaleştiği belirlenmiştir. TR sulu ekstresi, hepatoprotektif özellikleri olan faydalı fenolik bileşikler açısından zengindir. Asetaminofen ateş düşürücü ve analjezik olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak ana komplikasyonu hepatotoksisitedir. Karaciğer hastalıkları ve hepatotoksisiteye karşı kullanılan sentetik ve konvansiyonel ilaçlar yetersiz kalmakta ve ciddi yan etkilere sebep olmaktadır. Bu nedenle, geleneksel şifalı bitkiler ve nutrasötikler kullanılarak farklı hepatotoksik ilaçların yan etkisinin azaltılması istenmektedir. Gıda ve nutrasötikler, antioksidan özellikte olup polifenolik bileşikler açısından oldukça zengindir. Yapılan bu çalışma ile *T. repens*'in sulu ekstresinin fenolik bileşimi belirlenmiş ve asetaminofen kaynaklı hepatotoksisiteye karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (35).

Böbrek üzerine etki

Parasetamolün neden olduğu toksisite, inflamasyon tedavisinde karşılaşılan en büyük sorunlardan biridir. Ahmad ve ark. (57) tarafından yapılan çalışmada, *T. repens* (TR) yapraklarındaki fenolik bileşiklerin farelerde parasetamol kaynaklı nefrotoksisiteye karşı etkisi değerlendirilmiştir. Ekstre tek başına veya parasetamol (300 mg/kg) ile birlikte farklı dozlarda olacak şekilde (11 mg/mL kuru ağırlık; 1, 2 veya 3 mL olarak) farelere oral olarak uygulanmıştır. Daha sonra farelerde böbrek histolojisi, serum böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri,

indirgenmiş glutatyon ve lipid peroksidasyonu değerlendirilmiştir. Parasetamolün farelerde böbrek ağırlığını, böbrek biyokimyasını, serum elektrolitlerini, indirgenmiş glutatyonu ve lipid peroksidasyonunu olumsuz olarak etkilediği belirlenmiştir. TR ekstresinin parasetamol ile birlikte verilmesi durumunda ise tüm bu parametrelerin normalleştiği görülmüştür. Histopatoloji sonuçları neticesinde parasetamolün nefrotoksisiteyi indüklediği, ancak fenolik bileşiklerce zengin olan ekstrenin koruyucu etki gösterdiği ortaya konmuştur. Parasetamol uygulaması ile indirgenmiş glutatyon seviyesi 2.21 ve lipid peroksidasyonu 3.96 $\mu\text{mol/g}$ iken parasetamol ile birlikte uygulanan 3 mL ekstre ile bu değerler sırasıyla 0.837 ve 0.435 $\mu\text{mol/g}$ 'a inmiş, değerlerdeki azalmanın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda TR ekstresinin nefroprotektif etki gösteren faydalı fenolik bileşiklere sahip olduğu bildirilmiştir (57).

Antikanser aktivite

T. pratense'nin, geleneksel tıpta ve literatürde kanser tedavisinde kullanılabileceği belirtilmektedir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada *T. pratense* hidroalkolik ekstresinin insan göbek damarı endotel hücresi (HUVEC) apoptozu ve *in vitro* nitrik oksit (NO) salgılanması üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Anjiyogenez tümör büyümesinde ve metastazında kritik bir rol oynamaktadır. Endotel hücre proliferasyonu, anjiyogenez için *in vitro* model olarak kullanılmaktadır. Çalışmada *T. pratense*'nin hidroalkolik ekstresi 0-800 $\mu\text{g/mL}$ aralığında farklı derişimlerde hazırlanarak hücrelere uygulanmıştır. Hücre canlılığı tripan mavisi, MTT ve laktat dehidrojenaz yöntemleri ile değerlendirilmiştir. 24, 48 ve 72 saatlik uygulama sonrası IC_{50} değerleri sırasıyla 1069.35, 174.70 ve 68.07 $\mu\text{g/mL}$ olarak bulunmuş, artan dozla birlikte hücre canlılığının da azaldığı görülmüştür. Hücrelerin apoptozları floresan boyalarla boyama tekniği ile belirlenmiş, nitrik oksit (NO) salgıları ise Griess reaksiyonu ile ölçülmüştür. Ekstrenin hücre kültürü ortamında zamana ve doza bağlı olarak LDH'yi önemli ölçüde artırıp, NO'yu azalttığı ve apoptozu indüklediği görülmüştür. Sonuç olarak *T. pratense* ekstresinin HUVEC üzerinde doza ve zamana bağlı olarak sitotoksik etki göstermesi nedeniyle anjiyogenez ajanı olarak kabul edilebileceği ve antikanser ajanların geliştirilmesinde faydalı olabileceği bildirilmiştir (58).

Qiu ve ark.'nın (59) yaptığı bir çalışmada, *T. repens* L.'nin toplam flavonoidlerinin MCF-7 meme kanseri hücreleri ile indüklenmiş

farelerdeki tümörler üzerinde inhibitör etkisi değerlendirilmiştir. *T. repens* L'nin toplam flavonoidlerinin 2.5 ve 5.0 g/kg dozlarında farelere uygulanması ile tümör hacmi ve ağırlığı üzerinde önemli inhibitör etkiye sahip olduğu, bu inhibisyon oranının 5.0 g/kg dozda %32.18'e ulaştığı görülmüştür. Ayrıca tedavi ile kaspaz-3 ekspresyonunun arttığı, serum ALT, AST, BUN ve CRE değerleri üzerinde ise önemli bir etkiye neden olmadığı belirlenmiştir. Çalışmadan elde edilen bulgular tedavi sonucunda kaspaz-3 ekspresyonunun artırılması ile tümörlerin büyümesinin engellenebileceği, tümör hücrelerinin apoptozunun indüklenebileceği bildirilmiştir (59).

Geleneksel tıpta kanser için önerilen *T. pratense* L. bitkisinin hidroalkolik ekstresinin iki prostat hücre hattı ve normal fibroblast hücreleri üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmada, hücre canlılığının tripan mavisi boyama, MTT tahlili ve laktat dehidrojenaz aktivite ölçümü kullanılarak değerlendirildiği bildirilmiştir. Ayrıca deneyde apoptoz ve otofaji hücre ölümünün değerlendirildiği ve floresan boyalarla boyama gerçekleştiği, nitrik oksit üretimi, Griess reaksiyonu kullanılarak ölçüldüğü bildirilmiştir. Çalışmada, bazı apoptotik ve otofajik ilişkili genlerin ekspresyon seviyesindeki değişiklikler Real-time PCR kullanılarak araştırılmıştır. Ekstre ve paklitakselin kombinasyon etkisi, kombinasyon indeksi ve doz azaltma indeksi değerleri hesaplanarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre *T. pratense* ekstresi ile tedaviden sonra hücre canlılığı, zamana ve doza bağlı bir şekilde önemli ölçüde azaldığı ($p<0.05$); ekstrenin normal hücreler üzerindeki etkisinin, kanser hücrelerinden önemli ölçüde daha küçük ($p>0.05$) olduğu; apoptoz ve otofaji hücre ölümünün önemli ölçüde arttığı ($p<0.05$); ayrıca, *T. pratense* ekstresinin, kanser hücreleri tarafından NO üretimini önemli ölçüde azalttığı ($p<0.05$) bildirilmiştir. Paklitaksel ve *T. pratense* ekstresinin kombinasyonu, sinerjik bir sitotoksik etkiye sahip olduğu ifade edilmiştir (60).

İzoflavon yapısına sahip formononetinin bolca bulunduğu *T. pratense* bitki ekstresinin implantasyon üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmada, ekstrenin lösemi inhibitör faktör (LIF) ve LIF reseptörünün (LIFR) ekspresyonlarının değerlendirildiği bildirilmiştir. Çalışmada, Ishikawa hücreleri, 24 saat boyunca 20, 30 ve 40 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonlarda *T. pratense* L. izoflavon ekstresi ile inkübe edildiği ve görüntü analiz yazılımı kullanılarak immünositokimyasal ve immünofloresan boyama ile LIF ve LIFR'nin boyama yoğunluğu saptandığı bildirilmiştir. Çalışmanın

sonuçlarına göre kontrol ile 20 30 ve 40 µg/mL *T. pratense* L. grupları karşılaştırıldığında LIF ve LIFR'nin boyama yoğunluğunun önemli ölçüde arttığı (P<.0001) ifade edilmiştir. *T. pratense* L. izoflavone ekstresinin, insan endometriyal adenokarsinom hücre hattında LIF ve LIFR'nin endometrium ekspresyonunu değiştirebileceği bildirilmiştir (61).

T. pratense yapraklarının %40lık etanol ekstresinin *in vitro* (RAW264.7 hücreleri) ve *in vivo* (karagenan kaynaklı iltihaplanma modeli) deneyleri kullanılarak antienflamatuar potansiyelinin değerlendirildiği çalışmada, ekstrenin LPS ile indüklenen nitrik oksit (NO), prostaglandin E-2 (PGE(2)), indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS), siklooksijenaz-2 (COX-2) ve tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa, interlökin (IL)-1 beta ve IL-6 dahil inflammatuar sitokinlerin ekspresyonunu önemli ölçüde inhibe ettiği bildirilmiştir. Vücut ağırlığının 50, 100 ve 200 mg/kg'ında bitki ekstresinin oral yoldan verilmesi, doza bağlı bir şekilde karagenan kaynaklı ödemi bastırdığı bildirilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre bitki ekstresinin *in vitro* NF-kappa B ve MAPK yollarının aktivasyonunu baskıladığı ve *in vivo* olarak karagenan kaynaklı pençe ödemi azalttığı, potansiyel anti-inflamatuar etki gösterdiği bildirilmiştir (62).

Fitoöstrojenik aktiviteye sahip polifenolik bileşiklerden izoflavon olarak yüksek miktarda formononetin ve biokanin A ve bunların glikozitlerini içeren *T. pratense* L. (kırmızı yonca) bitki ekstresinin malign kanser hücreleri üzerindeki etkisinin belirlendiği çalışmada, kırmızı yoncanın laktik fermentasyon ve/veya beta-glukozidaz muamelesinden önce ve sonra filizlerinden dört ekstre elde edildiği bildirilmiştir. Fitoöstrojenlerin 17 beta-estradiol yapısal benzerliği, ağırlıklı olarak ÖR beta izoformuna bağlanmalarına izin vermektedir ve bu nedenle, kanser hücrelerinin yüksek proliferasyonu, motilitesi ve istilası ile bağlantılı genlerin ekspresyonu aşağı regüle etmektedir. Çalışmada, ITC (izotermal titrasyon kalorimetrisi) modellemesi ve yerleştirme simülasyonu ile yonca izoflavonlarının kanser hücresi çoğalmasını ve göçünü azaltabilen ÖR beta bağlanmasına afinitesi olduğu bildirilmiştir. *T. pratense* ekstreleri, *in vitro* koşullar altında yüksek düzeyde istilacı insan meme kanseri hücre dizisi MDA-MB-231 ve yayılmayan insan meme kanseri hücre dizisi MCF-7 hücrelerini kontrol etmiştir. Ekstrelerin kanser hücreleri üzerindeki etkisini belirleyebilmek için üçüncü bir model olarak, göç yetenekleri nedeniyle kan damarı oluşumunda rol oynayan insan göbek damarı endotel hücreleri (HUVEC) seçilmiştir. IC₀ dozajlarında fermente edilmiş filizlerden elde edilen ekstreler, hücre içi ROS üretimi üzerindeki etkileriyle meme kanseri

hücrelerinin göçünü engellediği; membran sertleştirme; yapışma; MMP-9, N-cadherin ve E-cadherin'in transkripsiyonel düzeyde düzenlediği; aynı zamanda, izole fenoliklerin, normal HUVEC hücrelerine karşı hiçbir toksisite göstermediği bildirilmiştir (63).

Zgorka ve ark.'nın (64) yaptığı çalışmada, *T. medium* L.'den elde edilen liyofilizatın antibiyodejeneratif (antioksidan, kemopreventif ve sitostatik) etkisi incelenmiştir. Bitki liyofilizatında ters fazlı yüksek performanslı sıvı kromatografisi (RP-LC) kullanılarak biokanin A ve formononetin'in malonilglukozitlerinin %54'ten fazla oranda bulunduğu tespit edilmiştir. Bitki liyofilizatının antioksidan potansiyeli, serbest radikal (DPPH merkez nokta ve ABTS(merkez nokta+)) süpürme tahlillerine ek olarak Folin-Ciocalteu ve bakır iyonu azaltıcı (CUPRAC) yöntemler kullanılarak *in vitro* olarak incelenmiştir. Bitki liyofilizatı, formononetin ve ononinin sitotoksik etkileri, MTT tahlili kullanılarak MCF-7 (östrojene bağımlı) ve MDA-MB-231 (östrojenden bağımsız) insan meme kanseri hücre hatları üzerinde değerlendirilmiştir. Çalışmada, malonil izoflavon türevlerinin, bitki liyofilizatının belirli meme kanseri türlerine karşı hem kimyasal önleme hem de potansiyel sitotoksik etkisi olduğu bildirilmiştir (64).

Erkek üreme hücrelerine etki

Erkek üreme disfonksiyonu, diabetes mellitusun yaygın bir komplikasyonudur. *T. pratense*, antioksidan ve antidiyabetik aktivite göstermektedir. Burdan yola çıkarak yapılan bir çalışmada, *T. pratense* ekstresinin serum antioksidan seviyeleri, sperm özellikleri, testis dokusu ve testosteron seviyesi üzerindeki etkileri sıçanlar üzerinde değerlendirilmiştir. Intraperitoneal streptozotosin enjeksiyonu ile diyabet oluşturulan erkek sıçanlara 100 veya 200 mg/kg dozlarda bitki ekstresi uygulanmış ve 3 hafta sonra serum glikozu, testosteron ve nitrik oksit (NO), sperm parametreleri, testis histolojisi ve toplam antioksidan kapasitesi (TAC) değerlendirilmiştir. *T. pratense* ekstresi uygulanan diyabetik sıçanlarda, tedavi uygulanmayan diyabetik sıçanlara göre, sperm sayısı, motilitesi ve canlılığının arttığı, TAC ve testosteron seviyelerinin yükseldiği belirlenmiştir. Ayrıca NO, bcl-2 ve p53 ekspresyonunda da azalma olduğu saptanmıştır. *T. pratense* ekstresinin diyabetin neden olduğu testis dokusu tahribatını da azalttığı ortaya konmuştur (65).

Antidiyabet aktivite

Oza ve ark. (66) tarafından yapılan çalışmada *T. pratense* L.'nin çiçekli üst kısımlarından sulu ekstre hazırlanarak tip 2 diyabet sıçanlardaki insülin direnci ve SIRT1 ekspresyonu üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışmada diyabet modeli yüksek yağlı diyet ve düşük dozda streptozotosin verilerek oluşturulmuştur. Diyabetik sıçanlara üç farklı dozda sulu ekstre verilmiş ve daha sonra kan şekeri, lipid profili, glikohemoglobin, insülin duyarlılığı, HOMA-IR ve karaciğer glikojen içeriği parametreleri değerlendirilmiştir. Ayrıca pankreas dokusundaki morfolojik değişiklikler ile SIRT1 ekspresyonundaki değişimler histopatolojik ve immunohistolojik çalışmalarla ölçülmüştür. Su ekstresinin uygulanması ile hiperglisemide azalma ve insülin duyarlılığında iyileşme görülmüştür. Ayrıca ekstremin hipergliseminin neden olduğu pankreas hasarına karşı koruyucu olduğu saptanmış, pankreas dokusundaki SIRT1 ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Çalışmanın sonunda *T. pratense* sulu ekstresinin insülin duyarlılığını ve SIRT1 ekspresyonunu artırmada faydalı olduğu bildirilmiştir (66).

Zhang ve ark. (67) tarafından yapılan bir çalışmada kırmızı yonca olarak bilinen *T. pratense* L'nin polisakkaritlerini (RCP) ekstre etmek amacıyla sıcak su ekstraksiyonu yapılmış ve ekstraksiyon koşullarının optimize edilmesinde yanıt yüzey metodolojisi kullanılmıştır. Optimum koşullar 95 dakikalık ekstraksiyon süresi, 93 °C'lik ekstraksiyon sıcaklığı ve 21 mL/g çözücü-malzeme oranı olarak belirlenmiştir. Daha sonra elde edilen bu ekstreten (RCP); molekül ağırlığı 7528.81 kDa olan RCP-1.1 bileşiği saflaştırılmıştır. RCP-1.1'in sırasıyla %52.54, 1.04, 16.31 ve %30.11 molar yüzdelere glukoz, galakturonik asit, arabinoz ve galaktozdan oluştuğu belirlenmiştir. 10 mg/mL dozda RCP-1.1'in α -glukozidaz inhibisyon yeteneğinin, akarbozunkinin %86.72'i kadar olduğu bulunmuştur. Ayrıca 3 mg/mL dozda DPPH ve ABTS radikallerini süpürme oranlarının sırasıyla askorbik asidin %91.82 ve %98.95'ine denk geldiği saptanmıştır. Bu sonuçlar RCP-1.1'in doğal bir hipoglisemik ajan ve antioksidan olarak kullanım potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymuştur (67).

Teşekkür

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde TCD-2022-10358 kodlu proje ile maddi imkan sağlayan Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimine katkılarından dolayı teşekkür ederiz

Referanslar

1. Verpoorte R, Kim H, Choi Y. Plants as source for medicines: New perspectives. *Frontis*. 2006;261-73.
2. http://194.27.225.161/yasin/tubives/index.php?sayfa=hizli_ara 26.11.2021.
3. Baytop T. Türkiye’de Bitkilerle Tedavi 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1999: 146.
4. Sabudak T, Guler N. *Trifolium L.* - A Review on its Phytochemical and Pharmacological Profile. *Phytotherapy Research*. 2009;23(3):439-46.
5. Turker AU, Koyluoglu H. Biological activities of some endemic plants in Turkey. *Romanian Biotechnological Letters*. 2012;17(1):6949-61.
6. Antonescu AI, Miere F, Fritea L, Ganea M, Zdrinca M, Dobjanschi L, et al. Perspectives on the combined effects of *Ocimum basilicum* and *Trifolium pratense* extracts in terms of phytochemical profile and pharmacological effects. *Plants-Basel*. 2021;10(7).
7. Jaric S, Kostic O, Mataruga Z, Pavlovic D, Pavlovic M, Mitrovic M, et al. Traditional wound-healing plants used in the Balkan region (Southeast Europe). *Journal of Ethnopharmacology*. 2018;211:311-28.
8. Renda G, Yalcin FN, Nemutlu E, Akkol EK, Suntar I, Keles H, et al. Comparative assessment of dermal wound healing potentials of various *Trifolium L.* extracts and determination of their isoflavone contents as potential active ingredients. *Journal of Ethnopharmacology*. 2013;148(2):423-32.
9. Manzoureh R, Farahpour MR. Topical administration of hydroethanolic extract of *Trifolium pratense* (red clover) accelerates wound healing by apoptosis and re-epithelialization. *Biotechnic & Histochemistry*. 2021;96(4):276-86.
10. Booth NL, Overk CR, Yao P, Burdette JE, Nikolic D, Chen S-N, et al. The chemical and biologic profile of a red clover (*Trifolium pratense L.*) phase II clinical extract. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*. 2006;12(2):133-9.
11. Williamson EM, Okpako DT, Evans FJ. Selection, preparation and pharmacological evaluation of plant material: John Wiley & Sons; 1996.
12. Booth NL, Overk CR, Yao P, Burdette JE, Nikolic D, Chen SN, et al. The chemical and biologic profile of a red clover (*Trifolium pratense L.*) phase II clinical extract. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2006;12(2):133-9.
13. Booth NL, Overk CR, Yao P, Totura S, Deng Y, Hedayat AS, et al. Seasonal variation of red clover (*Trifolium pratense L.*, fabaceae) isoflavones and

estrogenic activity. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2006;54(4):1277-82.

14.Wu QL, Wang MF, Simon JE. Determination of isoflavones in red clover and related species by high-performance liquid chromatography combined with ultraviolet and mass spectrometric detection. Journal of Chromatography A. 2003;1016(2):195-209.

15.Zgorka G. Studies on Phytoestrogenic and Nonphytoestrogenic Compounds in *Trifolium incarnatum* L. and Other Clover Species Using Pressurized Liquid Extraction and High Performance Column Liquid Chromatography with Photodiode-Array and Fluorescence Detection. Journal of Aoac International. 2011;94(1):22-31.

16.Zohary M. *Trifolium* L. In: Chamberlain DF, Davis PH, editors. Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Vol 3. Edinburgh: Edinburgh Univ. Press; 1970.

17.Sharaf M. Chemical constituents from the seeds of *Trifolium alexandrinum*. Natural Product Research. 2008;22(18):1620-3.

18.Ertas A, Boga M, Hasimi N, Yilmaz MA. Fatty Acid and Essential Oil Compositions of *Trifolium angustifolium* var. *angustifolium* with Antioxidant, Anticholinesterase and Antimicrobial Activities. Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 2015;14(1):233-41.

19.Perez AJ, Simonet AM, Pecio L, Kowalczyk M, Calle JM, Macias FA, et al. Triterpenoid saponins from the aerial parts of *Trifolium argutum* Sol. and their phytotoxic evaluation. Phytochemistry Letters. 2015;13:165-70.

20.Perez AJ, Kowalczyk M, Simonet AM, Macias FA, Oleszek W, Stochmal A. Isolation and structural determination of triterpenoid glycosides from the aerial parts of alsike clover (*Trifolium hybridum* L.). Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2013;61(11):2631-7.

21.Wang LY, Xu Q, Li SH, Zhao B, Yang F. A new hydroxybenzoic acid glycosides from the plant of *Trifolium lupinaster*. Chinese Chemical Letters. 2010;21(3):322-4.

22.Demirkiran O, Sabudak T, Ozturk M, Topcu G. Antioxidant and Tyrosinase Inhibitory Activities of Flavonoids from *Trifolium nigrescens* Subsp *petrisavi*. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2013;61(51):12598-603.

23.Reis A, Scope M, Zuanazzi JAS. *Trifolium pratense*: Friable calli, cell culture protocol and isoflavones content in wild plants, in vitro and cell cultures analyzed by UPLC. Revista Brasileira De Farmacognosia-Brazilian Journal of Pharmacognosy. 2018;28(5):542-50.

- 24.Srivastava A, Mishra R, Kumar S, Dev K, Tandon P, Maurya R. Molecular structure, spectral investigation (H-1 NMR, C-13 NMR, UV-Visible, FT-IR, FT-Raman), NBO, intramolecular hydrogen bonding, chemical reactivity and first hyperpolarizability analysis of formononetin 7-hydroxy-3(4-methoxyphenyl)chromone : A quantum chemical study. *Journal of Molecular Structure*. 2015;1084:55-73.
- 25.Malca-Garcia GR, Zagal D, Graham J, Nikolic D, Friesen JB, Lankin DC, et al. Dynamics of the isoflavone metabolome of traditional preparations of *Trifolium pratense* L. *Journal of Ethnopharmacology*. 2019;238.
- 26.Saviranta NMM, Julkunen-Tiitto R, Oksanen E, Karjalainen RO. Red clover (*Trifolium pratense* L.) isoflavones: root phenolic compounds affected by biotic and abiotic stress factors. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2010;90(3):418-23.
- 27.Drenin AA, Botirov EK, Petrulyak EV. Two new isoflavonoid monogalactosides from *Trifolium pratense* roots. *Chemistry of Natural Compounds*. 2008;44(1):24-7.
- 28.Saviranta NM, Anttonen MJ, von Wright A, Karjalainen RO. Red clover (*Trifolium pratense* L.) isoflavones: determination of concentrations by plant stage, flower colour, plant part and cultivar. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2008;88(1):125-32.
- 29.Drenin AA, Botirov EK, Petrulyak EV. New genistein monogalactoside from the aerial part of *Trifolium pratense*. *Chemistry of Natural Compounds*. 2008;44(2):178-81.
- 30.Daems F, Decruyenaere V, Agneessens R, Lognay G, Romnee JM, Froidmont E. Changes in the isoflavone concentration in red clover (*Trifolium pratense* L.) during ensiling and storage in laboratory-scale silos. *Animal Feed Science and Technology*. 2016;217:36-44.
- 31.Spagnuolo P, Rasini E, Luini A, Legnaro M, Luzzani M, Casareto E, et al. Isoflavone content and estrogenic activity of different batches of red clover (*Trifolium pratense* L.) extracts: An in vitro study in MCF-7 cells. *Fitoterapia*. 2014;94:62-9.
- 32.Akbaribazm M, Khazaei MR, Khazaei M. Phytochemicals and antioxidant activity of alcoholic/hydroalcoholic extract of *Trifolium pratense*. *Chinese Herbal Medicines*. 2020;12(3):326-35.
- 33.Antonescu IA, Jurca T, Gligor F, Craciun I, Fritea L, Patay EB, et al. Comparative phytochemical and antioxidative characterization of *trifolium pratense* l. And *ocimum basilicum* L. *Farmacia*. 2019;67(1):146-53.

34. Brad K, Zhang Y, Gao J. Extraction and purification of formononetin from *Trifolium pratense* L: Physicochemical properties of its complex with lecithin. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2017;16(8):1757-63.
35. Ahmad S, Zeb A. Effects of phenolic compounds from aqueous extract of *Trifolium repens* against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Journal of Food Biochemistry*. 2019;43(9).
36. Chen YH, Chen PH, Wane Y, Yang CH, Wu XN, Wu CE, et al. Structural characterization and anti-inflammatory activity evaluation of chemical constituents in the extract of *Trifolium repens* L. *Journal of Food Biochemistry*. 2019;43(9).
37. Sakamoto S, Kofuji S, Kuroyanagi M, Ueno A, Sekita S. Saponins From *Trifolium-Repens*. *Phytochemistry*. 1992;31(5):1773-7.
38. Kicel A, Wolbis M. Study on the phenolic constituents of the flowers and leaves of *Trifolium repens* L. *Natural Product Research*. 2012;26(21):2050-4.
39. Pedrazza GPR, Morais CB, Dettenborn GR, Ceoloto PC, Apel MA, Schapoval EES, et al. Anti-inflammatory activity and chemical analysis of extracts from *Trifolium riograndense*. *Revista Brasileira De Farmacognosia-Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2017;27(3):334-8.
40. Kowalska I, Jedrejek D, Ciesla L, Pecio L, Masullo M, Piacente S, et al. Isolation, chemical and free radical scavenging characterization of phenolics from *Trifolium scabrum* L. Aerial Parts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2013;61(18):4417-23.
41. Tsamo DLF, Tamokou JDD, Kengne IC, Ngnokam CDJ, Djamalladine MD, Voutquenne-Nazabadioko L, et al. Antimicrobial and Antioxidant Secondary Metabolites from *Trifolium baccarinii* Chiov. (Fabaceae) and Their Mechanisms of Antibacterial Action. *Biomed Research International*. 2021;2021.
42. Godevac D, Zdunic G, Savikin K, Vajs V, Menkovic N. Antioxidant activity of nine Fabaceae species growing in Serbia and Montenegro. *Fitoterapia*. 2008;79(3):185-7.
43. Kaurinovic B, Popovic M, Vlasisavljevic S, Schwartzova H, Vojinovic-Miloradov M. Antioxidant Profile of *Trifolium pratense* L. *Molecules*. 2012;17(9):11156-72.
44. Sayyed-Alangi SZ, Nematzadeh M. Formulation, development and evaluation of bifunctionalized nanoliposomes containing *Trifolium resupinatum* sprout methanolic extract: as effective natural antioxidants on the oxidative stability of soybean oil. *Bmc Chemistry*. 2019;13.

45.Han EH, Kim JY, Jeong HG. Effect of biochanin A on the aryl hydrocarbon receptor and cytochrome P450 1A1 in MCF-7 human breast carcinoma cells. Archives of Pharmacal Research. 2006;29(7):570-6.

46.Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, Ross S, San Miguel G. The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Gynecological Endocrinology. 2005;21(5):257-64.

47.Williamson, E. M., Okpako, D. T. ve Evans, F. J. (1996). Pharmacological Methods in Phytotherapy Research Volume 1: Selection, Preparation and Pharmacological Evaluation of Plant Material, West Sussex: John Wiley & Sons.

48.Abbasian Z, Barmak MJ, Barazesh F, Ghavamizadeh M, Mirzaei A. Therapeutic efficacy of *Trifolium pratense* L. on letrozole induced polycystic ovary syndrome in rats. Plant Science Today. 2020;7(3):501-7.

49.Ferraris C, Ballestra B, Listorti C, Cappelletti V, Reduzzi C, Scaperrotta GP, et al. Red clover and lifestyle changes to contrast menopausal symptoms in premenopausal patients with hormone-sensitive breast cancer receiving tamoxifen. Breast Cancer Research and Treatment. 2020;180(1):157-65.

50.Turker H, Yildirim AB, Karakas FP, Koyluoglu H. Antibacterial activities of extracts from some Turkish endemic plants on common fish pathogens. Turkish Journal of Biology. 2009;33(1):73-8.

51.Tan JW, Tham CL, Israif DA, Lee SH, Kim MK. Neuroprotective effects of biochanin a against glutamate-induced cytotoxicity in PC12 Cells Via Apoptosis Inhibition. Neurochemical Research. 2013;38(3):512-8.

52.Antonescu IA, Antonescu A, Miere F, Fritea L, Teusdea AC, Vicas L, et al. Evaluation of wound healing potential of novel hydrogel based on ocimum basilicum and *Trifolium pratense* extracts. Processes. 2021;9(11).

53.Zadeh SKH, Farahpour MR, Kar HH. The effect of topical administration of an ointment prepared from *Trifolium repens* hydroethanolic extract on the acceleration of excisional cutaneous wound healing. Wounds-a Compendium of Clinical Research and Practice. 2020;32(9):253-61.

54.Manzoureh R, Farahpour M. Topical administration of hydroethanolic extract of *Trifolium pratense* (red clover) accelerates wound healing by apoptosis and re-epithelialization. Biotechnic & Histochemistry. 2021;96(4):276-86.

55.Loing E, Lachance R, Ollier V, Hocquaux M. A new strategy to modulate alopecia using a combination of two specific and unique ingredients. Journal of Cosmetic Science. 2013;64(1):45-58.

56.Kolodziejczyk-Czepas J, Olas B, Malinowska J, Wachowicz B, Szajwaj B, Kowalska I, et al. Extracts from *Trifolium pallidum* and *Trifolium scabrum* aerial parts as modulators of blood platelet adhesion and aggregation. *Platelets*. 2013;24(2):136-44.

57.Ahmad S, Zeb A. Nephroprotective property of *Trifolium repens* leaf extract against paracetamol-induced kidney damage in mice. *3 Biotech*. 2020;10(12).

58.Khazaei F, Farzaei MH, Khazayel S, Khazaei M. *Trifolium pratense* extract induces apoptosis and decreases nitric oxide secretion in human umbilical vein endothelial cell. *World Cancer Research Journal*. 2020;7.

59.Qiu MC, Ye XY, editors. Experimental study on the inhibitory effect of total flavonoids of *Trifolium repens* L. on MCF-7 breast cancer mice. 2nd International Conference on Mechanical Engineering, Industrial Materials and Industrial Electronics (MEIMIE); 2019 Mar 29-30; Dalian, PEOPLES R CHINA2019.

60.Khazaei M, Pazhouhi M. Induction of apoptosis and inhibition of autophagy cell death in the human prostate cancer cell lines by trifolium pratens l. Hydroalcoholic extract. *World Cancer Research Journal*. 2019;6.

61.Kokturk S, Dagistanli FK, Dogan S, Usta E, Colgecen H, Tanriverdi G, et al. The Effects of the *Trifolium Pratense* L. Extract on the Leukemia Inhibitory Factor and its Receptor in The Endometrial Epithelial Cell Line. *Natural Product Communications*. 2021;16(10).

62.Lee SA, Park BR, Moon SM, Han SH, Kim CS. Anti-inflammatory potential of *Trifolium pratense* L. leaf extract in LPS-stimulated RAW264.7 cells and in a rat model of carrageenan-induced inflammation. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2020;126(1):74-81.

63.Zaklos-Szyda M, Budryn G. The Effects of *Trifolium pratense* L. Sprouts' Phenolic Compounds on Cell Growth and Migration of MDA-MB-231, MCF-7 and HUVEC Cells. *Nutrients*. 2020;12(1).

64.Zgorka G, Maciejewska-Turska M, Makuch-Kocka A, Plech T. In vitro evaluation of the antioxidant activity and chemopreventive potential in human breast cancer cell lines of the standardized extract obtained from the aerial parts of zigzag clover (*Trifolium medium* L.). *Pharmaceuticals*. 2022;15(6).

65.Khazaei MR, Gravandi E, Ghanbari E, Niromand E, Khazaei M. *Trifolium pratense* extract increases testosterone and improves sperm characteristics and antioxidant status in diabetic rats. *Biotechnic & Histochemistry*.

66.Oza MJ, Kulkarni YA. *Trifolium pratense* (Red Clover) Improve SIRT1 Expression and Glycogen Content in High Fat Diet-Streptozotocin Induced Type 2 Diabetes in Rats. *Chemistry & Biodiversity*. 2020;17(4).

67.Zhang HX, Zhao JC, Shang HM, Guo Y, Chen SL. Extraction, purification, hypoglycemic and antioxidant activities of red clover (*Trifolium pratense* L.) polysaccharides. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020;148:750-60.

BAZI BITKİ EKSTRELERİNİN ANTİDİYABETİK VE HIPOLİPIDEMİK ETKİLERİ ÜZERİNE BİR ÇALIŞMA

Elif Ebru ALKAN¹

GİRİŞ

Yaşam kalitesini düşüren, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara, hatta ilerleyen safhalarda ölüme kadar yol açan, tüm dünyada prevalansı hızla artan bir hastalık olan diabetes mellitus, son zamanlarda ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Diyabete yol açan sebepler henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, hareketsiz yaşam, beslenme bozuklukları, çeşitli virüsler, genetik faktörler ve obezite gibi nedenlerin hastalığı tetiklediği tahmin edilmektedir. Ayrıca çeşitli deneysel çalışmalar hastalığın, adacık hücre harabiyetinin CD4 ve CD8 T hücreleri, B lenfositleri, makrofajlar ve dentritik hücreler gibi immün sistem hücrelerinin pankreasa infiltrasyonu sonucu geliştiğini göstermektedir (1). Diyabet vakalarının endişe verici boyutlarda hızla artarak önüne geçilemez bir duruma gelmesi ve hastaları tatmin edici tedavi yöntemlerinin sınırlı olması bilim insanlarını yeni tedavi yöntemlerini bulma arayışına itmiştir. Yüzyıllardır insanlar bitkilerin iyileştirici etkilerinden faydalandılar. Günümüzde de bu anlayış süregelmekte, bitkilerin tedavi edici etkisinden, hem ilaç yapımında, hem de geleneksel yararlanılmaktadır. Yeni jenerasyon ilaçlara kaynak olabilecek fitokimyasal bileşenlerin etkilerinin keşfi, geleneksel olarak kullanılan bitkiler hakkında etnofarmakolojik araştırmaların yapılması ve farmakognozik açıdan bu bitkilerin değerlendirilmesi, diyabet gibi birçok komplikasyona yol açan hastalıkların tedavi edilmesinde, sonuçların daha başarılı olması açısından son derece önemlidir. Literatürde bitki ekstralarının diyabet de dahil birçok hastalık üzerine etkisinin incelendiği çeşitli çalışmalar mevcuttur.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Temek Eğitim Bölümü, Sınıf Eğitimi Anabilim Dalı, Email: ebru8856@hotmail.com

Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi

Diabetes mellitus tüm dünyada endişe veren düzeyde hızla artmaktadır. Tahminlere göre 2030 yılında diyabetli hasta sayısının yetişkin nüfusta dünya genelinde %69 oranında artacağı öngörülmektedir (2). 14 Eylül 2011'de Uluslararası Diyabet Federasyonu, dünya genelinde 336 milyon kişinin Tip 2 diyabet hastası olduğunu ve her yıl 4,6 milyon kişinin bu hastalığa bağlı sebeplere bağlı olarak öldüğünü duyurdu (3). 2030 yılında Türkiye'de diyabetli hasta sayısının 6,5 milyon kişiye ulaşacağı tahmin edilmektedir (4). DM prevalansının hızla artması, genetik faktörlerin yanı sıra, obezite, yaşam süresinin uzaması ve fiziksel inaktivitenin önemli bir sonucudur (5). Amerika'da ise 20-74 yaş grubunda diyabet prevalansı % 6,6 olarak tespit edilmiştir (6).

DM hasta sayısının 2035 yılında 592 milyonu bulacağı öngörülmektedir. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması- II (TURDEP-II)'ye göre (7) Türkiye'de son 12 yılda diyabet sıklığının %90 artış göstererek %13.7'ye ulaştığı bildirilmiştir. Diyabetli hastaların % 90'ı Tip 2 diyabetlidir (8). Tip 1 diyabet epidemiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalar gün geçtikçe hız kazanmasına rağmen, dünya nüfusunun sadece % 5'i hakkında veriler mevcuttur. Dünya genelinde Tip II diyabet sıklığı % 4 dolaylarında iken bu oran yetişkin nüfusta ortalama % 6 civarındadır (9). Tip II diyabet genellikle 40 yaş üstündeki bireylerde görülmekte ve yaşlanma ile paralel artış göstermektedir (10).

Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri

Amerikan Diyabet Birliği'nin (ADA) 2013 kılavuzuna göre, açlık plazma glukoz (APG) düzeyinin 126 mg/dl'nin üzerinde olması veya herhangi bir zamanda ölçülen kan glukoz düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması ya da OGTT ile şeker yüklemesi sonrası 2. saat plazma glukoz (2st PG) düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması; ayrıca polidipsi, poliüri, polifaji, zayıflama gibi semptomların da görülmesi koşuluyla Diabetes mellitus tanısı konulabilmektedir (11). Kriterlerden herhangi birinin varlığında, kişide Diabetes mellitus ile ilgili semptomlar yoksa, kesin tanı için, bu 3 kriterden herhangi birinin varlığı durumunda başka bir gün sonucun desteklenmesi gerekmektedir (12).

Diabetes Mellitus'un Çeşitleri

Diyabet ve şeker metabolizması ile ilgili hastalıklar şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

Tip 1 Diyabet

Juvenil Diyabet olarak da adlandırılan Tip 1 Diyabet daha çok çocuklarda görülür. Pankreatik β hücrelerinin yıkımı ile oluşur ve insülin eksikliği ile karakterizedir.

Otoimmünden kaynaklı Tip 1 diabetis mellitus; genetik yatkınlığı olan bireylerin pankreas β hücrelerinin yıkımı sonucu görülen bir hastalıktır. Hastalığın etyolojisinde, otoimmünite, genetik veya çevresel faktörler rol oynamaktadır. Tip 1 diyabetin bu formu, progresif seyirli olup, tekrarlayan ketozis atakları ve hiperglisemi ile karakterizedir. Bu tip bireyler Tip 1 B veya idiyopatik diyabet olarak adlandırılır (13).

Tip 2 Diyabet

Genelde yetişkinlerde görülen ve diyabetin en yaygın şekli olan Tip 2 Diabetes Mellitus, pankreasda yer alan langerhans adacıklarının beta hücrelerinden salgılanan insülinin etkilediği hedef hücrelerde reseptör sayısının azalması veya postreseptör düzeyde insülin etkinliğinin azalması ile karakterize olan insülin direncinin sebep olduğu bir hastalıktır. Tip 2 diyabetin patogenezinde rol oynayan temel mekanizmalar arasında; insülin transkripsiyonunun azalması, β hücre kütleğinde meydana gelen azalmaya bağlı olarak gelişen insülin eksikliği, pulsatil insülin salınımının bozulması, glukoz toksisitesi, uzun süre yüksek seyreden serbest yağ asitlerinin oluşturduğu lipotoksiste ve periferik dokularda meydana gelen reseptör defektleri ve insülin direnci yer almaktadır (14)

Gestasyonel Diyabet

Gebelik sırasında görülen ve ilk defa gebelik sürecinde tanı konan farklı derecelerdeki karbonhidrat intoleransı için kullanılan bir tanımdır. Artmış insülin direnci, insülin eksikliği ve bu iki defektin birleşmesiyle oluşur (15, 16).

Diğer spesifik tipler

Bu kategori diğer spesifik durumlardaki veya etyolojisi bilinmeyen sendromlara veya çeşitli hastalıklara bağlı sekonder diyabet tiplerinin bir karışımıdır (17) Bu grupta yer alan hastaların çoğu erken yaşlarda hiperglisemi ve kalıtımın otozomal dominant oluşuyla karakterizedir.

Bunlar genellikle geç çocukluk veya erken ergenlik çağında oluşan diyabet (MODY=maturity onset diabetes of the young) olarak bilinirler. Bu grup insülin salınımında azalma veya insülin etkisinde defekt olmaması veya minimal defekt olması ile karakterizedir. Otozomal dominant kalıtım gösterirler, fakat heterojendirler (18).

LİTERATÜR TARAMA VE ÇALIŞMA SEÇİMİ

Pubmed ve Google Scholer elektronik veri tabanı kullanılarak veri taraması yapıldı. Deneysel Diyabet oluşturulan sıçanlarda uçucu yağlar veya bitki ekstraktlarının kullanıldığı çalışmalar seçildi. Ulaşılan tüm makalelerin başlık ve özetleri taranarak, seçilen makalelerin tam metin taraması yapıldı. Çalışma seçim kriterlerine uymuyorsa dışlandı. Bu derleme yazıda bazı bitki ekstraktlarının lipid profili ve glikoz regülasyonu ile ilişkisini bilimsel literatür verileri doğrultusunda incelenmesi amaçlanmıştır

BULGULAR

Yapılan çalışmalarda tıbbi amaç ile kullanılan bitkilerin 400'den daha fazlasının hipoglisemik etki gösterdiği bildirilmiştir. Söz konusu bitkilerin hipoglisemik özelliklerini pankreatik dokularda insüline hassasiyeti arttırarak ya da glukozun intestinal absorpsiyonunu inhibe etmek suretiyle gösterdikleri tahmin edilmektedir. Aynı zamanda bu bitkilerin taşıdıkları tanen, flavonoid, vitamin C, vitamin E, vs. gibi antioksidan etkili bileşiklerle, β hücrelerini ve fonksiyonlarını reaktif oksijen ürünlerine karşı korudukları düşünülmektedir (19,20).

Hiperlipidemi arterlerde yağ birikmesine neden olduğu için kardiyovasküler hastalıklarda en önemli risk faktörlerinden birisidir. Özellikle kandaki yüksek LDL (Low density lipoprotein), düşük HDL (High density lipoprotein) seviyeleri sonucu oluştuğundan hipolipidemik ilaçlar kanda LDL seviyesini düşürmeyi ve HDL seviyesini arttırmayı hedefler (21).

Diyabetteki hipertrigliseriteminin mekanizması, serbest yağ asitlerinin metabolizmasını disregülasyonu ile sıkıca ilişkidir. Özellikle obez kişilerde, subkutan ve visceral yağlardan serbest yağ asitlerinin dolaşıma salınması, karaciğere daha çok yağ asitinin VLDL yapımına dahil olarak trigliseritlerin sekresyonu için bir kaynak meydana getirir (22)

Sumak

Sumak (*Rhus coriaria* L.) ülkemizde de yetişen, fitokimyasal açıdan zengin bir içeriğe sahip olan bitkidir. Yapısında antioksidan etkiye sahip olan gallik asit gibi önemli bileşikleri de bulunduran sumağın kuru meyvelerinde potasyum, oleik asit ve malik asit, B6 vitamini ve lösin saptanmıştır (23). Ülkemizde farklı illerde yetişen sumağın perikarpı üzerine yapılan bir çalışmada, kalsiyum başta olmak üzere, fosfor , magnezyum ve demir gibi önemli minerallerin varlığı ortaya konmuştur. Çekirdeklerinde kalsiyum miktarı yüksek oranda bulunurken bakır, demir ve alüminyum çok az miktarda saptanmıştır(24).

Antidiyabetik Etkisi

Rhus coriaria (Sumak) meyvesinin hipoglisemik aktiviteden sorumlu glikozit hidrolaz (α -amilaz) enzimi üzerine inhibisyon etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada streptozotosin (STZ) ile deneysel diyabet oluşturulmuş diyabetik sıçanlarda *Rhus coriaria* meyvelerinin hipoglisemik etkiye sahip olduğu görülmüştür. 250 mg/kg, 500 mg/kg ve 1000 mg/kg liyofilize sumak meyve ekstraktları diyabetik sıçanlara oral olarak 21 gün boyunca verilmiş olup, ekstrenerin sıçanlarda serum glikoz, insülin, C-peptid, lipid profili, diyabetik serum biyomarker (DSB), glikolize HbA1c ve α -glukosidaz seviyelerine etkisi incelenmiştir. Çalışma sonucuna göre ekstre verilen gruplarda serum glikoz, glikolize HbA1c seviyesi azalırken, insülin seviyesi artmış, C-peptid seviyesinde değişiklik gözlenmemiş olup, α -glukosidaz enzim aktivitesinde ise anlamlı şekilde inhibitör etkisi gözlenmiştir (25).

Hipolipidemik etki

Yapılan bir çalışmada toz haline getirilmiş sumak meyvelerinden hazırlanan kapsüller (500 mg) 1 ay boyunca dislipidemik 72 hastaya verilmiş olup, serum LDL-C (Low density lipoprotein- kolesterol), TG (Trigliserit) seviyelerinde düşüş gözlenmiştir. (26). Başka bir çalışmada STZ ile diyabet oluşturulmuş ratlara *Rhus coriaria* (Sumak) ekstresi verilmiş, LDL (Low density lipoprotein), düşük HDL (High density lipoprotein)ve total kolesterol düzeylerinin dengelendiği görülmüştür (25).

Tribulus

Tribulus terrestris halk arasında “çoban çökerten otu ya da demir diken” olarak da bilinir. Küçük yapraklı bir bitkidir. Dünyada Çin ve Asya başta olmak üzere Avrupa, Afrika ve Orta Doğu’nun bazı bölgeleri gibi

pek çok farklı yerde yetişmektedir. Demir dikenli bitkisinin hem kökü hem de meyvesi tedaviler için geçmişte kullanılmıştır. Günümüzde; tribulus terrestris, genel bir sağlık takviyesi olarak ve testosteron seviyelerini artırdığını iddia eden takviyelerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde ise 5 cinsi ve 6 türü yetişmektedir. Tribulus cinsinin ülkemizde yetişen tek türü Tribulus terrestris'dir.

Antidiyabetik

Kenger bitkisinin sayılan birçok faydasına ek olarak antiseptik, hipoglisemik, hipolipidemik, hepatoprotektif, antioksidan, antibakteriyel, anti-parazit, antiinfamatuvar vs. özelliklerinin hem enfeksiyon hastalıkları hem de sindirim sistemi bozukluklarına iyi geldiği ifade edilmektedir. (33, 34).

Hipolipidemik Etki

Yapılan bir çalışmada Gundelia tourenfortii L. verilen tavşanlarda kolesterol, trigliserit, LDL - kolesterol, VLDL-Kolesterol, apolipoprotein B, oksitlenmiş LDL düzeyinin azaldığı ve dolayısıyla Gundelia tourenfortii L. lipid, lipoproteinler ve apolipoprotein B, Oxidized-LDL ve pıhtılaşma faktörü gibi bazı kardiyovasküler yeni risk faktörlerini azaltarak ateroskleroza riskini azaltabileceği bildirilmiştir (35).

Pedicularis

Türkiye'de farklı isimlerle (sorma, sormuk otu) bilinen ve Doğu Anadolu'da çiçeklerindeki balözünü nedeni ile gıda olarak kullanılan (36,37) Pedicularis condensata türü üzerinde yapılan çalışmalarda ,bitkinin diğer Pedicularis türlerine benzer olarak iridoit ve feniletanoit bileşiklerini taşıdığı bildirilmiştir. İridoit glikozitlerinin, antioksidan, antikanser, nöroprotektif, antienflamatuvar, immunomodülatör, , antimikrobiyal, hipoglisemik, hipolipidemik, yara iyileştirici, koleretik, antialerjik, ve anksiyolitik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (38)

Caralluma tuberculata

İran'ın Beluçistan bölgesinde ve Pakistan'ın daha çok dağlık bölgelerinde bulunan Asclepiadaceae familyasına ait çok yıllık bir bitkidir(39). Kas ağrıları, mide problemleri, diyabet, cilt sorunları ve iştah açıcı gibi çeşitli hastalıkları tedavi etmek için uzun yıllar boyunca birçok topluluk bu bitkiyi kullandı. Bu bitki aynı zamanda anti-kanser, anti-

diyabetik, antioksidan, anti-mikrobiyal aktiviteler için de zaman zaman test edilmiştir.

Antidiyabetik Etki

Bir çalışmada *Caralluma tuberculata* ile tedavi edilen grupların, diyabetik kontrol grubuna göre, biyokimyasal ve kan parametreleri ile OGGT anomalilerinde belirgin bir fark görülmüştür. Yine 45 gün süren başka bir çalışmada *tuberculata* ekstresinin kan glukozunu önemli ölçüde düşürdüğü rapor edilmiştir.(40,41)

Hipolipidemik etki

Yapılan bir çalışmada SCT, HDL-C seviyeleri dışında, diyabete bağlı lipit profillerini düzeltmiştir. SCT verilen gruplarda, diyabetik kontrol grubuna göre TC, TG ve LDL-C düzeylerinde azalma olduğu ($p<0.01$) görülmüştür. Başka bir çalışmada *tuberculata* ekstresinin TC, TG ve LDL-C seviyelerinde artış Görülen diyabet oluşturulmuş hayvanlarda, tüm bu anormal değerlerin düzeldiği görüldü (39).

Heracleum persicum

Halk arasında Suh otu olarak da bilinen *Heracleum persicum*, şemsiyegiller familyasına ait olup,Asya’da (Türkiye, İran ve Irak) yetişen, dünya çapında 70’den fazla tür içeren bir bitkidir (42; 43).

Heracleum persicum bitkisinin farklı kısımlarının kimyasal bileşimi bazı araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Pimpinellin, izopimpinellin, bergapten, izobergapten ve sphondin bu bitkinin köklerinde bulunduğu rapor edilmiş fumarinlerdir. *Heracleum persicum* ve hidroalkolik ekstraktı sphondin de dahil olmak üzere birkaç furanokumarin içerir ve sphondinin IL-1 beta- kaynaklı siklooksijenaz-2 ekspresyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir. Bu enzimin ağrı ve enflamasyonda anahtar rol oynaması bu bitkinin etkilerini açıklayabilir (44, 45). Ayrıca *Heracleum persicum* bitkisinden elde edilen bazı fumarikumarinlerin antioksidan etkisi olduğu bildirilmiştir (46).

Antidiyabetik Etkisi

Yapılan 21 günlük bir çalışmada STZ ile diyabet oluşturulmuş ratlara *Heracleum persicum* bitkisinin ekstresi verilmiş ve kan glukoz seviyelerinde ve HbA1c seviyesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş görülmüştür. (47)

Hipolipidemik Etki

Heracleum persicum ekstresi verilen diyabet oluşturulmuş sıçanlarda serum kolesterol ve HDL seviyelerinde kontrol grubuna kıyasla önemli düşüş gözlenmiştir. (48)

Ferulago angulata

Apiaceae familyasından olan Ferulago türleri, geçmişten bu yana bu yana baharat ve tatlandırıcı olarak kullanılmaktadır. Ayrıca geleneksel tıpta da kullanılan bitki, sakinleştirici ve güçlendirici olarak kullanımının yanı sıra sindirim ile ilgili rahatsızlıklarda ve bağırsak kurdu tedavisinde de kullanılmıştır. Bunun yanında kökleri, Türkiye’de afrodizyak etkisinden dolayı da kullanılmaktadır (49). Bu bitkinin var olan 30 türünün 16 tanesi endemiktir.

Halk dilinde çakışır otu olarak bilinen Ferulago angulata, 60- 150 cm boyunda olup türün sarı renkli, şemsiye şeklinde çiçekleri ve ince yaprakları vardır. Deniz seviyesinden ortalama 1900-3200 m yüksekte yetişen. Ferulago angulata, Yunanistan, Sırbistan, Makedonya, İran’ın batısında, Türkiye’nin doğu kesimlerinde ve Irak’ın kuzeyinde de yetişmektedir (50;51)

Antidiyabetik Etkisi

Yapılan bir çalışmada, deneysel diyabet oluşturulan sıçanlara Ferulago angulata B ekstresi verilmiş ve çalışma sonunda glukoz ve HbA1c seviyelerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistik önemde bir düşüş saptanmıştır (52).

Hipolipidemik Etki

Bir çalışmada; streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlara Ferulago angulata B. ekstresinin (600 mg/kg doz) verilmiş, 26 gün sonra ekstre verilen gruplarda HDL- kolesterol ve trigliserit düzeylerinin düştüğü görülmüştür. Çalışmada diyabet grubu kolesterol seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseldiği, Ferulago angulata Boiss verilmesi ile birlikte bu seviyenin azaldığı tespit edildi. Aynı zamanda bitki ekstresi verilen grupta, serum trigliserit, LDL ve serum VLDL düzeylerinde düşüş görülmüştür (52).

Quercus branti Lindl.

Quercus genusu, yaygın olarak meşe diye bilinip, Fagaceae familyasında yer alır. Dünya üzerinde yaklaşık 450 türü mevcuttur. Özellikle 135-150 meşe türünden 86 tanesi endemik olan Meksika ülkesi bu anlamda önemli bir yer tutar (53, 54). Kuzey yarımkürede yer alan Türkiye meşe türleri için önemli bir yer tutmaktadır.

Antidiyabetik Etkisi

21 günlük bir çalışmada sıçanlarda deneysel diyabet oluşturulmuş ve 21 gün boyunca kuyruk veninden alınan kan glukoz seviyeleri takip edilmiştir. Meşe palamudu ekstresi verilen grupların kan glukoz seviyelerinde düşüş gözlenmiştir. Ayrıca ince barsakta bakılan α -glukozidaz enzim aktivitesi DM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli artış tespit edilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada elde edilen sonuçlara göre kontrol grubuna göre, HbA1c, AST, ALT, LDH ve ALP enzim seviyeleri, TG, TC ve LDL, üre ve kreatinin değerleri artarken insülin seviyesinde istatistiki açıdan kayda değer düşüş tespit edilmiştir (55).

Hipolipidemik Etki

Yapılan bir çalışmada STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlara sumak ve meşe palamudu ekstraktların verilmesi sonucu diyabet grubuna göre TG, TC ve LDL-C'deki düşüş ve HDL-C'de seviyelerinde artış tespit edilmiş ve bu sonuç uygulanan ekstrenin bitkilerin lipit profili üzerindeki olumlu etkisi olduğu şeklinde yorumlanmıştır (55).

Tartışma ve Sonuç

Antidiyabetik ve hiperlipidemi üzerine etkileri olan bazı bitki ekstrelerinin etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda antidiyabetik etki gösteren ekstrelerin nerdeyse hepsinin kan glukozunu dengelerken aynı zamanda lipit profili üzerinde de olumlu etkiye sahip olduğu görülmüştür. Literatürde yer alan bazı çalışmalarda bitkilerin yapısında bulunan bazı uçucu yağların hipoglisemik etkisinin hepatik glikoneogenezdeki düşüşle bağlantılı olabileceği öne sürülmüştür. Öte yandan bazı etken maddelerin de beta hücrelerinde uyarak insülinotropik etki yaratmak suretiyle insülin sekresyonunu arttırdığı vurgulanmıştır. Ayrıca, insülin duyarlılığını azaltmak suretiyle diyabetik etki gösterdiği bilinen PTP1B enziminin bazı

SAYI	BİTKİ ADI	YÖRESEL ADLARI	FAMİLYASI	KULLANILAN KISMI	Uygulanma Şekli	Hipolipidemik etkisi	Literatür
1	Rhus coriaria'	Sumak	Anacardiaceae	Meyve	Bitki Ekstresi	Etkili	Etkili
2	Tribulus terrestris L.	Çoban çökerten otu Demir diken	Zygophyllaceae	Toprak üstü	Bitki Ekstresi	Etkili	Etkili
3	Gundelia tournefortii L	Kenger	Asteraceae	Toprak Üstü	Bitki Ekstresi	Etkili	Etkili
4	Pedicularis L.	sormuk, sorma,	Orobanchaceae		Bitki Ekstresi	Etkili	Etkili
6	Caralluma tuberculata	sukulent	Asclepiadaceae	Kök, yaprak	Bitki Ekstresi	Etkili	Etkili
7	Heracleum persicum.	Suh	Apiaceae	Toprak üstü,	Bitki Ekstresi	Etkili	Etkili
8	Ferulago angulata B.	kişniş, kuzu başı, çakışır	Apiaceae)	Toprak üstü	Bitki Ekstresi	Etkili	Etkili
9	Eugenia caryophyllata Myrtaceae	Karanfil	Myrtaceae	Toprak üstü	Bitki Ekstresi	Etkili	Etkili
10	Quercus brantii Lindl.	Meşe palamudu	Fagaceae	Meyve	Bitki Ekstresi	Etkili	Etkili

bitkilerdeki etken maddeler vasıtasıyla inhibe edilmesi insülin duyarlılığını arttırarak antidiyabetik etki göstermektedir.(56)

MILK YIELD AND UDDER CHARACTERISTICS OF MORKARAMAN EWES

Buket BOĞA KURU¹, Mushap KURU²

Introduction

Sheep are among the first domesticated animal species in different parts of the world, and new types and later breeds were created by crossbreeding, especially to increase some reproductive and yield characteristics. Today, there are more than two hundred sheep breeds and new breeds are obtained with new studies (1,2).

Sheep breeding can be in the form of large or small enterprises, depending on the geographical conditions of the region. If the climatic conditions are suitable, it is grown extensively or semi-extensively throughout the year. Due to the anatomical structure of the mouth and teeth of the sheep, the low-yielding pasture uses the grass (3–5).

Although the climate changes according to the regions, there are many parts of our country that are unproductive in summers. These areas, which cannot be used as agricultural areas in particular, are pastures for sheep breeding and become a source of income with the production of meat, milk and wool (5–7).

Morkaraman ewes is one of the local breeds bred in the eastern and northeastern provinces of Türkiye. Generally, it is breeding in the provinces of Kars, Iğdır, Erzurum, Ağrı, Muş, Bingöl, Van, Bitlis, Erzincan and Elazığ. It is the second most common sheep breed in Türkiye (1–3,8–10).

The body of Morkaraman ewes varies from purple to black in its entirety. The nose and mouth are lighter in color, but the head and feet are darker, the tail is three-part and "S" shaped (1).

¹ Assist. Prof., Kafkas University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Animal Breeding and Husbandry, Kars, Türkiye, Email: buket_vetfak@hotmail.com

² Assoc. Prof., Kafkas University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Kars, Türkiye, Email: mushapkuru@hotmail.com

Live weight in Morkaraman ewes is 50-65 kg, in rams live weight is 60-80 kg, dirty wool yield is 2-2.5 kg, lactation period is 150-160 days, twin birth rate is 10.6-30%. After the lambs are weaned, they give 20-25 kg of carcass for 3 months (3,11–15). Body weight change at 0, 3, 6, 8, 12, 24, 30, and 36 months after birth 4.10 kg, 19.80 kg, 31.50 kg, 36.60 kg, 42.50 kg, 45.50 kg, 48.20 kg, 50.60 kg, 52.80 kg, respectively (16).

MILK YIELD AND UDDER CHARACTERISTICS OF MORKARAMAN EWES

The average lactation milk yield of Morkaraman ewes is 40-77.6 kg (11.6-148 L), the average milk fat ratio is 6.6-7.3% (3.9-8.4%) and the average lactation period is 117- 143.8 days (68-173 days)(17,18).

Lactation period is higher in 4-6 years old ewes, milk yield is higher in 4 years old ewes, and milk fat ratio does not change according to age. Lactation period, fat ratio and milk yield characteristics according to age are given in Table 1(17).

Table 1: Lactation milk yield, fat ratio and lactation periods in Morkaraman ewes (17).

Age	Traits	Mean ± SD
3	Milk yield (kg)	62.0 ± 13.72
	Fat content (%)	6.6 ± 0.75
	Lactation period (days)	130.2 ± 9.16
4	Milk yield (kg)	91.2 ± 9.80
	Fat content (%)	6.5 ± 0.33
	Lactation period (days)	150.5 ± 9.42
5-6	Milk yield (kg)	77.3 ± 11.84
	Fat content (%)	6.7 ± 0.26
	Lactation period (days)	146.0 ± 7.60
Total	Milk yield (kg)	77.6 ± 7.48
	Fat content (%)	6.6 ± 0.21
	Lactation period (days)	143.8 ± 5.14

In a study conducted in Kars region, lactation period and lactation milk yield were determined as 107.3 days and 47.39 kg, respectively, in Morkaraman ewes. The low milk yield and lactation period may be due to nutrition, and milk yields can be increased by making selection on these ewes (19).

Milk yields were recorded in the lactation period of Morkaraman ewes, which were reared based on pasture in Erzurum region. As the lactation period progressed, dry matter, protein, fat and lactose ratios increased, and

the Ca concentration decreased after the 7th week. Milk components and mineral substance content of Morkaraman ewes are similar to many sheep breeds (20).

In the study on milk composition in Morkaraman ewes, milk fat (%), non-fat dry matter (%), protein (%), lactose (%), ash (%) were 9.24 ± 0.13 , 9.43 ± 0.05 , 2.99 ± 0.02 , 5.52 ± 0.03 and 0.92 ± 0.01 . In terms of milk lipid composition, triacylglycerol (%), free fatty acid (%), cholesterol (%), monoacylglycerol (%) and phospholipid (%) were 90.53 ± 0.14 , 2.37 ± 0.06 , 2.66 ± 0.05 , 3.32 ± 0.06 and 1.11 ± 0.1 , respectively. The milk fat ratio in the study was above the general literature data. Because of the profitability of milk production with high fat content, the producer may be more beneficial for the consumer due to its rich nutrient content (21). The chemical composition of Morkaraman ewes milk in two studies is given in Table 2 (22,23).

Table 2: Chemical composition (mean $\pm$ SD) of milk in Morkaraman ewes

Parameters	References	
	Türkyılmaz et al. (22)	Yılmaz et al. (23)
Fat (%)	7.19 ± 0.35	6.31 ± 0.10
Solid non-fat (%)	9.67 ± 0.26	17.35 ± 0.23
Density (kg/m ³)	1030.78 ± 0.82	-
Protein (%)	3.18 ± 0.09	6.23 ± 0.11
Lactose (%)	5.55 ± 0.15	5.12 ± 0.14
Ash (%)	0.93 ± 0.03	0.91 ± 0.03

Regarding the milk composition, milk containing the β -Lactoglobulin BB genotype from Morkaraman sheep has higher protein and less solid fat content. In these findings, Morkaraman sheep milk may be more suitable for cheese production due to the presence of BB genotype (24).

Milk yield and udder characteristics were determined in a study performed in three-year-old Morkaraman (n=27) and Tuj ewes (n=57). Among the milk yield characteristics, lactation period, milk yield and daily milk yields are 137 days, 88.3 L, 645 mL and 131.7 days, 51.5 L, 390 mL, respectively, in Morkaraman and Tuj sheep. It was statistically higher than Morkaraman Tuj in udder related parameters. Daily milk yields were higher in Morkaraman ewes, and the results were statistically significant. The correlation between milk yield and udder circumference was

significant in Morkaraman and Tuj ewes. The parameters obtained in Morkaraman ewes are given in Table 3 (25).

Table 3: Changes in milk yield and udder characteristics in Morkaraman ewes (25).

Traits	Mean $\pm$ SD
Lactation period (days)	137.0 $\pm$ 0.86
Lactation milk yield (L)	88.3 $\pm$ 6.5
Average daily milk yield (mL)	654.0 $\pm$ 48.0
Udder circumference (cm)	43.11 $\pm$ 1.2
Right teat length (cm)	3.06 $\pm$ 0.16
Left teat length (cm)	2.61 $\pm$ 0.19
Udder anterior height (cm)	10.98 $\pm$ 0.33
Udder back height (cm)	12.65 $\pm$ 0.32

Data from another study conducted to determine morphological and linear udder characteristics in Morkaraman ewes are given in Table 4. In the study, teat length and teat diameter in Morkaraman sheep were above the limits specified for machine milking (26).

Table 4: Udder traits in Morkaraman (26)

Parameters	Mean $\pm$ SD
Udder depth (cm)	12.62 $\pm$ 0.26
Udder circumference (cm)	36.08 $\pm$ 0.58
Udder width (cm)	12.27 $\pm$ 0.20
Teats length (cm)	2.63 $\pm$ 0.07
Teats diameter (cm)	1.71 $\pm$ 0.04
Distance between teats (cm)	14.21 $\pm$ 0.22
Distance between teats and the ground (cm)	29.32 $\pm$ 0.37
Udder height (cm)	4.36 $\pm$ 0.15
Teats angle (cm)	4.23 $\pm$ 0.18
Teats length (cm)	5.23 $\pm$ 0.15
Udder shape (cm)	4.71 $\pm$ 0.1

The overall mean lactation period was 188.8 days, 189.8 days in single-bearing and 186.0 days in twin-bearing in Morkaraman ewes. The mean lactation period was 185.0 days in 2-year-olds, 188.3 days in 3-year-olds and 192.9 days in 4-5-year-old sheep. While the average daily milk yield

was 446.5 g in 5 days of lactation, it increased as lactation progressed and increased to 986.8 g in 75 days of lactation. Average daily milk yield was 693.9 g during lactation. Average daily milk yield was 397.0, 438.9 and 501.1 g in 5 days of lactation in 2-year-old, 3-year-old and 4 5-year-old ewes, respectively. Average lactation milk yield is 132.9 kg in total, 128.4 kg in single-bearing ewes, 144.9 kg in twin-bearing ewes, 113.0 kg in 2-year-old ewes, 128.2 kg in 3-year-old ewes, 156.4 in 4 5-year-old ewes kg. There are local types with high genetic structure in terms of yield characteristics depending on the breeding and environmental conditions in the Morkaraman breed, which is very intensively breed in the Eastern Anatolia Region. This type of sheep, which is superior in terms of yields, especially in terms of milk yield, should be determined. In addition, breeding of these sheep by selection may be beneficial in terms of regional sheep breeding (27).

In a study, milk yield characteristics of Hamdani, Karagül and Morkaraman ewes were investigated under semi-intensive conditions. Lactation milk yield and lactation period in Hamdani, Karagül and Morkaraman ewes were 69.79, 61.47 and 70.88 kg and 156.00, 137.92 and 152.00 days, respectively (Figure 1). The peak value in terms of daily milk yield was between 45-60 days in all breeds. Lactation milk yield and duration were higher in ewes giving birth to twins compared to ewes giving birth to singletons. There was a significant phenotypic correlation of 0.80 between 30-60 days milk yield and lactation milk yield in ewes, and 0.49 between milk yield and lactation period in the same period. The milk yield of Morkaraman and Hamdani, especially breeding in Eastern Anatolia, is superior to the other breed (28).

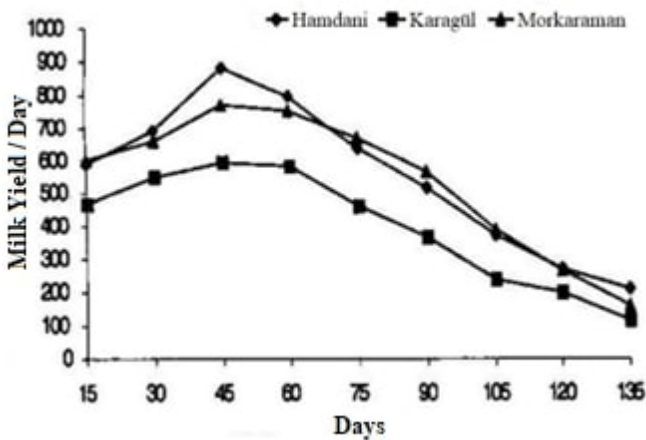


Figure 1: Milk yield in Hamdani, Karagül and Morkaraman ewes (28)

In a study conducted in Akkaraman (n=35), Morkaraman (n=20) and Awassi (40) ewes, milk yields were investigated. Total milk yield for single and twin births was 54.60 and 59.15 L in Akkaraman, 91.5 and 107.5 L in Morkaraman, and 103.93 and 123.21 L in Awassi, respectively. Lactation period was 131.90 and 138.37 days in Akkaraman, 161.2 and 172.8 days in Morkaraman, and 162.98 and 184.23 days in Awassi, respectively, according to single and twin births. According to single and twin births, the daily milk yield was 383.45 and 412.46 mL in Akkaraman, 566.9 and 623.5 mL in Morkaraman, and 631.78 and 663.72 mL in Awassi, respectively. The milk yields of Akkaraman, Morkaraman and Awassi between 15-210 days of lactation are given in Figure 2. Daily milk yields or total milk yields in lactation were higher in Morkaraman and Awassi ewes than in Akkaraman ewes (29).

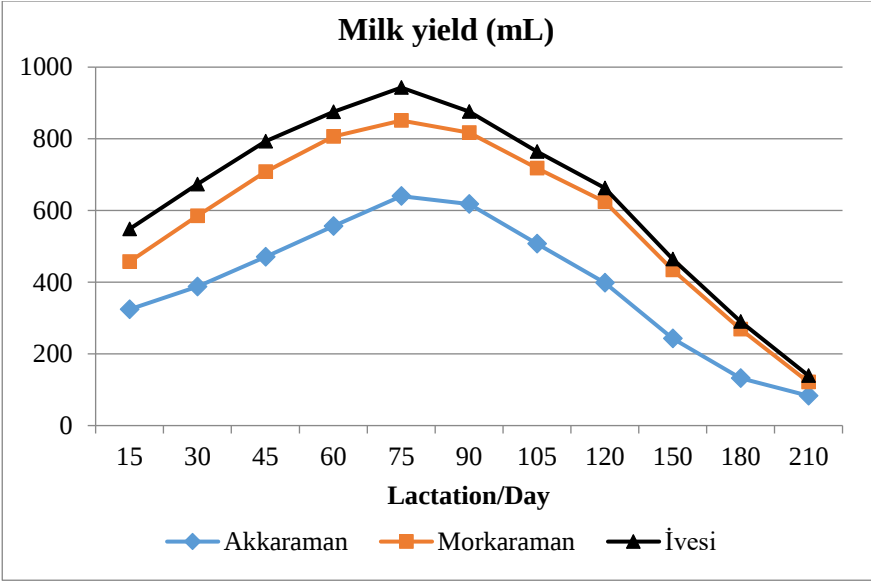


Figure 2: Change in milk yield of Akkaraman, Morkaraman and Awassi ewes in different periods of lactation (29).

In conclusion, Morkaraman sheep, which is one of our local genetic resources bred in many provinces of Eastern Anatolia and adapted to the harsh climatic conditions of the region, is superior to most other local breeds in terms of milk yield performance. Again, milk yields can be increased by crossbreeding or selection. Morkaraman sheep can be a

source of livelihood for the people of the region in Eastern Anatolia and it is necessary to develop the sheep breeding sector, especially with the support to be given in these regions.

REFERENCES

1. Kaymakçı M. İleri Koyun Yetiştiriciliği. Genişletilmiş 5. Baskı. Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, İzmir, Türkiye; 2016.
2. Koyuncu M. Koyun Yetiştiriciliği. Bursa, Türkiye: Dora Basım-Yayın Dağıtım Ltd Şti; 2019.
3. Akçapınar H. Koyun Yetiştiriciliği. Ankara: Medisan Yayınevi; 1994.
4. Taşkın T, Ünal B, Canpolat Ö. Koyuncululuğun Temel Esasları. İstanbul: Hasad Yayıncılık; 2015.
5. Vanlı Y. Atatürk Üniversitesi Morkaraman sürüsünde yapağı ve süt verimi özelliklerinin fenotipik ve genetik parametre tahminleri II. Genetik parametre tahminleri. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Derg. 1983;14(3-4):77-90.
6. Yalçın BC. Sheep and Goats in Turkey. Food and Agriculture Animal Production and Health Paper, Roma, İtalya; 1986.
7. Yalçın BC. Koyun Yetiştiriciliğine Giriş. İçinde: Aytuğ CN, Alaçam E, Özkoç Ü, Yalçın BC, Gökçen H, Türker H, editörler. Koyun-Keçi Hastalıkları ve Yetiştiriciliği. İstanbul, Türkiye: Tüm Vet Hayvancılık Hizmetleri Yayını, Teknografik Matbaası; 1990. s. 378-87.
8. Kayalık MŞ, Bingöl M. All characteristics of Morkaraman sheep. Iğdır Üniversitesi Fen Bilim Enstitüsü Derg. 2015;5(2):89-97.
9. Yılmaz B, Boğa Kuru B, Kuru M. Some reproductive and gynecological characteristics of Morkaraman ewes. J Adv VetBio Sci Tech. 2022;7(2):inpress.
10. Karadavut U, Bahadır B, Karadavut V, Şimşek G, İnci H. Estimation of genetic and environmental parameters affecting productivity in morkaraman sheep and economic evaluation of parameters. J Glob Innov Agric Sci. 2021;9(4):155-61.
11. Kaymakçı M, Oguz I, Un C, Bilgen G, Taikin T. Basic characteristics of some Turkish indigenous sheep breeds. Pakistan J Biol Sci. 2001;4(7):916-9.
12. Kul S. Sexual behavior of White Karaman, Red Karaman and Awassi rams exposed to fat-tailed estrous ewes. Vet Sci. 2012;7:7-12.
13. Pourlis AF. A review of morphological characteristics relating to the production and reproduction of fat-tailed sheep breeds. Trop Anim Health Prod. 2011;43(7):1267-87.
14. Yılmaz B, Kuru Boğa B, Kuru M. Some reproductive characteristics of Red Karaman ewes in Iğdır province, Turkey. İçinde: 1st International Cukurova Agriculture and Veterinary Congress. Adana; 2020. s. 7.
15. Yılmaz B, Kuru Boğa B, Kuru M. Some fertility characteristics of Red Karaman ewes in Iğdır province, Turkey: Twinning rate, litter size, birth weight, survival rate, gender. İçinde: 2nd International Cukurova Agriculture and Veterinary Congress. Adana; 2021. s. 66-7.
16. Bilgin OC, Esenbuga N, Macit M, Karaoglu M. Growth curve characteristics in Awassi and Morkaraman sheep, part I: Comparison of nonlinear functions.

Wool Technol Sheep Breed. 2004;52(1):1–7.

17. Akçapınar H, Kadak R, Odabaşıoğlu F. Morkaraman ve Kangal-Akkaraman koyunlarının döl verimi ve süt verimi üzerinde karşılaştırmalı araştırmalar. Ankara Univ Vet Fak Derg. 1982;29:379–91.
18. Özyürek S. Influence of defferent feeding systems on lactation traits, milk composition and fatty acids composition in the Morkaraman and Awassi. PhD Thesis, Atatürk University, Erzurum, Turkey; 2017.
19. Geliyi C, İlaslan M. Kars ili Karacaören köyünde yetiştirilen Morkaraman’ların döl, süt ve yapağı verimleri. Kars Deneme ve Üretim İstasyonu Müdürlüğü, Yayın No: 4. Kars; 1978.
20. Çelik Ş, Özdemir S. Morkaraman ırkı koyun sütlerinin bazı kimyasal ve fizikokimyasal parametrelerinin laktasyon boyunca değişimi. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Derg. 2003;34:263–8.
21. Dağdelen Ü, Esenbuğa N. Compare of milk components and milk lipid profiles in Morkaraman and Tuj sheep. İçinde: The 11th International Animal Science Conference. Nevşehir; 2019. s. 73–6.
22. Türkyılmaz D, Özyürek S, Esenbuğa N, Yaprak M. Correlation between various udder measurements and milk components in Morkaraman, Tuj and Awassi sheep. Pak J Zool. 2018;50(5):1921–7.
23. Yılmaz O, Çak B, Bolacalı M. Effects of lactation stage, age, birth type and body weight on chemical composotion of Red Karaman sheep milk. Kafkas Univ Vet Fak Derg. 2011;17(3):383–6.
24. Çelik Ş, Özdemir S. β -Lactoglobulin variants in Awassi and Morkaraman sheep and their association with the composition and rennet clotting time of the milk. Turkish J Vet Anim Sci. 2006;30(6):539–44.
25. Kırmızıbayrak T, Aksoy AR, Saatçı M, Tilki M. Tuj ve Morkaraman koyunların süt verimi ve meme özellikleri ile bu özellikler arasındaki ilişkiler. Kafkas Univ Vet Fak Derg. 2005;11:11–5.
26. Özyurek S, Turkyilmaz D, Yaprak M, Esenbuga N. Determination of morphological and linear udder traits in Morkaraman, Tuj and Awassi sheep. Indian J Anim Res. 2018;52(3):424–30.
27. Akçapınar H, Aydın İ, Kadak R. Lamb and milk yields of Morkaraman sheep under private farm conditions in Erzurum region. Ankara Univ Vet Fak Derg. 1984;31(1):114–27.
28. Küçük M, Özturk Y, Bayram D. Yarı-entansif şartlarda Hamdani, Karagül ve Morkaraman koyunlarının süt verimi özelliklerinin karşılaştırılması. YYÜ Vet Fak Derg. 2000;11:44–8.
29. Özbey O, Akcan A. Production performance of Akkaraman, Morkaraman and Awasi sheep under semi· intensive conditions. I. Fertility and milk production characteristics. Vet Bil Derg. 2000;16(1):109–20.

Parafonksiyon Sonucunda Ortaya Çıkan Temporomandibular Eklem ile İlişkili Çiğneme Kası Rahatsızlıkları ve Tedavileri

**Zehra KARTAL¹, İbrahim Burak YÜKSEL²,
Mehmet Gökberk Kaan DEMİREL³**

GİRİŞ

Bruksizm çiğneme sisteminin istemsiz yapılan nonfonksiyonel bir aktivitesi olarak kabul edilir (1,2). Hemen her yaşta meydana gelebilmekle birlikte çocukluklarda sık görülebilen bir oral parafonksiyondur (3).

Temporomandibular bozukluklar içerisinde sıklıkla yer alan bruksizm, diş sıkma ve gıcırdatma ile stomatognatik yapılara aşırı yüklenilmesi sonucu ortaya çıkan parafonksiyonel bir alışkanlıktır. Aynı zamanda bruksizm, genellikle uykuda görülen istemsiz, ritmik ve fonksiyon dışı diş sıkması ve gıcırdatması ile karakterize, şiddetli baş ve boyun ağrısı, çene hareketlerinde kısıtlılık, çiğneme kaslarında ağrı ve spazmla kendini gösteren mandibulanın çiğneme hareketidir (4).

Parafonksiyonel aktiviteler yapısal toleransı aşan kuvvetler ile zaman içerisinde stomatognatik sisteme zarar verir. Etiyolojisi ve kas hiperaktivitesi arasındaki ilişki Okeson tarafından şekilde gösterilmiştir.

Maloklüzyon + Emosyonel stres > Psikolojik tolerans → Artan kas TMBhiperaktivitesi > Yapısal tolerans → Zarar

Bu ifade, bu durumlara verilen yanıtın bireysel olduğu fikrini güçlendirir. Reaksiyonun tipi periodontal veya dental problemler, kas değişiklikleri ve temporomandibular eklem ile doğrudan ilişkilidir. Her biri stomatognatik sistem üzerinde kendi eksikliğinden kaynaklanan semptomlara neden olarak biyomekanik kaynaklı dental hastalıklara yol açar.

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, kartalza-hire@gmail.com

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, dtburakyuksel@gmail.com

³Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, kaandemirel@erbakan.edu.tr

Bruksizmin sonuçları olarak çiğneme kaslarının palpasyonunda ağrı, kompensatuar hipertrofi, kas yorgunluğu hissine ek olarak kas tonusundaki artış ve mandibula manipülasyonuna direnç de bruksizmin sonuçları olarak atfedilebilir. Oral parafonksiyon nedeniyle stomatognatik sistemde dengesizlik oluştuğunda, fizyolojik aktivitede kısıtlılık, TME'de ses ve ağrı, kas ağrısı ve mandibular hareketlerde kısıtlılık ve deviasyon ana semptomlardır. Bruksizmin diğer etkileri, mobilite ve diş hareketliliğinin yanı sıra ağız yumuşak dokuları ve çene kemiğindeki değişiklikleri içerebilir (5).

Temporomandibular bozukluk (TMB), çiğneme kasları ve temporomandibular eklemler dahil olmak üzere çiğneme sistemi yapılarının birçok klinik belirti ve semptomunun temel terimidir. Temporomandibular bozuklukların gelişimine birçok faktörün katkıda bulunduğu ve genellikle bruksizmin temporomandibular bozukluklar için ana risk faktörlerinden biri olduğu varsayılmaktadır. Temporomandibular bozukluklar diş kaynaklı olmayan orofasiyal bölgede çok yaygın bir ağrıya neden olabilir. TMB intrakapsüler, ekstrakapsüler veya her ikisinin bir kombinasyonu olabilir (6).

Periodontal hastalıklar ve çürüklere ek olarak, TMB, hafife alınmaması gereken orofasiyal sistemin en sık görülen hastalıklarından biridir. Veriler, yetişkin nüfusun son zamanlarda artan yaklaşık yüzde 15'inin tedavi gerektiren TMB şikayetlerine sahip olduğunu göstermektedir. Uyku bruksizmi TMB'li hastalarda TMB'li olmayan hastalara göre anlamlı derecede daha sık ortaya çıkmaktadır. TMB'nin bireysel semptomları da çok yaygındır. Bu örneklerin yaklaşık yüzde 50'si tedavi gereksinimi bulunmayan hastalardır (7).

Bruksizm, TMB ve diş aşınması için olası bir etiyolojik faktör olarak kabul edildiğinden, klinik önemi açıktır. Bruksizm sonucu oluşan temporomandibular bozukluklarda en fazla etkilenen kaslar maseter ve temporal kastır.

Temporomandibular bozukluklar aynı zamanda baş, boyun kulak ağrısı gibi anatomik, fizyolojik ve psikolojik faktörlerle ilişkilidir.



Şekil 1. Temporomandibular Eklem Komponentleri .

Temporomandibular rahatsızlıklar açısından fizik muayene, mandibular hareketin (maksimal interkesizal açıklık, lateral hareketler ve protrüzyon), çiğneme kaslarının (masseter, temporalis, medial ve lateral pterygoid kaslar), servikal kasların, TME'nin palpasyonunu veya oskültasyonunu gözlemlene ve ölçmeyi içermelidir. Ayrıca ağız boşluğu, dişler, oklüzyon ve tükürük bezlerinin muayenesi ve ön ve arka boyunun muayenesi ve palpasyonu da yapılmalıdır. Karotis arterlerin oskültasyonu ve trigeminal sisteme özel dikkat gösterilerek kraniyal sinirlerin muayenesi de fizik muayenenin bir parçası olmalıdır.

Mandibular hareket sırasında ses duyulması temporomandibular bozukluğu olan hastalarda sıklıkla mevcuttur. Bununla birlikte, tek başına ses tamamen asemptomatik olan ve eklem içi disfonksiyondan ziyade bir dizi normal temsil eden bir bulgu da olabilir. Ağrı veya rahatsızlık yaratan kas hassasiyeti, genellikle çiğneme kaslarının hem ekstraoral hem de intraoral palpasyonunda bulunur. Boyun ön kaslarında (suprahyoid kaslar ve sternokleidomastoid kaslar), posterior servikal paraspinal kaslarda (semispinalis capitis, splenius capitis ve suboksipital kaslar) ve üst omuz kaslarında (trapezius ve levator skapula) hassasiyet olabilir. Mandibular hipomobilité ve açılmada deviasyon olabilir. Son olarak, nörolojik muayene, trigeminal sinirin herhangi bir nesnel sinir-duyusal veya motor

kusuru veya diğer fokal kraniyal-sinir anormallikleri olmaksızın genel olarak normaldir.

Kadınlarda, psikososyal faktörler, bağ dokusu özellikleri, hormonal faktörler ve kıkırdak doku farklılıkları sonucu TME bölgesinde hassasiyet ve eklem sesine erkeklere göre daha sık rastlanmaktadır. Östrojen artışı ligamentlerin tonusunda azalma neden olur. Bu da kadınlarda TMB sıklığının fazla olmasını açıklayan sebeplerden biridir (8).

İncelenen kaynaklar, gece bruksizmin değerlendirme şekline bağlı olarak Temporomandibular bozukluklar ile aralarında ilişki olduğunu göstermektedir. Anket çalışmaları TMB'ler ile uyku bruksizmi arasında bir ilişki olduğunu bildirirken, enstrümantal çalışmalar bunu daha kanıtlamadır (9).

RDC/TMD'ye (Temporomandibular Bozukluklar için Diagnoz-Tanı Kriterleri) göre TMB'ler kas bozuklukları, disk bozuklukları ve enflamatuar dejeneratif bozukluklar olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (8). Bu bölümde sadece kas kasılmaları incelenmiş; etiyolojileri, anamnezlerinde dikkat edilmeleri gereken hususlar, klinik bulguları ve tedavileri hakkında detaylı bilgilere yer verilmiştir.

KORUYUCU KO-KASILMA

Çiğneme kaslarının daha önce tarif edilen olaylardan birine ilk tepkisi koruyucu ko-kasılma. Koruyucu ko-kasılma, yaralanmaya veya yaralanma tehdidine karşı merkezi sinir sistemi yanıtıdır. Bir olayın varlığında, yaralı kısmı daha fazla yaralanmadan korumak için ilgili kasların aktivitesi değiştirilir. Tüm kaslar tonus olarak bilinen orta derecede bir kasılma ile korunur (10). Tonus, genel kas uzunluğunu değişmeden tutan ve ani uzamaya direnen kas liflerinin alternatif kasılmaları ve gevşemeleri nedeniyle yorulmadan devam eder. Koruyucu ko-kasılma meydana geldiğinde, MSS, agonist kasın kasılması sırasında antagonist kasın aktivitesini artırır (11). Bununla birlikte, değişmiş duyuşal giriş veya ağrı varlığında, antagonistik kas grupları, yaralı kısmı korumak için hareket sırasında ısınır (12). Çiğneme sisteminde, örneğin, koruyucu ko-kasılma yaşayan bir hasta, ağız açma sırasında elevatör kaslarında az miktarda artmış kas aktivitesi gösterecektir (13). Ağız kapanması sırasında depresör kaslarda bir artış aktivitesi vardır. Bu refleks benzeri aktivite patolojik bir durum değildir ancak uzadığında kas semptomlarına yol açabilir (14).

Etiyolojisi

- Değiştirilmiş duyuşal veya propriyoseptif giriş: koruyucu ko-kasılma, oklüzal durumdaki herhangi bir değışiklikle başlatılabilir, bu da duyuşal girişi önemli ölçüde değıştirir, örneğın kötü ayarlanmış bir kron takılması. Bir kron yüksek oklüzal temas ile yerleştirilirse, MSS'ye duyuşal ve propriyoseptif girişi akut olarak değıştirir. Sonuç olarak, elevatör kaslar (temporalis, masseter, medial pterygoid), kronun karşıt dişle temas etmesini önlemek için koruyucu bir şekilde kasılabilir. Koruyucu ko-kasılma, ağzı çok geniş açma durumunda veya uzun bir diş hekimi randevusu gibi ağız yapılarını değıştiren herhangi bir olaydan da kaynaklanabilir. Dokuları travmatize eden bir diş enjeksiyonundan sonra da ortaya çıkabilir.
- Sabit derin ağrı girişi: lokal yapılarda hissedilen derin ağrı girişinin varlığı, ilişkili kasların koruyucu ko-kontraksiyonuna neden olabilir. Bu fenomen, merkezi uyarıcı etkiler yoluyla ortaya çıkar. Derin ağrının kaynağının kas dokusu değil, tendonlar, bağlar, eklemler ve hatta dişler gibi herhangi bir ilişkili yapı olması gerektiğine dikkat etmek önemlidir.
- Artan duyuşal stres: klinik gözlemler, duyuşal stresin çiğneme kas aktivitesini büyük ölçüde etkileyebileceğini güçlü bir şekilde göstermektedir. Bir birey yüksek seviyelerde duyuşal stres yaşadığında, yaygın bir tepki gama efferent sisteminin kas bobininin duyarlılığını değıştirmesidir. Bu, kasın uzamaya olan duyarlılığını artırır ve kasın tonusunun artmasına neden olur. Kasın klinik yanıtı koruyucu kasılma olarak görülür. Artan duyuşal stres, gece bruksizm ve kenetlenme gibi parafonksiyonel aktiviteleri başlatma yeteneğine de sahiptir.

Anamnez

- Lokal yapılarda yeni bir değışiklik.
- Son zamanlarda sürekli derin bir ağrı kaynağı.
- Duyuşal streste son zamanlarda bir artış.

Hasta duygusal strese bir artış veya derin bir ağrı kaynağının varlığını bildirebilir. Olayın genellikle bir veya iki gün içinde çok yeni olması tanı açısından önemlidir.

Klinik Özellikler

Miyalji, sıklıkla mevcut olmasına rağmen, genellikle koruyucu kas kasılması ile ilişkili ana şikayet değildir.

Aşağıdaki dört klinik özellik bu klinik durumu tanımlar:

- Yapısal disfonksiyon: koruyucu ko-kasılma varlığında, mandibular hareketin hızı ve aralığı azalır. Mandibular hareketin herhangi bir kısıtlaması ağrıya ikincildir, bu nedenle ağzın yavaş ve dikkatli bir şekilde açılması genellikle normal bir hareket aralığını ortaya çıkarır.
- İstirahatte ağrı yok: koruyucu kontraksiyon yaşayan hastalarda, kasın dinlenmesine izin verildiğinde çok az ağrı olur veya ağrı hiç yoktur. Ko-kasılma, kas tonusunda çok hafif bir artışı temsil edebilir, ancak özellikle kısa bir süre için toniklikte bir artış miyaljiye neden olmaz.
- Fonksiyon ile artan ağrı: koruyucu ko-kasılma yaşayan bireyler genellikle ilgili kasların işlevi sırasında miyojenik ağrıda bir artış bildirirler. Birey normal şekilde çalışmayı denediğinde, çene hareketine direnerek ko-kasılma artar. Bu antagonistik aktivite miyaljik şikayetlere yol açabilir. Genellikle sadece işlev yoluyla, birey değişmiş kas durumunun farkına varır. Ağrı çene fonksiyonunu en aza indirecek olsa da, tüm mandibular hareket aralığı hasta tarafından kolayca elde edilebilir.
- Kas güçsüzlüğü hissi: koruyucu ko-kasılma yaşayan bireyler genellikle kas güçsüzlüğü hissi bildirirler. Genellikle kaslarının hızlı bir şekilde yorulduğundan şikayet ederler. Bununla birlikte, kasların aslında zayıfladığına dair hiçbir klinik kanıt bulunamamıştır.

Kesin Tedavi

Koruyucu kasılma normal bir MSS yanıtıdır ve bu nedenle kas durumunu tedavi etmek için hiçbir endikasyon yoktur. Bunun yerine, tedavi ko-kasılma nedenine yönlendirilmelidir. Ko-kasılma travmadan kaynaklanıyorsa, etiyolojik faktör artık mevcut olmadığı için kesin tedavi

endike değildir. Ko-kontraksiyon, kötü oturan bir restorasyondan kaynaklandığında, kesin tedavi, mevcut oklüzyon ile uyum sağlamak için restorasyonun değiştirilmesinden oluşur. Ko-kontraksiyonu ortadan kaldırmak için oklüzal durumun değiştirilmesi, tüm dentisyonun değil, sadece rahatsız edici restorasyona yöneliktir. Rahatsız edici restorasyon ortadan kaldırıldıktan sonra, oklüzal durum semptomları gideren, önceden var olan durumuna geri döner. Eğer ko-kasılma derin bir ağrı kaynağının sonucu ise, o zaman ağrının uygun şekilde ele alınması gerekir. Etiyoloji duygusal stresin artması ise, fiziksel öz-düzenleme (physical self-regulation PSR) teknikleri gibi uygun stres yönetimi uygulanmalıdır.

Destekleyici Tedavi

Koruyucu ko-kontraksiyonun etiyojisi doku yaralanması olduğunda, destekleyici tedavi genellikle yapılan tek tedavi türüdür. Hastadan mandibula kullanımını ağrısız sınırlar içinde kısıtlaması istenir. Ağrı azalınca kadar yumuşak bir diyet önerilebilir. Kısa süreli ağrı kesici ilaçlar (nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar [Nsaid'ler]) endike olabilir. Basit PSR teknikleri de başlatılabilir. Bununla birlikte, genel olarak, kas egzersizleri ve diğer fizik tedaviler endike değildir. Ko-kasılma genellikle kısa sürelidir ve etiyojik faktörler kontrol edilirse, semptomlar birkaç gün içinde düzelir.

LOKAL MİYALJİ

Lokal miyalji, birincil, inflamatuvar olmayan, miyojenik bir ağrı bozukluğudur. Bu genellikle kas dokusunun sürekli koruyucu kasılmaya verdiği ilk tepkidir. Bu akut kas bozukluğu, genel diş hekimliği pratiğinde ortaya çıkan kas ağrısında en yaygın durumdur. Ko-kasılma MSS kaynaklı bir kas tepkisini temsil ederken, lokal miyalji kas dokusunun lokal ortamında bir değişikliği temsil eder. Bu değişiklik, yorgunluğa neden olan kasların uzun süre kasılması veya aşırı kullanımı nedeniyle olabilir. Etiyojisi alışılmamış kullanım olduğunda, semptomlar gecikebilir (gecikmiş başlangıçlı kas ağrısı). Lokal miyalji ayrıca doğrudan doku hasarının sonucu olabilir (medial pterygoid kasına zarar veren inferior alveolar sinir bloğu gibi).

Etiyoloji

- Uzun süreli ko-kontraksiyon: Daha önce de belirtildiği gibi, devam eden kasılma lokal miyaljiye yol açacaktır. Bu, yüksek

bir kron gibi lokal yapılarla ilişkili duyusal girdideki ani bir değişikliğe bağlı olabilir.

- Derin ağrı girişi: Herhangi bir derin ağrı kaynağı, kaslarda koruyucu bir kasılmaya neden olarak lokal miyaljiye yol açabilir. Bu olursa, önemli bir klinik olay meydana gelebilir. Lokal miyalji daha sonra derin ağrıya neden olabilir ve bu da daha da koruyucu kasılmaya yol açar. Bu ek kasılma daha fazla lokal miyaljiye neden olabilir. Bu nedenle, lokal miyaljinin daha fazla kasılma ürettiği bir döngü oluşturulabilir, vb. Bu döngüsel kas ağrısı, siklik kas ağrısı olarak adlandırılır. Örneğin kas travması lokal miyalji üretecektir. Lokal miyaljinin sebep olduğu ağrı yine koruyucu kasılmaya neden olur. Koruyucu kasılma lokal miyaljiye yol açabileceğinden, bir döngü başlar. Bu döngü sırasında travmanın neden olduğu orijinal doku hasarı çözülebilir. Doku onarımı tamamlandığında, orijinal ağrı kaynağı ortadan kaldırılır; ancak hasta, siklik bir kas ağrısı bozukluğu ile acı çekmeye devam edebilir. Ağrının asıl nedeni artık klinik tablonun bir parçası değildir. Orijinal nedenin çözülmesine rağmen, siklik bir kas ağrısı durumu vardır ve tedavi edilmesi gerekir. Bu durum son derece yaygın bir klinik bulgudur ve genellikle hastanın yanlış yönetilmesine yol açar.
- Travma: bir kasın dayanabileceği en az iki tür travma vardır:
 - Lokal doku yaralanması: lokal anestezi enjeksiyonları veya doku zorlanması gibi olaylarla lokal doku yaralanması meydana gelebilir.
 - Alışılmamış kullanım: kas dokusunda travma, kas dokularının kötü veya alışılmamış kullanımı ile oluşturulabilir. Bu, dişlerin sıkılması veya gıcırdatılması veya hatta alışılmamış sakız çiğnemesinden kaynaklanabilir. Alışılmamış kas kullanımı sıklıkla gecikmiş başlangıçlı kas ağrısına yol açar. Semptomların gecikmesi genellikle olaydan 24 ila 48 saat sonra gerçekleşir. Çoğu birey, diğer kaslarda gecikmiş başlangıçlı kas ağrısı yaşayarak bu fenomene aşinadır. Örneğin, bir hafta sonu boyunca alışılmadık bir çalışma ile sırt kaslarını aşırı kullanmaya çalışırsa, sertlik ve ağrı olaydan 1-2 gün sonra başlar. Bu nedenle, bruxing gibi alışılmamış aktivitenin,

olaylardan 1-2 gün sonra da ağrıya neden olabileceğini varsaymak mantıklıdır. Diğer bir yaygın durum, hastanın uzun bir diş randevusundan sonraki gün kas ağrısı ve sınırlı ağız açıklığından şikayetçi olmasıdır.

- Artan duygusal stres: artan duygusal stres seviyeleri uzun süreli ko-kontraksiyon ve kas ağrısına neden olabilir. Bu etiyoloji yaygındır.

Anamnez

- Ağrı, koruyucu ko-kasılma ile ilişkili bir olaydan birkaç saat / gün sonra başladı.
- Ağrı, başka bir derin ağrı kaynağına ikincil olarak başladı.
- Ağrı, doku yaralanması ile ilişkili olarak başladı (enjeksiyon, geniş açma veya alışılmamış kas kullanımı).
- Artan duygusal stres

Hasta tarafından bildirilen öykü, ağrı şikayetinin tartışılan etiyolojilerden biriyle ilişkili bir olaydan birkaç saat veya bir gün sonra başladığını ortaya koymaktadır. Hasta, duygusal stresin artmasından veya başka bir derin ağrı kaynağının varlığından sonra ağrının başladığını bildirebilir.

Klinik Özellikler

Lokal miyalji yaşayan bir hasta aşağıdaki klinik özelliklere sahip olacaktır.

- Yapısal disfonksiyon: çiğneme kaslarında lokal miyalji görüldüğünde, mandibular hareketin hızı ve aralığında bir azalma vardır. Bu değişiklik, ağrının inhibitör etkisine (koruyucu ko-kasılma) ikincildir. Bununla birlikte, ko-kasılmanın aksine, yavaş ve dikkatli ağız açıklığı hala sınırlı hareket aralığını ortaya koymaktadır. Hekim tarafından pasif gerdirme ile daha normal bir aralık elde edebilir (soft and feel).
- İstirahatte minimum ağrı: lokal miyalji genellikle kas istirahatte olduğunda ağrıya neden olmaz.
- Fonksiyonla artan ağrı: lokal miyalji yaşayan bireyler, ilgili kas fonksiyonları sırasında ağrıda bir artış olduğunu bildirmektedir.
- Gerçek kas güçsüzlüğü: lokal miyalji, etkilenen kasların gücünde genel bir azalmaya neden olur. Güçteki bu azalma, ağrının varlığı ile ilişkili görünmektedir ve ağrı ortadan kaldırıldığında normale döner. Bu fenomen, koruyucu ko-kontraksiyonun bir başka etkisidir. 5. Lokal kas hassasiyeti: lokal miyalji yaşayan kaslar, palpasyonda artan hassasiyet ve

ağrı gösterir. Genel olarak, ilgili kasın tüm gövdesi palpasyona duyarlıdır.

Kesin Tedavi

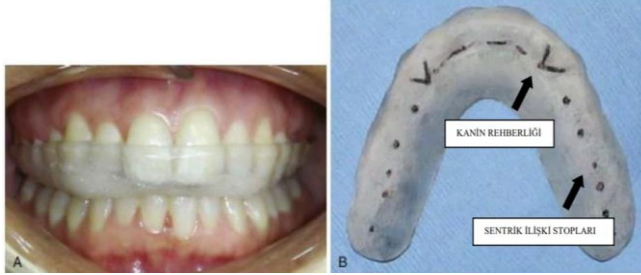
Lokal miyalji, genellikle ikincil koruyucu ko-kasılmaya neden olan derin ağrı ürettiğinden, zamanla sıklık kas ağrısı yaygındır. Bu nedenle, lokal miyaljinin tedavisinde birincil amaç, MSS'ye duyuşal girişı (ağrı gibi) azaltmaktır. Duyusal girdideki azalma aşığıdaki adımlarla elde edilir:

- Devam eden değıştirilmiş duyuşal veya proprioseptif girdileri ortadan kaldırmak
- Devam eden herhangi bir derin ağrı kaynağını ortadan kaldırmak (Diş veya diğeri)
- Hasta eğitimi ve öz-yönetim hakkında bilgi vermek (fiziksel öz-düzenleme)

Aşığıdaki dört alan vurgulanmalıdır:

- Hastaya mandibular kullanımı ağrısız sınırlar içinde kısıtlaması tavsiye edilmelidir. Mandibula kullanımı ağrıya neden olduğunda, ko-kasılma yeniden kurulabilir. Bu nedenle, hastaya ağrı derecesine kadar açılmaması talimatı verilmelidir. Daha küçük ısırıklar ve daha yavaş çiğneme ile birlikte yumuşak bir diyet önerilmelidir.
- Hasta, kas-iskelet sistemindeki propioseptörlerin ve mekanoseptörlerin uyarılması için çeneyi ağrısız sınırlar içinde kullanmaya teşvik edilmelidir.(Davidson, 1982) Hasta kasları kullanmaya teşvik edilmeli, ancak sadece ağrısız sınırlar içinde olmalıdır. Lokal miyalji yaşayan hastalar için tam kas kullanımı eksikliği uygun değildir.
- Hasta, fonksiyonel olmayan diş kontaklarını azaltmaya teşvik edilmelidir. Bu, hastanın dişlerin temas halinde olduğu bilinçaltı zamanlardan daha fazla haberdar olmasını ve daha sonra bu temasları (bilişsel farkındalık) ortadan kaldırmak için teknikler geliştirmesini isteyerek başlar (15). Hastaya dudakları bir arada ve dişlerini ayrı tutması talimatı verilir. Çoğu hasta, uyanık olduğu saatlerde dişlerin istemli olarak ayrılması için gerekli becerileri geliştirebilir.
- Hasta, artan duyuşal stres seviyeleri ile kas ağrısı durumu arasındaki ilişkinin farkında olmalıdır. Duyuşal stres lokal miyaljiye önemli bir katkıda bulunduğunda, stresi azaltan ve rahatlamayı teşvik eden teknikler teşvik edilmelidir (16).
- Hastalar genellikle gün içinde diş temaslarını kontrol edebilse de çoğu, gece diş teması üzerinde çok az kontrole sahiptir. Gece diş sıkması veya bruxing şüphesi varsa (sabahın erken saatlerinde ağrı), geceleri kullanılmak üzere bir oklüzal cihaz yapmak uygundur (17). Oklüzal cihaz, bir arkin dişlerine oturan ve karşıt ark ile tam oklüzal temas sağlayan akrilik bir cihazdır (Şekil 3). Stabilizasyon sentrik ilişki cihazı kondiller, eklem diskleri üzerindeki anterosuperior pozisyonlarında

artiküler eminensin arka eğimlerine (stabil eklem pozisyonu) karşı durduğunda bile oklüzal temas sağlayacaktır. Eksantrik rehberlik sadece kaninler üzerinde geliştirilmiştir. Hastaya, cihazı gece uyku sırasında ve yalnızca ağrıyı azaltmaya yardımcı olması durumunda bazen gün içinde takması talimatı verilir. Lokal miyalji için bu tür bir cihazın yarı zamanlı kullanımının, kas ağrısını azaltmada tam zamanlı kullanımdan daha etkili olduğu gösterilmiştir. Oklüzal cihaz yıllardır Diş Hekimliği mesleği tarafından savunulmuştur ve çiğneme kas ağrısı bozukluklarını azaltmada yardımcı olabileceğini gösteren veriler vardır. İyi üretilmiş bir stabilizasyon cihazı, az sayıda olumsuz yan etkiye sahip geri dönüşümlü bir tedavi olduğundan, lokal miyaljinin tedavisinde düşünülebilir (18,19).



Şekil 3:A;Stabilizasyon cihazı. B;oklüzal kontaklar işaretlenmiş. Kondiller stabil eklem pozisyonundayken (sentrik ilişkide) tüm arka dişlerde eşit ve eş zamanlı temaslar vardır. Eksantrik rehberlik kaninler tarafından sağlanır.

- Yukarıdaki tedaviler ağrıyı çözemezse, hafif bir analjezik kullanılabilir. Sıklık kas ağrısı varsa, bu kesin bir tedavi olarak kabul edilir. Aspirin, asetaminofen veya NSAİD (yani ibuprofen) gibi hafif bir analjezik yardımcı olabilir. Hasta tüm ağrıların kontrol altına alınması için ilacı düzenli olarak almalıdır. Hasta ilacı sadece ara sıra alırsa, derin ağrı girişinin döngüsel etkisi durdurulamaz. Hasta 5-7 gün boyunca her 4-6 saatte bir ilaç almalıdır, böylece ağrı ortadan kaldırılır ve döngü bozulur. Bundan sonra, hastanın artık ilaca ihtiyacı kalmamalıdır.

Destekleyici Tedavi

Lokal miyalji için destekleyici tedavi, ağrıyı azaltmaya ve normal kas fonksiyonunu geri kazanmaya yöneliktir. Çoğu durumda, ağrı kesin tedavilerle kolayca kontrol edilebilir. Uzun yıllar boyunca, bu kas ağrısı için kas gevşeticiler kullanılmıştır. Kas gevşeticilerin bu kas ağrısı üzerinde büyük bir etkisi olmadığı görülmüştür (20,21).

Hastayı merkezi olarak rahatlatılabilir ve sakinleştirebilirler, bu da bazı avantajlara sahip olabilir; ancak, her zaman çok yararlı değildir. Bu ilaçlar yararlı değildir, çünkü kaslar gerçekten lokal miyalji ile kasılmamaktadır (artmış EMG yok).Bu nedenle, bu ilaçlar idareli olarak kullanılmalı ve kullanıldığında hastanın potansiyel uyuşukluk /uykulu olma durumu

konusunda uyarılması gerekir. Pasif kas germe ve nazik masaj gibi manuel fizik tedavi teknikleri de yardımcı olabilir. Artan duygusal stres şüphesi varsa gevşeme terapisi de yararlı olabilir. Lokal miyalji 1 ila 3 hafta içinde tedaviye cevap vermelidir.

MİYOSPAZM (TONİK KONTRAKSİYON MİYALJİ)

Miyospazm istemsiz, MSS kaynaklı tonik kas kasılmasıdır. Uzun yıllar boyunca diş hekimliği, miyospazmların önemli bir miyojen ağrı kaynağı olduğunu düşünmüştür. Miyospazmlar ağrıya neden olur, ancak son çalışmalar miyospazmların çok yaygın bir kas ağrısı kaynağı olmadığına işaret etmektedir. Spazm veya tonik kasılma halindeki bir kasın nispeten yüksek düzeyde elektromiyografik aktivite (kas krampları) ortaya çıkarmasını beklemek mantıklıdır. Bununla birlikte, çalışmalar, çoğu ağrılı kasın EMG çıktılarında önemli bir artışa sahip olduğunu desteklememektedir. Kas spazmları çığneme kaslarında meydana gelse de, bu durum yaygın değildir ve mevcut olduğunda genellikle klinik özelliklerle kolayca tanımlanır.

Etiyoloji

Miyospazmın etiyolojisi tam olarak belgelenmemiştir. Miyospazmları oluşturmak için çeşitli faktörlerin bir araya gelmesi muhtemeldir.

- Lokal kas koşulları: lokal kas koşulları kesinlikle miyospazmı teşvik ediyor gibi görünmektedir. Bu koşullar kas yorgunluğunu ve lokal elektrolit dengesindeki değişiklikleri içerebilir.
- Sistemik koşullar: bazı bireylerin miyospazma diğerlerinden daha yatkın olduğu görülmektedir. Bu, bazı sistemik veya doğal faktörleri veya başka bir kas-iskelet sistemi bozukluğunun varlığını temsil edebilir.
- Derin ağrı girişi: derin ağrı girişinin varlığı miyospazmı teşvik edebilir. Bu derin ağrı, lokal miyalji, şiddetli tetik noktası ağrısı veya ilişkili herhangi bir yapıdan (tme, kulak, diş, vb.) kaynaklanabilir.

Anamnez

Miyospazmlar bir kasın ani bir şekilde kısılmasına neden olduğundan, anamnezi belirgindir. Hasta ani bir ağrı, gerginlik ve sıklıkla çene pozisyonunda bir değişiklik olduğunu bildirecektir. Mandibular hareket çok zor olacaktır.

Klinik Özellikler

Miyospazm yaşayan bireyler aşağıdaki klinik özelliklere sahiptir:

- Yapısal disfonksiyon: yapısal disfonksiyon ile ilgili iki klinik bulgu vardır:
 - Spazmdaki kas veya kaslar tarafından belirlenen hareket aralığında belirgin bir kısıtlama vardır.
 - Yapısal disfonksiyon akut maloklüzyon olarak da ortaya çıkabilir. Akut maloklüzyon, bir bozukluğa bağlı olarak dişlerin oklüzal temas paterninde ani bir değişikliktir. Bu, inferior lateral pterygoid kasındaki miyospazmın bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Sol lateral pterygoid kasın spazm ve ardından kısalması, alt çenenin sağ lateral eksantrik pozisyonda yer değiştirmesine neden olacaktır. Bu, sağ ön dişlerin ağır oklüzal temasına ve sol arka dişler arasındaki oklüzal temasın kaybına neden olacaktır.
- İstirahatte ağrı: miyospazmlar genellikle mandibula istirahatte olduğunda bile belirgin ağrıya neden olur.
- Fonksiyon ile artan ağrı: hasta spazmda olan kası kullandığında, ağrı artacaktır.
- Lokal kas hassasiyeti: miyospazm yaşayan kasın veya kasların palpasyonu önemli hassasiyet gösterir.
- Kas gerginliği: hasta tüm kasın ani bir şekilde sıkılaştığını veya düğümlendiğini bildirir. Miyospazm yaşayan kasın veya kasların palpasyonu onları çok sıkı ve sert olarak ortaya çıkarır.

Kesin Tedavi

Akut miyospazmlar için iki tedavi önerilmektedir. Birincisi doğrudan doğruya spazmın kendisini azaltmaya yöneliktir, diğeri ise etiyolojiyi ele alır.

- Miyospazmlar en iyi ağrıyı azaltarak ve daha sonra ilgili kasları pasif olarak uzatarak veya gererek tedavi edilir. Ağrının azaltılması manuel masajla, buharlı soğutma sıvısı spreyi ile (vapocoolant spray), buzla veya hatta spazmdaki kasa lokal anestezi enjekte edilerek sağlanabilir. Ağrı azaldığında, kas pasif olarak tam uzunlukta gerilir. Bir enjeksiyon kullanılıyorsa ve genellikle inatçı bir spazmı durdurmanın en etkili yolu ise, vazokonstriktör içermeyen %2 lidokain önerilir.
- Belirgin etiyolojik faktörler mevcut olduğunda (yani, derin ağrı girişi), tekrarlayan miyospazm olasılığını azaltmak için bu faktörlerin ortadan kaldırılmasına yönelik girişimler yapılmalıdır. Miyospazmlar yorgunluk ve aşırı kullanımdan

sonra meydana geldiyse (uzun süreli egzersiz) hastaya kasları dinlendirmesi ve normal elektrolit dengesini geri kazanması önerilir. Bazen, miyospazmlar tanımlanabilir etiyolojik faktörler olmadan tekrar tekrar ortaya çıkabilir. Bu aynı kasta meydana geldiğinde, durum aslında bir oromandibular distoni olabilir. Distoniler devamlıdır, kasların kontrolsüz spastik kasılmasının genellikle merkezi etiyolojilere sahip olduğu düşünülmektedir. Distoniler, akut ve ara sıra meydana gelen miyospazmlardan farklı olarak tedavi edilir.

Destekleyici Tedavi

Genellikle fizik tedavi teknikleri miyospazmları yönetmenin anahtarıdır. Derin masaj ve pasif germe gibi yumuşak doku mobilizasyonu en önemli iki immedat tedavidir. Miyospazm azaldıktan sonra, diğer fizik tedaviler, kas kondisyon egzersizleri ve gevşeme teknikleri gibi lokal ve sistemik faktörlerin ele alınmasında yardımcı olabilir. Farmakolojik tedavi genellikle durumun şiddeti nedeniyle endike değildir.

MİYOFASİYAL AĞRI

Miyofasiyal ağrı, tetik noktaları olarak bilinen kas dokusunun sert, aşırı duyarlı bantlarının lokal alanları ile karakterize bölgesel bir miyojen ağrı durumudur (22). Bu durum bazen miyofasiyal tetik noktası ağrısı olarak adlandırılır. Tam olarak anlaşılamayan bir tür kas bozukluğudur, ancak genellikle miyaljik şikayetleri olan hastalarda görülür. Miyofasiyal ağrı bazı hastalarda periyodik olarak ortaya çıkabilir ve bu nedenle akut miyaljik bir bozukluğu temsil eder. Bununla birlikte, miyofasiyal ağrı diğer devam eden ağrı bozukluklarıyla da ilişkili olabilir, böylece çözüm için daha fazla terapötik çaba gerektiren kronik bir ağrı durumu haline gelir. Hastalığın akut veya kronik olup olmadığı anamnezden öğrenilir, böylece doğru tedavi uygulanır.

Miyofasiyal ağrı, tetik noktaları olarak adlandırılan kaslardaki aşırı duyarlı bölgelerden kaynaklanır. Kas dokusundaki bu çok lokalize alanlar veya bunların tendon uzantıları, palpe edildiğinde genellikle ağrıya neden olan gergin bantlar olarak hissedilir. Bir tetik noktasının tam doğası bilinmemektedir. Kas dokularındaki bazı sinir uçlarının, lokalize bir aşırı duyarlılık bölgesi oluşturan algojenik maddeler tarafından duyarlı hale gelebileceği öne sürülmüştür. Tetik noktasında metabolik talepte bir artışa ve / veya bu dokulara kan akışında bir azalmaya işaret eden lokal bir

sıcaklık artışı meydana gelebilir. Bir tetik noktası, nispeten az sayıda motor ünitesinin büzüldüğü çok sınırlı bir bölgedir. Bir kasın tüm motor birimleri kasılırsa, kas elbette kısalır. Bu duruma miyospazm denir. Bir tetik noktası sadece belirli bir motor ünite grubuna sahip olduğundan, miyospazmı olduğu gibi kasın tam kısılması meydana gelmez. Tetik noktalarının benzersiz özelliği, sürekli derin bir ağrı kaynağı olmaları ve bu nedenle merkezi uyarıcı etkiler üretebilmeleridir.

Etiyoloji

Miyofasiyal ağrı klinik olarak iskelet kaslarında tetik noktaları olarak görülse de, bu durum kesinlikle sadece kas dokusundan kaynaklanmamaktadır. MSS' nin bu ağrının etiolojisinde önemli bir rol oynadığına dair iyi kanıtlar vardır. Hem merkezi hem de çevresel faktörlerin kombinasyonu, bu durumun yönetilmesini daha zor hale getirir.

Aşağıdaki durumlar klinik olarak miyofasiyal ağrı ile ilişkilidir:

- Uzamış lokal miyalji: kalıcı kas ağrısı yaşayan kasların miyofasiyal tetik noktaları geliştirmesi ve daha sonra miyofasiyal ağrının klinik özelliklerini geliştirmesi muhtemeldir.
- Sürekli derin ağrı: Sabit derin ağrı girişi uzak bölgelerde merkezi uyarıcı etkiler yaratabilir. Merkezi uyarıcı etki motor bir nöron içeriyorsa, iki tür kas etkisi gözlemlenebilir: koruyucu ko-kontraksiyon ve/veya tetik noktalarının gelişimi. Bir tetik noktası geliştiğinde, derin bir ağrı kaynağı haline gelir ve ek merkezi uyarıcı etkiler üretebilir. Bu ikincil tetikleme noktalarına satellite tetikleme noktaları denir. Miyofasiyal ağrı durumunun bu uzantısı tanı ve tedaviyi zorlaştırır ve sıklık kas ağrısına benzer bir sıklık durum yaratabilir.
- Artan duygusal stres: artan duygusal stres, miyofasiyal ağrıyı büyük ölçüde şiddetlendirebilir.
- Uyku bozuklukları: çalışmalar, normal uyku döngüsünün bozulmasının kas-iskelet sistemi semptomlarına yol açabileceğini göstermektedir. Uyku bozuklukları mı kas-iskelet sisteminde ağrıya sebep olur yoksa kas-iskelet sistemindeki ağrı uyku bozukluğuna mı sebep olur , (veya her ikisi) açık değildir. Açık olan şey, bir ilişkinin var olduğudur.

- Lokal faktörler: alışkanlıklar, duruş, ergonomik zorlanmalar ve hatta soğuk algınlığı gibi kas aktivitesini etkileyen bazı lokal koşullar miyofasiyal ağrıyı etkiliyor gibi görünmektedir.
- Sistemik faktörler: bazı sistemik faktörlerin miyofasiyal ağrıyı etkileyebileceği veya hatta üretebileceği görülmektedir. Vitamin eksikliği, zayıf fiziksel kondisyon, yorgunluk ve viral enfeksiyonlar gibi sistemik faktörler bildirilmiştir.
- İdiyopatik tetik noktası mekanizması: tetik noktalarının kesin etiyolojisi belirlenmemiştir. Bu nedenle, bu miyojen ağrı bozukluğunun genel etiyolojisine bilinmeyen bir faktör kategorisi dahil edilmelidir. Belki de bazı hastaları bu kas ağrısı bozukluğuna karşı daha savunmasız hale getiren bazı genetik faktörler vardır.

Anamnez

Miyofasiyal ağrı çeken hastalar genellikle yanıltıcı bir anamnez ile ortaya çıkarlar. Hastanın ana şikayeti genellikle gerçek ağrı kaynağı (tetik noktaları) değil, heterotopik ağrı olacaktır. Bu nedenle hasta, kaynağı olmayan gerilim tipi baş ağrısı veya koruyucu kontraksiyon bölgesine yönlendirecektir. Tedavi ikincil ağrı kaynağına yönelik değil asıl ağrı kaynağına yönelik yapılmalıdır.

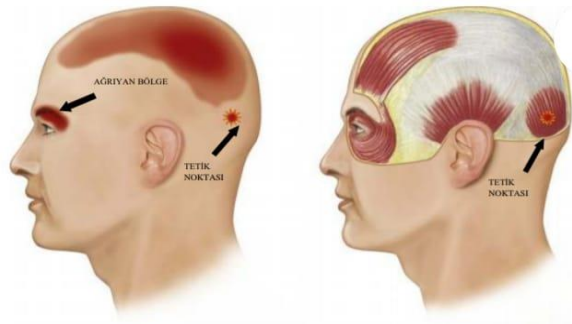
Klinik Karakter

Miyofasiyal ağrı ile acı çeken bir birey genellikle aşağıdaki klinik özelliklere sahiptir:

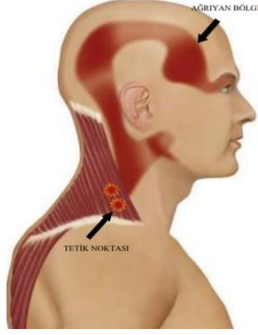
- Yapısal disfonksiyon: miyofasiyal ağrı yaşayan kaslar, ağrının inhibitör etkisine (koruyucu ko-kasılma) ikincil olarak hız ve hareket aralığında bir azalma gösterir. Bu azalmış hareket aralığı genellikle lokal miyalji ile gözlemlenenenden daha azdır.
- İstirahatte ağrı: miyofasiyal ağrı yaşayan hastalar, kaslar dinlenirken bile ağrı bildirirler. Bununla birlikte, ağrı genellikle tetik noktalarının yeri ile ilişkili değildir, bunun yerine belirtilen ağrıyı temsil eder. Bu nedenle, ana şikayet gerilim tipi baş ağrısı olarak rapor edilir.
- Fonksiyon ile artan ağrı: ağrı, ilgili kasların fonksiyonu ile artsa da, bildirilen ağrı miktarı genellikle lokal miyaljiden daha

azdır. Ağrı sadece tetik noktası alanı fonksiyonla tetiklendiğinde artar.

- Tetik noktalarının varlığı: Kas palpasyonu, tetik noktaları olarak adlandırılan kas dokusunun sert, aşırı duyarlı bantlarının lokal bölgelerini ortaya çıkarır. Tetik noktalarının palpasyonu ağrıya neden olsa da, lokal kas hassasiyeti miyofasiyal tetik noktası ağrısından muzdarip hastaların en yaygın şikayeti değildir. En yaygın şikayet tetik noktalarının yarattığı merkezi uyarıcı etkilerin etrafında yoğunlaşmaktadır. Çoğu durumda, hastalar sadece belirtilen ağrının farkında olabilir ve tetik noktalarını bile kabul etmeyebilir. Örnek olarak, boynun posterior oksipital bölgesindeki semispinalis capitis tetik noktası ağrısından muzdarip olan hasta verilebilir. Bu bölgedeki tetik noktaları genellikle gözün hemen üstündeki anterior temporalis bölgesindedir(Şekil 4).Hastanın ana şikayeti arka servikal bölgedeki tetik noktasının çok az tanınmasıyla geçici baş ağrısıdır. Bu klinik tablo, klinisyeni sorunun kaynağından kolayca uzaklaştırabilir. Hasta klinisyenin dikkatini kaynağa değil, ağrı bölgesine (temporal baş ağrısı) çekecektir. Klinisyen, tedavinin etkili olması için, ağrı bölgesine değil ağrı kaynağına odaklanmalıdır ve bu nedenle klinisyenler sürekli olarak ağrının gerçek kaynağını aramalıdır.



Şekil 4: Oksipitofrontalis kasının oksipital karnındaki bir tetik noktasının (yıldız olarak işaretlenmiş) gözün arkasında belirtilen baş ağrısı ağrısına nasıl yol açtığı gösterilmiştir.



Şekil 4.1: Trapezius kasında bulunan tetik noktalarının(yıldız olarak gösterilmiş) kulağın arkasındaki, şakaktaki ve çenenin köşesindeki ağrıya nasıl yol açtığı gösterilmiş.

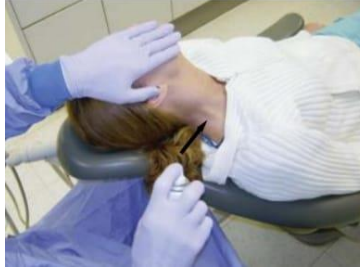
Kesin Tedavi

Miyofasiyal ağrının tedavisi, etiyolojik faktörlerin ortadan kaldırılmasına veya azaltılmasına yöneliktir. Aşağıdaki tedavi protokolü uygulanmalıdır:

- Devam eden derin ağrı girdisinin herhangi bir kaynağının etiyolojiye göre uygun bir şekilde ortadan kaldırılması.
- Miyofasiyal ağrıya katkıda bulunan lokal ve sistemik faktörlerin azaltılması. Bu tedavi hastanın ihtiyaçlarına göre bireyselleştirilmiştir. Örneğin, duygusal stres bozukluğun önemli bir parçasıysa, stres yönetimi teknikleri endikedir. Postür veya çalışma pozisyonu miyofasiyal ağrıya katkıda bulunduğunda, bu koşulları iyileştirmek için girişimlerde bulunulmalıdır. PSR teknikleri miyofasiyal ağrıyı yönetmede çok yararlıdır.
- Bir uyku bozukluğundan şüpheleniliyorsa, uygun değerlendirme ve sevk yapılmalıdır. Genellikle, yatmadan önce 10 ila 20 mg amitriptilin gibi düşük dozlarda bir trisiklik antidepresan yararlı olabilir.
- Miyofasiyal ağrının tedavisinde en önemli hususlardan biri, tetik noktalarının tedavisi ve ortadan kaldırılmasıdır. Bu, tetik noktalarını içeren kasın ağrısız bir şekilde gerilmesiyle gerçekleştirilir. Bunu başarmak için aşağıdaki teknikler kullanılabilir.

Spray Ve Streç Tekniği

Tetik noktalarını ortadan kaldırmak için en yaygın ve konservatif yöntemlerden biri spray ve gerdirme tekniğidir (23). Bu teknik, bir tetik noktası ile kasın üstündeki dokuya bir vapokolant spreyi (örneğin, florometan) püskürtmekten ve daha sonra kasları aktif olarak germekten oluşur. Vapokolant spray, bölgedeki ağrı algısını geçici olarak azaltan bir kutanöz sinir stimölasyonu patlaması sağlar. Spray püskürtüldükten sonra, kas ağrısız bir şekilde tam uzunlukta gerilir. Vapokolant spray, yaklaşık 18 cm mesafeden ve belirtilen semptomlara doğru uygulanır. Kasın pasif gerilmesinin ağrıya neden olmadan yapılması önemlidir. Ağrı ortaya çıkarsa, kas muhtemelen daha fazla kas aktivitesine (sıklık kas ağrısı) neden olacak şekilde büzülecektir. (Şekil 5)



Şekil 5: Spray ve streç tekniği. Miyofasiyal tetik noktalarını ortadan kaldırmak için üst trapezius ve servikal kaslara vapokolant spray uygulanır. Gözler, burun, ağız ve kulak sprayden korunur. Sprayden hemen sonra kaslar ağrısız bir şekilde gerilir.

Basınç ve Masaj

Bazı durumlarda, bir tetik noktasının masajı veya manipölasyonu tetik noktasının giderilmesine neden olabilir (24). Ancak ağrıya neden olmamak için özen gösterilmelidir. Bir tetik noktasına uygulanan artan basıncın da etkili bir eliminasyon tekniği olabileceği gösterilmiştir. Basınç giderek artacak şekilde düşük bir ağrı seviyesine kadar yükseltilir ve 30 ila 60 saniye boyunca korunur. Bu teknik yüksek düzeyde ağrı üretirse, ağrı döngüsel kas ağrısını şiddetlendirebileceğinden kesilmelidir.

Ultrason ve Elektrogalvanik Stimölasyon

Ultrason ve elektrogalvanik stimölasyon (EGS) gibi fizik tedavi yöntemleri bazen tetik noktalarını yönetmede yararlı olabilir. Ultrason, tetik noktasının alanında derin ısı üretir ve lokal kas gevşemesine neden olur. Düşük voltajlı elektrogalvanik, kasları ritmik olarak uyarmak için

kullanılabilir. Bu terapi kas aktivitesinin azalmasına yol açar ve kas gevşemesini teşvik eder. Bu tekniklerin etkinliğini doğrulamak için çok az araştırma olmasına rağmen, bunlar genellikle konservatifirler ve yararlı olabilir (25).

Enjeksiyon ve Gerdirme

Bir tetik noktasını ortadan kaldırmanın bir başka etkili yöntemi de enjeksiyon tekniklerinin kullanılmasıdır (Şekil 6). Çoğu zaman, lokal anestezi enjekte edilir ve daha sonra kas ağrısız bir şekilde gerilebilir. Anestezi ağrıyı azaltmada yararlı olsa da, tetik noktasını ortadan kaldırmada en önemli faktör değildir. Aksine, tetik noktasının iğne tarafından mekanik olarak bozulması terapötik bir etki sağlıyor gibi görünmektedir. Lokal anestezi iki nedenden dolayı kullanılır: Birincisi, o anki ağrıyı ortadan kaldırarak kasın tamamen ağrısız bir şekilde gerilmesini sağlar. İkincisi, tanısaldır; başka bir deyişle, bir tetik noktası uyuştuğunda, sadece lokal ağrı azalmakla kalmaz, aynı zamanda belirtilen ağrı da ortadan kaldırılır. Böylece, klinisyen belirtilen ağrının kaynağı hakkında değerli bilgiler edinebilir. Örneğin, sternokleidomastoidde bir tetik noktasının anestezik enjeksiyonu belirtilen bir temporal baş ağrısını derhal ortadan kaldıracak ve baş ağrısı ağrısının gerçek kaynağının belirlenmesini sağlayacaktır. Ağrının derhal kesilmesi, derin ağrının neden olduğu (tetik noktası) merkezi uyarıcı etkilerin kesilmesi ile ilgilidir. Ağrının bu şekilde bastırılması kısmen endorfin sistemi ile ilişkili olabilir. Lokal anestezik enjeksiyonlar endike olduğunda, %1 prokain en az miyotoksik görünmektedir. Bir dental şırınga kullanıldığında, %2 lidokain uygundur. Kas enjeksiyonları için bir vazokonstriktör kullanılmamalıdır. Bupivakain (Marcaine) gibi uzun etkili bir anestezik, özellikle steroidlerle birlikte kullanıldığında artan miyotoksisite nedeniyle kas enjeksiyonları için endike değildir. Tetik noktasını tedavi etmek için sadece az miktarda lidokain gereklidir. Bir diş karpül, enjekte edilen kasın büyüklüğüne bağlı olarak iki veya üç tetik noktası enjeksiyonu için yeterlidir. Bir trapezius tetik noktası için yarım karpül endikedir; üçte birinden daha azı bir temporalis tetik noktası için yeterlidir. Enjeksiyonların anestezik etki ortadan kalktıktan sonra bile hastaya uzun süreli rahatlama sağladığı tespit edilirse, tetik enjeksiyonlar miyofasiyal ağrı için uygun bir tedavi olabilir. Her enjeksiyon arasında ağrı kesici süresi uzamaya devam ederse tekrarlanan enjeksiyonlar gerekebilir. Tetik noktası enjeksiyonları herhangi bir uzun süreli ağrı kesici sağlamazsa, prosedürün tekrarlaması

gerektiğine dair bir gösterge yoktur. (Chrles R. Carlson et al., 1993; Fine et al., 1988; Wilson, 1999)



Şekil 6: Tetik Noktası Enjeksiyonu. Sağ maseter kasında bulunan bir tetik noktasının enjeksiyonu

Destekleyici Tedavi

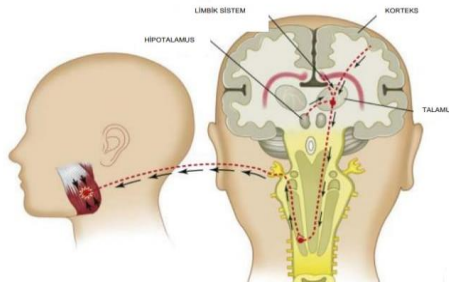
Miyofasiyal ağrıyı tedavi etmek için çeşitli fizik tedavi yöntemleri ve manuel teknikler kullanılmaktadır. Bu teknikler, tetik noktalarının ortadan kaldırılmasına yönelik olduklarından kesin tedaviler altında listelenmiştir. En önemlisi yumuşak doku mobilizasyonu ve kas kondisyon teknikleridir. Kas gevşetici gibi farmakolojik tedavi yardımcı olabilir, ancak genellikle tetik noktalarını ortadan kaldırmaz. Uykudan önce 10 mg siklobenzaprin (Flexeril) gibi bir ilaç genellikle ağrıyı azaltabilir, ancak tetik noktalarının yine de yukarıda tartışıldığı gibi tedavi edilmesi gerekir. Kas gevşeticiler, aktif bir tetik noktasını latent veya uykuda bir tetik noktasına dönüştürmeye yardımcı olur, ancak mutlaka ortadan kaldırmayabilir. Analjezikler, ağrının döngüsel etkisini kesintiye uğratmada da yardımcı olabilir. Duruş ve ergonomi de bazı hastalarda miyofasiyal ağrıya katkıda bulunabilir. Kısaltılmış uzunluklarda tutulan kaslar, diğerlerinden daha fazla tetik noktası geliştirme eğilimindedir. Günlük olarak tam uzunlukta esnetmek, ağrısız kalmaları için yararlı olabilir. Bu özellikle boyun ve omuz bölgesinde geçerlidir. Düzenli egzersiz her zaman teşvik edilmelidir (26,27).

MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ KAYNAKLI MİYALJİ

Merkezi aracılı miyalji ya da orijinal ismiyle kronik myositis esas olarak kas dokularında periferik olarak hissedilen MSS etkilerinden kaynaklanan kronik, sürekli bir kas ağrısı bozukluğudur. Bu hastalık klinik olarak kas dokusunun enflamatuvar bir durumuna benzer semptomlarla kendini gösterir ve bu nedenle bazen kronik miyosistis olarak adlandırılır.

Etiyoloji

Merkezi aracılı miyaljinin etiyolojisi, adından da anlaşılacağı gibi merkezi sinir sistemidir, çiğneme sisteminin daha yaygın olarak ilişkili yapıları değildir. MSS uzun süreli nosiseptif girdiye maruz kaldıkça, beyin sapı yolları işlevsel olarak değişebilir. Bu, afferent periferik nöronlar üzerinde antidromik bir etkiye neden olabilir. Başka bir deyişle, normalde sadece çevreden MSS'ye bilgi taşıyan nöronlar artık MSS'den periferik dokulara bilgi taşımak için revize edilebilirler. Bu muhtemelen akson taşıma sistemi aracılığıyla gerçekleşir. Bu gerçekleştiğinde, periferdeki afferent nöronlar, p maddesi ve bradikinin gibi nosiseptif nörotransmitterleri serbest bırakabilir ve bu da periferik doku nosisepsiyonuna ve ağrıya neden olur (28). Bu süreç nörojenik inflamasyon denir. Kronik merkezi aracılı miyaljisi olan hasta tarafından bildirilen kas ağrısı, ağrılı kas dokusunun kendisini yöneterek tedavi edilemez. Yönetim, merkezi mekanizmalara yönlendirilmelidir. Kronik merkezi aracılı miyalji, lokal miyalji veya miyofasiyal ağrı ile ilişkili kas ağrısının uzun süreli girişinden kaynaklanabilir (26). Hasta miyojenik ağrıyı ne kadar uzun süre yaşarsa, kronik merkezi aracılı miyalji olasılığı o kadar yüksektir. Bununla birlikte, merkezi olarak aracılık edilen miyaljinin etiyolojisinde otonom sinir sisteminin kronik olarak düzenlenmesi, duygusal strese kronik maruziyet veya diğer derin ağrı kaynakları gibi diğer merkezi mekanizmaların da önemli bir rol oynaması mümkündür (Şekil 7) (29,30).



Şekil 7: Bazı kas bozuklukları, ağrı kaslarda periferik olarak hissedilmesine rağmen, merkezi sinir sistemi kökenlidir. Şekil, hipotalamusun, limbik yapıların ve korteksin merkezi aktivasyonunun kas dokularına antidromik bir etki üretmek için nasıl birleşebileceğini göstermektedir. Bu gerçekleştiğinde, bu ağrının başarılı bir şekilde yönetilmesinin anahtarı, merkezi mekanizmaları yatıştırmak ve periferik yapıları (dişler, kaslar veya eklemler) değiştirmemektir. Kırmızı noktalı çizgi: aktif nöron; oklar: sinir uyarılarının yönü; kırmızı yıldız: ağrılı ağrı bölgesi.

Anamnez

Hasta, genellikle uzun süreli kas şikayetleri öyküsünün (aylar ve hatta yıllar) eşlik ettiği sürekli, birincil, miyojenik bir ağrı durumu bildirmektedir.

Klinik Özellikler

- Yapısal disfonksiyon: merkezi aracılı miyalji yaşayan hastalarda, mandibular hareketin hızında ve aralığında önemli bir azalma vardır.
- Dinlenme sırasında belirgin ağrı vardır.
- Ağrı fonksiyon ile artar.
- Genel bir kas gerginliği hissi vardır.
- Kas palpasyonunda belirgin ağrı var.
- Kronik merkezi aracılı miyalji uzadıkça, ağrı nedeniyle kasın kullanılmaması kas atrofisine ve/veya miyostatik veya miyofibrotik kontraktüre neden olabilir.

Kesin Tedavi

Tedavinin sonucu lokal miyaljinin tedavisinde olduğu kadar çabuk olmayacaktır. Kas dokusunun nörojenik iltihabı ve bunun neden olduğu kronik merkezi duyarlılığın çözülmesi genellikle zaman alır. Semptomların azalması başlangıçta yavaştır ve etkin değildir. Tedavi sonuçlarındaki hayal kırıklığını en aza indirmek için hastalar bunun farkında olmalıdır. Etiyolojik faktörler kontrol edildikçe, nörojenik inflamasyon düzelecek ve semptomlar yavaş yavaş azalacaktır. Lokal miyaljide olduğu gibi, kronik merkezi aracılı miyaljisi olan bir hastada dört yaygın tedavi stratejisi izlenir. Tedavi biraz benzer olsa da aynı değildir. Aslında, lokal miyalji tedavisi genellikle kronik merkezi aracılı miyaljiyi şiddetlendirir. Bu nedenle, lokal miyaljiyi tedavi ederken semptomlar daha büyük hale gelirse, durumun aslında kronik merkezi aracılı miyalji olması muhtemeldir.

Daha sonra aşağıdaki tedavi uygulanmalıdır:

- Mandibular kullanım ağrısız sınırlar içinde kısıtlanmalı. Ağrılı kasların kullanımı durumu daha da kötüleştirir. Hasta, ağrıyı azaltmak için çeneyi gerektiği kadar hareketsiz tutmalıdır.

Daha yavaş çiğneme ve daha küçük ısırıklarla birlikte yumuşak bir diyet başlatılır. Fonksiyonel ağrı kontrol edilemiyorsa, sıvı bir diyet kullanılabilir. Sıvı diyet gerektiğinde, sadece ağrının azaltılmasına izin verecek kadar uygulanmalı ve daha sonra hasta ağrıya sebep olmayan yumuşak bir diyetle geri dönmelidir.

- Egzersizlerden ve/veya enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır. Kas dokusu nörojenik olarak iltihaplandığından, herhangi bir kullanım ağrısı artırır. Hasta kasları mümkün olduğunca dinlendirmelidir. Lokal anestezi enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır, çünkü bu tedavi zaten iltihaplı olan dokuları travmatize eder. Kronik merkezi aracılı miyalji yaşayan kasların lokal anestezisi başlangıçta ağrıyı azaltabilse de, anestezi madde metabolize edildikten sonra genellikle ağrıda belirgin bir artış olur. Bu klinik özellik tanının oluşturulmasına yardımcı olabilir.
- Dişler temasta olmamalı. Lokal miyaljide olduğu gibi, kronik merkezi aracılı miyaljinin yönetimi, dişlerin hem istemli hem de istemsiz olarak ayrılmasıyla desteklenir. İstemli ayrılma, PSR teknikleri ile gerçekleştirilir. Dişlerin istemsiz olarak ayrılması (gece brüksizmi), lokal miyaljide olduğu gibi bir stabilizasyon cihazı ile sağlanır.
- Bir antiinflamatuvar ilaç almaya başlanmalı. Lokal kas dokusu iltihaplandığından, bir antiinflamatuvar reçete etmek oldukça uygundur. İbuprofen gibi bir NSAİD iyi bir seçimdir ve 2 hafta boyunca düzenli olarak (400 ila 600 mg günde 4 defa) verilmelidir, böylece kan seviyeleri klinik bir etki elde etmek için yeterince yükseltilir. Düzensiz dozlar ihtiyaç halinde istenen etkiyi elde etmeyecektir. Potansiyel antiinflamatuvar etkinin ötesinde ve üstünde analjezik etki vardır. Böylece nsaid'ler, kronik merkezi aracılı miyaljiyi çoğaltabilen sıklık kas ağrısını azaltmaya yardımcı olabilir. Hasta herhangi bir mide şikayeti öyküsü açısından sorgulanmalı ve ilaç sırasında herhangi bir mide semptomu için izlenmelidir. Bu belirtiler varsa, bir COX - 2 inhibitörü düşünülmelidir.
- Uyku yönetimi düşünülmeli. Diğer merkezi aracılı ağrı durumlarında olduğu gibi, hastanın uyku kalitesi de olumsuz

bir şekilde etkilenebilir. Bu durumda, yatmadan önce 10 mg amitriptilin gibi düşük trisiklik antidepresan dozları semptomları azaltmada yardımcı olabilir. Bu mekanizmanın ya uyku kalitesinde bir iyileşme ya da azalan inhibitör sistem üzerinde olumlu bir etki ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yatmadan önce 10 mg'lık siklobenzaprin (Flexeril) de uykuya yardımcı olmak ve ağrıyı azaltmak için yararlı olabilir.

- Merkezi sinir sistemi bu tür ağrı durumlarında önemli bir rol oynadığından, merkezi nöronların hassaslaşması muhtemeldir. Bu nedenle, bu merkezi duyarlılığı azaltmaya yönelik tedavi stratejinin bir parçası haline gelmelidir. Hastaya MSS'nin durumun büyük bir parçası olduğu hatırlatılmalıdır. Hastalar genellikle bu ilişkiden habersizdir. Bu nedenle, PSR teknikleri, regüle edilmiş otonom sinir sistemini normal seviyelere geri getirmede çok yardımcı olabilir. Bu iç fizyoloji klinisyenin değil, sadece hastanın kontrolü altındadır. Bu nedenle hasta bu bağlantıyı anlamalı ve otonom sinir sistemini yavaşlatacak değişen davranışlar üzerinde çalışmalıdır. Hastaya sinir sistemini "içten dışa " susturması gerektiği söylenebilir. Nefes alma, meditasyon, yoga, farkındalık ve hatta kendi kendine hipnoz gibi tedaviler, merkezi aracılı miyalji yönetiminde rol oynayabilir. Gabapentin (Neurontin) veya pregabalin (Lyrica) gibi bazı antikonvülsif ilaçlar bile düşünebilir. Şu anda bu ilaçlar kanıtlara sahip olmasa da, kesinlikle merkezi aracılı miyalji için tedavi konuları kapsamındadır. Bu ilaçların bilinen yan etkilerinden biri uyusukluk olduğu için uykuya da yardımcı olabilir.

Destekleyici Tedavi

Kronik merkezi aracılı miyaljinin erken tedavisinde, herhangi bir manipülasyon ağrıyı arttırabileceğinden, fizik tedavi yöntemleri dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Bazen nemli ısı yardımcı olabilir (Şekil 8). Bazı hastalar için buz daha yararlı olabilmektedir. Hastalar, hangisinin onlar için en iyi olduğunu açıkça belirleyecektir. Semptomlar düzelmeye başladığında, ultrason tedavisi ve hafif germe başlayabilir. Tedavi ile ağrı artarsa, yoğunluk azaltılmalıdır. Kronik merkezi aracılı miyaljinin tedavisi genellikle zaman aldığından, iki farklı durum gelişebilir: kasta hipotrofik değişiklikler (atrofi) ve miyostatik kontraktür. Bunlar elevatör kaslarının

(temporalis, masseter, medial pterygoid) kullanılmamasının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Akut semptomlar ortadan kalktıktan sonra, kasların aktivitesi yavaş yavaş başlamalıdır. Bazı hafif izometrik çene egzersizleri, kasların gücünü ve kullanımını arttırmak için etkili olacaktır (Şekil 9). Pasif gerdirme, elevatör kasların orijinal uzunluğunu geri kazanmada da yararlıdır. Kronik merkezi aracılı miyaljiyi tedavi etmek yavaş bir süreçtir ve aceleye getirilemez. Fizik tedavi hızlı bir şekilde uygulanırsa, kronik merkezi aracılı miyalji kötüleşebilir.



Şekil 8: Nemli ısı veya soğuk uygulama kronik merkezi aracılı miyalji için yararlı olabilir. A. masseter kasına 15 ila 20 dakika boyunca nemli bir ısı paketi uygulanır ve gün boyunca gerektiği kadar tekrarlanır. B. ısı etkili olmadığında, soğuk denenebilir. Doku hissizleşene kadar (en fazla 5 dakika) semptomatik kas üzerine donmuş bir buz paketi yerleştirilir. Kasın yavaş yavaş ısınmasına izin verilir. Bu ağrıyı azaltmaya yardımcı olursa prosedür tekrarlanabilir.



Şekil 9: Nazik izometrik çene egzersizleri, hipotrofik kasların gücünü arttırmak için yararlıdır. A. amaç hafif ağız açıklığına direnmektir. B. hasta, parmak hareketine direnirken çeneyi yanıl olarak hareket ettirir. Bu, bir sağ ve bir sol yanıl hareketin yanı sıra protruziv bir hareketle 3 ila 5 saniye boyunca yapılır. Egzersizler gün boyunca tekrarlanır.

REFERANSLAR

1. Bloomfield ER, Shatkin JP. Parasomnias and Movement Disorders in Children and Adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2009 Oct 1;18(4):947–65.
2. WIDMALM SE, GUNN SM, CHRISTIANSEN RL, HAWLEY LM. Association between CMD signs and symptoms, oral parafunctions, race and sex, in 4-6-year-old African-American and Caucasian children. *J Oral Rehabil* [Internet]. 1995 [cited 2022 Jul 29];22(2):95–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7722750/>
3. Mistry P, Moles DR, O'Neill J, Noar J. The occlusal effects of digit sucking habits amongst school children in Northamptonshire (UK). *J Orthod* [Internet]. 2010 Jun [cited 2022 Jul 29];37(2):87–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20567031/>
4. Kataoka K, Ekuni D, Mizutani S, Tomofuji T, Azuma T, Yamane M, et al. Association Between Self-Reported Bruxism and Malocclusion in University Students: A Cross-Sectional Study. *J Epidemiol*. 2015 Jun 5;25(6):423–30.
5. Johansson A, Omar R, Carlsson GE. Bruxism and prosthetic treatment: A critical review. *J Prosthodont Res*. 2011 Jul 1;55(3):127–36.
6. Kurbad A. Three-dimensional registration of real jaw motion tracking data and its therapeutic consequences. *Int J Comput Dent* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Jul 29];21(1):57–70. Available from: <https://europepmc.org/article/med/29610781>
7. Schmitter M, Kares-Vrincianu A, Kares H, Bermejo JL, Schindler HJ. Sleep-associated aspects of myofascial pain in the orofacial area among Temporomandibular Disorder patients and controls. *Sleep Med* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2022 Jul 29];16(9):1056–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26298779/>
8. Bozukluklar T, Eşlik B, Psikiyatrik Bozukluklar E, Seçenekleri T, Geniş B, Hocaoglu Ç. Temporomandibular Bozukluklar ve Bruksizmde Eşlik Eden Psikiyatrik Bozukluklar ve Tedavi Seçenekleri. *Psikiyatr Güncel Yaklaşımlar* [Internet]. 2020 Jun 30 [cited 2022 Jul 29];12(2):205–31. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/pgy/issue/48351/570861>
9. Manfredini D, Colonna A, Bracci A, Lobbezoo F. Bruxism: a summary of current knowledge on aetiology, assessment and management. *Oral Surg*. 2020 Nov 1;13(4):358–70.
10. Ashton-Miller JA, McGlashen KM, Herzenberg JE, Stohler CS. Cervical muscle myoelectric response to acute experimental sternocleidomastoid pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1990;15(10):1006–12.
11. FINGER M, STOHLER CS, ASH MM. The effect of acrylic bite plane splints and their vertical dimension on jaw muscle silent period in healthy young adults. *J Oral Rehabil* [Internet]. 1985 [cited 2022 Jul 29];12(5):381–8. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3862797/>

12. Lund JP, Donga R, Widmer CG, Stohler CS. The pain-adaptation model: a discussion of the relationship between chronic musculoskeletal pain and motor activity. *Can J Physiol Pharmacol* [Internet]. 1991 [cited 2022 Jul 29];69(5):683–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1863921/>
13. Lund JP, Olsson KA. The importance of reflexes and their control during jaw movement. *Trends Neurosci*. 1983 Jan 1;6(C):458–63.
14. Teasell RW, Fordyce WE. Re: Back pain in the workplace management of disability in nonspecific conditions, Wilbert E. Fordyce (Ed.), task force on pain in the workplace, IASP Press, Seattle, WA, 1995. *Pain* [Internet]. 1996 [cited 2022 Jul 29];65(1):112–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8826499/>
15. Rosen JC. Self-monitoring in the treatment of diurnal bruxism. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 1981 Dec 1;12(4):347–50.
16. Turk DC, Zaki HS, Rudy TE. Effects of intraoral appliance and biofeedback/stress management alone and in combination in treating pain and depression in patients with temporomandibular disorders. *J Prosthet Dent* [Internet]. 1993 [cited 2022 Jul 29];70(2):158–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8371179/>
17. Kreiner M, Betancor E, Clark GT. Occlusal stabilization appliances. Evidence of their efficacy. *J Am Dent Assoc* [Internet]. 2001 [cited 2022 Jul 29];132(6):770–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11433856/>
18. Forssell H, Kalso E, Koskela P, Vehmanen R, Puukka P, Alanen P. Occlusal treatments in temporomandibular disorders: a qualitative systematic review of randomized controlled trials. *Pain* [Internet]. 1999 Dec 1 [cited 2022 Jul 29];83(3):549–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10568864/>
19. Kuttilla M, Le Bell Y, Savolainen-Niemi E, Kuttilla S, Alanen P. Efficiency of occlusal appliance therapy in secondary otalgia and temporomandibular disorders. <http://dx.doi.org/10.1080/000163502760148034> [Internet]. 2009 Aug [cited 2022 Jul 29];60(4):248–54. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/000163502760148034>
20. Cairns BE. Pathophysiology of TMD pain--basic mechanisms and their implications for pharmacotherapy. *J Oral Rehabil* [Internet]. 2010 Jun [cited 2022 Jul 29];37(6):391–410. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20337865/>
21. Hersh E V., Balasubramaniam R, Pinto A. Pharmacologic Management of Temporomandibular Disorders. *Oral Maxillofac Surg Clin* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2022 Jul 29];20(2):197–210. Available from: <http://www.oralmaxsurgery.theclinics.com/article/S104236990700132X/fulltext>

22. Baldry PE, Thompson JW. Acupuncture, Trigger Points and Musculoskeletal Pain. *Acupuncture, Trigger Points Musculoskelet Pain*. 2005;
23. Vázquez-Delgado E, Cascos-Romero J, Gay-Escoda C. Myofascial pain associated to trigger points: a literature review. Part 2: differential diagnosis and treatment. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* [Internet]. 2010 Jul [cited 2022 Jul 29];15(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20173729/>
24. Hains G, Descarreaux M, Hains F. Chronic shoulder pain of myofascial origin: a randomized clinical trial using ischemic compression therapy. *J Manipulative Physiol Ther* [Internet]. 2010 Jun [cited 2022 Jul 29];33(5):362–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20605555/>
25. Ay S, Doğan ŞK, Evcik D, Başer ÖÇ. Comparison the efficacy of phonophoresis and ultrasound therapy in myofascial pain syndrome. *Rheumatol Int* [Internet]. 2010 Mar 31 [cited 2022 Jul 29];31(9):1203–8. Available from: <https://europepmc.org/article/med/20354859>
26. Bowsher D. Neurogenic pain syndromes and their management. *Br Med Bull* [Internet]. 1991 [cited 2022 Jul 29];47(3):644–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1794077/>
27. Okeson JP. Bell's Oral and Facial Pain. *Angew Chemie Int Ed* 6(11), 951–952. 2014;546.
28. Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. Muscle pain: sensory implications and interaction with motor control. *Clin J Pain* [Internet]. 2008 May [cited 2022 Jul 29];24(4):291–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18427227/>
29. LaMotte RH, Shain CN, Simone DA, Tsai EFP. Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J Neurophysiol* [Internet]. 1991 [cited 2022 Jul 29];66(1):190–211. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1919666/>
30. Wong JK, Haas DA, Hu JW. Local anesthesia does not block mustard-oil-induced temporomandibular inflammation. *Anesth Analg* [Internet]. 2001 [cited 2022 Jul 29];92(4):1035–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11273946/>

Çene Kemiklerinde Görülen İlaç İlişkili Osteonekrozlar

Özgün YILDIRIM¹

GİRİŞ

Bifosfonatların ve osteonekroz yapıcı diğer ilaçların kullanımı günbegün artmakta ve çeneler üzerindeki yan etkilerinden dolayı ilgili tıp kitaplarına oldukça fazla konu olmaktadır. Hekimlerin ve hastaların bifosfonatlar ve diğer ilaçlar hakkındaki bilgi düzeylerini araştıran çalışmalardan tutun da ilaç ilişkili çene osteonekrozlarını inceleyen birçok doktora tezine kadar çok fazla çalışma bulunmaktadır. Bu konu ile ilgili vakaların artması merak uyandırır da tedavisi oldukça güç vakalar ile karşılaşmakta ve bazı durumlarda çözümsüz de kalılabilmektedir. İlaç ilişkili çene osteonekrozları vakalarında en önemli hususlardan biri de branşlar arası iletişimin iyi olmasıdır. Dolayısıyla çene osteonekrozu ile karşılaşmış bir diş hekiminin ya da oral ve maksillofasiyal cerrahın bu konu ile ilgili bilgilerini yüksek seviyede ve güncel tutması konuya hakimiyetini arttıracaktır. Kitabın bu bölümünde, bifosfonatların kullanım amacından dental yaklaşımlara kadar konu hakkında sıkça sorulan sorulara bir ışık tutulmaya çalışılacaktır.

BİFOSFONAT NEDİR? NE İÇİN KULLANILIR?

Osteoklastları inaktive ederek kemik rezorbsiyonunu azaltan bifosfonatlar, kemik metabolizması ile ilgili patolojilerde kullanılan ilaçlara dahildir. Kemik rezorbsiyonunun kontrol altına alınması gereken birçok hastalıkta, kemik metastazlarının önlenmesinde, malign hastalıklara bağlı artmış kan kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde, kemik kanserlerinde ağrının azaltılmasında, multiple myeloma, Paget hastalığı, osteoporoz, fibroz displazi, osteogenezis imperfekta, metastatik kanserlerin tedavisi, patolojik fraktürlerin önlenmesi gibi farklı sistemik hastalıklarda tercih edilirler. Osteoklastik aktivite üzerinde etkili oldukları kadar osteoblastik aktiviteyi de azaltırlar. Tümör hücrelerinin çeşitli fonksiyonları üzerinde antitümör etkileri de vardır. Bifosfonatlar, oral veya

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Çankırı Karatekin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD, Email: ozgunyldrm89@gmail.com
ORCID: 0000-0002-7974-1359

intravenöz yolla uygulanabilirler. Osteopeni ve osteoporozda oral bifosfonatlar kullanılırken, iskeletsel durumlarda ve birçok malignitede intravenöz bifosfonatlar kullanılır. Bifosfonatlar endojen inorganik pirofosfatlardan sonra keşfedilmiştir ve birçok benzer özellikleri vardır. Bifosfonatlar kanda 30 dakika ile 2 saat arasında canlı kalabilmektedir, ancak kemikte çok daha uzun bir süre, 10 yıla kadar bulunabilirler. Plazmadan kısa sürede temizlenirler ve yaklaşık %50'si kemiklerde tutulum gösterir. Geri kalanı ise idrar yolu ile atılır. Oral kullanımda akılda tutulması gereken en önemli özelliklerinden biri emilimlerinin kalsiyum ve demir varlığında oldukça azalmasıdır. Bu nedenle beslenmeden 2 saat önce aç karnına alınmaları gerekir. Oral dozun %1'i bile etkindir. Bifosfonatlar temel olarak antirezorptif, tümörosidal ve antianjiogenik olmak üzere 3 etkiye sahiptir. (1)

MRONJ'A SEBEBİYET VEREN AJANLAR

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği (AAOMS)'nin 2009 yılında yayınladığı bir makaleye göre, çenelerde görülen osteonekrozların “bisfosfonata bağlı çene kemiği osteonekrozu (BRONJ)” olarak tanımlanması için, hastanın daha önce baş-boyun bölgesinden radyoterapi almamış olması ya da bisfosfonat kullanmış ya da kullanmakta olan hastaların çenelerinde 8 haftadan uzun süre mukozada kemik ekspoz alanlarının olması gerektiği vurgulanmıştır. AAOMS 2014 yılında, bu duruma sadece bisfosfonatların yol açmadığını tespit edilmesi ve çok benzer şekilde yeni çıkan kemoterapi ilaçlarının da aynı semptomları göstermeleri nedeniyle, BRONJ terimi yerine, ilaca bağlı çene kemiği osteonekrozu (MRONJ) teriminin kullanılmasını gündeme getirmiştir. (2)

Bifosfonatlar, bir karbon atomu ve iki fosfatın birleşerek molekülün hidroksiapatite bağlanmasını sağlayan bir bağdan oluşmaktadır (P-C-P). Molekülde iki yan zincir (R1 ve R2) bulunmaktadır ve bu zincirler, bifosfonatların gücünü belirler. Özellikle nitrojen varlığında ilacın etki gücü artar. Bifosfonatlar kimyasal yapılarına ve moleküler etki mekanizmalarına göre nitrojen içeren (N-BP) ve nitrojen içermeyen (non-N-BP) olmak üzere iki sınıfa ayrılır. N-BP'ler pamidronat, alendronat, risedronat, ibandronat ve zoledronattan oluşur ve daha güçlü bir etkiye sahiptir. Etidronat, tiludronat, klodronattan oluşan non-N-BP'ler ise genellikle osteoporozlu hastalara reçete edilir, oral olarak kullanılır ve etki değerleri daha düşüktür. (3)

RANK Ligand İnhibitörleri (Denosumab), bevasizumab ve sunitinib de MRONJ'a sebep olan diğer ilaçlardır. (2)

BİFOSFONATLARIN ÇENE KEMİKLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Bifosfonatların osteoblastik ve osteoklastik aktivite üzerindeki etkilerinden ilk bölümde söz edilmiştir. Biraz daha ayrıntılı bahsetmek gerekirse bifosfonatların terapötik dozlarda kullanıldıklarında osteoklastların rezorbsiyon yeteneğini bozduğu ve osteoblastların ise diferansiyasyonunu ve kemik depozisyonunu stimüle ettiği söylenebilir. Ancak yüksek dozlarda kullanıldığında ise her iki hücre üzerinde de toksik etki yarattığı görülmektedir. Bu mekanizmaların sonucu olarak, kemik yenilenme mekanizması bozulur ve kemik remodelasyonunun azalması sonucu avasküler nekroz riski artar. Alveol kemiği yüksek yenilenme kapasitesine sahiptir ve bifosfonatlar da bu tarz kemiklerde ve komşu yumuşak dokularda yüksek oranda birikmeye meyillidir. Çenelerde osteonekroz riskini diğer kemiklere oranla arttıran faktörler ise oral kavitenin geniş bir mikrofloraya sahip olmasından dolayı asepsi şartlarının sağlanmasının zor olması ve çenelerin travmaya daha yatkın olması olarak söylenebilir. İlk BRONJ vakası 2002 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu tarafından (FDA) bildirilmiştir. 2003 yılında bifosfonatların çene kemiği üzerinde osteonekroz yaptığına dair bir bilimsel rapor hazırlanmış ve bu konu üzerinde yapılan çalışma sayısı her geçen gün artmaktadır. (4)

NEDEN ÖZELLİKLE ÇENE KEMİKLERİ?

Maksilla ve mandibula diğer kemiklere göre daha farklı bir metabolik aktivite gösterirler. Çenelerde çiğneme ile stimüle edilen bir kemik döngüsü vardır. Dişlerin çevresindeki periodontal ligamentin de çevresinde yeni kemik yapım ve yıkım olayları meydana gelmektedir. Bu siklüs bifosfonatların çene kemiklerinde birikmesi ile ilişkili olsa da bu hipotez halen kanıtlanmamıştır. Çene kemiklerini diğer kemiklerden ayıran özelliklerin ise; özellikle mandibulanın korteks yapısının yüksek yoğunlukta olması, düşük kanlanmaya sahip olması ve kırmızı kemik iliğinin yetersiz olması olarak söylenebilir. Yüksek kemik döngüsünün olduğu çene kemikleri hayat boyunca her gün defalarca meydana gelen çiğneme kuvvetlerinin ve diş hareketlerinin etkisi ile yeniden şekillenir. Meydana gelen bu döngü osteoblast ve osteoklastların stimüle edilmesi ile alakalıdır. Ayrıca çene kemikleri çiğneme kuvvetleri ile sürekli travmaya maruz kalmaktadır ve oral kavitede asepsi sağlanması imkansızdır. Bir

araştırmacıya göre çene kemikleri diğer kemiklere oranla kanlanmaya daha fazla ihtiyaç duyar, böylece bifosfonatlar bu kemikler üzerinde daha fazla birikim gösterir. (5)

OSTEONEKROZUN KLİNİK BULGULARI VE AYIRICI TANILAR

Çenelerdeki nekrotik bölge kendini devital ve ekspozite kemik yüzeyi olarak gösterir. Spontan veya provoke ağrı olabilir ve komşu dişler hassastır. Kemiğin ekspozisyonuna bağlı olarak mukozada ülserasyon görülebilir. Diş etinde ve kemikte inflamasyona bağlı olarak bazı bulgular ortaya çıkabilir ve akut apse, osteomiyelit görülebilir. Sekestrlar oluşur. Aseptik bir ortam olduğundan ağız kokusu hastayı ve çevresindekileri rahatsız edebilir. Enfeksiyona bağlı olarak deride fistül gelişebilir. Nekrotik alanın büyüklüğüne bağlı olarak parestezi, anestezi, maksiller sinüzit ve oroantral fistül gibi bulgularla karşılaşılabilir. Ayırıcı tanılar; osteoradyonekroz, osteomiyelit, multiple myeloma ve kemik metastazları ile yapılır. (6)

BİFOSFONAT KULLANAN HASTALARA DİŞ HEKİMİNİN YAKLAŞIMI NASIL OLMALIDIR?

Bifosfonat kullanmaya başlayacak olan hastaların profilaktik olarak tüm tedavileri yapılmalı ve sorun teşkil edebileceği düşünülen tüm dişleri önceden çekilmelidir. Hasta rutin kontrollere çağırılmalı ve oral hijyen konusunda eğitilmelidir. Bifosfonat kullanan hastaya konservatif tedaviler kontrollü olarak yapılabilir. Ağır cerrahi işlemlerden kaçınılmalıdır. Restoratif diş tedavileri ve cerrahi olmayan periodontal işlemler yapılabilir. Kanal tedavisi de uygulanabilir ancak kanal tedavisi sonrası osteonekroz gelişen vakalar bildirilmiştir. Hareketli protez kullanan hastalarda mukoza irritasyonu olmaması için mutlaka yumuşak astar materyali kullanılmalı ve protez kenarları çok uzun bırakılmamalıdır. Uzun bırakılan kenarlar yumuşak dokuda kronik irritasyon yapmakta, mukoza bütünlüğünü bozmakta ve açık kemik yüzeyinden nekroz gelişmesine sebebiyet vermektedir. Diş çekimi yapmak kaçınılmaz ise mutlaka antibiyotik profilaksisi altında minimal travmatik çekim yapılmalı ve yara dudakları primer olarak kapatılmalıdır. Dental implant uygulanması ise halen tartışmalı bir konudur ve mümkün mertebe bifosfonat kullanan hastalara dental implant uygulaması yapılmamalıdır. Eğer var olan

implantın sökümü gerekiyor ise implantın sadece üst kısmı kesilmeli, alt kısmı kemik içerisinde gömülü bırakılmalıdır. (7)

HASTALIĞIN EVRELERİ VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Tedavi yaklaşımları, AAOMS'un 2014 yılında yayınladığı bir bildiriye göre şöyle belirlenmiştir:

Evre 0 - Nekrotik kemik dokusu görülmemekte ancak spesifik olmayan klinik bulgular ve semptomlar vardır. Tedavisi, ağrı kesici ve antibiyotikler ile sistemik olarak yapılır.

Evre 1 – Ağız içinde nekrotik kemik çıplak göz ile görülür hale gelmiştir. Ancak, asemptomatik ise ve enfeksiyon bulgusu yoksa oral hijyene dikkat edilmeli ve 3 ayda bir takip edilmelidir. İlaç tedavisi verilebilir.

Evre 2 – Artık nekrotik kemik ekspozе olmuştur ve enfeksiyon bulguları (ağrı, eritem, pürülan eksuda) var ise oral antibiyotikler ile semptomatik tedavi yapılır. Ek olarak ağız hijyeni arttırıcı gargalar ve ağrı kesici verilir. Yumuşak doku irritasyonu için yüzeysel debridman yapılır.

Evre 3 - Nekrotik ekspozе kemik bulunan hastada ağrı, enfeksiyon ve ek olarak aşağıdaki bulgulardan birinin veya daha fazlasının bulunması bu evreyi tanımlar: 1) Mandibulanın inferior sınırı ve ramusu, maksillada maksiller sinüs ve zigomalara kadar ulaşmış geniş nekrotik ekspoz kemik, 2) Patolojik kırık, 3) Ekstraoral fistül, 4) Oral, antral/oral veya nazal bölgelerin etkilenmesi veya maksiller sinüs ön duvarı boyunca uzanan osteoliz. Bu evrede antibakteriyel ağız garagarası, antibiyotik uygulaması ve ağrı kontrolü, cerrahi debridman veya uzun dönem enfeksiyon ve ağrı oluşumu var ise rezeksiyon yapılabilir. (8)

BİFOSFONATLARIN DİĞER YAN ETKİLERİ

Oral kullanımda görülen yan etkiler yaygın olarak karın ağrısı, gastrointestinal sistemde irritasyon, özefagusta erozyon, hipokalsemi, artmış parathormon seviyesi, ciltte kızarıklık ve atrial fibrilasyondur. IV kullanımda ise ateş ve grip benzeri tablo, geçici lökopeni, akuz faz reaksiyonları, kemik ağrısı, göz enfeksiyonları, nefrotik sendrom, düşük olasılıkla elektrolit dengesinde düzensizlikler görülebilir. (9)

SONUÇ

Tartışmasızdır ki, bifosfonatlar osteonekroza neden olan diğer ilaçlar birçok hastalıkta oldukça etkili şekilde kullanılan bir ilaçlardır. Faydaları çoktur ve kullanımı günümüzde halen terkedilmemiştir. Her ilacın olduğu gibi bu ilaçların da birçok yan etkisi bulunmaktadır ve özellikle çene osteonekrozları hem sıklıkla meydana gelmekte hem de birçok diş hekimi tarafından tespit edilmektedir. Klinik tecrübelerle dayanılarak söylenebilir ki yan etkiler ortaya çıktığında ilaçların kesilip kesilmemesi konusunda birçok medikal doktor da kararsız kalmaktadır. Dolayısıyla diş hekimleri ve özellikle bu hastalıkla uğraşan oral ve maksillofasiyal cerrahlar bifosfonatların ve diğer osteonekroz yapıcı ilaçların kullanım alanlarını, etkilerini ve ilgili hastalık tablosu ile karşılaştığı zaman ne yapılması gerektiğini çok iyi bilmelidir.

REFERANSLAR

1. Tanrıkol B, Mağat G. Bifosfonatlar ve Çenelerde Görülen Osteonekroz. Sağlık Bil Değer. 2022;12(2):345-351.
2. Yazıcı T, Şentürk MF, Koçer G. İlaça Bağlı Olarak Görülen Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz (Mronj): Derleme. SdÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2017;1:131-138.
3. Ünlü Kurşun B, Akan E. Bifosfonatlar ve Bifosfonat Kullanan Hastalarda Dental Yaklaşımlar. İZDO Bilimsel Dergisi 2021;1(3):83-87.
4. Soğur E, Önem E, Baksı BG. Bisfosfanat Kullanımına Bağlı Çene Kemisinde Gelişen Osteonekroz: Etyoloji, Risk Faktörleri, Tanı Kriterleri Ve Tedavi Alternatifleri. Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg. 2012;22(1):83-95.
5. Onur ÖD, Kurtuluş B, Çevik P. Bifosfonat Kullanan Hastalarda Oral Cerrahi Uygulamalarda Karşılaşılabilecek Sorunlar Ve Tedavisi. İstanbul Üniv. Diş Hek. Fak.Derg. 2009;43(3);113-122.
6. Karaçelebi E, Öztürk M. Oral ve Maksillofasial Cerrahide Bifosfonatlar ve Bifosfonatla İlişkili Çene Osteonekrozu Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar. 2012;5(4):1052-1062.
7. Çizmeci Şenel F, Baltacıoğlu E, Çizmeci Basmacı F, Bağış B, Özkaynak Ö, Tosun E. Bifosfonat Kullanımına Bağlı Gelişen Mandibula ve Maksilla Nekrozları ve Dental Yaklaşım. ADO Klinik Bilimler Dergisi. 2007;1(4):49-54.
8. Yurtseven Günay A, Ak G. İlaça Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekrozda Dental Yönetim ve Güncel Tedavi Yaklaşımları: Derleme. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi. 2020;3(2):81-92.
9. Sezer B, Özveri Koyuncu B. Diş hekimliğinde bifosfonat tedavisinin yeri ve önemi. Türk Dişhekimliği Dergisi. 2012;85:154-159.