



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİYABETİK HASTALARDA TEDAVİ PROFİLİNİN
BELİRLENMESİ VE TOPİKAL İNSÜLİN UYGULAMASININ
YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

UZM. ECZ. ŞULE APİKOĞLU RABUŞ
DOKTORA TEZİ

KLİNİK ECZACILIK BİLİM DALI
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
PROF. DR. FİKRET V. İZZETTİN

İSTANBUL - 2007

I. TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve akademik çalışmalarındaki değerli katkılarından dolayı klinik eczacılık kavramının Türkiye’de öncüsü ve bilim dalımızın başkanı, değerli hocam ve tez danışmanım ‘Klinik Eczacılık Bilim Dalı Başkanı’ **Prof. Dr. Fikret Vehbi İzzettin’e;**

Deneyimleriyle çalışmamı yönlendiren, varlığı ile her zaman manevi güç veren değerli hocam ‘Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı’ **Prof. Dr. Gül Ayanoğlu Dülger’e;**

Her zaman uyumlu ve pozitif bir çalışma ortamı sağlayarak, akademik çalışmalarına ışık tutan, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden değerli hocam **Prof. Dr. Fikriye Uras’a;**

Gerek bilimsel, gerekse mesleki eğitim çalışmalarında desteklerini benden esirgemeyen M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü müdürü, değerli hocam **Prof. Dr. S. Sevim Rollas’a;**

Bizlere birimlerinin kapılarını açan İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Diyabet Bilim Dalı Başkanı sayın **Prof. Dr. İlhan Satman’a,** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Diyabet Bilim Dalı Öğretim Üyesi sayın **Prof. Dr. Kubilay Karşıdağ’a,** Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi eski başhekimi sayın **Prof. Dr. Suphi Acar’a** ve Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Dahiliye Servisi Klinik Şefi sayın **Dr. Refik Demirtunç’a;** çalışmalarında büyük emeği geçen **Dr. Mehmet Hurşitoğlu’na;** birimlerinde rahat ve uyumlu bir çalışma ortamı sağlayan Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyabet Polikliniği çalışanları **diyabet hemşiresi Nuray Geboloğlu’na, Dr. Nilay Ergen’e, Dr. S. Sami Bulgurlu’ya ve Dr. Akın Dayan’a;**

Deneyisel hayvan çalışması sırasında laboratuvarında rahatça çalışmamı sağlayan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı Yöneticisi **Prof. Dr. Tuncay Altuğ’a;** deneysel hayvan

alışmalarında bana büyük özveriyle yardımcı olan biyoloji son sınıf öğrencisi ***Ayça Omrak’a, Ecz. Yasemin Varol’a ve Ecz. Başak Soydeğer’e;***

Çalışmalarım sırasında deneyimlerini her fırsatta benimle paylaşan ve her konuda yardımcı olan sevgili çalışma arkadaşım ***Yrd. Doç. Dr. Mesut Sancar’a;***

Akademik yaşıantım boyunca her konuda içtenlikle yardımcı olan çalışma arkadaşlarım ***Yrd. Doç. Dr. Philip Martin Clark’a, Uzm. Ecz. Betül Okuyan’a ve Dr. Ecz. Sude Eminzade’ye;***

Destekleriyle her zaman yanımda olan ve bilim dalımızın güzel atmosferinin birer parçası olan ***Ecz. Pelin Sarıca’ya, Ecz. Songül Butur’a, Ecz. Yasemin Şirinoğlu’na, Ecz. Elçin Yörükoğlu’na ve Ecz. Pırıl Karataş’a;***

Bugüne kadar yetişmede emeği geçen tüm hocalarıma;

Desteklerini, yardımlarını ve sevgilerini hiçbir zaman benden esirgemeyen, ***sevgili anneme, babama ve kardeşlerime;***

Tez çalışmam sırasında beni sabırla destekleyen ***sevgili eşim Murat’a*** ve varlığı ile dünyamı renklendiren, bana güç veren ***ok sevgili kızım Zeynep Işıl’a,***

...sonsuz teşekkürler.

II. İÇİNDEKİLER

1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1. Diyabetik Hastalarda Tedavi Profiline Belirlenmesi.....	5
4.1.1. Diabetes Mellitus.....	5
4.1.1.1.Diyabet epidemiyolojisi.....	6
4.1.1.2.Diyabet tanısı.....	6
4.1.1.3.Tip 2 diyabet tedavisi.....	8
4.1.1.4.Tip 2 diyabet farmakoterapisi.....	13
4.1.1.5.Diyabet bakımında eczacının rolü.....	20
4.1.2. Kalite.....	20
4.1.2.1.Sağlık bakım kalitesi.....	20
4.1.2.2.Sağlık bakım kalitesi ölçümü.....	21
4.1.2.3.Diyabet bakım kalitesinin ölçümü	23
4.1.3. Yaşam Kalitesi.....	24
4.1.3.1.Sağlıkla-ilişkili yaşam kalitesi.....	25
4.1.3.2.Sağlıkla-ilişki yaşam kalitesi ölçümünde kullanılan	26
ölçekler.....	
4.1.3.3.Sağlıkla-ilişki yaşam kalitesi ölçümünde kullanılan	26
ölçeklerin psikometrik özellikleri.....	
4.1.3.4.Nottingham Sağlık Profili.....	27
4.1.3.5.Diyabette yaşam kalitesi.....	28
4.2. Topikal İnsülin Uygulamasının Yara İyileşmesi Üzerine	29
Etkilerinin İncelenmesi.....	
4.2.1. Yara İyileşmesi.....	29
4.2.1.1.Deri iyileşmesinin biyolojisi.....	29
4.2.1.2.Yara iyileşmesinin bozulması.....	31

4.2.1.3. Yara bakımı/tedavisi.....	32
4.2.2. Diyabette Yara İyileşmesi.....	34
4.2.3. İnsülinin Yara İyileşmesinde Etkisi.....	35
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
5.1. Diyabetik Hastalarda Tedavi Profiline Belirlenmesi.....	36
5.2. Topikal İnsülin Uygulamasının Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi.....	40
6. BULGULAR.....	44
6.1. Diyabetik Hastalarda Tedavi Profiline Belirlenmesi.....	44
6.1.1. Hasta Özellikleri.....	44
6.1.2. Hastaların Diyabet Bakım Kalitesi Belirteçleri.....	45
6.1.3. Hastaların Kullanmakta Oldukları İlaçlarla İlişkili Veriler.....	48
6.1.4. Hastaların Sağlıkla-İlişkili Yaşam Kalitesi Profilleri.....	51
6.2. Topikal İnsülin Uygulamasının Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi.....	68
6.2.1. Deney Hayvanlarının Özellikleri.....	68
6.2.2. Yara İyileşmesi Ölçümleri.....	69
6.2.2.1. Sağlıklı gruplarda yara iyileşmesi.....	69
6.2.2.2. Diyabetik gruplarda yara iyileşmesi.....	69
6.2.3. Histolojik Değerlendirme.....	72
6.2.4. Diğer Ölçümler	72
7. TARTIŞMA.....	75
7.1. Diyabetik Hastalarda Tedavi Profiline Belirlenmesi.....	75
7.2. Topikal İnsülin Uygulamasının Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi.....	86
8. EKLER.....	92
9. KAYNAKLAR.....	97
10. ÖZGEÇMİŞ.....	110
11. ETİK KURUL ONAYI.....	111

III. KISALTMALAR VE SİMGELER

ADA:	Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association)
ADEİ:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
APG:	Açlık plazma glukozu
ARB:	Anjiyotensin reseptör blokörü
BKİ:	Beden kitle indeksi
DM-İNS:	Topikal insülin tedavisi alan diyabetik sıçanlar
DM-K:	Topikal ‘injeksiyonluk su’ uygulanan diyabetik sıçanlar
DPRP:	Diyabet Hekimi Tanıma Programı (Diabetes Physician Recognition Program)
DQIP:	Diyabet Kalite İyileştirme Projesi (Diabetes Quality Improvement Project)
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
HbA1c:	Glikolize hemoglobin
HCTZ:	Hidroklorotiyazid
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
IDF:	Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)
IOM:	ABD Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine)
ISO:	Uluslararası Standardizasyon Örgütü
i.p.:	İntraperitoneal
KB:	Kan basıncı
KKB:	Kalsiyum kanal blokörü
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
NSP:	Nottingham Sağlık Profili
OAD:	Oral antidiyabetik ilaç
OGTT:	Oral glukoz tolerans testi
SF:	Serum fizyolojik
SH:	Standart hata
S-İNS:	Topikal insülin tedavisi alan sağlıklı sıçanlar
S-K:	Topikal ‘injeksiyonluk su’ uygulanan sağlıklı sıçanlar
STZ:	Streptozotosin
TURDEP:	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi

1. ÖZET

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Diyabet Polikliniği'nden ve Haydarpaşa Numune Hastanesi Diyabet Polikliniği'nden toplam 253 tip 2 diyabet hastasında yürütülmüş olan tezin birinci kısmında, diyabetik hastaların tedavi profilleri kapsamında aldıkları tedavi türünün yanı sıra bakım kalitesinin ve hastaların sağlıklı-ilişkili yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi, ayrıca, yaşam kalitesine etkiyen parametrelerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bulgular değerlendirildiğinde, “*HbA1c, kan basıncı, lipid profili ve serum kreatinin düzeyi ölçüm sayıları ve ayak muayenesi sayısı*” açısından incelendiğinde, süreç ölçütleri yönünden diyabet bakım kalitesinin genel olarak yüksek olduğu bulunmuştur. “*Mikroalbuminüri ve dilate göz muayenesi sayısı*” açısından incelendiğinde, süreç ölçütleri yönünden; “*HbA1c, kan basıncı ve LDL düzeyleri*” açısından değerlendirildiğinde ise sonuç ölçütleri yönünden diyabet bakım kalitesinin yeterince iyi olmadığı saptanmıştır. Nottingham Sağlık Profili kullanılarak belirlenen yaşam kalitesi değerlendirmesinde, değişkenlerin birbirleriyle etkileşimleri için düzeltme yapılmış olan çok değişkenli analizde sadece “*diyabet yaşı ve doktor kontrolü sayısı*”nın tüm boyutlarıyla yaşam kalitesiyle ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

Tezin ikinci kısmında topikal insülin uygulamasının diyabetik ve diyabetik-olmayan sıçanlarda yara iyileşmesi üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma, topikal insülin tedavisi alan diyabetik sıçanlar (n=7); topikal ‘injeksiyonluk su’ uygulanan diyabetik sıçanlar (n=7); topikal insülin tedavisi alan sağlıklı sıçanlar (n=7) ve topikal ‘injeksiyonluk su’ uygulanan sağlıklı sıçanlar (n=7) olmak üzere dört grup üzerinde yürütülmüştür. Yara iyileşmesi, “yara iyileşme (kontraksiyon) hızı” ve “tam epitelizeasyon süresi” ölçümleri ile değerlendirilmiş olup; yara kontraksiyonu, yara alanının planimetrik olarak ölçümüyle izlenmiştir. Çalışmamızın sonucunda topikal insülin uygulamasının diyabetik ve diyabetik olmayan sıçanlarda yara iyileşmesini hızlandırdığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: diyabet; yaşam kalitesi; bakım kalitesi; yara iyileşmesi; topikal insülin

2. SUMMARY

Treatment Profiles of Type 2 Diabetic Patients and Assessment of the Effects of Topical Insulin on Wound Healing

The first part of this study that was conducted on 253 patients from outpatient diabetes clinics of a university and a states hospital, aimed to determine the elements of treatment, the quality of diabetes care and the quality of life of the diabetics in the context of treatment profile assessment.

The findings revealed that, the quality of care reflected by process measures was high, when assessed through “*number of annual HbA1c, blood pressure and serum creatinine measurements and number of annual foot examinations*”. The quality of care reflected by process measures of “*number of annual microalbuminuria testing and number of annual retinal examinations*”; and the quality of care reflected by outcome measures of “*HbA1c, blood pressure and LDL levels*” were failed to be high enough.

The results of quality of life assessment by Nottingham Health Profile revealed that the parameters affecting the quality of life were “*diabetes age and number of annual physician visits*”, when tested by multivariate analysis.

The second part of the study aimed to assess the effects of topical insulin application on wound healing, in both diabetic and non-diabetic rats. The study was carried on these four groups: diabetic rats receiving topical insulin (n=7); diabetic rats receiving topical water for injection (n=7); non-diabetic rats receiving topical insulin (n=7); non-diabetic rats receiving topical water for injection (n=7).

As the result of the study, topical insulin application was found to accelerate the wound healing process through provision of a shorter time for complete epithelization in both diabetic and non-diabetic rats.

Keywords: diabetes; quality of life; quality of care; wound healing; topical insulin.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

3.1. Diyabetik Hastalarda Tedavi Profilinin Belirlenmesi

Diabetes mellitus hipergliseminin yanı sıra karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anomaliler ile karakterize bir metabolik hastalıklar grubudur. İnsülin salgılanmasında, insülin duyarlılığında veya her ikisinde birden gözlenen eksikliklerden kaynaklanır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde kronik mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik komplikasyonlar gelişebilir. Mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nöropati ve nefropatiyi; makrovasküler komplikasyonlar ise koroner arter hastalığı, inme ve periferik damar hastalığı'nı kapsar. Dolayısıyla, diyabet tedavisinde amaç, diyabetin kontrol altında tutulması ve aynı zamanda komplikasyon gelişim riskinin önlenmesi veya en aza indirilmesi yönündedir.

Komplikasyonların erken dönemde saptanabilmesi ve tedavilerinin kolaylaştırılması açısından böbrek fonksiyonlarının, lipid profilinin ve kan basıncının periyodik izlemleriyle, düzenli göz ve ayak muayeneleri yapılması gerekmektedir. Bunlar diyabet bakım kalitesi ölçütleridir; diyabet hastalarının tedavi izlemi ve risk değerlendirmesinde kullanıldıkları gibi diyabet merkezlerinin kredilendirilmesinde de kullanılabilirler.

Gittikçe artan prevalansı ve komorbiditelerinin yanı sıra, kronik komplikasyonları ve gerektirdiği sıkı yaşam-tarzı düzenlemesi ile tip 2 diyabet, hastaların yaşam kalitelerini oldukça etkileyen bir hastalıktır. Bu nedenle tedavinin hedefi insani sağlık sonuçlarından olan yaşam kalitesinin iyileştirilmesini de kapsamalıdır. Teorik bağlamda, yaşam kalitesi hastanın demografik özellikleriyle, genel klinik ve diyabetle ilişkili klinik özellikleriyle ilişkili olabileceği gibi, hastanın tedavisiyle ve diyabet bakım kalitesiyle de ilişkili olabilir.

Literatürde diyabet bakım kalitesinin değerlendirilerek, kalite iyileştirme fırsatlarının araştırılmış olduğu ve hatta kalite ölçütleriyle diyabetik hastaların yaşam kalitelerinin ilişkilendirilmiş olduğu çalışmalar mevcuttur. Ancak ne yazık ki ülkemizdeki diyabette yaşam kalitesi üzerine çok az sayıda çalışma yapılmıştır; diğer

tarafından uluslararası veritabanlarında diyabet bakım kalitesinin değerlendirilmesine yönelik ülkemizde yürütülmüş herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada diyabetik hastaların tedavi profilleri kapsamında aldıkları tedavi türünün yanı sıra bakım kalitesinin de değerlendirilmesi, böylece iyileştirilmesi gereken ölçütlerin belirlenmesi; ayrıca, tedavinin klinik ve sağlıkla-ilişkili yaşam kalitesi olarak insani sonuçlarının değerlendirilmesi ve yaşam kalitesine etkiyen parametrelerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

3.2. Topikal İnsülin Uygulamasının Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Diyabetin önemli komplikasyonlarından birisi de, diyabetik ayak sorunlarıdır. Diyabetik hastaların yaklaşık %25'inin yaşamlarının bir döneminde, 'diyabetik ayak' komplikasyonu gözlenir; bunların %10-15'i cerrahi tedavi gerektirir. Diyabetik ayak, diğer diyabet komplikasyonları arasında en sık hastaneye yatış nedenidir. Bazı olgularda amputasyonla sonuçlanabilen bu komplikasyonun patogeneğinde ateroskleroz, periferik nöropati ve mikroanjiyopati yer almaktadır (79).

İnsülin'in enerji metabolizmasını, protein sentezini, hücre farklılaşmasını ve büyümeyi düzenleme yeteneği, bu hormonun yara iyileşmesinin düzenlenmesinde de önemli rol oynayabileceğini önermektedir. Sistemik insülin replasmanının diyabetle ilişkili bozulmuş yara iyileşmesindeki olumlu etkisi kanıtlanmıştır. Ancak, literatürde 'yara iyileşmesinde topikal insülin uygulanmasının etkilerini inceleyen' az sayıdaki çalışma, çelişkili sonuçlar sunmaktadır. Bu çalışmada topikal insülin uygulamasının diyabetik ve diyabetik-olmayan sıçanlarda yara iyileşmesi üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Diyabetik Hastalarda Tedavi Profilinin Belirlenmesi

4.1.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus hipergliseminin yanı sıra karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anomaliler ile karakterize bir metabolik hastalık grubudur. İnsülin salgılanmasında, insülin duyarlılığında veya her ikisinde birden gözlenen eksikliklerden kaynaklanır (1). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde kronik mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik komplikasyonlar gelişebilir. Mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nöropati ve nefropatiyi; makrovasküler komplikasyonlar ise koroner arter hastalığı, inme ve periferik damar hastalığı'nı kapsar (1).

Diyabet sınıflandırması (2,3)

- **Tip 1 diyabet:** pankreas beta hücrelerinin yıkımından kaynaklanır; sonuçta mutlak insülin yetmezliği söz konusudur.
- **Tip 2 diyabet:** altta yatan insülin direncine bağlı olarak gelişen ilerleyici tarzdaki insülin salgılama hasarından kaynaklanır.
- **Diğer özel tipler:** diğer nedenlere bağlı olarak gelişen özel diyabet tipleri (ör: beta hücre işlevindeki genetik hasarlar; insülin etkisindeki genetik hasarlar; ilaç veya kimyasallar [glukokortikoidler, tiyazidler, vb] nedenli).
- **Gestasyonel diyabet:** gebelik sırasında tanı konur.

Tip 2 diabetes mellitus

Tip 2 diyabet, insülin direnci ve beta-hücrelerinin işlev bozukluğu ile karakterize ilerleyici bir durumdur. Karaciğer, kas ve adipoz dokusundaki insülin direnci, sırasıyla hepatik glukoz üretiminde artışa, periferik dokulara glukoz alımında azalmaya ve lipolizde artışa neden olur. Hastalığın başlangıç dönemlerinde (henüz belirgin

hiperglisemi gözlenmezken), insülin salgısındaki artış insülin direncini kısmen telafi edebilir. Hastalık ilerledikçe beta-hücrelerinin işlevleri bozulacak ve insülin salgılanması, insülin direncinin neden olduğu metabolik yükü daha fazla kaldıramayacaktır. Sonuçta belirgin hiperglisemi gözlenecektir (4).

4.1.1.1. Diyabet epidemiyolojisi

Diyabet, dünya nüfusunun %2-5'ini etkilemektedir. Epidemiyolojik veriler tüm diyabetlilerin yaklaşık olarak %90'ının tip 2, %10'unun ise tip 1 diyabet hastası oldukları düşünülerek değerlendirilmelidir. Hastalığın insidansı yaşla birlikte artmakta olup, tip 2 diyabet 65 yaş üzerinde %5-10 oranında gözlenebilmektedir (5).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation [IDF])'nın 2000 yılı verilerine göre 5.5 milyar kişiyi kapsayan IDF çalışma alanında (7 kıtadan toplam 130 ülke) 20-79 yaşları arasında 3.3 milyar erişkin bulunmaktadır. Bu kişilerin 151 milyonunun diyabet hastası oldukları tespit edilmiştir (6).

Güncel epidemiyolojik çalışmalar (7,8) günümüzde dünya üzerinde yaklaşık 120 milyon diyabetli bulunduğunu ve 2010 yılında bu sayının 220 milyonu geçeceğini bildirmektedir (9).

Ülkemizde en geniş kapsamlı diyabet epidemiyolojisi çalışması, Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi (TURDEP) (10) grubu tarafından, 1997-1998 yılları arasında Sağlık Bakanlığı'nın, Türk İstatistik Entitüsü'nün ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün katılımlarıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre diyabet prevalansı %7.2 olarak bulunmuştur. Çalışmada pre-diyabet prevalansı ise %6.7 olarak saptanmıştır. Her iki durumun da kadın popülasyonda erkeklere oranla daha fazla olduğu ve şehirlerde, kırsal kesime oranla daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (10).

4.1.1.2. Diyabet tanısı

Diyabetin klinik belirtileri (3,11)

Genellikle asemptomatiktir. Semptomatik olduğu durumlarda, sık görülen semptomlar, bulanık görme, idrar yolu enfeksiyonu, mantar enfeksiyonu, kuru ve

kaşıntılı deri, ekstremitelerde uyuşma, karıncalanma ve bitkinliktir. Arasına gözlenen semptomlar ise poliüri, polidipsi, polifaji, güçsüzlük ve kilo kaybıdır.

Diyabet tanı kriterleri

Diyabet tanısı üç farklı testle koyulabilir: rastgele ölçülmüş plazma glukoz düzeyi, açlık plazma glukozu (APG) ve oral glukoz tolerans testi (OGTT). Çocuklarda ve gebe olmayan erişkinlerde diyabet tanısı için tercih edilen test APG'dir. Glikolize hemoglobin (HbA1c) ölçümü tanıda önerilmez. Gebe olmayan erişkinler için diyabet tanı kriterleri Tablo 4.1'deki gibidir (3).

Tablo 4.1. Diyabet tanı kriterleri (3)

-
1. Diyabet belirtileri varlığı + rastgele ölçülmüş plazma glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dL olması. 'Rastgele' ifadesi, son yemekten ölçüm anına kadar geçen süreden bağımsız şekilde, günün herhangi bir zamanında yapılmış ölçüme işaret etmektedir. Diyabetin klasik belirtileri poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybıdır.
 2. APG ≥ 126 mg/dL olması. Açlık, son sekiz saattir hiç bir kalori alınmamış olması anlamındadır.
 3. OGTT sırasında 2-saatlik plazma glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dL olması. Test DSÖ tarafından önerilen şekilde, 75 mg anhidr glukoz'a eşdeğer glukoz yüklemesinin su içinde çözündürülerek alınmasıyla yapılmalıdır.
-

Tanı konabilmesi için pozitif gelen sonuç (hastada çok belirgin belirtiler bulunmadığı sürece) 7 gün içinde APG ölçümü ile teyit edilmelidir.

Diyabet tanısı alacak kadar yüksek olmayan hiperglisemi, ölçüm APG ile yapılmışsa 'bozulmuş açlık glukozu', veya ölçüm OGTT ile yapılmışsa 'bozulmuş glukoz toleransı' olarak sınıflandırılır. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı son zamanlarda 'pre-diyabet (gizli şeker)' olarak adlandırılmaktadır (Tablo 4.2) (3,12). Pre-diyabet, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür.

Tablo 4.2. Diyabet ve pre-diyabet tanısal kriterleri (3,12)

Sınıflandırma	Açlık plazma glukozu	2-saatlik yükleme glukozu
Normoglisemi	<100 mg/dL	<140 mg/dL
Bozulmuş açlık glukozu	100-125 mg/dL	-
Bozulmuş glukoz toleransı	-	140-199 mg/dL
Diabetes mellitus	≥ 126 mg/dL	≥ 200 mg/dL

Diyabet tarama testleri (3,12)

1. Pre-diyabet ve diyabet taraması 45 yaş ve üzerindeki tüm bireylerde, özellikle beden kitle indeksi (BKİ) ≥ 25 kg/m² olanlarda düşünülmelidir. Eğer test sonuçları normal gelirse, test 3 yılda bir tekrarlanmalıdır.
2. BKİ ≥ 25 kg/m² olan ve aşağıdaki diyabet risk faktörlerinden birine sahip olan 45 yaşından küçük bireylerde de tarama testi düşünülmelidir:

• Fiziksel hareketsizlik, • Birinci derece akrabada diyabet öyküsü, • Yüksek riskli ırksal özellik, • Ağırlığı ≥ 4.5 kg olan bebek doğurmuş olmak veya GDM tanısı konmuş olmak, • HDL <35 mg/dL ve/veya trigliserid >250 mg/dL,	• Hipertansiyon ($\geq 140/90$ mmHg), • Polikistik over sendromu (PKOS), • Daha önceden pre-diyabet tanısı konmuş olması, • İnsülin direnciyle ilişkili diğer klinik durumların varlığı (acanthosis nigricans, PKOS), • Damar hastalığı öyküsü.
---	--

4.1.1.3. Tip 2 diyabet tedavisi

Tip 2 diyabet tedavisinin hedefleri

▪ Tip 2 diyabet tedavisinin kısa-dönem hedefleri:

- Glukometre ile yapılan “evde kan glukoz izlemi” sonuçlarının %50’sinden fazlasının hedef aralıkta (Tablo 4.3) olması (3).
- Laboratuvar da yapılan ölçümlerle optimum glisemik kontrol değerlerine (Tablo 4.3) ulaşılması ve bu değerlerin korunması (3).

- Polidipsi, poliüri ve polifaji belirtilerinin kontrol altına alınması (11).
- Hipogliseminin önlenmesi (11).
 - Hafif-orta hipoglisemi: kan glukozu <60 mg/dL veya kan glukozu <70 mg/dL + hipoglisemi semptomları.
 - Ağır hipoglisemi: kan glukozu $\leq$ 45 mg/dL.
- Hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi komorbiditelerin optimum kontrolünün sağlanması (Tablo 4.4) (13,14).

Tablo 4.3. Glisemik kontrol hedefleri (3).

	Evde kan glukoz izlemi	Laboratuvar ölçümleri
Yemek öncesi	80-120 mg/dL	90-130 mg/dL
Yemek sonrası*	<160 mg/dL	<180 mg/dL
HbA1c	-	<%7

***HbA1c:** glikolize hemoglobin. *ölçümler yemek başlangıcından iki saat sonra yapılmalıdır; bu, diyabet hastalarında genellikle pik düzeylere karşılık gelen zamandır.*

Tablo 4.4. Kan basıncı ve kan lipid hedefleri (3,13,14)

Hedef Değerler		Hedef Değerler	
Kan basıncı	<130/80 mmHg	Trigliseridler	<150 mg/dL
LDL	<100 mg/dL	HDL	>40 mg/dL (erkek)
Total kolesterol	<200 mg/dL		>50 mg/dL (kadın)

***LDL:** düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü; **HDL:** yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü.*

Tip 2 diyabet tedavisinin uzun-dönem hedefleri:

- Mikrovasküler (retinopati, nöropati ve nefropati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, inme ve periferik damar hastalığı) komplikasyon riskinin azaltılması (Tablo 4.5) (1,15,16).
- Mortalitenin azaltılması (1).

Tablo 4.5. Diyabetin geç dönem komplikasyonları (15,17)

Damar hastalıkları	Makrovasküler	Kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, ateroskleroz, koroner kalp hastalğı
	Mikrovasküler	Retinopati, nefropati
Nörolojik hastalıklar	Otonomik nöropati	Diyare, gastroparezis, hipotansiyon, impotens, ayak kuruluğı
	Periferik nöropati	Tekli ve çoklu nöropati, nöropatik atrofi, akut ağırlı nöropatiler
Gebelik sorunları	Büyük konjenital malformasyonlar; ölü doğumlar; prenatal mortalite	
Diğerleri	Ayak yaraları, gangren, amputasyon, tekrarlayan infeksiyonlar, cilt sorunları	

Tip 2 diyabet tedavisinin bileşenleri

▪ Glisemik kontrolün sağlanması

Diyabet akut komplikasyonların önlenmesi ve uzun-dönem komplikasyon riskinin azaltılması için sürekli tıbbi bakım ve hastanın öz-bakım eğitimini gerektiren bir hastalıktır. Bu nedenle diyabet tedavisi dahilinde kapsamlı bir “diyabet bakımı”ndan söz edilmektedir (3).

Amerikan Diyabet Birliğı (American Diabetes Association [ADA]) ve Avrupa Diyabet Çalışmaları Birliğı (European Association for the Study of Diabetes) tarafından 2006 yılında tip 2 diyabet hastalarında hiperglisemi tedavi yaklaşımı üzerine bir konsensus bildirgesi yayımlanmıştır. Tedavi yaklaşımı önerilerini özetleyen akış şeması Şekil 4.1’de sunulmaktadır (18).

Bu en yeni yaklaşıma göre tip 2 diyabet tanısını takiben, (tıbbi beslenme tedavisi ve egzersizden oluşan) yaşam-tarzı değişiklikleri ile kombinasyon halinde metformin tedavisi de erken başlatılmaktadır. Hedef glisemik kontrol değerlerine ulaşılması ve bu değerlerin korunması amacıyla, tedavi hastanın gereksinimleri doğrultusunda ek ilaçlarla sürdürülmektedir (3,18).

Bu bildirgedeki diğer bir yeni nokta ise gerekli görülen herhangi bir anda insülin tedavisinin erken dönemde başlatılması gerektiğidir. Erken insülin tedavisi özellikle kilo kaybı ve benzeri daha ağır semptomlarla gelen hastalarda ve glukoz değerleri >250-300 mg/dL olanlarda daha güvenli bir yaklaşımdır (3,18).

▪ Tıbbi Beslenme Tedavisi

Pre-diyabetik veya diyabetiklerin tedavi hedeflerine ulaşabilmeleri için (tercihen diyabetik diyet bileşenlerine hakim bir diyetisyenin yönlendirmeleri doğrultusunda) bireyselleştirilmiş tıbbi beslenme tedavisi almaları gerekir. Obez veya fazla kilolu pre-diyabetiklerin ve diyabetiklerin kilo vermeleri gerekir (3).

Yaşam-tarzı değişikliklerini vurgulamak üzere yapılandırılmış programlar, eğitimi, enerji ve yağ alımının azaltılmasını ve düzenli fiziksel aktiviteyi kapsamalıdır. Yağ alımı toplam kaloringin %30'una sınırlandırılmalı, doymuş yağlar ise toplam kaloringin %7'sini aşmamalıdır. Karbonhidrat sayımı veya karbonhidrat değişim listeleri ile yapılan karbonhidrat izlemi glisemik kontrolün sağlanması için anahtar öğelerdir (3).

▪ Fiziksel aktivite

Glisemik kontrolün sağlanması için fazla kilolu hastaların kilo vermeye yönelik egzersizler yapmaları önerilir. Kardiyovasküler riskin azaltılması için haftada 150 dakika orta-yoğunlukta aerobik fiziksel aktivite ve/veya haftada en az 90 dakika hareketli aerobik fiziksel aktivite yapılması önerilmektedir. Fiziksel aktivite haftanın en az 3 gününe yayılmalıdır (3).

4.1.1.4. Tip 2 diyabet farmakoterapisi

Oral antidiyabetik ilaçlar

Tip 2 diyabet tanısı genellikle hastalık başladıktan seneler sonra konmaktadır; hastaların %20-50'si tanı anında mikrovasküler ve/veya makrovasküler komplikasyonlar geliştirmiş durumdadırlar (19). Bu nedenle günümüzde hastaların glisemik hedeflere mümkün olduğunca kısa sürede ulaşmaları amaçlanarak, oral antidiyabetiklerle ilaç tedavisine erken dönemde başlanmaktadır. Monoterapi yetersiz kaldığında kombinasyon tedavisine geçilmelidir; antihiperglisemik ajanların düzenlenmesi ve/veya eklenmesi ile hedeflenen glikolize hemoglobin düzeyine 6-12 ay içinde ulaşılabilirdir (19). Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ajanlar Tablo 4.6'daki gibidir. Bu ilaç gruplarının HbA1c ve açlık plazma glukoz düzeyleri üzerine etkileri Tablo 4.7'de sunulmaktadır (20).

Tablo 4.6. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik ajanlar

İlaç Sınıfı	İlaç Adı	İlaç Sınıfı	İlaç Adı
<i>Sülfonilüreler</i> <i>Birinci Kuşak</i>	Asetoheksamid	<i>Meglitinidler</i>	Repaglinid
	Klorpropamid		Nateglinid
	Tolazamid	<i>Biguanidler</i>	Metformin
	Tolbutamid		Pioglitazon
<i>Sülfonilüreler</i> <i>İkinci Kuşak</i>	Gliburid	<i>Alfa-glukozidaz inhibitörleri</i>	Rosiglitazon
	Glipizid		Akarboz
	Glimepid		Miglitol

Tablo 4.7. Oral antidiyabetiklerin etkinlikleri (20)

Antidiyabetik ilaç sınıfı	HbA1c'de azalma (%)	APG'de azalma (mg/dL)
Sülfonilüreler	0.8 – 2.0	60 - 70
Meglitinidler	0.5 – 2.0	65 - 75
Biguanidler	1.5 – 2.0	50 - 70
Tiyazolidindion	0.5 – 1.5	25 - 50
Alfa-glukozidaz inhibitörleri	0.7 – 1.0	35 - 40
<i>HbA1c: glikozillenmiş hemoglobin; APG: açlık plazma glukozu.</i>		

- **Sülfonilüreler**

Sülfonilüreler 1950'lerin başından beri diyabet tedavisinin esasını oluşturmaktadır (21). Bu gruptaki ilaçlar pankreasın beta hücrelerinden insülin salgılanmasını uyarak etki ederler ve periferik hedef dokularda (kas ve yağ dokusu) insülin direncini bir miktar iyileştirebilirler (22,23). Sülfonilüreler çoğu hastada glukoz düzeylerini düşürmede oldukça etkilidirler. Bu sınıftaki ilaçlar etkinlik açısından birbirlerine çok benzerler. Ancak, etki süreleri, metabolik klerensleri ve hipoglisemi yapma sıklıkları bakımından farklılık gösterebilirler (24).

Sülfonilürelerin en önemli yan etkisi hipoglisemidir. Hipoglisemi özellikle yaşlı hastalarda, sıkı glisemik kontrol altında olan hastalarda, düzensiz şekilde yoğun egzersiz yapanlarda ve öğünlerini geciktirenlerde veya atlayanlarda sorun olabilir. Bu etki özellikle anlamlı renal atılıma sahip aktif bir metabolite parçalanan sülfonilürelerin kullanımı durumunda önemlidir (25). Klorpropamid ve gliburid bu tür ilaçlardır; glimeprid ve glipizidin hipoglisemi insidansları daha düşüktür (26,27). Tüm sülfonilüreler kilo alımına neden olabildiklerinden, obez hastalarda öncelikli tercih olmayabilirler (21).

Sülfonilürelerle tedavi edilen tüm hastalarda yeterli bir yanıt gözlenmeyebilir. Sülfonilüre tedavisinde iki farklı türde tedavi başarısızlığı gözlenebilir. Birincisi, primer başarısızlıktır: hasta sülfonilüre tedavisine başlangıçtan itibaren (açlık plazma glukoz düzeyinde 20 mg/dL'den daha düşük bir azalma ile karakterize) yetersiz yanıt verir. Tip 2 diyabet hastalarının yaklaşık %20-25'i sülfonilüre tedavisine karşı primer tedavi başarısızlığı gösterir (28). İkincisi, sekonder başarısızlıktır: hasta sülfonilüre tedavisine başlangıçta (açlık plazma glukoz düzeyinde 30 mg/dL'den daha fazla bir azalma ile karakterize) iyi yanıt verirken, daha sonra glisemik kontrolün idamesinde yetersiz kalır. Bu tür başarısızlığın görülme oranı yılda %5-10'dur (28). Bu dezavantajlarına rağmen sülfonilüreler tip 2 diyabet tedavisinde etkin ve maliyet-etkili ilaçlardır.

- **Meglitinidler**

Meglitinidler (repaglinid ve nateglinid) etkileri hızlı başlayan ve kısa süren ilaçlardır (21,23). Pankreatik beta hücrelerinden insülin salgılanmasını sülfonilürelerin aksine “glukoza-duyarlı şekilde” uyarırlar. Glukoz yokluğunda insülin salgılanmasını uyarmadıkları için hipoglisemiye neden olma riskleri düşüktür (29). Ayrıca, sadece öğünlerden önce alındıklarından, öğün atlanmasıyla ilişkili olarak gözlenen hipoglisemiye neden olmazlar. Yine de yan etkiler arasında en sık gözleneni hipoglisemidir. Nateglinid’in hipoglisemik potansiyeli repaglinid’inkinden daha düşüktür (26).

Glukoz-düşürücü etkileri post-prandial dönemde en yüksektir. Repaglinid’in monoterapi veya kombinasyon tedavisi kapsamında kullanıldığında sülfonilürelerle benzer etkinlikte olduğu görülmektedir (30). Bu ajanlar özellikle postprandial glukoz düşürücü etki istenen seçilmiş durumlarda avantajlı olabilirler.

- **Biguanidler**

Metformin hem açlık hem de post-prandial plazma glukoz düzeylerini düşürür. İlacın hem periferik hem de hepatik dokularda insülin duyarlılığını artırdığına dair kanıtlar vardır. İnsülin duyarlılığındaki artış, esas olarak bazal hepatik glukoz üretiminin (temelde glukoneogenez) azalması ve glukozun iskelet kasları ve adipozitler gibi periferik dokularca alım ve kullanımının artmasının bir sonucudur (22,26,31).

Metformin kan glukoz düzeylerini sülfonilüreler kadar iyi düşürür. Glukoz düşürücü etkisinin yanı sıra, plazma trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolü düzeylerinde de azalma sağlayabilir (23).

Metformin kullanan hastaların %30’dan fazlasında tedavi başlangıcında bulantı, karın ağrıları, diyare veya bu yan etkilerin bir kombinasyonu gözlenir (21). İnsülin salgılanmasını etkilemediği için monoterapide hipoglisemiye neden olmaz. Nadir gözlenen laktik asidoz, yaşam-tehdit edici olabilir (31).

Metformin, serum kreatinin düzeyleri artmış (kadınlarda >1.4 mg/dL; erkeklerde >1.5 mg/dL veya kreatinin klerensi <60 mL/dk) hastalarda kullanılmamalıdır (19,23). Diyabetik hastalar intravenöz kontrast boyaların nefrotoksik etkilerine daha yatkın

olduklarından, görüntüleme amaçlı boya kullanılan günlerde metformin kesilmelidir. Prosedürden 2 gün sonra hastanın renal durumunun normale döndüğü teyit edildikten sonra ilaca tekrar başlanabilir (31,32).

Metformin kullanımı için diğer kontrendikasyonlar kardiyojenik şok, sepsis, farmakolojik tedavi gerektiren konjestif kalp yetmezliği, ileri karaciğer hastalığı ve hipoksemi veya ağır doku hipoperfüzyonu ile birlikte seyreden pulmoner yetmezliktir. Bu kontrendikasyonlar özellikle hastanede yatmakta olan hastalarda metforminin kesilmesini gerektirirler (31,32).

Metformin monoterapisi sülfonilüre tedavisinin aksine kilo alımına neden olmaz; hatta kilo verilmesini kolaylaştırır. Diğer oral ajanlar ve insülinle kombinasyonda da kilo artışı gözlenmez. Bu nedenle obez hastalarda ilk tercih oral antidiyabetiktir. Ancak, sadece obez hastalarda değil normal kilodaki hastalarda da glisemik kontrolü iyileştirdiği ortaya konmuştur (18).

- **Alfa-glukozidaz inhibitörleri**

Bu gruptaki ilaçlar akarboz ve miglitol, ince barsakta bulunan ve kompleks karbonhidratları basit şekerlere parçalayan alfa-glukozidaz enzimini inhibe ederler. Bu ilaçlar dekstrinler, maltoz, sukroz ve nişasta gibi karbonhidratların parçalanmalarını ve bunun sonucunda barsaktan emilimlerini inhibe ettiklerinden, post-prandial pik glukoz düzeylerini azaltırlar. Açlık plazma glukoz düzeyleri üzerine etkileri çok küçüktür. Bu nedenle esas olarak açlık plazma glukoz düzeyleri hafif yükselmiş postprandial hiperglisemili hastalarda tercih edilirler (22,23,26)

En rahatsız edici yan etkisi diyare, şişkinlik ve gaz benzeri gastrointestinal sorunlardır. Serum transaminaz düzeylerinde artışa neden olabilirler; karaciğer sirozu varlığında kullanılmamalıdır. Renal disfonksiyon durumunda ilacın kan konsantrasyonu arttığından, serum kreatinin düzeyi >2.0 mg/dL olanlarda kullanılmamalıdır. Diğer kontrendikasyonlar inflamatuvar barsak hastalığı veya barsak tıkanıklıklarıdır (18,26,33).

- **Tiyazolidindionlar (Glitazonlar)**

Tiyazolidindionlar etkilerini hem kas hem de adipoz dokularında insülin duyarlılığını artırarak gösterirler. Sonuçta bu dokularda insülin-aracılı glukoz alımını/kullanımını artırır. Ayrıca hepatik glukoz üretimi üzerine az miktarda inhibitör etkileri vardır (26,34).

İnsülin duyarlılığında artış, bir dereceye kadar tiyazolidindionların serbest yağ asidi düzeylerini düşürmeleriyle ilişkilidir. Bu ilaçların tip 2 diyabetiklerin lipid profilleri üzerine genelde trigliseridlerin azalması ve tüm kolesterol (total, LDL, HDL) düzeylerinin artışı yönünde değişken etkileri vardır (35,36,37).

Bu ajanlar insülin salgılanmasını artırmadıklarından monoterapide hipoglisemi riskleri yoktur. Bu ajanların kullanımı ile ilişkili belirgin kilo artışı bildirilmiştir. Tiyazolidindionlar yüksek oranda karaciğerde metabolize edilip, feçesle atıldıklarından renal yetmezlik hastalarında nispeten güvenlidirler. Ancak karaciğer yetmezliğinde dikkatle kullanılmalıdır. Serum transaminaz düzeyleri normal üst sınırın 2.5 katını aştığında ilaç kullanılmamalıdır. Tedavi başlangıcında ilk yıl 2 ayda bir transaminaz izlemi önerilmektedir (23,26).

Tiyazolidindion kullanan hastaların %5-7'sinde hafif-orta düzeyde ödem bildirilmiştir. Plazma hacmindeki artış özellikle New York Heart Association Evre III-IV fonksiyonel kapasitesindeki kalp yetmezlikli hastalarda önemlidir; bu hastalarda tiyazolidindionlar kullanılmamalıdır (38).

İnsülin

İnsülin anabolik bir hormondur. Glukozun, yağların, proteinlerin ve nükleik asitlerin sentezine ve/veya depolanmasına yönelik metabolik reaksiyonları stimüle eder. Doğrudan veya dolaylı şekilde tüm organların çalışmalarını etkiler. Pek çok endojen maddenin hücre membranında taşınmasını, membrandaki insülin reseptörlerini aktive etmek suretiyle düzenler (22).

İnsülin başlangıçta insüline-bağımlı (tip1) diyabet hastalarının kullanımı için geliştirilmiştir. Glisemiye düşürücü etkisi en yüksek olan diyabet ilacıdır. Yeterli dozlarda kullanıldığında herhangi bir düzeydeki HbA1c değerini hedef değere

indirebilir. Diğer antidiyabetik ilaçların aksine, terapötik etkinin sonlandığı bir tavan doz bulunmamaktadır. Tip 2 diyabette HbA1c değerlerinin hedef değere indirilmesi için, tip 1 diyabet tedavisinde kullanılan dozlarla karşılaştırıldığında, nispeten yüksek ($\geq$ 1 ünite/kg) dozlar gerekmektedir (18).

İnsülin türleri ‘hızlı-etkili, kısa-etkili, orta-etkili ve uzun-etkili insülinler’ olmak üzere etki süreleri bakımından değişkenlik gösterirler. Farklı insülin türlerinin etki süreleri Tablo 4.8’de gösterilmektedir (23,39). İnsülinler sıklıkla derialtı enjeksiyon şeklinde insülin enjektörleri veya insülin kalemleri kullanılarak uygulanırlar. Diğer bir uygulama yolu ise insülin pompası kullanımı ile sürekli derialtı infüzyondur (40).

Tip 2 diyabet hastalarında insülin tedavisine genellikle ‘gece yatarken uygulanan’ bazal insülin ile başlanır. Bu durumda pik etki yapmayan ve dolayısıyla noktürnal hipoglisemiye yol açmayan 24 saat etkili insülin glarjin iyi bir seçim olabilir. Bazal insülinler 24 saat boyunca normal açlık endojen-insülin salımını taklit ederler (37). Uzun- veya orta-etki süreli insülinlerin kullanıldığı başlangıç tedavisi ile bazal insülin kaynağının artırılması hedeflenirken, hastalar daha sonraları kısa- veya hızlı-etki süreli insülinlerle prandial tedaviler de gerektirebilirler.

İnsülin tedavisinin trigliseridler ve HDL kolesterol üzerine yararlı etkileri vardır. İnsülin hastalarda gliseminin düzelmesiyle orantılı şekilde kilo artışına (2-4 kg) neden olabilir; bunun öncelikli nedeni glikozürinin azalmasıdır (18). İnsülin tedavisi ayrıca hipoglisemiye de neden olabilir. Daha uzun etkili, pik yapmayan profile sahip insülin analogları NPH’tan, hızlı-etkili analoglar ise regüler insülinde daha düşük hipoglisemi riskine sahiptirler (41,42).

Pulmoner insülin uygulaması ‘insan insülini inhalasyon tozu’ olan Exubera®’nın 2006 yılı başında FDA tarafında $\geq$ 6 yaşındaki çocuklarda ve erişkinlerde tip 1 veya tip 2 diyabet tedavisinde kullanımının onaylanması üzerine mümkün olmuştur. Tip 1 diyabette uzun-etkili bir insülin ile kombine olarak kullanılabilir. Tip 2 diyabette ise tek başına veya bir oral anti-diyabetik ajan veya uzun-etkili bir insülin ile kombine halde kullanılabilir. Sigara kullananlarda ve sigarayı 6 aydan daha kısa bir süre önce bırakmış olanlarda, stabil olmayan veya kontrolsüz akciğer hastalığı bulunanlarda kontrendikedir (39). İnhalasyon insülin ülkemizde bulunmamaktadır.

Tablo 4.8. Farklı insülin türlerinin etki süreleri (39)

Jenerik ismi	Sınıflandırma	Etki başlama süresi	Etki süresi
İnhalasyon insülin	Hızlı-etkili	10-20 dak	6-8 saat
İnsülin lispro	Hızlı-etkili	10-20 dak	3-4 saat
İnsülin aspart	Hızlı-etkili	10-20 dak	3-5 saat
İnsülin glulisin	Hızlı-etkili	10-20 dak	3-4 saat
İnsülin regüler	Kısa-etkili	30 dak	6-8 saat
İnsülin NPH	Orta-etkili	1-2 saat	18-24 saat
İnsülin detemir	Uzun-etkili	3-4 saat	6-23 saat
İnsülin glarjin	Uzun-etkili	3-4 saat	24 saat

Yeni ilaçlar

- **Glukagon-benzeri peptid 1 agonistleri (eksenatid)**

Glukagon-benzeri peptid 1 (GLP-1), ince barsağın L hücreleri tarafından üretilen ve organizmada endojen olarak bulunan bir peptid olup, insülin salgılanmasını uyarır. Eksendin-4 ise insan GLP-1 dizilimi ile homoloji gösterir; ancak dolaşım yarılanma-ömrü daha uzundur. Pankreatik beta hücrelerindeki GLP-1 reseptörlerine bağlanır ve glukoz-aracılı insülin salgılanmasını artırır (43). Sentetik eksendin-4 (eksenatid)'ün 2005 yılında ABD'de kullanımı onaylanmıştır ve günde iki kez derialtı injeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Eksenatid'in HbA1c düzeylerini %0.5-1 azalttığı görülmektedir; bu etkiyi özellikle postprandial glukoz düzeylerini düşürerek yapmaktadır (18,44). ABD'de sülfonilüre ve/veya metformin'le birlikte kullanım için onay almış olan eksenatid, ülkemizde bulunmamaktadır.

- **Amilin agonistleri (pramlintid)**

Pramlintid, beta-hücre hormonu olan amilin'in sentetik bir analogudur. ABD'de sadece insüline ek tedavi olarak kullanımı onaylanmıştır. Pramlintid yemeklerden önce derialtı uygulanır ve gastrik boşalmayı yavaşlatır, glukagon üretimini glukoz-bağımlı şekilde inhibe eder ve postprandial glukoz düzeylerini düşürür. Klinik çalışmalarda HbA1c düzeylerini %0.5-0.7 azalttığı görülmektedir (45). Pramlintid ülkemizde bulunmamaktadır

4.1.1.5. Diyabet bakımında eczacının rolü

Eczacılar, halkın en kolay ulaşabildiği ve her hangi bir ücret ödemedi danışmanlık hizmeti alabildiği sağlık görevlileridir. Bu nedenle, diğer hastalıklarda olduğu gibi diyabette de yüksek riskli hastaların belirlenmesi, gerekli olduğu zaman diğer sağlık personeline yönlendirilmesi, hastaların diyabet bakımına uyumlarının değerlendirilmesi, kendi öz-bakımlarını sağlama konusunda eğitilmeleri ve diyabet bakım sonuçlarının izlenmesi gibi çok kapsamlı bir alanda önemli rolleri bulunmaktadır (46).

Eczacının (özellikle tip 2) diyabet bakımındaki rolü, St. Vincent Deklarasyonu ve DSÖ belgeleri doğrultusunda aşağıdaki gibi tanımlanmıştır (15):

1. Basamak: Diyabet gelişiminin önlenmesi için yüksek riskli kişilere sağlıklı bir yaşam tarzının benimsenmesi konusunda yardımcı olunması.
2. Basamak: Diyabetin hastalık ilerlemeden saptanmasına yardımcı olunması.
3. Basamak: Hasta danışmanlığı ve izleminin yanı sıra farmasötik bakım hizmetlerinin sağlanması.

4.1.2. Kalite

Kalite, kişisel değerlerden, inançlardan, tutum ve davranışlardan dolayı farklı kişilere göre farklı anlamlar taşıyabilen subjektif bir kavramdır (47). Uluslararası Standardizasyon Örgütü (ISO)'nün tanımına göre kalite, bir ürün ya da hizmetin belirlenen veya olabilecek gereksinimleri karşılama yeteneğine dayanan özelliklerin toplamıdır. Amerika Sağlık Örgütleri Akreditasyon Komitesi ise kaliteyi; verilen bakımın, istenen sonuçları artırma ve olası istenmeyen sonuçları azaltma derecesi olarak tanımlamaktadır (48).

4.1.2.1. Sağlık bakım kalitesi

ABD Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine [IOM])'ne göre “bakım kalitesi” bireyler ve toplumlar için sağlanan sağlık hizmetlerinin, hedeflenen sağlık sonuçlarına ulaşma olasılığını artırma ve en yeni mesleki bilgi ile uyumlu olma derecesidir (49). Bu tanım

geniş kabul görmüş ve kalite değerlendirmesi ve geliştirilmesinde pratik yaklaşımların formüle edilmesinde güvenle kullanılmıştır (50).

Tanımdaki “sağlık hizmetleri” ifadesi gerek fiziksel gerekse mental sağlığı etkileyen çok sayıda hizmeti kapsamaktadır. Tanım ayrıca, çok çeşitli sağlık bakım personeli (hekimler, hemşireler, eczacılar, vb) ve bakım verilen tüm alanlar (hastaneler, klinikler, muayenehaneler, eczaneler, evler, vb) için geçerlidir.

4.1.2.2. Sağlık bakım kalitesi ölçümü

Donabedian yaklaşık 40 yıl önce kalitenin birbirinden farklı ancak birbirleriyle geçişli parçalar olan “yapı, süreç ve sonuç”tan oluştuğunu tanımlamış ve sağlık bakım kalitesi değerlendirmelerinde bu üç yaklaşımın ölçümünü önermiştir (51).

- ***Kalitenin yapısal ölçütleri***

Kalitenin yapısal ölçütleri, tipik olarak sağlık bakım sistemindeki kaynakların özelliklerini kapsar. Bu özellikler tesisler ve gerekli teknik donanım benzeri maddesel kaynaklar ve bu kaynakların ulaşılabilirliği; çalışan personelin sayısı, değişkenliği ve nitelikleri (sertifika, izin belgesi, sürekli eğitim puanı) gibi insani kaynaklar; ve kurumla ilişkili özellikler (yetki, akreditasyon, performans değerlendirmesi, vb) olabilir. Özetle, yapısal ölçümler sağlık bakımı ulaştırılmasında kullanılan bileşenlerin erişilebilir ve yüksek kaliteli olup olmadıklarını inceler (51,52).

- ***Kalitenin süreç ölçütleri***

Bakım süreci, genellikle profesyonel personel tarafından yürütülen tanı, tedavi ve önleyici girişimler gibi sağlık bakımının parçası olan etkinliklerdir. Bu etkinlikler bazen hastanın kendisi ve/veya yakınları tarafından da yürütülebilir. Süreç ölçümleri tanı, tedavi ve benzeri doğru bir girişimin, doğru zaman ve doğru yerde, doğru kişiye uygulanıp uygulanmadığını değerlendirir (51,52).

- ***Kalitenin sonuç ölçütleri***

Sağlık sonuçları, bireylerde gözlenen, almış oldukları sağlık bakımına atfedilebilecek değişimlerdir. Bunlar sağlık durumundaki değişimleri, hastaların ve aile bireylerinin davranışlarındaki ve bilgi durumlarındaki değişimleri kapsar. Sağlık

sonuçlarının geleneksel ölçümleri, sağkalım, morbidite (tedavinin hedeflenmeyen sonuçları), yeti-yitimi ve semptomların iyileştirilmesini kapsar (51,52).

Günümüzde sonuç ölçümleri, hastaların sağlıkları hakkındaki öz-bildirilerini de kapsayabilmekte ve bu amaçla hastalara sağlıkla-ilişkili yaşam kalitesi anketleri uygulanabilmektedir. Ayrıca sonuç ölçümünün bir parçası olarak, hastaların beklentileriyle yaşamış olduklarının ne derecede örtüştüğünün değerlendirilmesi için hasta memnuniyeti anketleri de uygulanabilmektedir (52).

Uygulamada sıklıkla sonuç değerlendirmeleri tercih edilmektedir; çünkü en önemli unsur bakımın hastanın sağlığı ve iyiliği üzerine etkisidir. Ancak, gözlenen sonucun her zaman sadece bakıma atfedilemeyeceği unutulmamalıdır; hastalar sonuçlarını etkileyebilecek şekilde farklı tıbbi, sosyal, psikolojik ve genetik özelliklere sahip olabilirler (51).

Bir sonucun geçerli bir kalite ölçütü olabilmesi için, bakım süreciyle yakından ilişkili olması gerekir. Seçilen sonuç, bakımın amacı ile ilişkili olmalı ve sonuca iyi sağlık bakımı ile ulaşılabilirliktir. Sonuçlar öncelikli olarak sağlık bakımına, ikincil olarak da performansı değerlendirilmekte olan pratisyenin katkısına atfedilebilir olmalıdır (51,52).

Donebedian'a göre bu üç ölçüt birbirlerinden kesin sınırlarla ayrılmamıştır; birbirleriyle etkileşim halindedirler. Yapı, süreci; süreç ise sonuçları etkilemektedir. Kalite ölçümünde en iyi uygulama bu üç ölçütün bir bileşiminin kullanılmasıdır. Bileşimdeki ölçütlerin ağırlığı, çalışılmakta olan sorunun doğasıyla ve gerekli bilginin sağlanabilirliği ile ilişkili olacaktır (51,52).

Kalite belirteçleri seçim kriterleri:

ABD Tıp Enstitüsü'nde tüm uzman paneller üç adet "kalite belirteci seçim kriteri" üzerinde anlaşmıştır (53):

1. Belirteç, performansın önemli bir yönünü ele almalıdır.
2. Belirteç, bilimsel olarak mantıklı olmalıdır.
3. Belirteç, potansiyel olarak ulaşılabilir/uygulanabilir olmalıdır.

4.1.2.3. Diyabet bakım kalitesinin ölçümü

Diyabet bakımı için kalite belirteçlerinin seçimi

Diyabet bakım kalitesi için standardize edilmiş ölçütler üzerine yapılmış çoğu araştırma ABD kaynaklıdır. Günümüzde ABD’de diyabet bakım kalitesi ülkenin tamamında, diyabet hastalarının bakımıyla ilgilenen tüm kurumların dahil olduğu gönüllü bir işbirliği projesi olan “National Diabetes Quality Improvement Alliance” kapsamında değerlendirilmektedir [www.nationaldiabetesalliance.org/measures.html. (erişim: 7 Eylül 2007 00:31:42 GMT)] (54).

Bu işbirliği projesi, iyi diyabet bakımının en önemli unsurları olan bir çekirdek ölçüt listesi ortaya çıkarmıştır (55). Diyabet Kalite İyileştirme Projesi (Diabetes Quality Improvement Project [DQIP]) tarafından geliştirilmiş olan bu kanıta-dayalı ölçüm seti kaliteli diyabet bakımının temel bileşenlerini yansıtmaktadır. Söz konusu ölçüm seti en son düzenlenmiş şekliyle altı adet süreç belirteci ve üç adet sonuç belirtecinden oluşan dokuz adet ölçütü kapsamaktadır:

Süreç ölçütleri:

- Yılda en az bir kez HbA1c testi yapılmış olan hastaların yüzdesi.
- Yılda en az bir kez LDL kolesterol ölçümü yapılmış olan hastaların yüzdesi.
- Yılda en az bir kez mikroalbuminüri testi yapılmış olan hastaların veya mevcut nefropatisi olan hastalardan nefropatiye yönelik tıbbi bakım almış olanların yüzdesi.
- Retinopati bakımından düşük riskli hastalardan son iki yıl içinde, diğer hastalardan ise son bir yıl içinde dilate göz muayenesi veya retinal fotoğrafı değerlendirmesi yapılmış olan hastaların yüzdesi. (Düşük riskli hastalar insülin kullanmayan, HbA1c değeri <%8 olan ve bir önceki yıl içinde retinopati bulgusu gözlenmemiş hastalardır).
- Yılda en az bir kez ayak muayenesi yapılmış olan hastaların yüzdesi.
- Sigara kullanma durumları sorgulanmış ve belgelendirilmiş hastaların yüzdesi.

Sonuç ölçütleri:

- En son ölçülen HbA1c değeri >%9.0 olan (kötü kontrollü) hastaların yüzdesi.
- En son ölçülen LDL değeri <130 mg/dL olan hastaların yüzdesi.
- En son ölçülen kan basıncı değeri <140/90 mmHg olan hastaların yüzdesi.

Önemi ve bilimsel mantıksallığı ortaya konmuş olan bu dokuz ölçütün gerek ulusal gerekse uluslararası platformda sağlık kurumlarının karşılaştırılmasında kullanılabilecekleri gösterilmiştir (56,57).

Literatürde, DQIP tarafından geliştirilmiş olan bu kalite iyileştirme ölçütlerinin “diyabet bakım kalitesi” değerlendirmelerinde kullanılmaya başlanmış olduğu görülmektedir (55,58,59). Diyabet bakım kalitesini değerlendirmeye yönelik bu çalışmalarda amaç, ulaşılan sonuçlar ışığında bakım kalitesini artırmaya yönelik hedeflerin önceliklendirilmesidir.

Çalışmamızda DQIP tarafından geliştirilmiş olan ve Diyabet Hekimi Tanıma Programı (Diabetes Physician Recognition Program [DPRP]) tarafından kullanılan ölçütler temel alınacaktır (Ek 1).

4.1.3. Yaşam Kalitesi

Yaşam kalitesi kavramı, 1970’lerin başından bu yana tüm tıp dallarında gittikçe artan şekilde ilgi görmektedir. Bunun bir yansıması olarak biyomedikal, psikolojik ve sosyal bilimlerde literatürlerinde yaşam kalitesi üzerine yazılmış makale sayısında çok hızlı bir artış gözlenmektedir.

Yaşam kalitesi konusuna yönelik bu artmış bilgiye rağmen henüz yaşam kalitesinin tanımı ve ölçümü üzerinde bir görüş birliğine varılamamıştır (60). Yaşam kalitesi, geniş bir aralıktaki fiziksel ve psikolojik değişkenleri tanımlamak için kullanılan jenerik (genel) bir etiket konumundadır (60). Bu nedenledir ki yaşam kalitesi, işlevsellik (functioning), sağlık durumu, algılamalar, yaşam durumu, davranışlar, mutluluk, yaşam tarzı, semptomlar ve benzeri değişik kavramları kapsayan bir “şemsiye” terimdir (61).

Tıbbi perspektiften bakıldığında ise yaşam kalitesi, “sağlıkla ilişkili durumların hastanın veya bireyin bakış açısından ele alınması”dır (62). Diğer bir deyişle, “sağlık”

veya “fonksiyonel durum ve iyiliğin” subjektif (öznel) bir ifadesi olarak da açıklanabilir (62). Benzer şekilde, DSÖ de yaşam kalitesini, “bireyin hayatta, gerek kültürel ve içinde bulunduğu ortamın değer yargıları, gerekse kendi hedefleri, beklentileri, standartları ve ilgileri bağlamında, kendi durumunu algılama biçimi” olarak tanımlamıştır (63,64).

4.1.3.1. Sağlıkla-ilişkili yaşam kalitesi

Yaşam kalitesinin belirlenmesinde etkili olan temel faktörler, bireyin demografik özellikleri, kültürel ve ekonomik özellikleri, içinde bulunduğu çevrenin özellikleri, sosyal etkileşim, kişiliği (inançları, duygusal durumu, sorunlarla başa çıkma yaklaşımları) ve sağlıkla-ilişkili yaşam kalitesidir (65,66). Burada sağlıkla-ilişkili yaşam kalitesinin, yaşam kalitesinin sadece bir bölümünü oluşturmakta olduğu görülmektedir.

Sağlıkla-ilişkili yaşam kalitesi çok boyutlu bir yapı olarak tanımlanmıştır (67). Sağlıkla-ilişkili yaşam kalitesi, bireyin psikolojik, sosyal ve fiziksel boyutlar bakımından iş görürlük kapsamında kendini ne kadar “iyi” hissettiğini; ve ayrıca belli bir hastalığın bu üç boyut bakımından bireyin işlevselliğini nasıl etkilediği konusundaki hislerini kapsar (67).

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin belirlenmesinde, hastanın sağlık durumu, kişisel ve sosyokültürel özelliklerinin yansıması olan istek ve beklentileri, sağlık durumu nedeniyle bu istek ve beklentileri gerçekleştirme yeteneğindeki kısıtlanmalar ve hastanın bu kısıtlanmalar karşısındaki tepkisi ve emosyonel durumu rol oynamaktadır (63).

DSÖ sağlığı “yalnızca hastalık ve sakatlığın olmayışı değil; fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik hali” şeklinde tanımlamıştır (68). Bu tanımdan yola çıkılarak bireyin sağlık, hastalık, özürllük (disability) ve yetersizlik (impairment) ile hem doğrudan hem de dolaylı yoldan ilişkili olan bireysel deneyimlerinin fiziksel, mental/kognitif (bilişsel) ve sosyal işlevsellik boyutlarını değerlendirmek için sağlıkla-ilişkili yaşam kalitesi ölçekleri geliştirilmiştir (69).

4.1.3.2. Sağlıkla-ilişki yaşam kalitesi ölçümünde kullanılan ölçekler

Sağlıkla-ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan ölçekler ‘genel amaçlı (jenerik) ölçekler’ ve ‘özel amaçlı (spesifik) ölçekler’ olmak üzere iki gruba ayrılırlar.

Genel amaçlı ölçekler, genel popülasyonda kullanılan, çeşitli sağlık durumları ve hastalıklara uygulanabilen, geniş ilgi alanlarını değerlendiren ölçeklerdir (70). Bunlardan Kısa Form-36, Nottingham Sağlık Profili, Euro QOL, İyilik Hali Skalası, Hastalık Etki Profili, Sağlık Yararlanma İndeksi ve Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Anketi sık kullanılan sağlıkla-ilişkili yaşam kalitesi değerlendirme ölçekleridir (70,71).

Özel amaçlı ölçekler, belirli bir nüfus grubuna (ör: çocuklar, yaşlılar, ergenler), duruma (ör: ağrı) veya işleve (ör: cinsel işlev, uyku) özel olan veya belli bir hastalığa (ör: diyabet, epilepsi) özel olan ölçeklerdir (71,72,73). Özel amaçlı ölçeklerin temel avantajı, yapılan tıbbi girişime bağlı değişimi daha duyarlı olarak ölçebilmeleri, dezavantajları ise kişiyi bir bütün olarak ele alamamaları ve farklı durumlar ve programlar arasında karşılaştırma yapamamalarıdır (73).

Bu ölçeklerin herhangi birisi ile sağlıkla-ilişkili yaşam kalitesi ya “tek bir sayı (indeks ölçüt) ile” ya da “profil ile” ölçülür. İndeks ölçütler, doğrudan (görsel eşdeğerlik ölçekleri veya tercihe dayalı ölçekler) veya dolaylı yoldan (birden çok indeks ölçütün toplanmasıyla) ölçülür. Profil ölçütler ise, sağlıkla-ilişkili yaşam kalitesinin bütününe belirleyen alt bileşenlerden oluşurlar. Bu alt bileşenlere boyut veya alan (domain), bunların da alt bileşenlerine ise bölüm (facet) denir. Profil ölçeklerin genellikle bir toplam puanı yoktur (73).

4.1.3.3. Sağlıkla-ilişki yaşam kalitesi ölçümünde kullanılan ölçeklerin psikometrik özellikleri

Sağlıkla-ilişkili yaşam kalitesi ölçümü amacıyla kullanılacak ölçeklerin doğru ve objektif ölçüm yapabilmeleri için belli psikometrik özelliklere sahip olmaları gerekir (74):

- **Güvenilirlik (reliability):** Bir ölçeğin yaptığı ölçümün doğruluğunun, tekrarlanabilirliğinin göstergesidir (63,72).

- **Geçerlilik (validity):** Bir ölçeğin amaçlananı ölçebilme derecesinin ifadesidir (63,72).
- **Değişime duyarlılık (responsiveness, sensitivity to change):** Bir ölçeğin zaman içinde ortaya çıkan değişimleri saptayabilme yeteneğidir (63,72).

Bu özelliklerin yanı sıra ölçeklerin farklı toplumlarda uygulanmaları durumunda kültürler arası geçerliliklerinin de bulunması gerekmektedir (63,72). Kültürler arası geçerlilik, bir ölçeğin ölçme/değerlendirme özelliklerinin farklı kültürler için benzer olmasını ifade etmektedir. Bu ölçeklerin, farklı dil ve kültüre sahip toplumlarda kullanılması durumunda, mutlaka o topluma adaptasyonlarının yapılması gerekir. Bu adaptasyon işlemi, öncelikle ölçeğin o toplumun dil ve kültür özelliklerine uygun olarak tercüme edilme sürecini, daha sonra da geçerlilik ve güvenilirliğinin belirlenmesini içerir (63,72).

4.1.3.4. Nottingham Sağlık Profili (NSP)

Nottingham Sağlık Profili (Nottingham Health Profile [NHP]), kişi tarafından algılanan sağlık durumunu fiziksel, emosyonel ve sosyal açılarından ölçmeyi amaçlayan genel amaçlı (jenerik) bir yaşam kalitesi ölçeğidir (63,75). İki kısımdan oluşmaktadır. Sık kullanılan ölçek birinci kısımdır. “*Uyku; enerji düzeyi; emosyonel reaksiyonlar; sosyal izolasyon; fiziksel mobilite ve ağrı*”dan oluşan altı alanda evet/hayır şeklinde cevaplanan 38 maddeden oluşmaktadır. Ölçekte o anki yakınmalar sorgulanır. Her bir alanın puanı o alandaki pozitif cevapların ortalamasıdır. Tüm ölçeğin puanı ise ölçeği oluşturan tüm maddelerin ortalamasıdır. Sonuçlar 0-100 puan aralığında bildirilir; 0 puan, hiç bir sorun bulunmadığını ifade ederken 100 puan ise olabilecek azami sorunu ifade eder. Sonuçlar puanların yanı sıra, ilgili altı alandaki yaşam kalitesinin bir profili şeklinde de sunulur (75,76).

Ölçeğin daha az kullanıma sahip ikinci kısmı ise ücretli çalışma, ev ile ilgili işler, sosyal yaşam, evdeki yaşam, cinsel yaşam, hobiler ve ilgi alanları, tatil yaşantısı gibi daha detaylı alanları değerlendirir (63,75).

İngiltere’de geliştirilmiş ve sonrasında çoğu Avrupa diline çevrilerek, kültürler-arası uyarlaması yapılmış olan NHP’nin özellikle birinci kısmı Avrupa’da yaygın

kullanıma sahiptir. Geçerlilik ve güvenilirliği iyi belirlenmiş kolay uygulanabilir bir ölçektir. Bilimsel uyarlama süreci izlenerek Türkçe versiyonu hazırlanan NHP'nin osteoartritli hastalarda geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir (77).

4.1.3.5. Diyabette yaşam kalitesi

Diğer tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi diyabet de hastanın fiziksel, psikolojik ve sosyal işlevselliğini; ve dolayısıyla yaşam kalitesini etkileyecektir.

Diyabet zaman içinde birlikte yaşanması zor bir hastalık durumuna gelebilir. Uzun-dönem komplikasyonlar hastanın günlük yaşantısındaki işlevselliğini sınırlayacak derecede ağır olabilir. Benzer şekilde erken-dönem komplikasyonlar, diyabet tedavi rejiminin gerektirdiği yaşam tarzı değişiklikleri ve semptomlarla ilişkili kaygılar da fiziksel işlevselliği etkileyebilir.

Diyabet bakımının gerektirdikleri ve yapılması gereken fedakarlıkların duygudurum üzerine hem erken hem de geç dönemde güçlü etkileri vardır. Bazı hastalar için öz-bakım gereksinimleri, tüm yaşantılarının diyabet tarafından kontrol altına alındığı hissini yaratabilir. Sürekli bir komplikasyon tehditi üzücü ve depresif olabilir. Tüm bunlar hastanın psikolojik işlevselliğini olumsuz etkileyebilir.

Diyabetle daha etkin şekilde başa çıkma çabasında olan kişinin yaşam tarzıyla ilişkili değişiklikleri sosyal yaşantısını ciddi şekilde etkileyebilir. Hastalık sürecinde kızgınlık, kırgınlık, suçluluk, hayal-kırıklığı gibi duygular beraberinde yalnızlığı getirebilir.

Diyabetle-ilişkili yaşam kalitesi Kısa Form-36 veya Nottingham Sağlık Profili gibi genel ölçeklerle incelenebileceği gibi diyabete-özel yaşam kalitesi ölçekleriyle de incelenebilir: Diyabet Yaşam Kalitesi Ölçümü (Diabetes Quality of Life Measure), Diyabete Özgü Yaşam Kalitesi Ölçeği (Diabetes Spesific Quality of Life Scale), Diyabet Sağlık Profili (Diabetes Health Profile), vb (62,78).

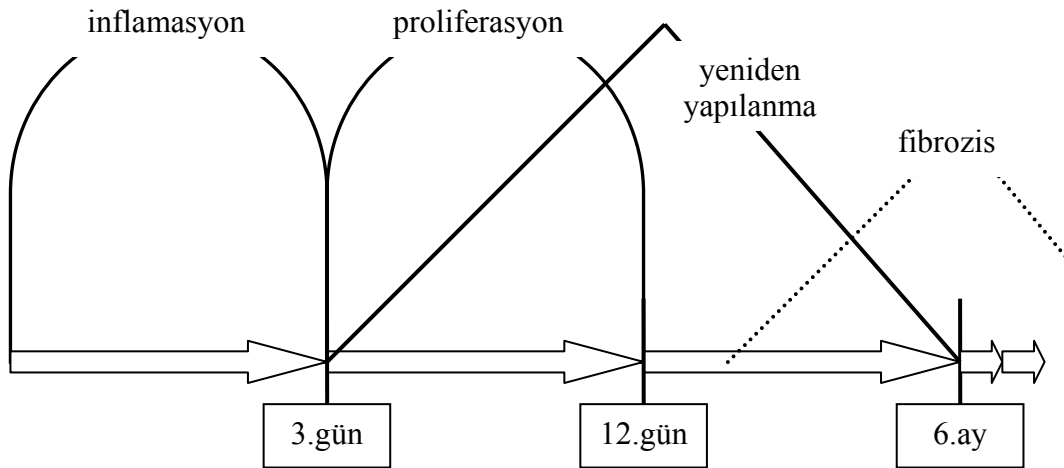
4.2.Topikal İnsülin Uygulamasının Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

4.2.1. Yara İyileşmesi

Yara; doku sürekliliğinin değişik derecelerde bozulmasıdır. Yaralanmalar deriyi, mukozayı veya organları etkileyebilir. Yaralanmayı izleyen farklı süreçlerin ortak amacı ‘onarım’dır. Onarım, çok karmaşık ve dinamik süreçlerle gerçekleşir. Onarımda materyallerin parçalandığı katabolik faz ve yeni materyallerin sentezlendiği anabolik faz söz konusudur (79).

4.2.1.1. Deri iyileşmesinin biyolojisi

Yara iyileşmesi epidermal ve dermal hücreler, ekstraselüler matriks, kontrollü damarlanma ve plazma kaynaklı proteinler arasındaki (bir seri sitokin ve büyüme faktörü tarafından koordine edilen) karmaşık bir etkileşmeyi kapsar. Bu dinamik süreç birbirleriyle örtüşen üç fazda incelenebilir: inflamasyon, proliferasyon ve yeniden-yapılanma (remodelling) (Şekil 4.2) (79).



Şekil 4.2. Yara iyileşmesinin fazları (79)

Doku hasarı sonrasında endotelial hücreler, trombositler ve koagülasyon faktörlerinin etkileşimi ile trombus oluşur ve hemostaz gerçekleşir. Başta trombositler olmak üzere, pıhtı içinde hapsedilmiş hücreler vazodilatörler ve kemoatraktanların salımıyla ve kompleman kaskadının aktivasyonu ile inflamatuvar yanıtı tetiklerler (80).

İnflamasyon: İnflamasyonun erken dönemide nötrofiller baskındırlar ve gerek enzim salgılayarak, gerekse fagositozla bakterileri ve diğer yabancı materyalleri yaradan uzaklaştırırlar. İnflamasyondan proliferasyona geçişin koordinasyonunda makrofajların rolü üzerinde durulmaktadır; makrofajlar bu koordinasyonu platelet-kaynaklı büyüme faktörü, tümör nekroz faktörü α , dönüştürücü büyüme faktörü β ve insülin büyüme faktörü 1'i de kapsayan çözünür aracılardan salımı yoluyla gerçekleştirmektedir (81).

Proliferasyon: Fibroblastlar ekstraselüler matriksin yapımında görevli temel hücrelerdir. Fibroblastlar, kollajen üretimine ek olarak tenaskin, fibronektin ve hyaluronik asit gibi proteoglikanlar üretirler. Ekstraselüler matriks üretimi klinik olarak granülasyon dokusu üretimi şeklinde görülür. Yeni doku ve çevreleyen dokunun birlikte kontraksiyonu ülserlerin iyileşmesi için gereklidir (82). Yeni matriks sentezlenirken, yara sınırlarının içindeki ve çevresindeki mevcut matriks 'matriks metaloproteinazlar ve plazminojen aktivatörleri' gibi çeşitli enzim sistemleri ile degrade edilir. Günümüzde araştırmalar, proteolitik etkinliğe sahip 14'ten fazla enzimi kapsayan bir enzim ailesi olan metaloproteinazların rolü üzerine yoğunlaşmıştır. Bu enzimlerin etkisi (aşırı matriks degradasyonunu önledikleri için yara iyileşmesinde önemli olduklarına inanılan) doku inhibitörleri tarafından düzenlenir (83). Yara kenarındaki bazı keratinositler proliferer olurken, diğerleri belirgin bir başkalaşıma (transformasyona) uğrarlar; başkalaşım sonrasında debrisleri fagosit edip, yara yatağı boyunca göç edebilir hale gelirler. Keratinosit migrasyonu yara kontraksiyonu ile birleşince re-epitelizasyon ve yara kapanması ile sonuçlanır (80).

Yeniden yapılanma (remodelling): Yara kapandıktan sonra, oluşan skarın yeniden yapılanması aylar ve hatta bazen yıllarca sürer; bu sürede skar dokusunun hücre içeriğinde ve kan akımında bir azalma olur (84).

4.2.1.2. Yara iyileşmesinin bozulması

Yara iyileşmesini bozabilen lokal veya sistemik bir çok faktör vardır. Lokal faktörler, yabancı cisimlerin varlığı, doku maserasyonu, iskemi ve enfeksiyonu kapsar. Sistemik faktörler ise çok çeşitlidir; en önemlileri ileri yaş, malnutrisyon, diyabet ve renal yetmezliktir. Lokal ve sistemik faktörlere ek olarak, dokudaki büyüme faktörlerinde azalma, proteolitik enzimler ve bunların inhibitörleri arasındaki dengesizlik ve yaşlanmakta olan hücrelerin varlığı kronik yaralarda özellikle önemli olabilir (80).

Yara ortamındaki aktif büyüme faktörlerinin düzeylerindeki azalma bazı yaraların neden iyileşemediklerini kısmen açıklayabilir. Kronik ülserlerin, akut yaralarla karşılaştırıldıklarında daha düşük düzeylerde platelet kaynaklı büyüme faktörü, temel fibroblast büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü ve dönüştürücü büyüme faktörü β 'ya sahip oldukları bilinmektedir (85). Büyüme faktörlerinin ekstraselüler matriks molekülleriyle hapsedilebilecekleri (86) veya proteazlarca aşırı derecede yıkılabilecekleri (87) ve bunun da iyileşmemeye sonuçlanabileceği belirtilmiştir.

Proteazlar ve bunların inhibitörleri arasındaki dengesizlik: Kronik yaralarda büyük olasılıkla matriks metaloproteinlerinin aşırı ekspresyonundan kaynaklanan aşırı proteinaz aktivitesi, ekstraselüler matriksin anormal degradasyonu ile sonuçlanır. Çok sayıda yeni tedavi stratejileri bu dengesizliği modifiye etmeye yönlendirilmiştir: proteinaz inhibitörlerinin topikal uygulaması, endojen inhibitörlerin ekspresyonunun indüklenmesi, veya proteinaz inhibitörlerinin büyüme faktörleriyle kombine edilmesi (87).

Yaşlanmakta olan hücreler: Dermal fibroblastların proliferasyon potansiyellerinde yaşla ilişkili bir azalma söz konusudur (88). Kronik yaralardaki fibroblastların büyüme hormonuna yanıt verirlilikleri bozulmuştur; bunun nedeni yaşlanmakta olan hücre sayısındaki artış olabilir (89,90).

4.2.1.3. Yara bakımı/tedavisi

- **Temel bakım**

Dekübit (basınç) ülserli hastalarda iyi hemşirelik bakımı ve özel yataklar/tamponlar kullanımı ile basıncın azaltılması yara iyileşmesine önemli katkı sağlar (91). Benzer şekilde, diyabetik nöropatili hastalarda nasırların düzenli debridmanı, tırnak bakımı ve basıncı azaltan ayakkabıların giyilmesi ayak hastalıkları bakımının esasını oluşturur (92). Venöz ülserasyonlarda ise kompresyon bandajlarının ve çoraplarının kullanımı tedavinin esasını oluşturan etkili bileşenlerdir (80). Bu temel yaklaşımlar tüm yeni tedavilerin esasını oluştururlar.

- **Yara örtüleri**

Yara örtülerinin nemli bir ortam oluşturarak ve bu ortamın sürekliliğini sağlayarak yara iyileşmesi için optimum koşulları sağladığı düşünülmektedir. Yara örtülerinin altındaki nem hem epitelizasyon hızını artırmakta, hem de iyileşmeyi hızlandırmaktadır. Yara eksüdası hasarlanmaya yanıt olarak üretilmiş olan vital proteinler ve sitokinler içerir. Kapayıcı örtülerin yara eksüdasını tamamen uzaklaştırmayıp, yara yatağında optimum düzeyde eksüda bırakarak, hücre proliferasyonunu ve aktivitesini artırdığı düşünülmektedir. Bu yaranın otolitik debridmanını kolaylaştırmakta ve iyileşmeyi hızlandırmaktadır. Günümüzde düşük-adherensli örtüler, yarı-geçirgen örtüler, hidrokolloidler, hidrojel, aljinatlar, köpükler ve antinmikrobiyal örtüler kullanılmaktadır (93).

- **Topikal büyüme faktörleri**

Büyüme faktörlerinin normal işlevi yaraya çeşitli hücre türlerini çekmek, hücre proliferasyonu uyarmak, damarlanmayı (anjiyogenezi) iyileştirmek ve ekstraselüler matriksin sentez ve degradasyonunu düzenlemektir (94).

Günümüzde platelet kaynaklı büyüme faktörü (human platelet derived growth factor B [RPDGFB]) diyabetik hastalarda $\leq 5 \text{ cm}^2$ büyüklüğündeki infekte-olmayan ayak yaralarının tedavisinde kullanım için onay almıştır (95). Çalışmalar, basınç ülserlerinde de yararlı olduğunu ortaya koymuştur. Granülosit stimüle edici faktör de diyabetik hastalarda infekte ayak ülserlerinin tedavisi için değerlendirilmekte olup, antibiyotik gereksinimini azalttığı ortaya konmuştur. Fibroblast büyüme faktörü basınç

ülserlerinin tedavisinde değerlendirilmiş, epidermal büyüme faktörü ise venöz bacak ülserlerinin tedavisi için kullanılmıştır (94). Gelecekte büyüme faktörleri ardışık olarak, kombinasyon halinde veya normal iyileşme sürecini taklit edecek şekilde belli zaman aralıklarında uygulanabilecektir (80).

- **Otolog deri greftleri**

Venöz deri ülserleri (hastanın kendi derisinin kullanıldığı) otolog deri greftleri ile başarılı şekilde tedavi edilmiştir. Basınç ülserlerinin başarılı tedavisi için ise özellikle kemikli bölgelerde hem kütanöz hem de subkütanöz dokuların greftlenmeleri gerekir (80).

- **Biyo-mühendislik ürünü deri ekivalanları**

Yirmi yıl önce küçük bir deri biyopsisinden büyük epidermal parçalar oluşturmak üzere yapılan hücre kültürü çalışmaları ile epidermal otogreftler elde edilmiş ve geniş yanıkların tedavisinde kullanılmıştır. Günümüzde bu teknoloji sınırlı immünojeniteye sahip donör dokuların kullanıldığı deri ekivalanlarının geliştirilmesine yol açmıştır.

Piyasada immünojenik hücreler içermeyen dermal matriksten oluşan bir ürün ve dermal fibroblastlarla kolajen kombinasyonu olan diğer bir ürün bulunmaktadır. Benzer şekilde venöz bacak ülserlerinde, yanıklarda (96) ve diyabetik ayak yaralarında (97) kullanılan hem dermal hem de epidermal bileşenler içeren ürünler de mevcuttur. Biyo-mühendislik ürünü deri ekivalanlarının yara içine emilerek, kronik yara içindeki sitokin profilini değiştirerek etki gösterdikleri düşünülmektedir (80).

- **Gelecekteki tedaviler**

Proteaz inhibitörlerinin kronik yaraların iyileşmesinde kullanılmak üzere geliştirilmesi için güçlü teorik alt-yapı bulunmaktadır. Diğer bir yenilik damarlanmanın önemli bir faktörü olan vasküler endotelyal faktör kullanımı olabilir (98). Yakın bir gelecekte gen tedavisi yara iyileşmesinde kullanılabilecektir. Embriyonik kök hücrelerden deri ekivalanı üretimi de potansiyel tedavilerdendir (80).

4.2.2. Diyabette Yara İyileşmesi

Diyabetin önemli komplikasyonlarından birisi de, diyabetik bacak ülserleridir. Diyabetik hastaların yaklaşık %25'inin yaşamlarının bir döneminde, 'diyabetik ayak' komplikasyonu gözlenir; bunların %10-15'i cerrahi tedavi gerektirir. Diyabetik ayak, diğer diyabet komplikasyonları arasında en sık hastaneye yatış nedenidir. Bazı olgularda ampütasyonla sonuçlanabilen bu komplikasyonun patogenezinde ateroskleroz, periferik nöropati ve mikroanjyopati yer almaktadır (79).

Diyabet, yara iyileşmesini çeşitli yollarla etkileyebilir. Bazı faktörler hastanın ateroskleroz ve renal yetmezlik gibi hastalıklara daha yatkın olmalarıyla ilişkili olabilir. Diğer faktörler ise hastanın nöropati ve infeksiyon gelişimine daha yatkın olmaları ve infeksiyonların zor tedavi olmasıdır. Son olarak diyabette doku onarımının bozulmasına neden olan hücresel, metabolik ve biyokimyasal faktörler de söz konusudur (99).

Ateroskleroz sonucunda kan akımı azalır ve dokulara yeterli oksijen taşınmaz; bu da yara iyileşmesini zorlaştırır. Mikrovasküler hastalık durumunda kapiller düzeydeki değişimler mikrobelerin dokuya ulaştırılmasını zorlaştırabilir (99).

Diyabet hastaları renal hastalık gelişimine yatkındırlar. Renal hastalıkta idrarla protein atılması ödeme yol açar; ödem durumunda ekstraselüler matriks inflamatuvar hücreleri hapsedebilir ve infeksiyon eğiliminde artışa neden olarak, yara iyileşmesinin bozulmasına katkıda bulunabilir (100). Diyabet hastaları özellikle alt ekstremitelerde nöropati geliştirme eğilimindedirler. Nöropatinin bir sonucu olarak koruyucu reflekslerin kaybı, hasta farkında olmadan (ağrı hissetmeden) ayaklarının yaralanmasına neden olabilir. Sempatik sinirlerin hasar görmesi sonucunda ayak terlemesi bozulur; nemsiz ortam çatlakların gelişimine yol açarak, ileride yara gelişimi riskini artırır.

Diyabet hastalarında yara infeksiyon gelişme riski artmıştır; bunun birçok nedeni vardır. Derideki çatlaklar bakteriler için kolonize olunacak alanların artışına neden olur. Kötü glisemik kontrol ise diğer bir nedendir. Hiperglisemi bakteri için gerekli besinleri artırabilir ve lokal savunma mekanizmalarını bozabilir. Lökositlerin hiperglisemik ortamda fonksiyonları bozulur.

Hayvan modellerinde diyabetik hayvanlarda çeşitli büyüme faktörlerinin (insülin-benzeri büyüme faktörleri [IGF-I; IGF-II], keratinosit büyüme faktörü [KGF] vb) ekspresyonunda kontrol hayvanlarla karşılaştırıldığında azalma olduğu gözlenmiştir

(101,102). Diğer bir hipotez ise diyabette büyüme faktörlerinin yıkımında artış olmasıdır. Bu hipotez çeşitli matriks metaloproteinaz düzeylerinin diyabetik hayvanlarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bilgisiyle desteklenmiştir (103).

4.2.3. İnsülinin yara iyileşmesinde etkisi

İnsülinin sistemik uygulamayla hem diyabetik, hem de diyabetik-olmayan deney hayvanlarında yara iyileşmesini hızlandırdığı uzun zamandır bilinmektedir (104,105,106). Bu etkinin mekanizması üzerine çalışmaların sonuçlarına göre yarada-lokalize protein hiperkatabolizması yara protein glikozillenmesi ve dolaylı olarak da kan glukoz konsantrasyonlarıyla direkt korelasyon gösterir (106). In vitro çalışmalarda insülinin yara iyileşmesi üzerine hızlandırıcı etkisinin sadece glisemik kontrol etkisi ile gerçekleşmediği, insülinin kollajenaz inhibitörleri sekresyonunu uyarak kondrositlerce kollajen üretimini artırdığı gösterilmiştir (107).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Diyabetik Hastalarda Tedavi Profilinin Belirlenmesi

Çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Diyabet Polikliniği'nden 108 hasta ve Haydarpaşa Numune Hastanesi Diyabet Polikliniği'nden 145 hasta olmak üzere toplam 253 hastada yürütülmüştür.

Çalışmaya alınma ölçütleri 18 yaşından büyük olunması, en az bir yıl önce tip 2 diyabet tanısı konmuş olması, en az bir yıldır adı geçen hastaneden diyabet bakımı alınıyor olması, yaşam kalitesi ölçeğini yanıtlamaya engel oluşturabilecek psikolojik ve/veya mental bir sorunun bulunmaması ve okur-yazar olunmasıydı. Çalışmaya alınan tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve onayları alınmıştır.

Ocak 2005-Haziran 2005 ve Temmuz 2005-Aralık 2005 olmak üzere iki dönemde yürütülmüş olan bu çalışmanın 1. döneminde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Diyabet Polikliniği'nde, 2. döneminde ise Haydarpaşa Numune Hastanesi Diyabet Polikliniği'nde araştırma yapılmıştır.

Hasta verileri

Hastalara ait demografik, genel klinik ve diyabetle-ilişkili klinik veriler ve kullanmakta oldukları ilaçlarla ilişkili veriler hasta dosyalarından ve gerekli görüldüğü durumlarda hastaların kendilerinden alınmıştır.

Hastaların sağlıkla-ilişkili yaşam kalitelerine ait veriler ise araştırmacı tarafından hastalara uygulanan Nottingham Sağlık Profili yaşam kalitesi ölçeği sonuçlarının değerlendirilmesi ile elde edilmiştir. Yaşam kalitesi ölçeği İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Diyabet Polikliniği'nden çalışmaya alınan 108 hastanın anket doldurmayı kabul eden 74'üne ve Haydarpaşa Numune Hastanesi Diyabet Polikliniği'nden çalışmaya alınan 145 hastanın anket doldurmayı kabul eden 106'sına uygulanmıştır.

Hasta özellikleri

Hasta verileri 6 alt-grupta toplanmıştır:

1. Hastaların demografik özellikleri;
2. Hastaların genel klinik özellikleri;
3. Hastaların diyabetle-ilişkili klinik özellikleri;
4. Hastaların diyabet bakım kaliteleri;
5. Hastaların kullanmakta oldukları ilaçlarla ilişkili veriler;
6. Hastaların sağlıkla-ilişkili yaşam kalitesi puanları.

1. Hastaların demografik özellikleri

Yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi ve sosyal alışkanlıklar (alkol/sigara vb) gibi parametreleri kapsamaktaydı.

2. Hastaların genel klinik özellikleri

Hastalarda diyabetin sık gözlenen komorbiditeleri olan obezite (beden kitle indeksi $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), hiperlipidemi (LDL $>100 \text{ mg/dL}$ ve/veya antihiperlipidemik ilaç kullanımı), hipertansiyon (kan basıncı $>140/90 \text{ mmHg}$ ve/veya antihipertansif ilaç kullanımı) ve koroner arter hastalığı varlığı araştırılmış; beden kitle indeksi, lipid profili ve kan basıncı değerleri not edilmiştir.

Diyabete eşlik eden tüm hastalıkların etkisi Von Korff ve ark. (108) tarafından geliştirilmiş olan “Kronik Hastalık Puanı”nın (Ek 1a) bir modifikasyonu kullanılarak “Komorbidite Puanı” adıyla sayısal olarak ifade edilmiştir.

Hastanın ilaç tedavisi gereksinimine dayanan “Kronik Hastalık Puanı” ile hastanın kronik hastalık durumu değerlendirilmektedir. Avantajı, hastanın sadece ilaç verilerinin kullanılarak hesaplanabilmesidir. Bu ölçüme göre her bir ilaç/ilaç grubunun önceden belirlenmiş bir puanı vardır. Hastanın “Kronik Hastalık Puanı”, kullanmakta olduğu tüm ilaçlar için karşılık gelen ilgili puanlar toplanarak hesaplanır. Kronik Hastalık Puanı yükseldikçe, hastanın hastaneye kaldırılma ve/veya mortalite riski artar. Bazı yeni ilaçların listede yer almaması “Kronik Hastalık Puanı”nın kullanımını sınırlamaktadır. Literatürde tanımlanmış kronik hastalık/komorbidite ölçeklerinden eczacı için en uygun

kullanıma sahip olan Von Korff “Kronik Hastalık Puanı” bu çalışma kapsamında, listede bulunmayan yeni ilaçların listeye eklenmesi yoluyla modifiye edilerek kullanılmıştır (Ek1b). Modifikasyon 2 klinik eczacılık uzmanı ve 2 iç hastalıkları uzmanından oluşan uzman panelinin önerileri doğrultusunda yapılmıştır.

Komorbidite puanının hesaplanabilmesi için hastanın kullanmakta olduğu tüm ilaçlar sorgulanmıştır. Komorbidite puan hesaplamasına hastanın diyabet ilaçları dahil edilmemiş, sadece diğer kronik durumların tedavisi için kullanmakta olduğu ilaçlar hesaplamaya alınmıştır.

3. Hastaların diyabetle-ilişkili klinik özellikleri

Hastanın diyabetinin ağırlığını (evresini) yansıtan temel veriler olan ‘diyabet yaşı (kaç yıldır diyabet olduğu), diyabetik komplikasyonların varlığı ve diyabet tedavisi ile ilgili bilgiler’ toplanmıştır. Hastalarda diyabetik komplikasyonlardan nefropati, retinopati, nöropati ve diyabetik ayak sorunlarının varlığı özellikle ayrı ayrı sorgulanmıştır. Ayrıca, hastanın genel glisemik kontrol durumunu yansıtan en yeni açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri de not edilmiştir.

4. Diyabet bakım kalitesi değerlendirmesi

Diyabet bakım kalitesi değerlendirmesinde kullanılan kalite belirteçleri (*yıllık doktor kontrolü sayısı; yıllık lipid paneli ölçüm sayısı; yıllık dilate göz muayenesi sayısı; yıllık HbA1c ölçüm sayısı; yıllık kan basıncı kontrolü sayısı; yıllık ayak muayenesi sayısı; yıllık nefropati kontrolü sayısı; yıllık mikroalbuminüri ölçüm sayısı; HbA1c, LDL ve kan basıncı düzeylerinin dağılımı*) ile ilişkili veriler toplanmıştır.

Hastaların diyabet bakım kaliteleri, incelenen kalite ölçütlerinin DQIP tarafından geliştirilmiş olan performans standartlarını (Ek 2) ne oranda karşıladıklarının hesaplanmasıyla değerlendirilmiştir.

5. Hastaların kullanmakta oldukları ilaçlarla ilişkili veriler

Hastaların tüm ilaç verileri toplanmış ve diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar; diyabetin sık gözlenen komorbiditelerinden olan hipertansiyon, hiperlipidemi ve diğer kalp-damar sistemi hastalıkları tedavileri için kullanılan ilaçlar; ve diyabetik nöropati tedavisinde kullanılan ilaçlar detaylı şekilde incelenmiştir. Ayrıca, hastalarda mevcut olan (duygu-durum bozukluğu; gastrointestinal sistem hastalıkları ve solunum sistemi hastalıkları gibi) diğer hastalıkların tedavileri hakkında da bilgi toplanmıştır.

6. Hastaların sağlıkla-ilişkili yaşam-kalitesi puanları

Hastaların sağlıkla-ilişkili yaşam kalitelerinin belirlenmesi için Türkçe uyarlamasının geçerlik-güvenirliği belirlenmiş (77), genel-amaçlı bir yaşam-kalitesi ölçeği olan “Nottingham Sağlık Profili” kullanılmıştır (Ek 3).

İstatistiksel analizler: Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart hata olarak; ordinal ve nominal veriler ise n (%) olarak sunulmuştur. Değişkenlerin yaşam kalitesi puanı ile ilişkileri tek değişkenli ve çok değişkenli doğrusal regresyon analizi ile test edilmiştir. İstatistiksel anlamlılığın gücü çeşitli p değerleri ile detaylandırılmıştır ($p<0.001$; $p<0.01$; $p<0.05$). Tüm istatistiksel analizler için SPSS 11.5 (Chicago, Illinois) istatistik yazılımı kullanılmıştır.

5.2.Topikal İnsülin Uygulamasının Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Çalışma, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Etik Kurulu'na onaylanmıştır (onay tarihi ve sayısı:24.06.2004/34.2004.mar).

Deney hayvanları: Çalışmada İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nden alınan 216-315 g ağırlığındaki erkek Sprague-Dawley sıçanlar kullanılmıştır. Deney gününe kadar tüm sıçanlar plastik kafeslerde barındırılmış ve standart laboratuvar pellet yemi ve musluk suyu ile ad libitum beslenmişlerdir. Yara oluşturulmasını takiben tüm hayvanlar ayrı ayrı kafeslere yerleştirilmişlerdir.

Reaktifler: *Test çözeltisi:* Humulin R ® (Eli Lilly & Co.-Türkiye tarafından araştırma desteği olarak hediye edilmiştir). Humulin R ®, etkin madde olarak “regular insan insülini (100 IU/mL)” içermektedir; çözücü olarak “injeksiyonluk su” kullanılmıştır. *Kontrol çözeltisi:* steril injeksiyonluk su.

Deney hayvanlarının gruplandırılması: Deney hayvanları ilk randomizasyonda “diyabetik” ve “sağlıklı” olmak üzere iki gruba ayrıldılar; diyabet ve yara oluşturulmasını takiben, ikinci bir randomizasyon ile tedavi ve kontrol gruplarına atandılar. Çalışma şu dört grup üzerinde yürütüldü:

DM-İNS: topikal insülin tedavisi alan diyabetik sıçanlar (n=7);

DM-K: topikal ‘injeksiyonluk su’ uygulanan diyabetik sıçanlar (n=7);

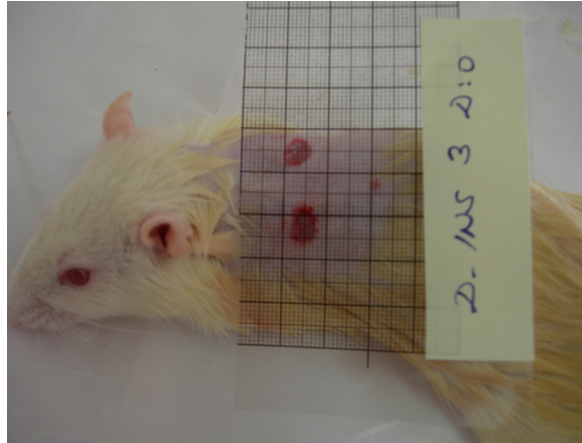
S-İNS: topikal insülin tedavisi alan sağlıklı sıçanlar (n=7);

S-K: topikal ‘injeksiyonluk su’ uygulanan sağlıklı sıçanlar (n=7).

Diyabet oluşturulması: ‘Diyabetik’ gruptaki sıçanlara diyabet oluşturulması için tek doz intraperitoneal (i.p.) streptozotosin (STZ; 50 mg/kg vücut ağırlığı) injekte edildi. Streptozotosin serum fizyolojik (SF) [%0.9 NaCl a/h] içinde çözündürülerek taze olarak

hazırlandı ve bekletilmeden, en kısa sürede sıçanlara uygulandı. Uygulamayı takiben sıçanlar, diyabet belirtileri açısından (poliüri, polidipsi, kilo kaybı vb) izlendi. STZ uygulamasından 48 saat sonra kuyruk veninden alınan bir damla kanda glukometre (Accu-Chek; Roche Diagnostics; Mannheim, Almanya) ile kan glukoz düzeyi saptandı. Kan glukoz düzeyi >250 mg/dL olan sıçanların diyabetik oldukları kabul edildi. ‘Sağlıklı’ gruptaki sıçanlara ise tek doz i.p. SF uygulandı.

Yara modeli ve tedavisi: Yaralar STZ ve SF uygulamasının 3. günü oluşturuldu. Sıçanlara ketamin (Ketalar ®; Pfizer, Türkiye) (10 mg/kg vücut ağırlığı; i.p.) + klorpromazin (Largactil ®; Eczacıbaşı İlaç, Türkiye) (5 mg/kg vücut ağırlığı; i.p.) ile anestezi uygulandı. Dorsal tüyler elektrikli makine ile tıraş edilerek, yara oluşturulacak bölge klorheksidin çözeltisi (5 mg/mL) ile temizlendi. Bir ‘punch’ biyopsi aleti ile her bir sıçanda dorsal torasik bölgeye her biri orta hattan yaklaşık 1 cm ve kulaktan yaklaşık 3 cm uzakta olacak şekilde, karşılıklı iki adet 0.6 mm çapında tam-kalınlıklı eksizyon yarası oluşturuldu (Resim 5.1). Yaraların oluşturulduğu ilk gün 0.gün olarak kaydedildi. Tüm çalışma boyunca yaralar açık bırakıldı.



Resim 5.1. Tam kalınlıklı eksizyon yaraları

Yara eksizyonunu takiben her bir yaraya 20’şer µL test veya kontrol çözeltisi uygulandı. Her iki yaraya da aynı miktarda çözelti uygulandı. Test ve kontrol çözeltileri deney sonuna (15. gün) kadar her gün, günde 2 kez uygulandı. ‘Sağlıklı’ ve ‘diyabetik’

gruplarda kontrol gruplarına topikal injeksiyonluk su, test gruplarına ise topikal insülin uygulandı.

Yara iyileşmesi ölçütleri: Yara iyileşmesi “yara iyileşme (kontraksiyon) hızı” ve “tam epitelizasyon süresi” ölçümleri ile değerlendirildi.

Yara kontraksiyonu, yara alanının planimetrik olarak ölçümüyle izlendi. Planimetrik ölçümler 0. gün, 3. gün ve daha sonra tam epitelizasyon sağlanana kadar her iki günde bir yapıldı.

Yara kontraksiyon hızının belirlenmesi için yara konturları transparan milimetrik kağıt üzerine 0.4 mm uçlu asetat kalem ile kaydedildi. Daha sonra transparan milimetrik kağıt üzerindeki yara konturları fotokopi ile 80 g/m² ağırlığındaki kağıtlara aktarıldılar. Kağıt üzerindeki yara izleri konturlardan kesilerek, çıkarıldı ve daha kesin bir ölçüm için hassas terazide (Ohaus) tartıldı. Tartım sonuçları karşılık gelen yüzey alanı değerine (mm²) çevrildi.

Belli bir gündeki (n. gün) yara iyileşme oranı “ $(A0 - An)100/A0$ ” formülü ile yüzde olarak hesaplandı. Formüldeki $A0$, 0. günde ölçülen yara alanını; An ise, n. günde ölçülen yara alanını temsil etmektedir. Yara iyileşme oranı 3., 5., 7., 9., 11. ve 13. günler için hesaplanmıştır.

Diğer bir yara iyileşme ölçütü olan “tam epitelizasyon süresi” ise gözlemsel olarak izlendi. ‘Tam epitelizasyon süresi’ 0. günden skar dokusunun geride hiç bir ham yara bırakmadan düştüğü güne kadar geçen süre olarak kaydedildi. Ayrıca 7., 9. ve 11. günlerde tam epitelizasyonun gerçekleşip gerçekleşmemiş olduğu kaydedildi.

Histolojik değerlendirme. Deneyin 15. günü ketamin anestezisi altında sıçanlardan kardiyak ponksiyonla kan alınmış ve hayvanlar sakrifiye edilmiştir. Sonrasında yara dokuları eksize edilerek %10’luk formalin çözeltisi içinde fikse edildi; yükselen alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi ve toluen ile şeffaflandırma işleminden sonra parafine gömüldü. Parafin bloklardan yaklaşık 5-6 µm kalınlığında alınan kesitlere genel morfolojiyi göstermek amacıyla Hematoksilin-Eosin boyası ve bağ doku

elemanlarını göstermek amacıyla Masson'un üçlü bağ doku boyası uygulandı. Boyalı kesitler Olympus BX51 fotomikroskopta incelendi ve fotoğraflandı.

Diğer ölçümler: Sıçanlara uygulanmış olan test ve kontrol çözeltilerinin, özellikle deneyin ilk günlerinde yaralar henüz yeterince kapanmamış olduğundan, tam kalınlıklı açık yaradan sistemik dolaşıma geçebildikleri bilinmektedir. Test çözeltisi olarak uygulanan insülin maddesinin yüksek molekül ağırlığı nedeniyle, epitelizasyon başladıktan sonra transdermal yolla sistemik dolaşıma katılamayacağı bilinmektedir.

Uygulanmış olan test ve kontrol çözeltilerinin sıçanların renal ve hepatik fonksiyonlarında değişimlere neden olup olmadıkları deney sonunda alınan kan örneklerinde kreatinin, ALT ve AST ölçümleri ile incelenmiştir.

İstatistiksel analizler: Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart hata veya medyan $\pm$ standart sapma olarak sunulmuş ve parametrik-olmayan Mann-Whitney testi ile karşılaştırılmışlardır. Binomiyal veriler ise n (%) olarak sunulmuş ve Pearson ki-kare analizi ile karşılaştırılmıştır. Yara iyileşme oranının zaman içindeki değişiminin anlamlılığının ve uygulanan tedavilerin bu değişime etkilerinin anlamlılığının test edilmesi için Tekrarlanan Ölçümlerde - Genel Doğrusal Model analizi uygulanmıştır. İstatistiksel anlamlılığın gücü çeşitli p değerleri ile detaylandırılmıştır ($p<0.001$; $p<0.01$; $p<0.05$). Tüm istatistiksel analizler için SPSS 11.5 (Chicago, Illinois) istatistik yazılımı kullanılmıştır.

6. BULGULAR

6.1. Diyabetik Hastalarda Tedavi Profilinin Belirlenmesi

6.1.1. Hasta Özellikleri

Hastaların demografik özelliklerine ait veriler Tablo 6.1’de sunulmaktadır. Hastaların yaklaşık %58’inin kadın olduğu ve ortalama yaşın 59.51 ± 0.65 olduğu görülmektedir.

Tablo 6.1. Hastaların demografik özellikleri (n=253)

Demografik Özellikler	n (%)
<i>Cinsiyet</i>	
Kadın/Erkek	147 (58)/106 (42)
Yaş (yıl) [Ort $\pm$ SH]	59.51 (0.65)
Eğitim durumu (yıl) [Ort $\pm$ SH]	2.66 (0.08)
<i>Medeni durum</i>	
Evli	222 (87.7)
Dul	25 (9.9)
Bekar	6 (2.4)
<i>Sosyal alışkanlıklar</i>	
Alkol kullanıyor	22 (8.7)
Sigara kullanıyor	67 (26.5)
<i>Ort: ortalama; SH: standart hata.</i>	

Hastaların genel klinik özelliklerine ait veriler Tablo 6.2’deki gibidir. Hastalarda en sık gözlenen komorbidite olan hiperlipidemi, hipertansiyon ve obezite izlemiştir.

Tablo 6.2. Hastaların genel klinik özellikleri (n=253)

Klinik Özellikler		
<i>Diyabet komorbiditeleri</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Hiperlipidemi	198	78.3
Hipertansiyon	182	71.9
Obezite	105	46.5
Koroner arter hastalığı	11	4.3
<i>Klinik bulgular</i>	<i>Ortalama</i>	<i>SH</i>
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	30.2	0.31
Trigliserid (mg/dL)	146.6	5.04
LDL (mg/dL)	114.2	2.14
Total-K (mg/dL)	190.4	2.67
HDL (mg/dL)	46.4	0.73
Total-K/ HDL oranı	4.24	0.07
Sistolik KB (mmHg)	138.8	1.39
Diyastolik KB (mmHg)	81.2	0.72
<i>Komorbidite puanı</i>	4.62	0.20
<i>SH: standart hata; K: kolesterol; LDL: düşük dansiteli lipoprotein; HDL: yüksek dansiteli lipoprotein; KB: kan basıncı.</i>		

Diyabetle-ilşkili klinik özellikler Tablo 6.3'teki gibiydi. Tip 2 diyabet tanısının konmuş olduğu tarihten çalışma gününe kadar geçen süre 'diyabet yaşı' olarak ifade edilmiş olup, hastaların ortalama diyabet yaşı 10.72 ± 0.46 yıldır. Hastaların yaklaşık %27'sinde en az bir adet diyabet komplikasyonu gözlenmekteydi; bu komplikasyonlar görülme sıklığı sırasıyla retinopati, nöropati, diyabetik ayak sorunları ve nefropatiydi.

6.1.2. Hastaların Diyabet Bakım Kalitesi Belirteçleri

Diyabet bakım kalitesi değerlendirilmesinde kullanılan kalite belirteçleri ile ilişkili bulgular Tablo 6.4 ve Tablo 6.5'te sunulmaktadır. Bu bulgulara göre hastaların yıllık kontrol sayıları yeterli sayılabilirken, kontrole geldiklerinde kolaylıkla yapılabilen girişimsel olmayan işlemlerden kan basıncı kontrolü hastaların %11.1'inde hiç

yapılmamış, %19.4'ünde ise sadece 1 kez yapılmıştır; bunun bir yansıması olarak hastaların sadece %16.4'ünde hedef kan basıncı düzeylerine ulaşılmış olduğu görülmektedir.

Son bir yıl içinde hastaların %26.1'inde ayak muayenesi, %54.9'unda dilate göz muayenesi, %3.2'sinde lipid paneli ölçümü, %4'ünde ise HbA1c ölçümü hiç yapılmamıştır. Yirmi dört saatlik idrarda protein tayini gerektiren mikroalbuminüri ölçümü hastaların %42.7'sinde, serum kreatinin ve üre ölçümü ile karakterize genel nefropati kontrolü ise hastaların %13'ünde hiç yapılmamıştır.

Glisemik kontrolün hastaların %51'inde iyi ($HbA1c < 7$) olduğu gözlenirken, yaklaşık %18'inde kötü ($HbA1c \geq 9$) olduğu belirlenmiştir. Diyabetik hiperlipidemiye yansıtan LDL-kolesterol düzeyinin ise hastaların sadece %36.3'ünde < 100 mg/dL'lik hedef değere ulaşılmış olduğu görülmektedir.

Tablo 6.3. Hastaların diyabetle-ilişkili klinik özellikleri (n=253)

<i>Klinik özellikler</i>	<i>Ortalama</i>	<i>SH</i>
Diyabet yaşı (yıl)	10.72	0.46
Açlık kan şekeri (mg/dL)	158.42	3.90
HbA1c (%)	7.40	0.111
<i>Diyabet komplikasyonları</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>Komplikasyon yok</i>	185	73.1
<i>1 komplikasyon</i>	51	20.2
<i>2 komplikasyon</i>	15	5.9
<i>3 komplikasyon</i>	2	0.8
Retinopati	47	18.6
Nöropati	17	6.7
Diyabetik ayak sorunları	13	5.1
Nefropati	10	4.0
<i>SH: standart hata; HbA1c: glikozillenmiş hemoglobin.</i>		

Tablo 6.4. Diyabet bakım kalitesiyle ilişkili özellikler – süreç ölçütleri (n=253)

<i>Yıllık doktor kontrolü sayısı</i>			<i>Yıllık lipid paneli ölçüm sayısı</i>		
	<i>n</i>	<i>%</i>		<i>n</i>	<i>%</i>
<i>1</i>	21	8.3	<i>0</i>	8	3.2
<i>2</i>	32	12.6	<i>1</i>	67	26.5
<i>3</i>	68	26.9	<i>2</i>	71	28.1
<i>4</i>	66	26.1	<i>≥ 3</i>	107	42.2
<i>≥ 5</i>	66	26.1			
<i>Yıllık dilate göz muayenesi sayısı</i>			<i>Yıllık HbA1c ölçüm sayısı</i>		
	<i>n</i>	<i>%</i>		<i>n</i>	<i>%</i>
<i>0</i>	139	54.9	<i>0</i>	10	4.0
<i>1</i>	108	42.7	<i>1</i>	64	25.3
<i>2</i>	6	2.4	<i>2</i>	74	29.2
			<i>≥ 3</i>	105	41.5
<i>Yıllık ayak muayenesi sayısı</i>			<i>Yıllık nefropati kontrolü sayısı</i>		
	<i>n</i>	<i>%</i>		<i>n</i>	<i>%</i>
<i>0</i>	66	26.1	<i>0</i>	33	13
<i>1</i>	122	48.2	<i>1</i>	74	29.2
<i>2</i>	35	13.8	<i>2</i>	68	26.9
<i>≥ 3</i>	30	11.9	<i>≥ 3</i>	78	30.9
<i>Yıllık kan basıncı kontrolü sayısı</i>			<i>Yıllık mikroalbuminüri ölçüm sayısı</i>		
	<i>n</i>	<i>%</i>		<i>n</i>	<i>%</i>
<i>0</i>	28	11.1	<i>0</i>	112	44.2
<i>1</i>	49	19.4	<i>1</i>	101	40
<i>2</i>	53	20.9	<i>2</i>	25	9.9
<i>≥ 3</i>	123	48.6	<i>≥ 3</i>	15	5.9

*HbA1c: glikozillenmiş hemoglobin.***Tablo 6.5.** Diyabet bakım kalitesiyle ilişkili özellikler – sonuç ölçütleri (n=253)

<i>Belirteç</i>	<i>Kriter</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
HbA1c (%)	<7	124	51
HbA1c (%)	≥ 9	43	17.7
LDL (mg/dL)	<100	89	36.3
LDL (mg/dL)	<130	172	70.2
Kan basıncı (mmHg)	≤130/80	37	16.4
Kan basıncı (mmHg)	≤140/90	105	46.7

HbA1c: glikozillenmiş hemoglobin; LDL: düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü.

6.1.3. Hastaların Kullanmakta Oldukları İlaçlarla İlişkili Veriler

Hastaların diyabet tedavileri ve tedavide kullanılan ilaçların detayları Tablo 6.6'daki gibidir. Hastaların %51.4'ü monoterapi veya kombinasyon tedavisi şeklinde oral antidiyabetik ilaç (OAD) kullanmaktayken, %49.4'ü tek başına veya bir OAD ile kombine şekilde insülin kullanmaktaydı.

Tablo 6.6. Hastaların diyabet tedavi yaklaşımları ve diyabet ilaçları

Diyabet Tedavisi			Oral Antidiyabetikler		
	n	%		n	%
Diyet + egzersiz	28/253	11.1	Metformin	96/130	73.9
OAD	100/253	39.5	Sülfonilüre	72/130	55.4
OAD + insülin	30/253	11.9	- <i>Gliklazid</i>	41/72	56.9
Insülin	95/253	37.5	- <i>Glimepid</i>	31/72	43.1
Toplam insülin kullanımı	125/253	49.4	Akarboz	24/130	18.5
Toplam OAD kullanımı	130/253	51.4	Rosiglitazon	5/130	3.85
OAD 1 adet sayısı	65/130	50	Meglitinid	7/130	5.4
2 adet	52/130	40	- <i>Repaglinid</i>	4/7	57.1
3 adet	13/130	10	- <i>Nateglinid</i>	3/7	42.9

OAD: oral antidiyabetik ilaç.

Hastaların diyabetin sık gözlenen komorbiditelerinden olan hipertansiyon, hiperlipidemi ve diğer kalp-damar sistemi hastalıkları tedavileri için kullanmakta oldukları ilaçların detayları sırasıyla Tablo 6.7, Tablo 6.8 ve Tablo 6.9'da sunulmaktadır. Hastaların diyabetik nöropati ve diğer mevcut hastalıklarının tedavisinde kullandıkları ilaçlar ise Tablo 6.10'daki gibidir

Tablo 6.7. Hastaların hipertansiyon tedavisi için kullanmakta oldukları ilaçlar

Antihipertansif Tedavi	n	%	Antihipertansif Tedavi	n	%
Antihipertansif ilaç	138/253	54.5	ARB + Diüretik	36/138	26.1
ADE-İ + ARB	107/138	77.5	<i>Valsartan+HCTZ</i>	22/36	61.1
ADE-İ	54/138	39.1	<i>İrbesartan+HCTZ</i>	7/36	19.4
<i>Ramipril</i>	23/54	42.6	<i>Losartan+HCTZ</i>	6/36	16.7
<i>Enalapril</i>	3/54	5.6	<i>Kandesartan+HCTZ</i>	1/36	2.8
<i>Perindopril</i>	6/54	11.1	Beta-blokör	31/138	22.5
<i>Fosinopril</i>	4/54	7.4	<i>Metoprolol</i>	19/31	61.3
<i>Kinapril</i>	5/54	9.3	<i>Karvedilol</i>	3/31	9.7
<i>Silazapril</i>	8/54	14.7	<i>Propranolol</i>	1/31	3.23
<i>Lisinopril</i>	5/54	9.3	<i>Atenolol</i>	5/31	16.1
ARB	18/138	13.0	<i>Nebivolol</i>	3/31	9.7
<i>Valsartan</i>	7/18	38.9	KKB	34/138	24.6
<i>İrbesartan</i>	4/18	22.2	<i>Diltiazem</i>	6/34	17.7
<i>Losartan</i>	3/18	16.7	<i>Amlodipin</i>	18/34	52.9
<i>Telmisartan</i>	3/18	16.7	<i>Verapamil</i>	6/34	17.7
<i>Kandesartan</i>	1/18	5.5	<i>Lasidipin</i>	1/34	2.9
ADE-İ + Diüretik	17/138	12.3	<i>Nifedipin</i>	3/34	8.8
<i>Silazapril+HCTZ</i>	6/17	35.2	Diüretik	17/138	12.3
<i>Enalapril+HCTZ</i>	2/17	11.8	<i>Spironolakton</i>	5/17	29.4
<i>Fosinopril+HCTZ</i>	2/17	11.8	<i>Furosemid</i>	7/17	41.2
<i>Lisinopril+HCTZ</i>	3/17	17.6	<i>İndapamid</i>	5/17	29.4
<i>Ramipril+HCTZ</i>	2/17	11.8	Rilmenidin	2/138	1.45
<i>Benazepril+HCTZ</i>	2/17	11.8	Doksazosin	8/138	5.80

ADE-İ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; *ARB:* anjiyotensin reseptör blokörü; *HCTZ:* hidroklorotiyazid; *KKB:* kalsiyum kanal blokörü.

Hastaların %51.4'ünün en az bir adet antihipertansif ilaç kullanmakta olduğu; bu ilaçların %77.5'inin ise tek başına veya bir diüretikle kombine halde bulunan bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ) veya anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) olduğu kaydedilmiştir. En az bir adet antihiperlipidemik ilaç kullanan hasta

oranı ise %44.7 olarak belirlenmiş, bu ilaçların %77.7'sini statinlerin ve %19.8'ini ise fibratların oluşturduğu gözlenmiştir. Kırk yaşın üstündeki diyabet hastalarının tümüne koroner koruma amaçlı aspirin kullanımı önerilmektedir, bu örnekteki 40 yaşın üstündeki hastaların sadece %33.3'ünün aspirin kullanmakta olduğu belirlenmiştir.

Hastalarda kullanılan diğer ilaç grupları diyabetik nöropati ilaçları, duygudurum tedavisinde kullanılan ilaçlar, gastrointestinal sistem ilaçları, solunum sistemi ilaçları ve tirod ilaçlarıdır.

Tablo 6.8. Hastaların hiperlipidemi tedavisi için kullanmakta oldukları ilaçlar

Antihiperlipidemik	n	%	Antihiperlipidemik	n	%
Antihiperlipidemik	121/253	47.83	Ezetimib	1/121	0.83
Statin	94/121	77.69	Fibrat	24/121	19.83
- <i>Atorvastatin</i>	47/94	50	- <i>Fenofibrat</i>	22/24	91.67
- <i>Fluvastatin</i>	21/94	22.34	- <i>Gemfibrozil</i>	2/24	8.33
- <i>Pravastatin</i>	11/94	11.70	Kolestiramin	1/121	0.83
- <i>Simvastatin</i>	15/94	15.96	Orlistat	1/121	0.83

Tablo 6.9. Hastaların diğer kalp-damar sistemi hastalıklarının tedavisi için kullanmakta oldukları ilaçlar

Antiagregan			Diğer kalp-damar sistemi ilaçları		
İlaçlar	n	%		n	%
Antiagregan	98/253	38.74	Varfarin	5/253	2.0
Aspirin	85/98	86.74	Digoksin	3/253	1.2
Klapidogrel	7/98	7.14	Izosorbid mononitrat	7/253	2.8
Dipiridamol	1/98	1.02	Bensiklan	1/253	0.40
Pentoksifilin	4/98	4.08			
Kalsiyum dobesilat	1/98	1.02			

Tablo 6.10. Hastaların diyabetik nöropati ve diğer hastalıklarının tedavisinde kullandıkları ilaçlar

Nöropati ilaçları	n	%	Diğer ilaçlar	n	%
Nöropati ilaçları	44/253	17.39	Gastrointestinal	17/253	6.72
<i>B-vitamini kompleksi</i>	26/44	59.09	sistem ilaçları		
<i>Gabapentin</i>	8/44	18.18	Duygu-durum	10/253	3.95
<i>Okskarbazepin</i>	4/44	9.09	bozukluğu ilaçları		
<i>Trimetazidin</i>	3/44	6.82	L-tiroksin	8/253	3.20
<i>Fenprobamat</i>	2/44	4.55	Ginkgo alkaloidleri	7/253	2.80
<i>Lamotrijin</i>	1/44	2.27	Solunum sistemi	6/253	2.37
			ilaçları		
			Allopurinol	4/253	1.60

6.1.4. Hastaların Sağlıkla-İlişkili Yaşam Kalitesi Profilleri

Hastaların Nottingham Sağlık Profili (NSP) kullanılarak belirlenen ortalama yaşam-kalitesi puanları ölçeğin tümü ve boyutları için Tablo 6.11’de belirtildiği gibidir. Yüzde puanlamada ‘0’ olabilecek **en iyi** yaşam kalitesini, ‘100’ ise olabilecek **en kötü** yaşam kalitesini temsil eder.

Tablo 6.11. Hastaların yaşam-kalitesi profilleri (n=180)

Nottingham Sağlık Profili ve boyutları	Puanlar	Yüzde puanlar (%)	
	Ort (SH)	Ort (SH)	DA
NSP – tüm ölçek puanı	10.82 (0.61)	28.48 (1.61)	0-86.84
“Enerji düzeyi” puanı	1.33 (0.09)	44.44 (2.96)	0-100
“Ağrı” puanı	1.90 (0.16)	23.75 (2.06)	0-100
“Emosyonel reaksiyonlar” puanı	3.09 (0.21)	34.32 (2.31)	0-100
“Uyku” puanı	1.61 (0.10)	32.22 (2.06)	0-100
“Sosyal izolasyon” puanı	0.93 (0.10)	18.56 (1.92)	0-100
“Fiziksel mobilite” puanı	1.96 (0.13)	24.51 (1.68)	0-75

Ort: ortalama; **SH:** standart hata; **DA:** dağılım aralığı; **NSP:** Nottingham Sağlık Profili.

Nottingham Sağlık Profili ve boyutları üzerine etkilerini incelemek amacıyla, aşağıdaki 47 değişkene doğrusal regresyon analizi uygulanmıştır: “hastane, cinsiyet, yaş, eğitim durumu, medeni durum, alkol kullanımı, sigara kullanımı, beden kitle indeksi, obezite, komorbidite puanı, koroner kalp hastalığı varlığı, hipertansiyon varlığı, son sitolik kan basıncı değeri, son diyastolik kan basıncı değeri, hiperlipidemi varlığı, son LDL-kolesterol düzeyi, total kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid düzeyleri, total-kolesterol/HDL-kolesterol oranı, diyabet yaşı, açlık kan şekeri, son HbA1c düzeyi, komplikasyon varlığı, nefropati varlığı, retinopati varlığı, gastropati varlığı, nöropati varlığı, diyabetik ayak sorunları varlığı, diyabet tedavisi, insülin kullanımı, yıllık doktor kontrolü sayısı, son 12 aydaki HbA1c ölçüm sayısı, son 12 aydaki kan basıncı ölçüm sayısı, son 12 aydaki lipid profili ölçüm sayısı, son 12 aydaki dilate göz muayenesi sayısı, son 12 aydaki nefropati kontrolü sayısı, son 12 aydaki mikroalbuminüri ölçüm sayısı, son 12 aydaki ayak muayenesi sayısı, endikasyon dahilinde aspirin kullanımı, iyi glisemik kontrol (HbA1c < %7), kötü glisemik kontrol (HbA1c ≥ %9), hedefte kan basıncı (<130/80 mmHg), hedefe yakın kan basıncı (<140/90 mmHg), hedefte LDL (<100 mg/dL), hedefe yakın LDL (<130 mg/dL), sigara bırakma tedavisine yönlendirilmiş olma”.

Değişkenlerin teker teker, birbirleriyle etkileşimleri hesaba katılmaksızın incelendiği tek değişkenli doğrusal regresyon analizi sonucunda, NSP ölçeğinin bütününden elde edilen yaşam kalitesi puanının Tablo 6.12’deki değişkenlerle istatistiksel anlamlılıkta ilişkili bulunduğu ortaya konmuştur.

Kadın hastaların yaşam kalitelerinin erkek hastalarinkinden düşük olduğu görülmektedir. Ayrıca artan yaş ile kötüleşen yaşam kalitesinin eğitim yıllarının sayısı arttıkça iyileştiği görülmektedir. Hastaların diyabet yaşları, açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyleri arttıkça yaşam kalitelerinin kötüleştiği görülmektedir. Benzer şekilde genel olarak komplikasyon varlığı, diyabetik ayak sorunları varlığı, koroner arter hastalığı varlığı ve kötü glisemik kontrol (HbA1c ≥ 9) de yaşam kalitesini kötüleştiren parametrelerdir. Hastaların genel klinik durumlarını yansıtan komorbidite puanı arttıkça NSP puanı da artmakta, yani hastaların yaşam kaliteleri kötüleşmektedir (Şekil 6.1).

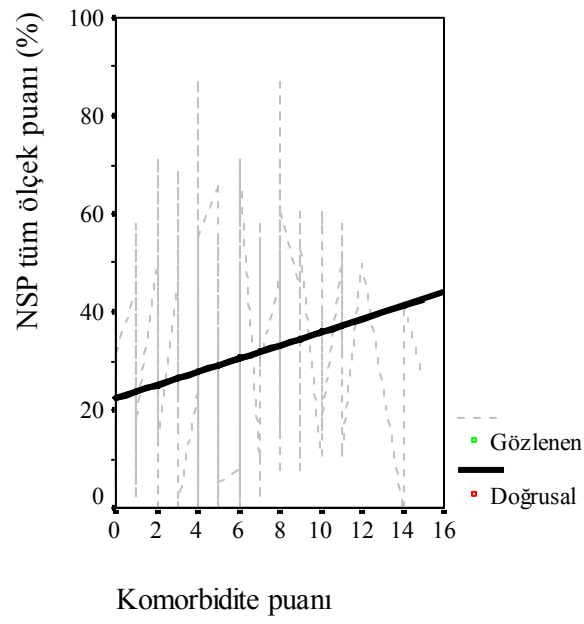
Hastaların diyabet tedavileri ile yaşam kaliteleri arasındaki ilişki Şekil 6.2’de gösterilmektedir. İnsülin kullanan hastalarda yaşam kalitesinin kötüleşmekte olduğu, tek

başına insülin kullanan ileri evre hastaların ise en kötü yaşam kalitesine sahip oldukları görülmektedir.

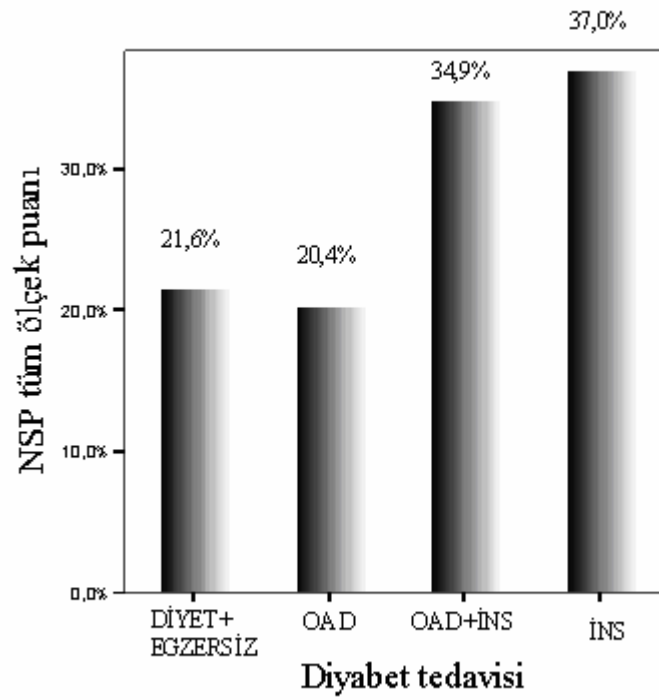
Tablo 6.12. Tek değişkenli analizde Nottingham Sağlık Profili – tüm ölçek yaşam kalitesi puanını etkileyen değişkenler (n=180)

Değişkenler	B	SH	p
Kadın cinsiyet	3.124	1.219	<0.05
Yaş	0.169	0.061	<0.01
Eğitim durumu	[-] 1.182	0.492	<0.05
Diyabet yaşı	0.504	0.078	<0.001
Açlık kan şekeri	0.024	0.011	<0.05
HbA1c	0.761	0.355	<0.05
HbA1c $\geq$ %9	3.176	1.447	<0.05
Yıllık doktor kontrolü sayısı	0.879	0.392	<0.05
Komplikasyon varlığı	2.714	0.958	<0.01
Diyabetik ayak sorunları varlığı	7.556	2.750	<0.01
Koroner arter hastalığı varlığı	5.805	2.517	<0.05
Komorbidite puanı	0.513	0.179	<0.01
Diyabet tedavisi	2.513	0.514	<0.001
İnsülin kullanımı	5.978	1.139	<0.001
<i>SH: Standart hata; [-] işareti bağımlı ve bağımsız değişken arasındaki regresyonun ters yönde olduğunu gösterir.</i>			

Tek değişkenli regresyon analizi sonucunda hastaların NSP yaşam kalitesi puanlarıyla ilişkili bulunan değişkenlerin, NSP puanlarına etkilerinin “birbirleriyle olan etkileşimlerinden” bağımsız şekilde araştırılması için verilere çok değişkenli regresyon analizi uygulanmıştır.



Şekil 6.1. Nottingham Sağlık Profili (NSP) - tüm ölçek puanı ile komorbidite puanı ilişkisi



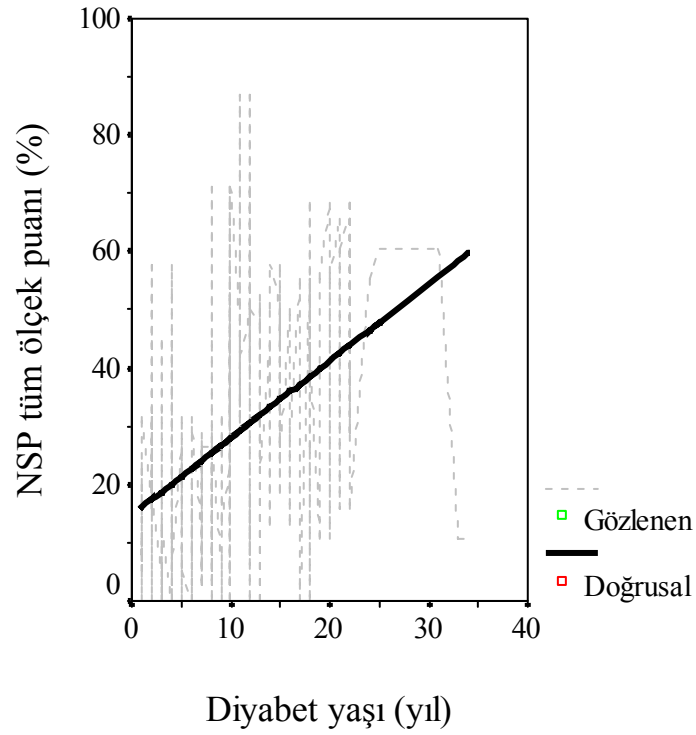
Şekil 6.2. Diyabet tedavi yaklaşımlarının Nottingham Sağlık Profili (NSP) - tüm ölçek puanı ile ilişkisi. **OAD:** oral antidiyabetik ilaç; **İNS:** insülin.

Çok değişkenli regresyon analizinde Model 1’de sadece hastaların demografik özellikleri yer alırken, Model 2’de bu verilere genel klinik özellikleri temsil eden komorbidite puanı eklenmiştir. Model 3’te diyabetle ilişkili klinik özellikler, Model 4’te ise diyabet bakım kalitesi ile ilişkili veriler eklenmiştir. Tablo 6.13’te her bir modelin bir önceki modelin öngördürücülük gücünü nasıl etkilediği detaylı olarak sunulmaktadır.

Tablo 6.13. Çok değişkenli analizde Nottingham Sağlık Profili – tüm ölçek yaşam kalitesi puanını etkileyen değişkenler (n=180)

Model	Değişkenler	B (SH)	p	Model R ² (p)
Model 1	-	-	>0.05	0.065 (<0.05)
Model 2	Komorbidite puanı	0.433 (0.213)	<0.05	0.119 (<0.01)
Model 3	Diyabet yaşı	0.342 (0.114)	<0.01	0.245 (<0.001)
Model 4	Yıllık doktor kontrolü sayısı	0.868 (0.423)	<0.05	0.278 (<0.001)
	Diyabet yaşı	0.322 (0.113)	<0.01	
<i>Model 1: Yaş; cinsiyet; eğitim durumu.</i>				
<i>Model 2: Model 1 + [komorbidite puanı; koroner arter hastalığı varlığı]</i>				
<i>Model 3: Model 2 + [açlık kan şekeri; HbA1c; diyabet yaşı; diyabet tedavisi; komplikasyon varlığı]</i>				
<i>Model 4: Model 3 + [yıllık doktor kontrolü sayısı; HbA1c ≥ 9]</i>				
<i>SH: standart hata.</i>				

Sonuç olarak “yaş; cinsiyet; eğitim durumu; komorbidite puanı; koroner arter hastalığı varlığı; açlık kan şekeri; HbA1c; diyabet yaşı; diyabet tedavisi; komplikasyon varlığı; yıllık doktor kontrolü sayısı ve HbA1c ≥ 9 ile temsil edilen kötü glisemik kontrol”den oluşan değişkenlerin tümünü içeren bir modelin, bu değişkenlerin birbirleriyle olan etkileşimlerinden bağımsız olarak hastaların NSP – tüm ölçek yaşam kalitesi puanlarını etkileme eğilimleri değerlendirildiğinde, yaşam kalitesinin “diyabet yaşı ve yıllık doktor kontrolü sayısı”ndan etkilendiği belirlenmiştir. Buna göre hastaların diyabet yaşları arttıkça, yaşam kaliteleri kötüleşmektedir (Şekil 6.3). Ayrıca hastaların yaşam kaliteleri kötüleştikçe yıllık doktor kontrolü sayılarının arttığı görülmektedir (Şekil 6.4).



Şekil 6.3. Nottingham Sağlık Profili (NSP) - tüm ölçek puanı ile diyabet yaşı ilişkisi

Hastaların yaşam kalitelerini etkileyen parametrelerin belirlenmesine yönelik regresyon analizi çalışması, NSP yaşam kalitesi ölçeğinin boyutları için de uygulanmıştır.

Tek değişkenli regresyon analizinde NSP – emosyonel reaksiyonlar boyutunu etkilediği bulunan değişkenler Tablo 6.14a’da sunulmaktadır. Buradaki ilginç bulgu, obez hastaların emosyonel reaksiyonlar açısından yaşam kalitelerinin obez olmayan hastalarından daha iyi olmasıdır.

NSP - emosyonel reaksiyonlar boyutunu anlamlı şekilde etkilediği belirlenen değişkenlerin tümü aynı model içinde çok değişkenli regresyon analizi ile incelendiğinde, hastaların emosyonel reaksiyonlar bakımından yaşam kalitelerinin *“komorbidite puanında artış, insülin kullanımı ve diyabetik ayak sorunları varlığı”* durumlarında kötüleştiği ortaya konmuştur (Tablo 6.14b).

Tablo 6.14a. Tek değişkenli analizde Nottingham Sağlık Profili - emosyonel reaksiyonlar boyutu yaşam kalitesi puanını etkileyen değişkenler (n=180)

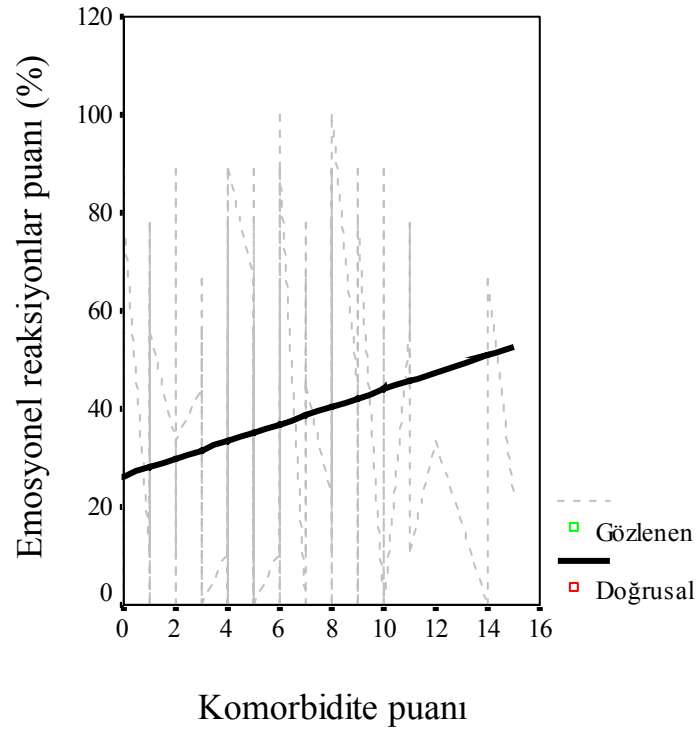
Değişkenler	B	SH	p
Diyabet yaşı	0.108	0.029	<0.001
Obezite	[-] 0.947	0.428	<0.05
Açlık kan şekeri	0.008	0.004	<0.05
Son HbA1c değeri	0.256	0.125	<0.05
HbA1c ≥ %9	1.185	0.508	<0.05
Kan basıncı <130/80 mmHg	1.390	0.589	<0.05
Komplikasyon varlığı	0.748	0.329	<0.05
Diyabetik ayak sorunları varlığı	2.830	0.933	<0.01
Koroner arter hastalığı varlığı	2.810	0.845	<0.001
Komorbidite puanı	0.159	0.061	<0.01
Diyabet tedavisi	0.417	0.073	<0.001
İnsülin kullanımı	1.778	0.395	<0.001

SH: Standart hata; [-] işareti bağımlı ve bağımsız değişken arasındaki regresyonun ters yönde olduğunu gösterir.

Tablo 6.14b. Çok değişkenli analizde Nottingham Sağlık Profili - emosyonel reaksiyonlar boyutu yaşam kalitesi puanını etkileyen değişkenler (n=180)

Değişkenler	B	Standart Hata	p
Komorbidite puanı	0.131	0.061	<0.05
İnsülin kullanımı	1.022	0.471	<0.05
Diyabetik ayak sorunları varlığı	2.491	1.112	<0.05

NSP–emosyonel reaksiyonlar boyutu yaşam kalitesi puanı, diyabetik ayak sorunları varlığında 64.20, yokluğunda ise 32.75 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde insülin kullanan hastaların puanları, insülin kullanmayanlarınkinden daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 44.20 ve 24.44). Genel klinik durumu temsil eden komorbidite puanı arttıkça NSP-emosyonel reaksiyonlar puanının da artmakta olduğu görölmektedir (Şekil 6.4).



Şekil 6.4. Nottingham Sağlık Profili – emosyonel reaksiyonlar boyutu puanı ile komorbidite puanı ilişkisi

Tek değişkenli regresyon analizinde NSP – uyku boyutunu etkilediği belirlenen değişkenler Tablo 6.15a’da sunulmaktadır. NSP - uyku boyutunu anlamlı şekilde etkilediği belirlenen değişkenlerin tümü aynı model içinde çok değişkenli regresyon analizi ile incelendiğinde, hastaların uyku bakımından yaşam kalitelerinin “*diyabet yaşında artış*” (Şekil 6.5) ve *diyabetik ayak sorunları varlığı*” durumlarında kötüleştiği ortaya konmuştur (Tablo 6.15b). NSP–uyku boyutu yaşam kalitesi puanı, diyabetik ayak sorunları varlığında 51.11, yokluğunda ise 31.23 olarak bulunmuştur.

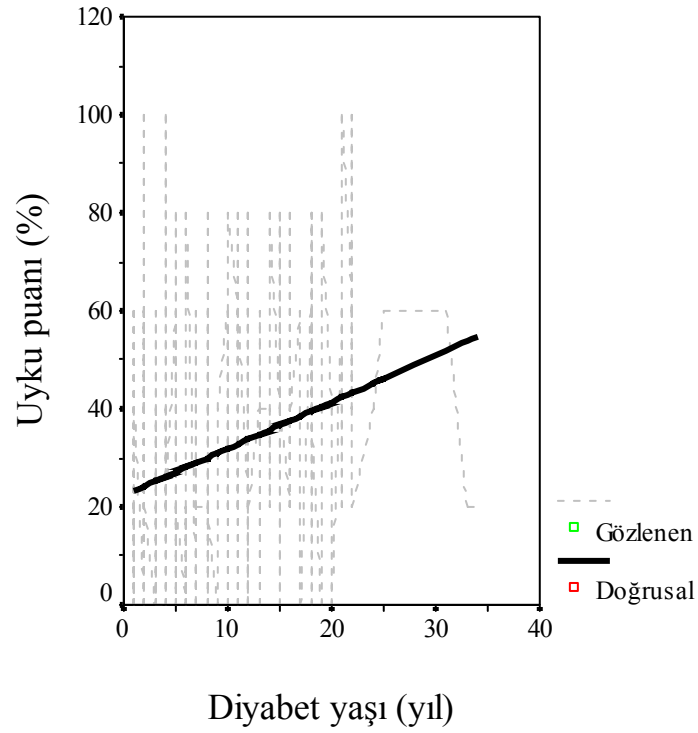
Tek değişkenli regresyon analizinde NSP – sosyal izolasyon boyutunu etkilediği belirlenen değişkenler Tablo 6.16a’da sunulmaktadır. NSP - sosyal izolasyon boyutunu anlamlı şekilde etkilediği belirlenen değişkenlerin tümü aynı model içinde çok değişkenli regresyon analizi ile incelendiğinde, hastaların sosyal izolasyon bakımından yaşam kalitelerinin “*diyabet yaşında artış*” durumunda kötüleştiği (Şekil 6.6); ancak “*obezite varlığı*” durumunda iyileştiği ortaya konmuştur (Tablo 6.16b).

Tablo 6.15a. Tek değişkenli analizde Nottingham Sağlık Profili - uyku boyutu yaşam kalitesi puanını etkileyen değişkenler (n=180)

Değişkenler	B	SH	p
Cinsiyet	[-] 0.453	0.207	<0.05
Eğitim durumu	[-] 0.198	0.084	<0.05
Diyabet yaşı	0.048	0.014	<0.001
Sistolik kan basıncı	0.013	0.005	<0.05
Komplikasyon varlığı	0.352	0.163	<0.05
Diyabetik ayak sorunları varlığı	0.994	0.469	<0.05
Komorbidite puanı	0.073	0.030	<0.05
Açlık kan şekeri	0.004	0.002	<0.05
İnsülin kullanımı	0.444	0.204	<0.05
Diyabet tedavisi	0.195	0.091	<0.05
<i>SH: Standart hata; [-] işareti bağımlı ve bağımsız değişken arasındaki regresyonun ters yönde olduğunu gösterir.</i>			

Tablo 6.15b. Çok değişkenli analizde Nottingham Sağlık Profili - uyku boyutu yaşam kalitesi puanını etkileyen değişkenler (n=180)

Değişkenler	B	Standart Hata	p
Diyabet yaşı	0.053	0.018	<0.01
Diyabetik ayak sorunları varlığı	1.063	0.516	<0.05



Şekil 6.5. Nottingham Sağlık Profili – uyku boyutu puanı ile diyabet yaşı ilişkisi

Tablo 6.16a. Tek değişkenli analizde Nottingham Sağlık Profili – sosyal izolasyon boyutu yaşam kalitesi puanını etkileyen değişkenler (n=180)

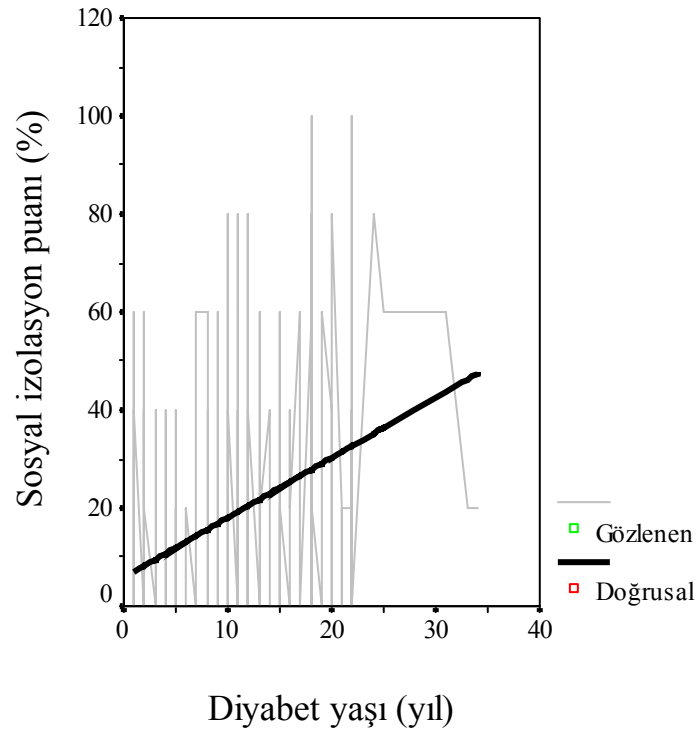
Değişkenler	B	SH	p
Diyabet yaşı	0.061	0.013	<0.001
Beden kitle indeksi	[-] 0.056	0.021	<0.01
Obezite	[-] 0.575	0.191	<0.01
Nefropati varlığı	1.264	0.488	<0.01
Diyabetik ayak sorunları varlığı	0.895	0.436	<0.05
Koroner arter hastalığı varlığı	1.142	0.392	<0.01
Diyabet tedavisi	0.279	0.083	<0.001
İnsülin kullanımı	0.633	0.186	<0.001

SH: Standart hata; [-] işareti bağımlı ve bağımsız değişken arasındaki regresyonun ters yönde olduğunu gösterir.

Tablo 6.16b. Çok değişkenli analizde Nottingham Sağlık Profili – sosyal izolasyon boyutu yaşam kalitesi puanını etkileyen değişkenler (n=180)

Değişkenler	B	SH	p
Diyabet yaşı	0.045	0.015	<0.01
Obezite	[-] 0.470	0.185	<0.05
<i>SH: Standart hata; [-] işareti bağımlı ve bağımsız değişken arasındaki regresyonun ters yönde olduğunu gösterir.</i>			

Sosyal izolasyon boyutu yaşam kalitesi puanı, obezite varlığında 11.32, yokluğunda ise 22.82 olarak bulunmuştur. Buradaki ilginç bulgu obez hastaların sosyal izolasyon açısından yaşam kalitelerinin obez olmayanlarınkinden daha yüksek olmasıdır.



Şekil 6.6. Nottingham Sağlık Profili – sosyal izolasyon boyutu puanı ile diyabet yaşı ilişkisi

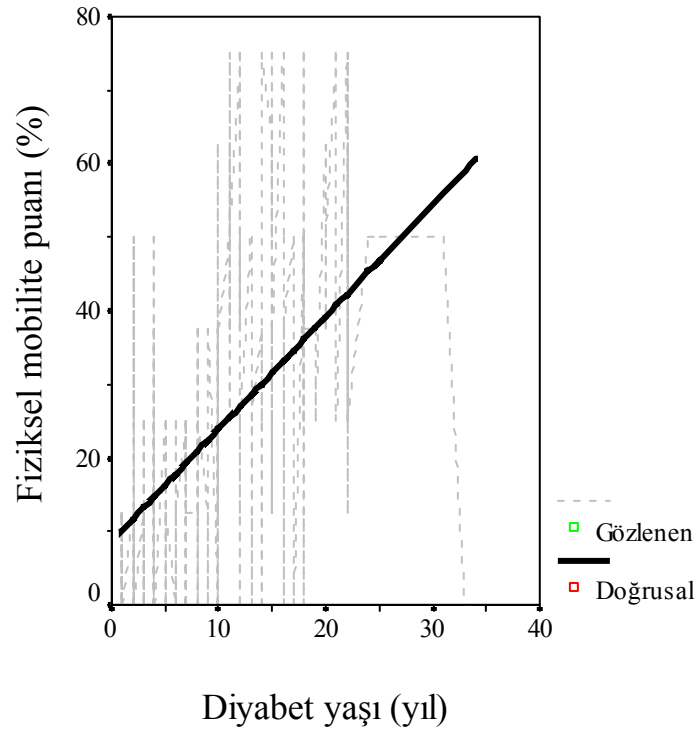
Tek değişkenli regresyon analizinde NSP – fiziksel mobilite boyutunu etkilediği belirlenen değişkenler Tablo 6.17a’da sunulmaktadır. NSP - fiziksel mobilite boyutunu anlamlı şekilde etkilediği belirlenen değişkenlerin tümü aynı model içinde çok değişkenli regresyon analizi ile incelendiğinde, hastaların fiziksel mobilite bakımından yaşam kalitelerinin diyabet yaşımda artış durumunda kötüleştiiği (Şekil 6.7); ayrıca, fiziksel mobilite bakımından yaşam kaliteleri daha kötü olan hastaların doktor kontrolüne daha sık gitme eğilimi gösterdikleri ortaya konmuştur (Tablo 6.17b). NSP– fiziksel mobilite boyutu yaşam kalitesi puanı, yıllık doktor kontrolü sayısı 1 olan hastalarda 19.53, 4 olan hastalarda 26.72 ve 10 olan hastalarda ise 37.50 olarak bulunmuştur.

Tablo 6.17a. Tek değişkenli analizde Nottingham Sağlık Profili – fiziksel mobilite boyutu yaşam kalitesi puanını etkileyen değişkenler (n=180)

Değişkenler	B	Standart Hata	p
Yaş	0.044	0.013	<0.001
Diyabet yaşı	0.122	0.017	<0.001
Açlık kan şekeri	0.005	0.002	<0.05
Yıllık doktor kontrolü sayısı	0.234	0.086	<0.01
Komplikasyon varlığı	0.460	0.213	<0.05
Komorbiditye puanı	0.114	0.039	<0.01
Diyabet tedavisi	0.521	0.114	<0.001
İnsülin kullanımı	1.300	0.252	<0.001

Tablo 6.17b. Çok değişkenli analizde Nottingham Sağlık Profili – fiziksel mobilite boyutu yaşam kalitesi puanını etkileyen değişkenler (n=180)

Değişkenler	B	Standart Hata	p
Yıllık doktor kontrolü sayısı	0.204	0.083	<0.05
Diyabet yaşı	0.069	0.021	<0.001



Şekil 6.7. Nottingham Sağlık Profili – fiziksel mobilite boyutu puanı ile diyabet yaşı ilişkisi

Tek değişkenli regresyon analizinde NSP – enerji düzeyi boyutunu etkilediği belirlenen değişkenler Tablo 6.18a’da sunulmaktadır. NSP - enerji düzeyi boyutunu anlamlı şekilde etkilediği belirlenen değişkenlerin tümü aynı model içinde çok değişkenli regresyon analizi ile incelendiğinde, hastaların enerji düzeyi bakımından yaşam kalitelerinin diyabet yaşında artış (Şekil 6.8), insülin kullanımı ve diyabetik ayak sorunları varlığı durumlarında kötüleştiği ortaya konmuştur (Tablo 6.18b).

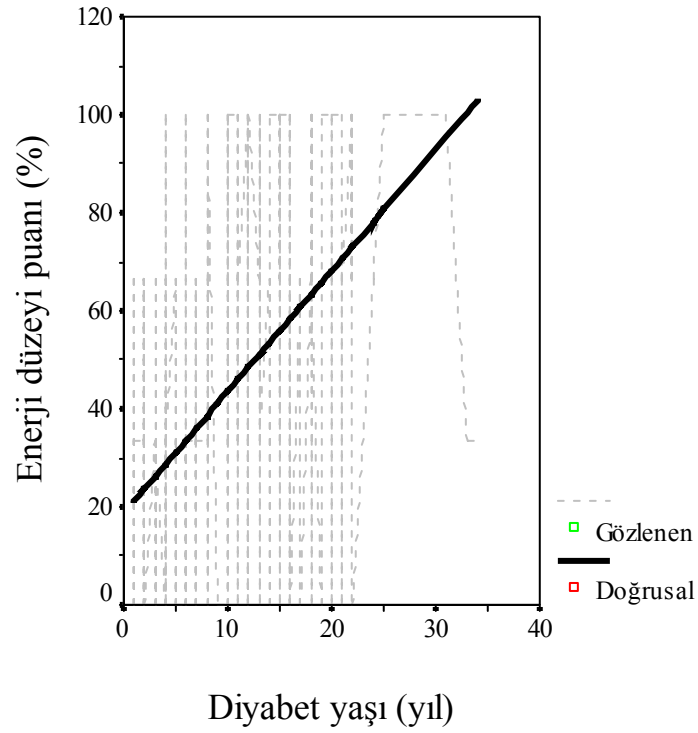
Enerji düzeyi boyutu yaşam kalitesi puanı, diyabetik ayak sorunları varlığında 77.78, yokluğunda ise 42.69 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde insülin kullanan hastaların puanları kullanmayanlarınkinden daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla 60.00 ve 28.89).

Tablo 6.18a. Tek değişkenli analizde Nottingham Sağlık Profili – enerji düzeyi boyutu yaşam kalitesi puanını etkileyen değişkenler (n=180)

Değişkenler	B	SH	p
Cinsiyet	[-] 0.389	0.178	<0.05
Yaş	0.028	0.009	<0.01
Diyabet yaşı	0.074	0.011	<0.001
HDL	0.018	0.008	<0.05
Açlık kan şekeri	0.004	0.002	<0.01
Yıllık doktor kontrolü sayısı	0.115	0.057	<0.05
HbA1c $\geq$ %9	0.446	0.219	<0.05
Komplikasyon varlığı	0.365	0.140	<0.01
Diyabetik ayak sorunu varlığı	1.053	0.401	<0.01
Koroner arter hastalığı varlığı	0.807	0.367	<0.05
Komorbidite puanı	0.060	0.026	<0.05
Diyabet tedavisi	0.417	0.073	<0.001
İnsülin kullanımı	0.933	0.164	<0.001
HbA1c	0.117	0.054	<0.05
<i>SH: Standart hata; [-] işareti bağımlı ve bağımsız değişken arasındaki regresyonun ters yönde olduğunu gösterir.</i>			

Tablo 6.18b. Çok değişkenli analizde Nottingham Sağlık Profili – enerji düzeyi boyutu yaşam kalitesi puanını etkileyen değişkenler (n=180)

Değişkenler	B	Standart Hata	p
Diyabet yaşı	0.056	0.014	<0.001
Diyabetik ayak sorunu varlığı	1.033	0.420	<0.05
İnsülin kullanımı	0.476	0.186	<0.05



Şekil 6.8. Nottingham Sağlık Profili – enerji düzeyi boyutu puanı ile diyabet yaşı ilişkisi

Tek değişkenli regresyon analizinde NSP - ağrı boyutunu etkilediği belirlenen değişkenler Tablo 6.19a’da sunulmaktadır. NSP – ağrı boyutunu anlamlı şekilde etkilediği belirlenen değişkenlerin tümü aynı model içinde çok değişkenli regresyon analizi ile incelendiğinde, hastaların ağrı bakımından yaşam kalitelerinin “*diyabet yaşında artış ve nöropati varlığı*” durumlarında kötüleştiği ortaya konmuştur; ayrıca kadın hastaların ağrı boyutunda erkek hastalardan daha kötü bir yaşam kalitesine sahip oldukları belirlenmiştir (sırasıyla 30 ve 15) (Tablo 6.19b). NSP – ağrı boyutu yaşam kalitesi puanı, nöropati gelişmiş hastalarda 40, nöropati gelişmemiş hastalarda ise 22.27 olarak belirlenmiştir.

Tablo 6.19a. Tek değişkenli analizde Nottingham Sağlık Profili – ağrı boyutu yaşam kalitesi puanını etkileyen değişkenler (n=180)

Değişkenler	B	SH	p
Cinsiyet	[-] 1.200	0.322	<0.001
Diyabet yaşı	0.090	0.022	<0.001
Alkol kullanımı	[-] 1.181	0.517	<0.05
Yıllık doktor kontrolü sayısı	0.280	0.105	<0.01
Yıllık kan basıncı ölçüm sayısı	0.271	0.108	<0.05
Nöropati varlığı	1.418	0.587	<0.05
İnsülin kullanımı	0.889	0.323	<0.01
<i>SH: Standart hata; [-] işareti bağımlı ve bağımsız değişken arasındaki regresyonun ters yönde olduğunu gösterir.</i>			

Tablo 6.19b. Çok değişkenli analizde Nottingham Sağlık Profili – ağrı boyutu yaşam kalitesi puanını etkileyen değişkenler (n=180)

Değişkenler	B	SH	p
Cinsiyet	[-] 0.967	0.342	<0.01
Diyabet yaşı	0.078	0.025	<0.01
Nöropati varlığı	1.082	0.560	<0.05
<i>SH: Standart hata; [-] işareti bağımlı ve bağımsız değişken arasındaki regresyonun ters yönde olduğunu gösterir.</i>			

Tablo 6.20. Tek değişkenli analizde Nottingham Sağlık Profili genel ölçek puanı ve boyut puanlarını etkileyen faktörler – p değerleri

Değişkenler	NSP	Emosyonel reaksiyonlar	Uyku	Sosyal izolasyon	Fiziksel mobilite	Enerji düzeyi	Ağrı
Cinsiyet	<0.05	AD	<0.05	AD	AD	<0.05	<0.001
Yaş	<0.01	AD	AD	AD	<0.001	<0.01	AD
Eğitim durumu	<0.05	AD	<0.05	AD	AD	AD	AD
Alkol kullanımı	AD	AD	AD	AD	AD	AD	<0.05
Beden kitle indeksi	AD	AD	AD	<0.01	AD	AD	AD
Obezite varlığı	AD	<0.05	AD	<0.01	AD	AD	AD
Kan basıncı<130/80 mmHg	AD	<0.05	AD	AD	AD	AD	AD
Son sistolik kan basıncı	AD	AD	<0.05	AD	AD	AD	AD
HDL	AD	AD	AD	AD	AD	<0.05	AD
Koroner arter hastalığı varlığı	<0.05	<0.01	AD	<0.01	AD	<0.05	AD
Komorbidite puanı	<0.01	<0.05	<0.05	AD	<0.01	<0.05	AD
Diyabet yaşı	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Açlık kan şekeri	<0.05	<0.05	<0.05	AD	<0.05	<0.01	AD
HbA1c	AD	<0.05	AD	AD	AD	<0.05	AD
HbA1c $\geq$ %9	<0.05	<0.05	AD	AD	AD	<0.05	AD
Diyabet tedavisi	<0.001	<0.001	<0.05	<0.01	<0.001	<0.001	AD
İnsülin kullanımı	<0.001	<0.001	<0.05	<0.001	<0.001	<0.001	<0.01
Komplikasyon varlığı	<0.01	<0.05	<0.05	AD	<0.05	<0.01	AD
Diyabetik ayak sorunları varlığı	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	AD	<0.01	AD
Nefropati varlığı	AD	AD	AD	<0.01	AD	AD	AD
Nöropati varlığı	AD	AD	AD	AD	AD	AD	<0.05
Yıllık doktor kontrolü sayısı	<0.05	AD	AD	AD	<0.01	<0.05	<0.01
Yıllık kan basıncı kontrol sayısı	AD	AD	AD	AD	AD	AD	<0.05

AD: anlamlı değil; **HDL:** yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü.

6.2. Topikal İnsülin Uygulamasının Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

6.2.1. Deney Hayvanlarının Özellikleri

Deney hayvanlarının 0.gündeki ve 15.gündeki ağırlıkları ve kan glukoz düzeyleri Tablo 6.21’de sunulmaktadır.

Diyabet oluşturulması: ‘Diyabetik’ gruba atanan ve STZ injeksiyonu yapılan tüm sıçanlarda polidipsi, poliüri ve kilo kaybı benzeri diyabet belirtileri gözlemlendi. STZ injeksiyonunun 48. saatinde yapılan kan glukoz düzeyi ölçümünde bu gruptaki tüm sıçanların kan glukoz düzeylerinin >250 mg/dL olduğu bulundu ve diyabet gelişimi teyit edildi. ‘Sağlıklı’ gruptaki sıçanların kan glukoz düzeylerinin ise <250 mg/dL olduğu bulundu. Medyan preoperatif glukoz düzeyleri diyabetik sıçanlar için 457.5 mg/dL ve diyabetik-olmayan sağlıklı sıçanlar için 175.5 mg/dL idi.

Tablo 6.21. Deney hayvanlarının ağırlıkları ve kan glukoz düzeyleri

	Deneklerin ağırlık ve kan glukoz düzeyleri [med. (SS)]			
	S-K	S-İNS	DM-K	DM-İNS
Ağırlık (g)	288.00	272.00	248.00	274.00
0. Gün	(19.55) ^a	(13.72) ^a	(17.00) ^b	(23.89) ^b
Ağırlık (g)	300.00	285.00	233.00	260.00
15. Gün	(24.78)	(19.93)	(19.55) ^c	(20.02) ^c
Glukoz (mg/dL)	168.00	187.00	462.00	434.00
0. Gün	(11.71)	(16.03)	(62.92)	(71.17)
Glukoz (mg/dL)	173.00	194.00	529.00	563.00
15. Gün	(22.17)	(18.89)	(16.08)	(54.29)
<i>Her bir satırda aynı harfi taşıyan değerler arasında istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmaktadır; ^{a,b}p<0.05; ^cp<0.01; med: medyan; SS: standart sapma.</i>				

Diyabetik hayvanlarda yara iyileşmesinin bozulmuş olup olmadığı, kontrol çözeltisi uygulanan sıçanlarda test edilmiştir. Yara iyileşme oranlarının, ölçüm zamanlarının tümünde diyabetik ve sağlıklı gruplar arasında değişim göstermediği bulunmuştur (Tablo 6.22).

6.2.2. Yara İyileşmesi Ölçümleri

S-İNS ve S-K grupları arasında ve ayrıca DM-İNS ve DM-K grupları arasında 3., 5., 7., 9., 11. ve 13. günlerde, yara iyileşme oranları bakımından herhangi bir fark bulunup bulunmadığı test edilmiştir. Ayrıca 7., 9. ve 11. günlerde gruplarda tam epitelizasyona ulaşma oranları belirlenmiştir.

6.2.2.1. Sağlıklı gruplarda yara iyileşmesi

S-İNS grubunun yara iyileşme oranı 3. ve 5. günlerde S-K grubununkinden yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Bu fark takip eden günlerde anlamlılığını yitirmiştir (Tablo 6.22). Sağlıklı gruplardaki verilere ‘tekrarlanan ölçümlerde - genel doğrusal model’ analizi uygulandığında, insülin tedavisinin yara iyileşmesinin zaman içindeki seyrine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir ($p>0.05$) (Şekil 6.9).

Tam epitelizasyon süresi. S-K grubu için medyan tam epitelizasyon süresinin 11.00 ± 1.50 gün olduğu gözlenirken, bu süre S-İNS grubu için 8.00 ± 0.95 gün olarak bulunmuştur ($p<0.01$). İnsülin uygulamasının epitelizasyonu hızlandırmış olduğu görülmektedir. Sağlıklı grupta 7., 9. ve 11. günlere ait tam epitelizasyon oranları Tablo 6.23’te sunulmaktadır.

6.2.2.2. Diyabetik gruplarda yara iyileşmesi

DM-İNS grubunun yara iyileşme oranı 7. günde DM-K grubununkinden yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Diğer günlerdeki değişiklikler istatistiksel anlamlılığa sahip değildir (Tablo 6.22). Diyabetik gruplardaki verilere ‘tekrarlanan ölçümlerde - genel doğrusal model’ analizi uygulandığında, insülin tedavisinin yara iyileşmesinin zaman

içindeki seyrine etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir ($p>0.05$) (Şekil 6.10).

Tam epitelizasyon süresi. DM-K grubu için medyan tam epitelizasyon süresinin 11.00 ± 2.04 gün olduğu gözlenirken, bu süre DM-İNS grubu için 8.00 ± 1.13 gün olarak bulunmuştur ($p<0.01$). Diyabetik gruplarda da insülin uygulamasının epitelizasyonu hızlandırmış olduğu görülmektedir. Diyabetik grupta 7., 9. ve 11. günlere ait tam epitelizasyon oranları Tablo 6.23'te sunulmaktadır.

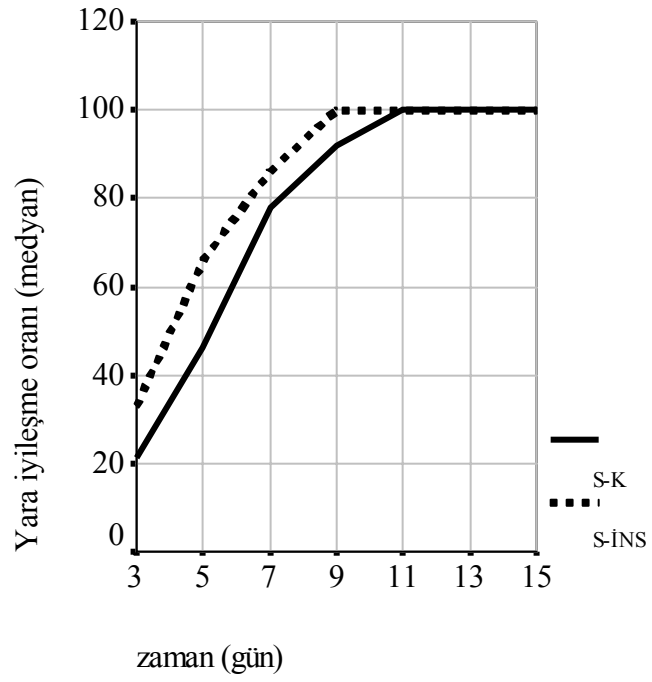
Tablo 6.22. Deney hayvanlarının farklı ölçüm zamanlarında yara iyileşme oranları

Grup	Yara iyileşme oranı [med. (SS)]					
	3. Gün	5. Gün	7. Gün	9. Gün	11. Gün	13. Gün
S-K	21.33 (10.64) ^a	46.11 (8.01) ^b	77.81 (10.49)	91.96 (4.58)	100 (3.29)	100 (0)
S-İNS	33.02 (9.18) ^a	66.03 (5.69) ^b	86.04 (15.10)	100 (4.10)	100 (0)	100 (0)
DM-K	18.69 (12.73)	46.59 (14.35)	76.63 (12.19) ^a	93.18 (5.50)	100 (1.40)	100 (0)
DM-İNS	33.95 (15.50)	55.31 (21.17)	87.90 (7.99) ^a	100 (1.51)	100 (0)	100 (0)

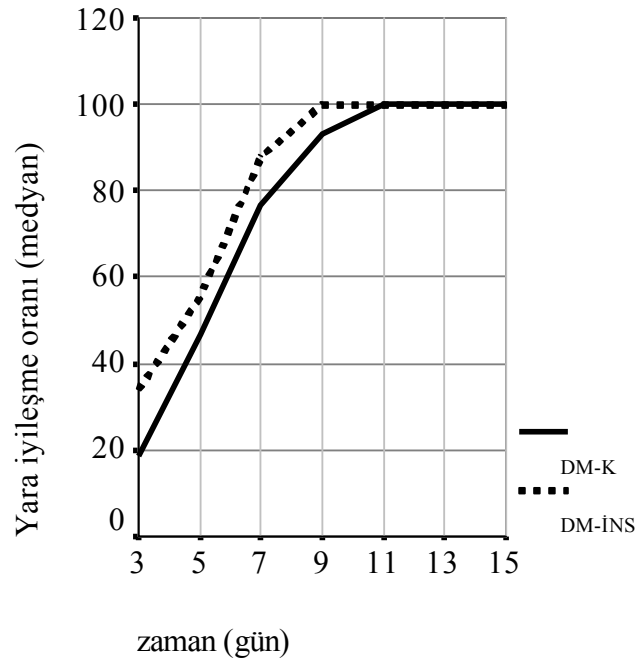
Her bir sütunda aynı harfi taşıyan değerler arasında istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmaktadır;
^a $p<0.05$; ^b $p<0.001$; med: medyan; SS: standart sapma.

Tablo 6.23. Grupların farklı ölçüm zamanlarında tam epitelizasyon oranları

Günler	Tam epitelizasyon oranı [n (%)]			
	S-K	S-İNS	DM-K	DM-İNS
7. gün	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (14.3)
9. gün	1 (14.3)	5 (71.4)	2 (28.6)	5 (71.4)
11. gün	4 (57.1)	7 (100)	4 (57.1)	7 (100)



Şekil 6.9. Sağlıklı deney hayvanlarında yara iyileşmesinin zaman içindeki seyri.



Şekil 6.10. Diyabetik deney hayvanlarında yara iyileşmesinin zaman içindeki seyri.

6.2.3. Histolojik Değerlendirme

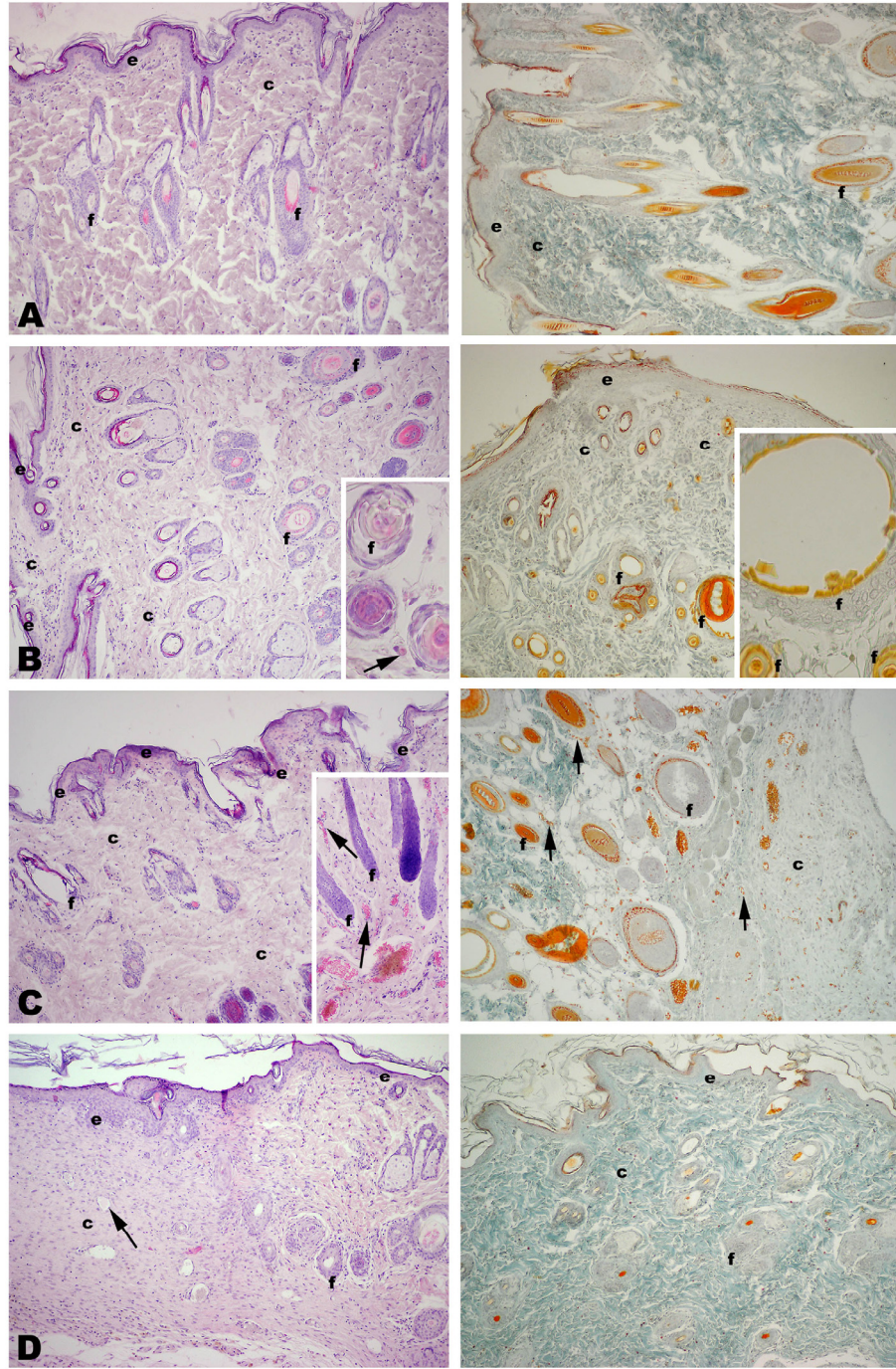
S-K grubuna (Resim 1A) ait doku örneklerinde epidermisin ve dermisin normal morfolojide olduğu, dermisteki kollajen liflerinin ve kıl foliküllerinin düzenli morfolojide olduğu gözlemlendi. S-İNS grubuna (Resim 1B) ait doku örneklerinde ise epidermis tabakasının normal olduğu, ancak dermisteki kollajen liflerinin lokal olarak arttığı ve dermiste düzenli morfolojide kıl foliküllerinin varlığı gözlemlendi. DM-K grubuna (Resim 1C) ait doku örneklerinde epidermiste yer yer incelmeler; dermis ve hipodermis tabakalarında kollajen liflerde artış; kıl foliküllerinde ve kıl köklerinde incelme ve dermis ve hipodermiste damarlanmada artış görüldü. DM-İNS grubuna ait (Resim 1D) doku örneklerinde dermiste lokal olarak kollajen lif miktarının ve damarlanmanın arttığı; bu bölgelerde kıl foliküllerinin bulunmadığı ve bu bölgenin üzerindeki epidermis tabakasında da kalınlaşmanın olduğu gözlemlendi.

6.2.4. Diğer Ölçümler

Deney sonunda [15.gün] alınan kan örneklerinin analizi sonrasında gözlenen kreatinin, ALT ve AST değerleri Tablo 6.24'teki gibidir.

Diyabetin deneklerin renal ve hepatik parametreleri üzerine etkisinin incelenmesi için S-K ve DM-K gruplarına ait kreatinin, ALT ve AST değerleri karşılaştırılmış, her üç parametrenin de diyabetik kontrollerde anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0.001$).

Hem sağlıklı grupta, hem de diyabetik grupta insülin uygulanan sıçanların kreatinin, ALT ve AST değerleri karşılık gelen kontrol gruplarında gözlenen değerlerden daha düşük bulunmuştur. Ancak, kreatinin, ALT ve AST değerlerinde insülin uygulaması ile ilişkili olarak gözlenen bu azalma sadece diyabetik grupta istatistiksel anlamlılık göstermiştir ($p<0.001$).



Resim 6.1: Yara örneklerine ait histolojik kesit fotoğrafları. **S-K grubu (A):** Epidermis (e) yapısının normal görüntüsü. Dermis tabakasında düzenli morfolojide kollajen lifleri (c) ve kıl folikülleri (f). **S-İNS grubu (B):** Epidermis tabakasının (e) normal görüntüsü. Dermisin retiküler tabakasında kollajen liflerinin (f) epidermise doğru düzensiz bir şekilde artışı, dermiste değişik çaplarda kıl foliküllerinin (f) varlığı. **DM-K grubu (C):** Epidermisin (e) yer yer incelmış yapısı, kollajen liflerinin (c) dermis ve hipodermiste artışı, kıl foliküllerinin yapısında ve kıl köklerinde incelme (f), dermiste kan damarlarının sayısında artış (ok). **DM-İNS grubu (D):** Dermiste kollajen liflerde (c) ve damarlanmada artış (ok), kıl foliküllerinin yokluğu (f), ve bu bölgenin üzerindeki epidermis tabakasında (e) kalınlaşma. Sol taraftaki resimler: Hematoksilin eosin boyası, sağ taraftaki resimler Masson'un üçlü bağ doku boyası. Orijinal büyütmeler: x100, B'deki küçük resimler: X400

Tablo 6.24. Deney hayvanlarının renal ve hepatik fonksiyon belirteçleri

	Renal ve hepatik fonksiyon parametereleri [med. (SS)]			
	S-K	S-İNS	DM-K	DM-İNS
Kreatinin	0.34 (0.022) ^a	0.32 (0.06)	0.42 (0.05) ^a	0.41 (0.02)
ALT	48.0 (4.60) ^a	43.0 (4.30)	132.0 (11.72) ^{a, b}	94.6 (9.03) ^b
AST	101.0 (26.25) ^a	98.0 (24.03)	199.0 (6.4) ^{a, c}	115.0 (11.28) ^c
<i>Her bir satırda aynı harfi taşıyan değerler arasında istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmaktadır; ^a$p<0.001$; ^b$p<0.01$; ^c$p<0.001$; med: medyan; SS: standart sapma.</i>				

7. TARTIŞMA

7.1. Diyabetik Hastalarda Tedavi Profilinin Belirlenmesi

Diyabet Bakım Kalitesi ve Diyabette Yaşam Kalitesi

Tedavide “sağlık sonuç araştırmaları” çalışmaları 1980’lerin başından beri gittikçe artan bir ilgiyle yürütülmektedir. Sağlık sonuçları, verilen sağlık bakımının sonucunda sağlık durumundaki değişimlerdir; bu değişimler ekonomik, klinik ve insani olmak üzere üç farklı boyutta incelenebilir. Gittikçe artan prevalansı ve komorbiditelerinin yanı sıra, kronik komplikasyonları ve gerektirdiği sıkı yaşam-tarzı düzenlemesi ile tip 2 diyabet hastaların yaşam kalitelerini oldukça etkileyen bir hastalıktır. Bu nedenle tedavinin hedefi insani sağlık sonuçlarından olan yaşam kalitesinin iyileştirilmesini de kapsamalıdır. Teorik bağlamda, yaşam kalitesi hastanın demografik özellikleriyle ilişkili olabileceği gibi, genel klinik ve diyabetle-ilişkili klinik özellikleriyle de ilişkili olabilir; ayrıca, hastanın tedavisiyle ve diyabet bakım kalitesiyle de ilişkili olabilir.

Literatürde diyabet bakım kalitesinin değerlendirilerek, kalite iyileştirme fırsatlarının araştırılmış olduğu ve hatta kalite ölçütleriyle diyabetik hastaların yaşam kalitelerinin ilişkilendirilmiş olduğu çalışmalar mevcuttur. Ancak ne yazık ki ülkemizdeki diyabette yaşam kalitesi üzerine çok az sayıda çalışma yapılmıştır; diğer taraftan uluslararası veritabanlarında diyabet bakım kalitesinin değerlendirilmesine yönelik ülkemizde yürütülmüş herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada diyabetik hastaların tedavi profilleri kapsamında aldıkları tedavi türünün yanı sıra bakım kalitesinin de değerlendirilmesi, böylece iyileştirilmesi gereken ölçütlerin belirlenmesi; ayrıca, tedavinin klinik ve sağlıkla-ilişkili yaşam kalitesi olarak insani sonuçlarının değerlendirilmesi ve yaşam kalitesine etkiyen parametrelerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmadaki hastalarımızın %58’i kadındı; ortalama yaş 59.5 ve ortalama eğitim durumu 2.66 yıldır. Sigara kullanma oranı %26.5, alkol kullanma oranı ise %8.7 idi.

Hastalarda diyabete eşlik eden morbiditelerden en sık hiperlipidemi (%78.3) gözlenmiştir; bunu hipertansiyon (%71.9), obezite (%46.5) ve koroner arter hastalığı (%4.3) izlemiştir. Diyabet yaşı ortalaması 10.7 yıl olan hastaların %27'sinde en az bir adet komplikasyon gelişmiş olduğu görülmüştür. Bu komplikasyonlar görülme sıklığı sırasıyla retinopati (%18.6), nöropati (%6.7), diyabetik ayak sorunları (%5.1) ve nefropati (%4.0) idi.

Hastaların %51'i en az bir adet antihipertansif ilaç kullanmaktaydı. Antihipertansif kullanan hastaların %77.5'inde tek başına veya bir diüretikle kombine halde bir anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokörü kullanılmaktaydı. Kullanılan antihipertansiflerin %25'ini kalsiyum kanal blokörleri, %22.5'ini ise beta blokörler oluşturmaktaydı. Hastaların yaklaşık %45'i ise en az bir adet antihiperlipidemik kullanmaktaydı; bu ilaçların yaklaşık %78'i statin, %20'si ise fibrattı.

Komorbidityler diyabetik hastalarda sık görülür. Çoğu durumda bu komorbidityleri diyabetik komplikasyonlar oluşturur. Her iki durumda da komorbiditylerin tedavi edilerek, klinik sonuçların iyileştirilmesi için özel bakım rejimleri uygulanmalıdır. Komorbidityte genellikle her bir hastalığın aditif etkisinden çok daha sarsıcı olabilen bir sinerjistik etki oluşturabilir. Diyabetik hastalarda en sık gözlenen komorbidityler obezite, dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve retinal, renal ve sinir sistemiyle ilişkili komplikasyonlardır (109).

Gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler hastalıklar diyabetik hastalarda önde gelen ölüm nedenidir. Koroner kalp hastalığını analiz eden 12 yıllık bir çalışma olan Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)'da diyabetik hastaların mortalite oranlarının diyabetik-olmayan hastalarinkinden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (110). Bu risk faktörlerinin farmakoterapi ile kontrol edilmesi kardiyovasküler hastalık riskini azaltabilir. İlk tedavi hedefi kan basıncı ve kan glukoz düzeylerinin sıkı kontrolü olmalıdır. ADA, kardiyovasküler hastalıklı veya kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine sahip diyabetik erişkinlere 75-325 mg/gün dozunda aspirin tedavisi önermektedir (54). ABD'de hemen her diyabetik erişkin en az bir kardiyovasküler risk faktörüne sahip olmasına rağmen sadece %20'sinin düzenli olarak aspirin kullanmakta olduğu bilinmektedir (111). Bizim çalışmamızda bu oran %33.3 olarak bulunmuştur.

ADA, her rutin diyabet kontrolü sırasında kan basıncı ölçümünü önermektedir. Hedef, sistolik kan basıncının <130 ve diyastolik kan basıncının <80 mmHg olmasıdır. Kan basıncı $>140/90$ mmHg olan hastalarda ilaç tedavisi diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı ortaya konmuş olan bir ilaç grubuyla yapılmalıdır (3). ADEİ'ler, ARB'ler, kalsiyum kanal blokörleri, beta-blokörler ve tiazid diüretiklerin diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık ve inme insidansını azaltmada yararlı oldukları gösterilmiştir (112). Diyabetik hipertansif hastaların ADEİ içeren bir rejimle tedavi edilmeleri gerekir. Eğer ADEİ'ler tolere edilemezse, ARB'ler kullanılmalıdır (109).

Hastalarımızda antihipertansif kullanma oranı %51'dir. Farmakolojik tedavi almayan veya tedaviye rağmen hipertansiyonu kontrol altına alınamayan hasta oranı ise %71'dir. Bu durumda hastaların tedaviye uyunc göstermedikleri düşünülebileceği gibi, tedavinin yetersiz kaldığı ve endikasyon bulunduğu halde bazı hastalara ilaç tedavisinin başlanmamış olduğu da görülebilir.

Bu çalışmada hipertansiyon tedavisi alan hastaların %77.5'inde bir ADEİ veya ARB tercih edilmiş olması teorikte oldukça iyi bir oran olup; hastaların ortalama diyabet yaşının 10.7 yıl olduğu göz önüne alındığında bu oranın daha da yükseltilmesi gerektiği görülmektedir.

Bu çalışmada diyabet bakım kalitesi süreç ölçütleri incelendiğinde, son 12 ay içinde kan basıncının hastaların %88.9'unda, lipid profilinin (kolesterol ve trigliserid) %96.8'inde ve HbA1c'nin ise %96'sında en az bir kez ölçülmüş olduğu belirlenmiştir. Sonuç ölçütleri incelendiğinde ise, glisemik kontrolün hastaların %51'inde iyi (HbA1c <7) olduğu, %17.7'sinde ise kötü (HbA1c ≥ 9) olduğu gözlenmiştir. Kan glukozunun optimum kontrolü hastaların ancak yarısında sağlanabilmiştir. Glisemik kontrol hastaların yarısında sağlanmıştır. Ortalama açlık kan glukoz düzeyi 158.4 mg/dL, ortalama HbA1c değeri ise %7.4 olarak bulunmuştur. LDL düzeyi hastaların %70.2'sinde <130 mg/dL iken, sadece %36.3'ünde <100 mg/dL'lik hedef değere ulaşılabilmiştir. Ortalama LDL değeri 114 mg/dL, total kolesterol değeri 190 mg/dL, trigliserid değeri 147 mg/dL'dir. Kan basıncı ise hastaların %46.7'sinde $\leq 140/90$ mmHg iken, sadece %16.4'ünde $\leq 130/80$ mmHg'lık hedef değere ulaşılabilmiştir. Hastaların %53.3'ünün halen hipertansif oldukları gözlenmektedir. Ortalama kan

basıncı 139/81 mmHg olmasına rağmen, genel olarak hastalarda kan basıncı kontrolünün yeterince sağlanamamış olduğu görülmektedir.

Diğer süreç ölçütlerinden serum kreatinin düzeyi hastaların %87'sinde, mikroalbuminüri ise %55.8'inde son 12 ay içinde en az bir kez ölçülmüş; dilate göz muayenesi hastaların %45.1'inde, periferik nabızların ölçümünü ve his kaybı kontrolünü de içeren ayak muayenesi hastaların %73,9'unda yapılmıştır. Yıllık doktor kontrolü sayısına bakıldığında hastaların %8.3'ünün sadece bir kez doktora gittiği, %26.9'unun 3 kez, ve %52.2'sinin ise ≥ 4 kez doktor kontrolüne gittiği görülmektedir. Sigara kullanma durumları ise hastaların tümünde sorgulanmıştır.

Literatürde sağlık bakım kalitesinin incelenmiş olduğu diğer çalışmalarda ülkeler arasında ve uygulama alanları arasında değişkenlik gösteren farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Bu çalışmaların geniş kapsamlı bir örneği, Mc Lean ve ark.'nın (113) diyabette birincil sağlık bakım hizmetlerinin kalitesini değerlendirmek amacıyla, İngiltere NHS'i [National Health System (Ulusal Sağlık Sistemi)] kapsamında İngiltere, İskoçya, Galler ve Kuzey İrlanda'daki 10064 pratisyen hekim ofisinde yürütmüş oldukları çalışmadır. Bu çalışmada İngiltere'deki diyabetik hastaların %96'sında sigara kullanma durumları sorgulanmış olup; %97.1'inde kan basıncı, %92.9'unda kolesterol, %94.6'sında HbA1c, %93.2'sinde ise serum kreatinin düzeyleri kaydedilmiştir. Sözü edilen ölçütler için İskoçya, Galler ve Kuzey İrlanda'daki durum benzer olup, -%0.7 ila %1.8 birimlik oynamalar söz konusudur. Karmaşık süreç ölçütlerine bakıldığında, retinal tarama İngiltere'deki hastaların %83.8'inde yapılmışken bu sayı İskoçya'da %86.5'e yükselmiş, Galler'de ise %80.9'a inmiştir. Periferik nabız kaydı İngiltere'de %79.4 iken, İskoçya'da 84.4'e yükselmiş, Galler'de ise %74'e inmiştir. Nöropati testi İngiltere'de %78.1, İskoçya'da %82.7 ve Galler'de ise %70.4 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada hastaların %70.4'ünde kan basıncı $\leq 145/85$ mmHg düzeyinde bulunmuştur. Bu oran Galler'de %68.4, Kuzey İrlanda'da ise %76.9 olarak bulunmuştur. İngiltere'de total kolesterol <193 mg/dL olan hasta oranı %72 olarak bulunmuştur. HbA1c değeri hastaların %59'unda $\leq$ %7.4 iken, %10.5'inde ise $>$ %10 olarak bulunmuştur (113).

Diğer kapsamlı bir örnek ise Aron ve ark. (114) tarafından ABD'de 141 Askeri Hastane'de (Veterans Health Administration Medical Centers) toplam 37142 diyabetik hasta üzerinde yapılmış olan çalışmadır. Çalışma popülasyonu %86'sı erkek olan,

ortalama 65.9 yaşındaki hastalardan oluşmaktaydı. HbA1c ölçümü hastaların %93'ünde, LDL ölçümü %89'unda ve kan basıncı ölçümü ise tümünde (%100) yapılmıştır. Aynı alışmada HbA1c değeri %7.6 olarak bulunmuş ve hastaların %62'sinde HbA1c'nin <%8 olduğu gözlenmiştir. Ortalama 137.2 mmHg olduğu belirlenen sistolik kan basıncı, hastaların %56'sında <140 mmHg hedef değerine ulaşmıştır. Ortalama 104.8 mg/dL olduğu belirlenen LDL değeri ise hastaların %78'sinde ise <130 mg/dL hedef değerine ulaşmıştır (114).

Avrupa'ya ait diğer çalışmalarda değişken sonuçlara ulaşılmıştır. CODE 2 çalışmasının 6 ayı boyunca hastaların sadece %64'ünde HbA1c ölçümü yapılmışken, LDL düzeyi ise hastaların sadece %27'sinde ölçülmüştür (115). İtalya'da yürütölmüş bir çalışmada ise HbA1c ölçümlerinin hastaların %50'sinde belgelendirilmemiş olduğu görölmektedir (117). Avrupa'ya ait çalışmaların sonuç ölçütleri de değişken veriler ortaya koymaktadır. CODE 2 alışmasında HbA1c değerinin hastaların %45'inde $\leq$ %7.5 olduğu belirlenmiştir (115). Diğer taraftan İsveç'te yapılmış kapsamlı bir ulusal analizde tip 2 diyabet hastalarının %48'inin $\leq$ %6.5 HbA1c değerine sahip olduğu ortaya konmuştur (116). CODE 2 çalışmasında <140/85 mmHg'lık kan basıncı hedefine hastaların %53'ü ulaşırken (115), bu sayı İsveç ulusal araştırmasında %36 olarak bulunmuştur (118). Optimum kan basıncı kontrolüne ulaşılması ise daha da zor görölmektedir; iki Avrupa çalışmasında hastaların %10'undan azında <130/85 mmHg kan basıncına ulaşılmıştır (118, 119).

Literatürde diyabet bakım kalitesinin, bakım sağlayan hekimin uzmanlık durumuyla ilişkisini değerlendiren çalışmalar da bulunmaktadır. Shah ve ark. (120) derlemelerinde uzman hekimler ve pratisyen hekimler arasında süreç ölçütleri bakımından uygulamada fark olup olmadığını değerlendirmişler ve şu sonuçlara ulaşmışlardır: lipid ölçümü uzman hekimler tarafından hastaların %45-75'inde, pratisyen hekimler tarafından ise hastaların %51-70'inde yapılmıştır; HbA1c ölçümü uzman hekimler tarafından hastaların %73-90'ında, pratisyen hekimler tarafından ise hastaların %43-79'unda yapılmıştır; diğer ölçütlerden göz muayenesi uzmanlarca hastaların %41-55'inde ve pratisyenlerce hastaların %33-38'inde; ayak muayenesi uzmanlarca %52 ve pratisyenlerce %40 oranında; idrarda protein veya mikroalbumin ölçümü ise uzmanlarca %53-58 ve pratisyenlerce %31-42 oranında gerçekleştirilmiştir (120).

Literatürde farklı sosyo-ekonomik düzeydeki hastaların aldıkları diyabet bakımının kalitesini inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Nagpal ve ark.'nın (121) orta-yüksek gelirli hastalarda diyabet bakım kalitesini inceledikleri çalışmalarında hastaların %49.3'ü erkek olup, ortalama yaş 53.6'dır. Bu çalışmada bir yıl içinde hastaların sadece %13'ünde HbA1c ölçümü yapılmış olduğu görülmektedir; kolesterol ölçümü hastaların %32.1'inde, göz muayenesi %16.2'sinde ve ayak muayenesi ise %3.1'inde yapılmıştır. Aynı çalışmada HbA1c hastaların %37.8'inde <7 iken, %26.3'ünde ≥ 9 olarak bulunmuştur. LDL değeri hastaların %30.9'unda <100 mg/dL iken, %67.8'inde <130 mg/dL olarak; sistolik kan basıncı hastaların %44.5'inde <140 mmHg (%25.6'sında <130 mmHg) ve diyastolik kan basıncı ise hastaların %17.2'sinde <80 mmHg (%49.9'unda <90 mmHg) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada Hindistan'da yaşayan orta-yüksek gelirli hastalarda diyabet bakım kalitesinin oldukça düşük olduğu görülmektedir (121).

Gray ve ark. (122) 2003 yılında güney-batı Londra'da bulunan Wandsworth bölgesinde 6035 erişkin diyabetik hastada popülasyon tabanlı kesitsel bir çalışma yürütmüşlerdir. Bölgenin mahrumiyet düzeyi İngiltere'de diğer bölgelere oranla oldukça yüksek, sosyo-ekonomik durumu ise oldukça düşüktür. 34 merkezde yürütülmüş olan bu çalışmada hastaların %48.3'ü kadındır. Hastaların yaklaşık %70'i ≥ 55 yaşında olup, %83.6'sında kan basıncı, %73'ünde ise HbA1c ölçülmüş olup, sigara kullanımı %64.3'ünde sorgulanmıştır. Retinal tarama hastaların %36.8'inde, kolesterol ölçümü %69.4'ünde, mikroalbuminüri %1'inde, kreatinin ise %72.5'inde ölçülmüştür (122). Süreç ölçütleri açısından bakım kalitesi McLean ve ark.'nın (113) çalışmasında gözlenenenden daha düşük olmasına rağmen düşük sosyo-ekonomik düzeydeki hastalar için beklenen değerlerden yüksektir. Sözü edilen çalışmada, HbA1c değeri hastaların %46.2'sinde <7.5 iken, %10.8'inde >10 olarak bulunmuştur. Hastaların %58.3'ünde kan basıncı değeri $<145/85$ mmHg hedefine ulaşırken, %56.3'ünde total kolesterol <200 mg/dL olarak bulunmuştur (122).

Bruno ve ark.'nın (123) İtalya'da tip 2 diyabet hastalarının bakım kalitelerini değerlendirdikleri bir çalışmada ise 3488 kişi değerlendirmeye alınmıştır. Bu çalışmada hastaların %54.6'sının HbA1c değeri <7 olarak bulunurken, bu değer hastaların %30.3'ünde ≥ 9 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada LDL düzeyi hastaların %54.7'sinde <130 mg/dL iken, %20.9'unda <100 mg/dL olarak bulunmuştur. Sistolik

kan basıncı hastaların %15.2'sinde <140 mmHg, %12.3'ünde <130 mmHg ve diyastolik kan basıncı ise hastaların %20'sinde <80 mmHg, %72.8'inde ise <90 mmHg olarak bulunmuştur (123).

Suudi Arabistan'da 20 poliklinikten toplam 1107 hastanın incelendiği bir çalışmada %54.7'si kadın hastalardan oluşan ve ortalama diyabet süresi 9.6 yıl olan, bizim çalışma popülasyonumuza benzer profildeki hastalarda medyan HbA1c değeri %8.2 olarak bulunmuştur; HbA1c değeri hastaların sadece %2.4'ünde <%7 olarak, %28.5'inde ise >%9.5 olarak belirlenmiştir. LDL <100 mg/dL hedef değerine hastaların %49.5'inde ulaşılırken, kan basıncı hastaların %15.5'inde <130/80 mmHg ve %67.1'inde ise <140/90 mmHg olarak bulunmuştur (124).

Literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında, bizim çalışmamızda ulaşılan süreç ölçütlerine dayalı bakım kalitesi, sigara kullanımının sorgulanması, kan basıncı, lipid profili, HbA1c ve serum kreatinin ölçümü bakımından oldukça yüksek bulunurken; nefropatinin erken tanısına yardımcı olan mikroalbuminüri ölçümü ve retinopatinin erken tanısına yardımcı olan dilate göz muayenesi bakımından yetersiz bulunmuştur; periferik nabızların ölçümünü ve his kaybı kontrolünü de içeren ayak muayenesi ise işlemin kolaylığı nedeniyle hastaların tümüne uygulanabilmesi mümkün olduğundan nispeten yetersiz kalmıştır.

Bizim çalışmamızda ulaşılan sonuç ölçütlerine dayalı bakım kalitesi ise literatürdeki çalışmalarla karşılaştırıldığında, sadece LDL kolesterol değerleri ile temsil edilen hiperlipidemi durumu için yüksek bulunurken; diyabetin birincil tedavi hedefi olan glisemik kontrolün sağlanması bakımından ve vasküler komplikasyonlar için bir risk faktörü olan hipertansiyonun kontrolü bakımından oldukça yetersiz kalmıştır.

Çalışmalarda kan basıncı ve lipid kontrolünün diyabetle-ilişkili komplikasyonların önlenmesindeki yararları ortaya konmuştur (125,126). Tip 2 diyabette HbA1c'nin %7.9'dan %7'ye düşürülmesi ile 10 yıl içinde diyabetiklerdeki 100 komplikasyonun 5'i, kan basıncının ise ortalama 155/85 mmHg'dan 140/80 mmHg'ya düşürülmesi ile ise 100 komplikasyonun 16'sı önlenmiştir (127).

Tüm tedavi rehberlerinde diyabetin tedavi hedefinin, akut ve kronik komplikasyonların önlenmesi ve bu sırada hastaya iyi bir yaşam kalitesi sağlanması

olduğu söylenmektedir. Diyabetik hastaların genel sağlık durumlarını tanımlamak için kullanılabilecek en iyi gereçler jenerik (genel-amaçlı) yaşam kalitesi ölçekleridir (128).

Bu çalışmadaki hastaların yaşam kaliteleri genel-amaçlı bir ölçek olan Nottingham Sağlık Profili kullanılarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmenin sonuçlarına göre yaşam kalitesine etki eden demografik özelliklerin “*cinsiyet, yaş ve eğitim durumu*”; genel klinik özelliklerin “*koroner arter hastalığı varlığı ve diyabet dışı hastalıkları temsil eden komorbidite puanı*”; diyabetle ilişkili klinik özelliklerin “*diyabet yaşı, açlık kan şekeri, diyabet tedavisi, insülin kullanımı, komplikasyon varlığı ve diyabetik ayak sorunları varlığı*”; diyabet bakım kalitesiyle ilişkili özelliklerin ise “*kötü glisemik kontrol ve yıllık doktor kontrol sayısı*” olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızda değişkenlerin birbirleriyle etkileşimleri için düzeltme yapılmış olan çok değişkenli analizde sadece “*diyabet yaşı ve doktor kontrolü sayısı*”nın tüm boyutlarıyla yaşam kalitesiyle ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Hastaların diyabet yaşı ilerledikçe yaşam kalitelerinin genel olarak ve ayrıca fiziksel mobilite boyutu bakımından kötüleştiği; yaşam kaliteleri kötüleşen hastaların doktor kontrolüne daha sık gitme eğiliminde oldukları gözlenmiştir. Yaşam kalitesinin emosyonel reaksiyonlar boyutunu etkileyen değişkenler insülin kullanımı, diyabetik ayak sorunları varlığı ve komorbidite puanıdır. Uyku boyutu, diyabet yaşı arttıkça ve diyabetik ayak sorunları varlığı durumunda kötüleşmekte olup, enerji düzeyi boyutu da benzer şekilde artan diyabet yaşı, diyabetik ayak sorunları varlığı ve insülin kullanımıyla kötüleşmektedir. Ağrı boyutu kadın hastalarda, artan diyabet yaşıyla ve nöropati varlığında kötüleşirken; sosyal izolasyon boyutunun ise artan diyabet yaşıyla kötüleşmekte olduğu gözlenmiştir. Obezitenin sosyal izolasyon boyutu bakımından daha iyi bir yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir.

Diyabet hastalarının yaşam kalitelerinin belirlenmesine yönelik olarak ülkemizde yapılmış olan az sayıdaki çalışmalardan birisi Akıncı ve ark.’na (129) aittir. Toplam 376 hasta üzerinde yürütülmüş ve hastalığa-özü bir ölçek olan DQOL kullanılmış olan çalışmada, yaşam kalitesinin artan yaşla, komplikasyon varlığıyla ve artan (>5 yıl) diyabet yaşıyla kötüleştiği gözlenirken, erkek hastaların, insülin kullananların ve HbA1c değeri <7 olanların daha iyi bir yaşam kalitesine sahip oldukları ortaya konmuştur (129). Ülkemizde yapılmış diğerk bir çalışma ise Eren ve ark.’nın (130) WHOQOL-

BREF(TR) ölçeği kullanarak, 104 tip 2 diyabet hastası üzerinde yürütmüş oldukları çalışmadır. Bu çalışmada yaşam kalitesinin kadın cinsiyet, komplikasyon varlığı, artan HbA1c düzeyi, hastalık süresi ve artan yaşla kötüleştiği saptanmıştır (130). “İyilik-Hali Skalası” kullanılarak yürütülmüş çalışmaların birisinde kadın cinsiyet, artan diyabet yaşı ve artan komplikasyon sayısı (131); diğerinde ise yine kadın cinsiyet, insülin kullanmıyor olmak ve kötü glisemik kontrol ($HbA1c > \%8$) (132) düşük iyilik-hali puanı ile ilişkili bulunmuştur.

Farklı çalışmalarda aşağıdaki faktörler daha kötü bir yaşam kalitesi için öngördürücü olarak bulunmuştur: ileri yaş, koroner kalp hastalığı ve/veya inme (133); koroner kalp hastalığı ve diğer makrovasküler hastalıklar, görme keskinliğinde azalma, insülin tedavisi ve obezite (134); diğer hastalıkların sayıları ve tedavi türü (tek başına veya insülin ile kombine oral antidiyabetik tedavisi), diyabet süresi ve ileri yaş (135); makrovasküler hastalıklar ve non-vasküler hastalıklar, ileri yaş, düşük eğitim düzeyi, oral antidiyabetik tedavisi ve hipertansiyon yokluğu (136); makrovasküler hastalıklar ve non-vasküler hastalıklar, ileri yaş, kadın cinsiyet ve mikrovasküler komplikasyonlar (137); makrovasküler hastalıklar ve non-vasküler hastalıklar ve yüksek HbA1c (138). Diyabetik hastalarda kötü yaşam kalitesi diyabetle-ilişkili komplikasyon varlığına, depresyon ve komorbidite varlığına bağlanmıştır (139, 140). Düzenli ve sürekli diyabet bakımı ise daha iyi bir yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuştur (141).

Tapp ve ark.’nın (142) yapmış oldukları Avustralya kaynaklı çalışmada normal glukoz toleransına sahip bireylerle yeni tanı konmuş diyabet hastaları ve daha önceden tanı konmuş diyabet hastaları yaşam kalitesi boyut puanları bakımından karşılaştırılmıştır. Daha önceden diyabet tanısı konmuş hastaların yaşam kalitelerinin, normal glukoz toleransına sahip bireylerle karşılaştırıldığında SF-36 ölçeğinin (akıl sağlığı dışındaki) tüm boyutlarında daha kötü olduğu belirlenmiştir. Bu ilişki yaş, cinsiyet, BKİ, hipertansiyon ve hiperlipidemi için düzeltme yapıldığında da anlamlılığını yitirmemiştir. En az bir adet diyabetik komplikasyona sahip olan hastalarda, SF-36’nın fiziksel işlev görme boyutunun en düşük çeyreğinde olma riski hiç komplikasyon bulunmayan hastalarinkinden daha yüksek bulunmuştur. En az iki adet diyabetik komplikasyona sahip hastalarda ise yaşam kalitesi SF-36’nın fiziksel işlev görme, sosyal işlev görme ve canlılık boyutlarında daha düşük bulunmuştur (142).

Hiltunen ve ark. (143) tarafından yürütölmüş olan çalışmada ise glukoz toleransı kötüleştikçe, yaşam kalitesinin de kötüleştii ortaya konmuştur.

Redekop ve ark.'nın (144) Hollandalı 1348 tip 2 diyabet hastasında yapmış oldukları çalışmada yaşam kalitesi ölçekleri olarak EQ5D ile Euroqol VAS kullanılmıştır. EQ5D'ye göre yapılan yaşam kalitesi incelemesinde kadın hastalar, yaşlı hastalar, daha uzun süredir diyabet olan hastalar diğerlerinden daha düşük yaşam kalitesine sahip bulunmuşlardır. İnsülin tedavisi ve komplikasyon varlığı daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuştur. Komplikasyon gelişmemiş hastaların en yüksek, hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyon gelişmiş hastaların ise en düşük yaşam kalitesine sahip oldukları belirlenmiştir. Yüksek açlık kan glukoz değerleri ve HbA1c değerleri daha düşük yaşam kalitesi ile sonuçlanmıştır. Euroqol VAS'a göre yapılan yaşam kalitesi incelemesinde ise yaşam kalitesi artan yaşla bir miktar azalırken, kadınlara erkeklerinkinden daha düşük bir yaşam kalitesi bildirilmiştir. İnsülin ile tedavi edilen hastalar oral antidiyabetiklerle tedavi edilen hastalardan daha düşük; diyetle tedavi edilen hastalar ise diğerlerinden daha yüksek yaşam kalitesi göstermişlerdir. Obezite ve komplikasyonlar daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuştur (144).

Çalışmamızda ulaşılan sonuçlar literatürdeki diğer sonuçlarla uyumlu şekilde yaşam kalitesinin, “artan yaş, kadın cinsiyet, koroner arter hastalığı varlığı, yüksek açlık kan şekeri, komplikasyon varlığı, insülin kullanımı ve kötü glisemik kontrol” ile kötüleştiğini ortaya koymaktadır. Türkiye haricindeki diğer çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda kötü yaşam kalitesinin en güçlü öngördürücüsü hem genel ölçekte hem de ölçeğin hemen tüm boyutlarında, tüm düzeltmelerden sonra da anlamlılığını koruyan “diyabet yaşı” olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızla uyumlu şekilde artan diyabet yaşı, Türkiye’de yapılmış çalışmaların %75’inde şekilde kötü yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuştur;

Diyabet yaşının yaşam kalitesinin en güçlü öngördürücüsü olarak bulunması oldukça önemli bir bulgudur. Diyabet yaşı değiştirilemeyen bir parametredir ve yaşam kalitesini, zaman içinde gelişen diyabetik komplikasyonların varlığından bağımsız şekilde etkilemesi, hastalarda henüz tanısı konmamış kardiyovasküler, retinal, renal veya sinir sistemiyle ilişkili komplikasyonların varlığını düşündürmektedir. Hasta popölasyonumuzda retinal kontrollerin ve mikroalbuminüri ölçümünün oldukça yetersiz

olduğu görülmüştü. Ayrıca, gerektiğinde yıllık elektrokardiyogram izlemine de kapsayan kardiyovasküler sistem yoklaması ve benzer şekilde nöropati yoklamasının yeterince yapılmamakta olduğu gözlemsel olarak belirlenmiştir.

Hastaların diyabet bakım kalitelerinin iyileştirilmesi ve diyabet tanısı konuduğundan itibaren, hastalara diyabeti kabul etmelerini ve bir yaşam tarzı olarak benimsemelerini kolaylaştıracak başa çıkma tekniklerinin öğretilmesi ve bu eğitimin sağlık bakımının farklı basamaklarında farklı sağlık personeli tarafından tekrarlanması oldukça önemlidir.

Gerek glisemik kontrolün sağlanmasında, gerekse hiperlipidemi ve hipertansyon gibi komorbid durumların kontrolünde yaşam-tarzı değişikliklerinin yanı sıra akılcı bir farmakoterapi esastır. Bunun sağlanmasında, ilaç tedavisinin her anında farmasötik bakım gereksinimlerini belirleyecek olan eczacılar kilit sağlık çalışanlarıdır. Eczacı hem hastanın ilaçla-İlgili gereksinimlerinin belirlenmesinde hem de uyuncu artıracak hasta eğitiminin sağlanmasında önemli göreve sahiptir. Klinik eczacının diyabet sağlık bakımına etkin şekilde katılması, birinci basamak sağlık hizmeti veren sağlık kurumlarında klinik eczacıların istihdam edilmesi ile sağlanabileceğı gibi serbest eczacıların diyabet bakımında klinik yetkinlik kazandıracak meslek içi eğitimlerle donatılması ile de olabilir. Eczacının, diyabet sağlık bakımı içindeki görevini en iyi şekilde yürütebilmesi için bazı kolaylaştırıcı unsurların yerleştirilmesi önerilmektedir. Bunlar, “hastaya ait verilerin birinci basamak sağlık kurumlarıyla serbest eczaneler arasında elektronik ortamda paylaşımını kapsayan bir kurumlar-arası bütünleşik kesintisiz bakım ağının kurulması” ve “kan basıncı ve kan glukozu, gibi hasta tarafından evinde ölçülmesi gereken parametrelerin serbest eczanelerde de ölçülebilmesi”dir.

7.2.Topikal İnsülin Uygulamasının Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

İnsülin'in enerji metabolizmasını, protein sentezini, hücre farklılaşmasını ve büyümeyi düzenleme yeteneği, bu hormonun yara iyileşmesinin düzenlenmesinde de önemli rol oynayabileceğini önermektedir. Sistemik insülin replasmanının diyabetle ilişkili bozulmuş yara iyileşmesindeki olumlu etkisi kanıtlanmıştır (104,145). Ancak, 'diyabetik yara iyileşmesinde topikal insülin uygulanmasının etkilerini inceleyen' literatürdeki az sayıdaki çalışma çelişkili sonuçlar sunmaktadır (106,146,147). Bu çalışmada topikal insülin uygulamasının diyabetik ve diyabetik-olmayan sıçanlarda yara iyileşmesi üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda diyabetik-olmayan sağlıklı hayvanlarda, insülin tedavisi alan grubun medyan yara iyileşme oranları, 3. ve 5.günlerde kontrol grubunda gözlenen değerlerden anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). İlerleyen günlerde bu üstünlük istatistiksel anlamlılığını yitirmiş olsa da devam etmiştir.

Kontrol grubundaki sağlıklı hayvanlarda 11 gün olarak ölçülen medyan tam epitelizasyon süresi, topikal insülin uygulanan hayvanlarda 8 gün olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun medyan tam epitelizasyon süresi olan 11.günde insülin tedavisi uygulanan hayvanların tümünde (%100) tam epitelizasyona ulaşılmıştır. Topikal insülin uygulamasının diyabetik-olmayan hayvanlarda epitelizasyon süresini kısaltarak, yara iyileşmesini hızlandırdığı gözlenmiştir.

Literatürde diyabetik-olmayan denekler üzerinde yapılmış çalışmaların hemen hepsi bulgularımızı desteklemektedir. California Üniversitesi'nde yapılmış bir çalışmada topikal insülin uygulanan sıçanlarda yaraların daha hızlı iyileştiği, epidermisteki yüzey hücrelerin yarayı daha hızlı örttüğü ve dermisteki hücrelerin ise anjiyogenezi hızlandırdığı ortaya konmuştur (148).

Topikal insülin uygulamasının yanık yarası modellerinde çalışılmış olduğu iki çalışmanın birincisi Kassem ve ark.'na (149) aittir. Kobaylar üzerinde yapılmış olan bu çalışmada insülinin etkisi 2.derece yanık yaralarında değerlendirilmiştir. İki hafta süren çalışmada yaralara 2 günde bir (analog) insülin kremi uygulanmıştır. Çalışma sonunda insülin tedavisi alan grupta plaseboyla karşılaştırıldığında, yara kontraksiyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir. İnsülin tedavisi alan grupta,

plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı olmasa da yeni epidermal tabaka sayısında artış ve epidermal mimarinin daha belirgin, organize ve tamamlanmış olması bakımından iyileşme gözlenmiştir. Diğer çalışma ise Madibally ve ark.'na (150) aittir. Bu çalışmada yanık yarası oluşturulmuş sıçanlarda üç gün boyunca artan dozlarda subkütan insülin uygulamasının yara iyileşmesi üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışma sonunda kısa-dönem, düşük-doz insülin uygulamasının yara bölgesinde inflamasyonun azalması ve kollajen birikiminin artmasıyla ilişkili şekilde yara iyileşmesini hızlandırdığı ortaya konmuştur.

Topikal insülin uygulamasının klinikte denenmiş olduğu çalışmadan birisi Van Ort ve Gerber (151) tarafından dekübit ülserli diyabetik-olmayan 14 hastada yürütülmüş olan çalışmadır. Bu çalışmanın sonunda, beş gün boyunca günde 2 kez 10 U topikal insülin uygulamasının sadece küçük, komplike-olmayan dekübit ülserlerinin iyileşmesinde etkili olduğu bildirilmiştir. İnsanlar üzerinde yürütülmüş diğer çalışma ise Greenway ve ark.'na (152) aittir. Onbir gönüllüde oluşturulan yara modelinde yürütülmüş olan bu çalışmada insülin+çinko, tek başına çinko ve plasebo tedavilerinin yara iyileşmesi üzerine etkileri incelenmiştir; çalışma sonunda topikal insülin uygulamasının insanlarda yara iyileşmesini hızlandırdığı sonucuna ulaşılmıştır.

Çeşitli araştırmacılar tarafından topikal insülinin kütanöz doku dışında, timpanik membran (153) ve benzeri dokularda da yara iyileşmesi üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda diyabetik hayvanlarda insülin tedavisi alan grubun medyan yara iyileşme oranları, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tüm zamanlarda (3., 5., 7., 9., 11. ve 13. günler) daha yüksek bulunmuştur; ancak, bunlardan yalnızca 7.gündeki ölçüm istatistiksel anlamlılığa sahiptir ($p<0.05$).

Kontrol grubundaki diyabetik hayvanlarda 11 gün olarak ölçülen medyan tam epitelizasyon süresi, topikal insülin uygulanan hayvanlarda 8 gün olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun medyan tam epitelizasyon süresi olan 11.günde insülin tedavisi uygulanan hayvanların tümünde (%100) tam epitelizasyona ulaşılmıştır. Topikal insülin uygulamasının diyabetik hayvanlarda epitelizasyon süresini kısaltarak, yara iyileşmesini hızlandırdığı gözlenmiştir.

Bulgularımız Hanam ve ark.'nın (146) diyabetik ve diyabetik-olmayan sağlıklı farelerde yapmış oldukları benzer bir çalışmanın sonuçlarıyla desteklenmektedir. Bu çalışmada topikal insülin içeren tedavi rejimlerinin uygulandığı grupların yara iyileşme hızlarında artış kaydedilmiştir.

Bulgularımızla uyumlu diğer bir çalışma ise Hennessey ve ark.'na (106) aittir. Bu çalışmada diyabetik sıçanlara tek başına veya epidermal büyüme faktörü (EGF) ile kombine şekilde insülin uygulaması sonucunda yara alanında kollajenaz aktivitesi normale dönmüş ve kollajen birikimi artmıştır. İnsülin'in tek başına uygulanması ise proteaz aktivitesini azaltmıştır.

Diyabetik hayvanlarda topikal insülin uygulamasının etkilerini inceleyen az sayıdaki çalışmadan birisi de Grotendorst ve ark.'nın (147) normal ve diyabetik sıçanlarda yapmış oldukları çalışmadır. Bu çalışmada yaraya lokal insülin uygulamasının yeni doku oluşum hızı üzerine etkisi olmadığı; ancak, platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve insülin kombinasyonu uygulamasının yeni kollajen birikimini tek başına PDGF ile gözlenenenden daha yüksek oranda uyardığı gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında yaraya lokal PDGF ve insülin kombinasyonu uygulamasının özellikle diyabetik yaralarda hasar görmüş dokunun onarım hızını artırabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Topikal insülinin klinikte diyabetik hastaların yara iyileşmeleri üzerine etkilerinin denenmiş olduğu çalışma sayısı da oldukça azdır. Razzak'ın (154), infekte ülserasyon, abse veya ayak parmağı gangreni gibi ağır ayak komplikasyonları bulunan 24 diyabetik hastada yürütmüş olduğu randomize kontrollü bir çalışmada, tedavi grubunda yara örtüsü olarak serum fizyolojik ile ıslatıldıktan sonra 5-10 ünite insülin emdirilmiş gaz bezi ve diğer grupta ise %0.05'lik povidon-iyot'lu yara örtüsü kullanılmıştır. Sonuç olarak, tamamen iyileşme süresi insülin uygulanan grupta povidon-iyot grubuna göre dramatik şekilde azalmış ve topikal insülin uygulamasının diyabetik hastalarda yara iyileşmesini hızlandığı gösterilmiştir.

Diyabetik yara iyileşmesinde topikal insülin'in etkisini daha iyi anlayabilmek için diyabetik yara iyileşme sürecini incelemek gerekir.

Yara iyileşmesinin ilk fazı olan inflamatuvar fazdaki defektlerin direkt olarak, bunu izleyen fibroblast büyümesi ve kollajen sentezinde başarısızlığa neden olarak, onarım

sürecini bozulma yönünde derinden etkileyeceği ortaya konmuştur. Bu fazda görev alan nötrofiller önde gelen deri savunma hücreleridir ve sayı veya fonksiyonlarındaki bir yetmezlik bir seri riskli durumla sonuçlanabilir. Komesu ve ark.'nın (155) çalışmasında diyabetiklerde inflamasyon fazının daha yavaş başladığı ve daha uzun sürdüğü ve diyabetin erken dönemlerinde oluşturulan yaralarda nötrofil sayısında anlamlı bir yetmezlik olduğu ortaya konmuştur.

Birçok diyabetik komplikasyonun bağ dokusu metabolizmasındaki genelleşmiş (jeneralize) bir defekt ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bu defekt sonucunda yara iyileşmesi bozulur, kemik kütlesi azalır, vasküler bazal membran kalınlaşır (156). Kollajen memelilerde en bol bulunan proteindir ve bağ dokularının esas protein bileşenidir; bu nedenle diyabette bağ dokusundaki yaygın değişimler, bu olaylarda kollajen metabolizmasındaki anomalilerin rol oynayabileceğini önermektedir. Spanheimer ve ark. (156) diyabette değişmiş bağ metabolizmasının bir göstergesi olan kollajen üretimi (yani; kollajen sentezi 'eksi' kollajen degradasyonu)'nin incelenmesi için kollajen ve non-kollajen protein üretimini ölçmüşlerdir. Diyabetik hayvanların dokularında kontrol hayvanlarla karşılaştırıldığında kollajen-protein üretiminin anlamlı şekilde azaldığı, non-kollajen protein üretiminin ise değişmediği gözlenmiştir. Bu azalma diyabet başlangıcını takibeden 2 hafta içinde kontrol grubundaki değerlerin %50'si kadar bulunmuştur (156).

Diyabetik yara iyileşmesindeki bozukluk, hücrel infiltrasyonun ve granülasyon dokusu oluşumunun gecikmesi ile karakterizedir. Bu tür yaralarda epitelizeasyon süresi uzamıştır (157).

Çeşitli çalışmalarda diyabetik hastaların yara iyileşmelerindeki bozulmanın kollajen sentezindeki ve konsantrasyonundaki azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (100,158,159). Dokularda homojen şekilde dağılmış olan kollajen, bağ dokularına gerilim gücü, organizasyon ve bütünlük sağlar; trombositlerle etkileşerek, hemostazda rol alır. Değişmiş kollajen üretiminin potansiyel hormonal mediyatörleri arasında insülin de bulunmaktadır; insülinin yaranın olgunlaşma döneminde rol alan tip1 kollajen sentezini artırdığı gösterilmiştir (156).

Kas, yağ ve karaciğer gibi insüline yanıt veren dokularda insülin-sinyal iletim yolağı ile glukoz transportunun düzenlenmesi ve metabolizması ile ilgili çok şey

bilinmektedir (160,161). Bunun yanı sıra insülinin deride de aktif bir rolü bulunduğu önerilmektedir.

İnsülin'in deri fibroblastlarında kollajen sentezini güçlü ve spesifik şekilde uyardığı bilinmektedir (162,163). Pelegrinelli ve ark. (157), yaralanmamış bütün deride epidermisin keratinositlerinde ve bir miktar da dermisteki az sayıdaki fibroblastta insülin reseptörü (IR) varlığını ortaya koymuşlar, insülin'in deride büyümeyi iyileştirici etkiler oluşturabileceği sinyal iletim yolları tanımlamışlardır. İnsülin'in, tüm vertebralıların dokularında bulunan IR'leri aracılığıyla önemli metabolik ve hücresel mitojenik etkiler gösterdiği bilinmektedir (164). Keratinositlerin IR (165) ve insülin benzeri büyüme faktörü reseptörü (IGFR) eksprese ettikleri (166,167,168) gösterilmiştir. İnsan keratinositlerinin de büyüebilmeleri için insüline bağımlı oldukları gösterilmiştir (169).

Çok sayıda in vitro deney büyüme faktörlerinin yara onarımında görev alan hücreler için kemoatraktan ve mitojen olarak davranabildiğini önermektedir (170). Büyüme faktörleri damarlanmayı, ekstraselüler matriks üretimini ve degradasyonunu ve de sitokin salınmasını uyarabilirler (170).

İnsülin'in yara iyileşmesi üzerine etki mekanizmasını inceleyen en yeni çalışma Liu ve ark.'na (148) aittir. İnsan deri hücre kültüründe yapılmış olan bu çalışmada, topikal insülin uygulamasının keratinositler ve mikrovasküler endotelial hücreler üzerine moleküler etkileri araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda insülin'in keratinositlerin proliferasyonunu ve migrasyonunu uyardığı; endotelial hücrelerde ise sadece migrasyonu uyardığı ortaya konmuştur. Daha eski çalışmalarda ise insülinin keratinosit migrasyonunu artırdığı gösterilmiştir (171,172).

Sonuç olarak, deneysel diyabetin kollajen konsantrasyonunda ve granülasyon dokusu oluşumunda azalmaya (100) ve ayrıca proteaz ve kollajenaz aktivitesinde artışa (106) neden olarak yara iyileşmesini bozduğu gösterilmiştir. Tüm bu etkilerin insülin uygulaması ile düzeltilebileceği önerilmektedir. Benzer şekilde diyabetik olmayan deneklerde yapılmış olan çalışmalar da topikal insülin uygulamasının yara iyileşmesi üzerine olumlu etkiler göstereceğini önermiştir.

Çalışmamızın sonucunda topikal insülin uygulamasının diyabetik ve diyabetik olmayan sıçanlarda yara iyileşmesini hızlandırdığı görülmüş olup, bu uygulamanın

gelecekte mevcut tedavilere alternatif veya ek olarak kullanımının akılcı olacağı düşüncesindeyiz.

8. EKLER

EK 1a. Kronik Hastalık Puanı

Kronik Hastalık	İlaç Sınıfları	Puanlar
Kalp Hastalığı	1. Antikoagülanlar, hemostatikler 2. Kardiyak ajanlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri 3. Kırım diüretikleri	1 sınıf için 3 puan 2 sınıf için 4 puan 3 sınıf için 5 puan
Solunum Hastalığı	1. İzoproterenol 2. Beta-adrenerjik ajan 3. Ksantin türevleri 4. Kromolin dışındaki bronkodilatörler ve mukolitik vb solunum ürünleri 5. Epinefrin	1 sınıf için 2 puan ≥2 sınıf için 3 puan
Astım; Romatizma	Glukokortikoidler	3 puan
Romatoid Artrit	Altın tuzları	3 puan
Kanser	Antineoplastik	3 puan
Parkinson	L-Dopa	3 puan
Hipertansiyon	1. (Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri dışındaki) antihipertansifler veya kalsiyum kanal blokörleri 2. Beta-blokörler, diüretikler	Sadece 2. sınıf için 1 puan 1. sınıf için 2 puan
Diyabet	İnsülin, oral hipoglisemikler	2 puan
Epilepsi	Antikonvülsanlar	2 puan
Astım; Rinit	Kromolin	2 puan
Akne	1. Antiakne tretinoin 2. Topikal makrolidler	Eğer 1. veya 2. sınıftan herhangi bir ilaç ≥2 kez reçetelenmişse 1 puan
Ülserler	Ranitidin	1 puan
Glokom	Oftalmik miyotikler	1 puan
Gut; Hiperürisemi	Ürik asit ajanları	1 puan
Yüksek Kolesterol	Antilipemikler	1 puan
Migren	Ergo türevleri	1 puan
Tüberküloz	Antitüberküler ajanlar	1 puan

EK 1b. Modifiye Kronik Hastalık Puanı

İlaç Adı	Puan
Tamsulosin	1 puan
B vitamini kompleksi	1 puan
Aspirin	3 puan
Klapidogrel	3 puan
Dipiridamol	1 puan
Pentoksifilin	1 puan
Kalsiyum dobesilat	1 puan
Venlafaksin	1 puan
Sitalopram	1 puan
Ketiyapin	1 puan
Kalsitriol	2 puan
Alendronat sodyum	2 puan
Tibolon	1 puan
Kalsitonin	2 puan
Ginkgo alkaloidleri	1 puan
Leflunomid	3 puan
L-Tiroksin	1 puan
Propiltiourasil	1 puan
Betahistidin	1 puan
Fenprobamat	2 puan
Gabapentin	2 puan
Trimetazidin	2 puan
Okskarbazepin	2 puan
Lamotrijin	2 puan

EK 2. Amerikan Diyabet Birliği - Diyabet Hekimi Tanıma Programı – Erişkin Hastalar için Ölçütler

[American Diabetes Association (ADA) Diabetes Physician Recognition Program (DPRP) - Measures for Adult Patients]

Klinik Ölçümler

- HbA1c >%9
 - HbA1c <%7
 - Kan basıncı <140/90 mmHg
 - Kan basıncı <130/80 mmHg
 - LDL <130 mg/dL
 - LDL <100 mg/dL
 - Son 12 ay içinde ≥1 kez dilate göz muayenesi olunması.
 - Son 12 ay içinde ≥1 kez ayak muayenesi olunması.
 - Son 12 ay içinde ≥1 kez mikroalbuminüri ölçümü yapılması.
 - Son 12 ay içinde ≥1 kez lipid profili ölçülmesi.
 - Sigara kullanıyorsa, sigarayı bırakma tedavisi için yönlendirilmesi.
-

EK 3. Nottingham Sağlık Profili [NSP]

Aşağıda insanların günlük yaşantılarında karşılaşılabilecekleri bazı sorunlardan söz edilmektedir. Her bir sorunun sizde mevcut olup olmadığını düşünün. Olanlara evet, olmayanlara hayır cevabını verin.

- | | | | | |
|---|------|--------------------------|-------|--------------------------|
| 1. Kendimi sürekli yorgun hissediyorum. | evet | ☐ | hayır | ☐ |
| 2. Geceleri ağrım oluyor. | evet | ☐ | hayır | ☐ |
| 3. Herşey moralimi bozuyor. | evet | ☐ | hayır | ☐ |
| 4. Dayanılmaz şiddette ağrım var. | evet | ☐ | hayır | ☐ |
| 5. Uyuyabilmek için ilaç alıyorum. | evet | ☐ | hayır | ☐ |
| 6. Artık eğlenmeyi unuttum. | evet | ☐ | hayır | ☐ |
| 7. Kendimi çok sinirli hissediyorum. | evet | ☐ | hayır | ☐ |
| 8. Hareket etmek, pozisyon değiştirmek bana ağrı veriyor. | evet | ☐ | hayır | ☐ |
| 9. Kendimi yalnız hissediyorum. | evet | ☐ | hayır | ☐ |
| 10. Sadece ev içinde yürüyebiliyorum. | evet | ☐ | hayır | ☐ |
| 11. Öne eğilmek benim için zor oluyor. | evet | ☐ | hayır | ☐ |
| 12. En basit işler için bile çaba göstermem gerekiyor. | evet | ☐ | hayır | ☐ |
| 13. Sabahları çok erken saatte uyanıyorum. | evet | ☐ | hayır | ☐ |
| 14. Hiç yürüyemiyorum. | evet | ☐ | hayır | ☐ |
| 15. İnsanlarla ilişki kurmakta zorlanıyorum. | evet | ☐ | hayır | ☐ |
| 16. Günler geçmek bilmiyormuş gibi geliyor. | evet | ☐ | hayır | ☐ |
| 17. Merdiven inip çıkmakta zorlanıyorum. | evet | ☐ | hayır | ☐ |
| 18. Bazı şeylere, yerlere uzanmak, yetişmek zor oluyor. | evet | ☐ | hayır | ☐ |
| 19. Yürürken ağrım oluyor. | evet | ☐ | hayır | ☐ |
| 20. Bugünlerde çok kolay öfkeleniveriyorum. | evet | ☐ | hayır | ☐ |

21. Bana yakın hiç kimsa yokmuş gibi hissediyorum.	evet	☐	hayır	☐
22. Geceleri çoğunlukla uyanık oluyorum.	evet	☐	hayır	☐
23. Bazen kontrolümü kaybediyormuş gibi hissediyorum.	evet	☐	hayır	☐
24. Ayakta durunca ağrım oluyor.	evet	☐	hayır	☐
25. Kendi kendime giyinmek zor oluyor.	evet	☐	hayır	☐
26. Çabucak yoruluveriyorum.	evet	☐	hayır	☐
27. Uzun süre ayakta durmak bana zor geliyor (örneğin mutfakta veya otobüs beklerken gibi).	evet	☐	hayır	☐
28. Sürekli ağrım oluyor.	evet	☐	hayır	☐
29. Uykuya dalabilmek için uzun süre bekliyorum.	evet	☐	hayır	☐
30. Çevremdeki insanlara yük oluyormuşum gibi geliyor.	evet	☐	hayır	☐
31. Geceleri endişelerim yüzünden uyuyamıyorum.	evet	☐	hayır	☐
32. Hayat yaşamaya değmez gibi geliyor.	evet	☐	hayır	☐
33. Gece uykularım çok kötü.	evet	☐	hayır	☐
34. İnsanlarla geçinmek bana zor geliyor.	evet	☐	hayır	☐
35. Dışarıda yürümek için yardıma ihtiyacım var (örneğin baston veya bir kişi gibi).	evet	☐	hayır	☐
36. Merdiven inip çıkarken ağrım oluyor.	evet	☐	hayır	☐
37. Sabahları moralim bozuk ve keyifsiz uyanıyorum.	evet	☐	hayır	☐
38. Otururken ağrım oluyor.	evet	☐	hayır	☐

9. KAYNAKLAR

1. Steil C.F.: Diabetes mellitus. Ed: DiPiro J.T., Talbert R.L., Yee G.C., Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach 3th Edition, s. 1489-1520, Appleton&Lange, Stamford, 1997.
2. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care, 26: 3160–3167, 2003.
3. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes - 2007. Diabetes Care, 30: S4-S41, 2007.
4. Hawkins D., Bradberry J.C., Cziraky M.J., Talbert R.L., Bartels D.W., Cervený J.D.: National Pharmacy Cardiovascular council treatment guidelines for the management of type 2 diabetes mellitus: toward better patient outcomes and new roles for pharmacists. Pharmacotherapy, 22: 436-444, 2002.
5. RPSGB Diabetes Task Force: Practice Guidance for Community Pharmacists on the Care of People with Diabetes. London, 2001.
6. International Diabetes Federation: Diabetes Atlas 2000 Executive Summary. Brussels, 2001.
7. Amos A., McCarty D., Zimmet P.: The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. Diabetic Med, 14 (Suppl 5.): 1-85, 1997.
8. Zimmet P.: Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the Doomsday scenario be averted? J Inter Med, 247: 301-310, 2000.
9. Zimmet P., Alberti K.G.M.M., Shaw J.: Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature, 414: 782-787, 2001.
10. TURDEP Group: Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care, 25: 1551-1556, 2002.

11. Setter S.M., White J.R., Campbell R.K.: Diabetes. Ed: Herfindal E.T., Gourley D.R., Textbook of Therapeutics: Drug and Disease Management. S. 377-406, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2000.
12. American Diabetes Association: Screening for type 2 diabetes. Diabetes Care, 27 (Supp 1): 15-35, 2004.
13. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII). JAMA, 289: 2560–2572, 2003.
14. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA, 285: 2486-2497, 2001.
15. Europharm Forum: Pharmadiaß, Improved Quality in Diabetes Care - The Pharmacist in the St. Vincent Team. Protocols and Guidelines, June 2001.
16. Matzer S., Leiter L., Daneman D., Gerstein H., Lau D., Ludwig S., Yale J-F., Zinmon B., Lillie D.: 1998 Clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. Canadian Diabetes Association. CMAJ, 159 (Supp 8.): 1-29, 1998.
17. Watkins P.J.: Diyabetin ABC'si. (Türkçe Çevirisi), Dördüncü Baskı. BMJ Yayıncılık Grubu, Tümay Matbaacılık Ltd., İstanbul, 1998.
18. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Heine R.J., Holman R.R., Sherwin R., Zinman B.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care, 29(8): 1963-1972, 2006.
19. Canadian diabetes association clinical practice guidelines expert committee. Pharmacological management of type 2 diabetes. Clinical practice guidelines, S37-S42, 2003.
20. Luna B., Feinglos M.N.: Oral agents in the management of type 2

- diabetes mellitus. *Am Fam Physician*, 63(9): 1747-1756, 2001.
21. Ahmann A.J., Riddle M.C.: Current oral agents for type 2 diabetes – Many options, but which to choose when? *Postgrad Med*, 111(5): 32-4, 37-40, 43-6, 2002.
 22. Kayaalp O.: İnsülin, oral ve diğer antidiyabetik ilaçlar ve glukagon. *Tıbbi Farmakoloji*. 8. Basım, 2. Cilt, 77: s. 1244-1282, Hacettepe- Taş, Ankara, 1998.
 23. Lacy C.F.: Armstrong L.L., Gold'man M.P., Lance L.L.: *Drug Information Handbook*. Lexi-comp Hudson, Ohio, 2002-2003.
 24. Zimmerman B.R.: Sulfonylureas. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 26(3): 511-522, 1997.
 25. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology Ed: Harvey R.A., Champe P.C., 2nd edition, s.260-261, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2000.
 26. Kastrup E.K., Hebel S.K., Rivard R., Threlkeld D.S.: *Drug Facts and Comparison, Facts and Comparisons*, St. Louis, 1998.
 27. Holstein A., Plaschke A., Egberts E-H.: Lower incidence of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev*, 17: 467-473, 2001.
 28. Gerich J.E.: Oral hypoglycemic agents. *N Engl J Med*, 321: 1231-1245, 1989.
 29. Kristensen J.S., Frandsen K.B., Bayer T., Müller P.G.: Compared with repaglinide, sulfonylurea treatment in type 2 diabetes is associated with a 2.5 fold increase in symptomatic hypoglycemia with blood glucose levels < 45 mg/dl. *Diabetes*, 49 (Suppl 1): Abst.: A131, 2000.
 30. Goldberg R.B., Einhorn D., Lucas C.P., Rendell M.S., Damsbo P., Huang W.C., Strange P., Brodows R.G.: A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 21(11): 1897-1903, 1998.
 31. Stumvoll M., Nurjhan N., Perriello G., Dailey G., Gerich J.E.: Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 333: 550-554, 1995.

32. DeFronzo R.A., Goodman A.M.: Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med*, 333: 541-549, 1995.
33. Lebovitz H.E.: α -Glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabet.Rev*, 6: 132-145, 1998.
34. Yki-Jarvinen H.: Drug therapy: thiazolidinediones. *N Engl J Med*, 351: 1106, 2004.
35. Khan M.A., St. Peter J.V., Xue J.L.: A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care*, 25: 708-711, 2002.
36. Goldberg R.B., Kendall D.M., Deeg M.A., Buse J.B., Zagar A.J., Pinaire J.A., Tan M.H., Khan M.A., Perez A.T., Jacober S.J.: A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*, 28: 1547-1554, 2005.
37. Bohannon N.J.V.: Treating dual effects in diabetes: Insulin resistance and insulin selection. *Am J Health-Syst Pharm*, 59(Suppl 9.): 9-13, 2002.
38. Nesto R.W., Bell D., Bonow R.O., Fonseca V.: Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*, 108(23): 2941-2948, 2003.
39. Ghobrial L.: Use of inhaled human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cleveland Clinic Pharmacotherapy Update*, 10: 1-7, 2007.
40. Nash D.B., Koenig J.B., Novielli K.D., Liberoni R., Reisman M.: The importance of individualized pharmaceutical therapy in the treatment of diabetes mellitus. *Dis Manag*, 4(Suppl 1.): 5-23, 2001.
41. Lepore M., Pampanelli S., Fanelli C., Porcellati F., Bartocci L., Di Vincenzo A., Cordoni C., Costa E., Brunetti P., Bolli G.B.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and Ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro.

- Diabetes, 49: 2142-2148, 2000.
42. Anderson J.H. Jr., Brunelle R.L., Koivisto V.A., Pfützner A., Trautmann M.E., Vignati L., DiMarchi R.: Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hyperglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. Diabetes, 46: 265-270, 1997.
 43. Drucker D.J.: Biologic actions and therapeutic potential of the proglucagon-derived peptides. Nature Endocrinol Metab, 1: 22-31, 2005.
 44. Kendall D.M., Riddle M.C., Rosenstock J., Zhuang D., Kim D.D., Fineman M.S., Baron A.D.: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care, 28: 1083-1091, 2005.
 45. Hollander P.A., Levy P., Fineman M.S., Maggs D.G., Shen L.Z., Strobel S.A., Weyer C., Kolterman O.G.: Pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycemic and weight control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care, 26: 784-790, 2003.
 46. Campbell R.K.: Role of the pharmacist in diabetes management. Am J Health-Syst Pharm, 59(Suppl 9): 18-21, 2002.
 47. Hogston R.: Quality nursing care: a qualitative enquiry. J Adv Nurs, 21(1): 116-124, 1995.
 48. Yılmaz M.: Sağlık bakım kalitesinin bir ölçütü: hasta memnuniyeti. C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 5(2): 69-74, 2001.
 49. Chassin M.R., Galvin R.W.: The urgent need to improve health care quality. Institute of Medicine National Roundtable on Health Care Quality. JAMA, 280: 1000-1005, 1998.
 50. Blumenthal D.: Quality of health care. Part 4: The Origins of the Quality-of-Care Debate. N Engl J Med, 335: 1146-1149, 1996.
 51. Donabedian A., An Introduction to Quality Assurance in Health Care, Oxford University Press, 2003.
 52. Donaldson M. S.: Measuring the Quality of Health Care. A Statement by the National Roundtable on Health Care Quality - Division of Health Care Services, Institute of Medicine. National Academy Press,

Washington, D.C., 1999.

53. Greenfield S., Nicolucci A., Mattke S.: Selecting Indicators for the Quality of Diabetes Care at the Health Systems Level in OECD Countries. OECD Health Echnical Papers No 15. OECD Publication Service, Paris, 2004.
54. Ahmann A.J.: Guidelines and performance measures for diabetes. *Am J Manag Care*, 13: S41-S46, 2007.
55. Fleming B.B., Greenfield S., Engelgau M.M., Pogach L.M., Clauser S.B., Parrott M.A.: The Diabetes Quality Improvement Project: moving science into health policy to gain an edge on the diabetes epidemic. *Diabetes Care*, 24(10): 1815-1820, 2001.
56. Jencks S.F., Huff E.D., Cuerdon T.: Change in the quality of care delivered to Medicare beneficiaries, 1998-1999 to 2000-2001. *JAMA*, 289(3): 305-312, 2003.
57. McGlynn E.A., Asch S.M., Adams J., Keesey J., Hicks J., DeCristofaro A., Kerr E.A.: The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med*, 348(26): 2635-2645, 2003.
58. Saaddine J.B., Engelgau M.M., Beckles G.L., Gregg E.W., Thompson T.J., Narajan K.M.V.: A diabetes report card fort he United States: quality of care in the 1990s. *Ann Intern Med*, 136: 565-574, 2002.
59. Parchman M.L., Burge S.K.. Continuity of care in type 2 diabetes: a residency research network of South texas study. *J Fam Pract*, 51: 619-634, 2002.
60. Moons P.: Why call it health-related quality of life when you mean percieved health status? *Eur J Cardiovasc Nurs*, 3(4): 275-277, 2004.
61. Feinstein A.R.: Clinimetric perspectives. *J Chronic Dis*, 40(6): 635-40, 1987.
62. Wändell P.E.: Quality of life of patients with diabetes mellitus. An overview of research in primary health care in the Nordic countries. *Scand J Prim Health Care*, 23(2): 68-74, 2005.
63. Küçükdeveci AA.: Rehabilitasyonda yaşam kalitesi.. *Turk J Phys Med Rehab*, 51(Suppl B.): 23-29, 2005.

64. World Health Organization: International Classification of Functioning, Disability, and Health. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2001.
65. Doward L.C., McKenna S.P.: Defining patient-reported outcomes. *Value Health*, 7(Supp I.): 4-8, 2004.
66. Johnston M.V., Miklos C.S.: Activity-related quality of life in rehabilitation and traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 83(Suppl 2.): 26-38, 2002.
67. Polonsky W.H.: Understanding and Assessing Diabetes-Specific Quality of Life. *Diabetes Spectrum*, 13: 36, 2000.
68. World Health Organization: The constitution of the World Health Organization. *WHO Chron*, 1: 29, 1947.
69. Carr A.J., Gibson B., Robinson P.G.: Measuring quality of life: is quality of life determined by expectations or experience? *BMJ*, 322: 1240-1243, 2001.
70. Başaran S., Güzel R., Sarpel T.: Yaşam kalitesi ve sağlık sonuçlarını değerlendirme ölçütleri. *Romatizma*, 20 (1): 55-63, 2005.
71. Emery M.P., Perrier L.L., Acquadro C.: Patient-reported outcome and quality of life instruments database (PROQOLID): frequently asked questions. *Health Qual Life Outcomes*, 3: 12, 2005.
72. Quality of life: assessment, analysis and interpretation. Fayers P.M., Machin D. John Wiley&Sons, Ltd. Chichester 2000.
73. Eser E.: Sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin kavramsal temelleri ve ölçümü. *Sağlıkta Birlik*, 1(2): 1-5, 2006.
74. Dijkers M.: Measuring quality of life. Methodological issues. *Am J Phys Med Rehabil*, 78: 286-300, 1999.
75. Wann-Hansson C., Hallberg I.R., Risberg B., Klevsgard R.: A comparison of the Nottingham Health Profile and Short Form 36 Health Survey in patients with chronic lower limb ischemia in a longitudinal perspective. *Health Qual Life Outcomes*, 2: 9, 2004.
76. Orfila F., Ferrer M., Lamarca R., Tebe C., Domingo-Salvany A., Alonso J.: Gender differences in health-related quality of life among the elderly:

- the role of objective functional capacity and chronic conditions. *Soc Sci Med*, 63: 2367-2380, 2006.
77. Küçükdeveci A.A., McKenna S., Kutlay S., Gürsel Y., Whalley D., Araslı T.: The development and psychometric assessment of the Turkish version of the Nottingham Health Profile. *Int J Rehabil Res*, 23: 31-38, 2000.
 78. Luscombe F.A.: Health-related quality of life measurement in Type 2 diabetes. *Value Health*, 3(Suppl I): 15-28, 2000.
 79. Wound Healing and Wound Management. Hatz R.A., Niedner R., Vanscheidt W., Westerhof W. Springer-Verlag Berlin, 1994.
 80. Harding K.G., Morris H.L., Patel G.K.: Science, medicine and the future: Healing chronic wounds. *BMJ*, 324: 160-163, 2002.
 81. Cooper D.M., Yu E.Z., Hennessey P., Ko F., Robson M.C.: Determination of endogenous cytokines in chronic wounds. *Ann Surg*, 219: 688-692, 1994.
 82. Clark R.A.F.: Biology of dermal wound repair. *Dermatol Clin*, 11: 647-666, 1993.
 83. Mauch C., Krieg T., Bauer E.A.: Role of the extracellular matrix in the degradation of connective tissue. *Arch Dermatol Res*, 287: 107-114, 1994.
 84. Hunt T.K.: Basic principles of wound healing. *J Trauma*, 30(Suppl 12.): 122-128, 1990.
 85. Higley H.R., Ksander G.A., Gerhardt C.O., Falanga V.: Extravasation of macromolecules and possible trapping of transforming growth factor-beta in venous ulceration. *Br J Dermatol*, 132: 79-85, 1995.
 86. Bucalo B., Eaglstein W.H., Falanga V.: Inhibition of cell proliferation by chronic wound fluid. *Wound Repair Regen*, 1: 181-186, 1993.
 87. Barrick B., Campbell E.J., Owen C.A.: Leukocyte proteinases in wound healing: roles in physiologic and pathological processes. *Wound Repair Regen*, 7: 410-422, 1999.
 88. Agren M.S., Steenfos H.H., Dabelsteen S., Hansen J.B., Dabelsteen E.: Proliferation and mitogenic response to PDGF-BB of fibroblasts isolated from chronic venous leg ulcers is ulcer-age dependant. *J Invest Dermatol*,

- 112: 463-469, 1999.
89. Hasan A., Murata H., Falabella A., Ochoa S., Zhou L., Badiavas E., Falanga V.: Dermal fibroblasts from venous ulcers are unresponsive to the action of transforming growth factor-beta 1. *J Dermatol Sci*, 16: 59-66, 1997.
 90. Stanley A.C., Park H.Y., Phillips T.J., Russakovsky V., Menzoian J.O.: Reduced growth of dermal fibroblasts from chronic venous ulcers can be eliminated with growth factors. *J Vasc Surg*, 26: 994-999, 1997.
 91. Colin D., Loyant R., Abraham P., Saumet J.L.: Changes in sacral transcutaneous oxygen tension in evaluation of different mattresses in the prevention of pressure ulcers. *Adv Wound Care*, 9: 25-28, 1996.
 92. Edmonds M.E., Foster A.V.M.: ABC of wound healing: Diabetic foot ulcers. *BMJ*, 332: 407-410, 2006.
 93. Jones V., Grey J.E., Harding K.G.: Wound dressings. *BMJ*, 332: 777-780, 2006.
 94. Enoch S., Grey J.E., Harding K.G.: Recent advances and emerging treatments. *BMJ*, 332: 962-965, 2006.
 95. Rees R.S., Robson M.C., Smiell J.M., Perry B.H.: Pressure Ulcer Study Group. Becaplermin gel in the treatment of pressure ulcers. *Wound Repair Regen*, 7: 141-147, 1997.
 96. Hansbrough J.F.: Dermagraft-TC for partial thickness burns: a clinical evaluation. *J Burn Care Rehabil*, 18s: 25-28, 1997.
 97. Gentzkow G.D., Iwasaki S.D., Hershon K.S., Mengel M., Prendergast J.J., Ricotta J.J., Steed D.P., Lipkin S.: Use of Dermagraft, a cultured human dermis, to treat diabetic foot ulcers. *Diabetes Care*, 19: 350-354, 1996.
 98. Taub P.J., Silver L., Weinberg H.: Plastic surgical perspectives on vascular endothelial growth factor as gene therapy for angiogenesis. *Plast Reconstr Surg*, 105: 1034-1042, 2000.
 99. Greenhalgh D.G.: Wound healing and diabetes mellitus. *Clin Plastic Surg*, 30: 37-45, 2003.
 100. Yue D.K., McLennan S., Marsh M., Mai Y.W., Spaliviero J., Delbridge

- L., Reeve T., Turtle J.R.: Effects of experimental diabetes, uremia, and malnutrition on wound healing. *Diabetes*, 36(3): 295-9, 1987.
101. Brown D.L., Kane C.D., Chernauek S.D., Greenhalgh D.G.: Differential expression and localization of IGF-I and IGF-II in cutaneous wounds of diabetic versus nondiabetic mice. *Am J Pathol*, 151: 715-724, 1997.
 102. Frank S., Hübner G., Breier G., Longaker M.T., Greenhalgh D.G., Werner S.: Regulation of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. *J Biol Chem*, 270: 12607-12613, 1995.
 103. Neely A.N., Clendening C.E., Gardner J., Greenhalgh D.G.: Gelatinase activities in wounds of healing impaired mice versus non-healing-impaired mice. *J Burn Care Rehabil*, 21: 395-402, 2000.
 104. Andreassen T.T., Oxlung H.: The influence of experimental diabetes and insulin treatments on the biochemical properties of rat skin incisional wounds. *Acta Chir Scand*, 153: 405-409, 1987.
 105. Weringer E.J., Kelso J.M., Tamai I.Y., Arquilla E.R.: Effects of insulin on wound healing in diabetic mice. *Acta Endocrinol*, 99(1): 101-8, 1982.
 106. Hennessey P.J., Black C.T., Andrassy R.J.: Epidermal growth factor and insulin act synergistically during diabetic healing. *Arch Surg*, 125: 926-929, 1990.
 107. Harper J., Harper E.: Insulin stimulates secretion of a collagenase inhibitor by swarm rat chondrosarcoma chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 147: 550-555, 1987.
 108. Von Korff M., Wagner E.H., Saunders K.: A chronic disease score from automated pharmacy data. *J Clin Epidemiol*, 45: 197-203, 1992.
 109. Sowers J.R., Lester M.: Diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 22(Suppl 3.): C14-C20, 1999.
 110. Bloomgarden Z.T.: American Diabetes Association 60th Scientific Sessions, 2000: cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*, 24(2): 399-404, 2001.
 111. Rolka D.B., Fagot-Campagna A., Narayan K.M.: Aspirin use among adults with diabetes: estimates from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*, 24(2): 197-201, 2001.

112. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII). *JAMA*, 289: 2560–2572, 2003.
113. McLean G., Guthrie B., Sutton M.: Differences in the quality of primary medical care for CVD and diabetes across the NHS: evidence from the quality and outcomes framework. *BMC Health Serv Res*, 7: 74, 2007.
114. Aron D., Rajan M., Pogach L.M.: Summary measures of quality of diabetes care: comparison of continuous weighted performance measurement and dichotomous thresholds. *Int J Qual Health Care*, 19(1): 29-36, 2007.
115. Liebl A., Mata M., Eschwège E.: Evaluation of risk factors for development of complications in Type II diabetes in Europe. *Diabetologia*, 45: S23–S28, 2002.
116. Gudbjörnsdottir S., Cederholm J., Nilsson P.M., Eliasson B.; Steering Committee of the Swedish National Diabetes Register.: The National Diabetes Register in Sweden: an implementation of the St. Vincent Declaration for Quality Improvement in Diabetes Care. *Diabetes Care*, 26(4): 1270-1276, 2003.
117. Nicolucci A., Scorpiglione N., Belfiglio M., Carinci F., Cavaliere D., el-Shazly M., Labbrozzi D., Mari E., Massi Benedetti M., Tognoni G.: Patterns of care an Italian diabetic population. The Italian Study Group for the Implementation of the St Vincent Declaration, Società Italiana di Diabetologia, Associazione Medici Diabetologi. *Diabet Med*, 14(2): 158-166, 1997.
118. Nilsson P.M., Gudbjörnsdottir S., Eliasson B., Cederholm J.; Steering Committee of the National Diabetes Register, Sweden.: Hypertension in diabetes: trends in clinical control in repeated large-scale national surveys from Sweden. *J Hum Hyperten*, 17: 37–44, 2003.
119. Pellegrini F., Belfiglio M., De Berardis G., Franciosi M., Di Nardo B., Greenfield S., Kaplan S.H., Sacco M., Tognoni G., Valentini M., Corrado D., D'Ettorre A., Nicolucci A.; UQED Study Group: Role of

- organizational factors in poor blood pressure control in patients with type 2 diabetes: the QuED Study Group-quality of care and outcomes in type 2 diabetes. *Arch Intern Med*, 163(4): 473-480, 2003.
120. Shah B.R., Hux J.E., Laupacis A., Zinman B., Zwarenstein M.: Deficiencies in the quality of diabetes care: comparing specialist with generalist care misses the point. *J Gen Intern Med*, 22(2): 275-279, 2007.
 121. Nagpal J., Bhartia A.: Quality of diabetes care in the middle- and high-income group populace: the Delhi Diabetes Community (DEDICOM) survey. *Diabetes Care*. 29(11): 2341-2348, 2006.
 122. Gray J., Millett C., O'Sullivan C., Omar R.Z., Majeed A.: Association of age, sex and deprivation with quality indicators for diabetes: population-based cross sectional survey in primary care. *J R Soc Med*, 99(11): 576-581, 2006.
 123. Bruno G., Merletti F., Bargero G., Melis D., Masi I., Ianni A., Novelli G., Pagano G., Cavallo-Perin P.: Changes over time in the prevalence and quality of care of type 2 diabetes in Italy: The Casale Monferrato Surveys, 1988 and 2000. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2007. (Article in Press)
 124. Eledrisi M., Alhaj B., Rehmani R., Alotaibi M., Mustafa M., Akbar D., Matboli S.: Quality of diabetes care in Saudi Arabia. *Diabetes Res Clin Pract*, 78(1): 145-146, 2007.
 125. UK Prospective Diabetes Study Group.: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 317(7160): 703-713, 1998.
 126. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 344(8934): 1383-1389, 1994.
 127. Mühlhauser I., Berger M.: Evidence-based patient information in diabetes. *Diabet Med*, 17(12): 823-829, 2000.
 128. Wändell P.E.: Quality of life of patients with diabetes mellitus. An overview of research in primary health care in the Nordic countries. *Scand J Prim Health Care*, 23(2): 68-74, 2005.

129. Akinci F., Yildirim A., Gözü H., Sargin H., Orbay E., Sargin M.: Assessment of health-related quality of life (HRQoL) of patients with type 2 diabetes in Turkey. *Diabetes Res Clin Pract*, doi:10.1016 /j.diabres. 2007.07.003, 2007.
130. Eren İ., Erdi Ö., Çivi İ.: Tip II diabetes mellitus hastalarında yaşam kalitesi ve komplikasyonların yaşam kalitesine etkisi. *Klinik Psikiyatri*, 7: 85-94, 2004.
131. Savli H., Sevinc A.: The evaluation of the Turkish verison of the Well-being Questionnaire (WBQ-22) in patients with Type 2 diabetes: the effects of diabetic complications. *J Endocrinol Invest*, 28: 683-687, 2005.
132. Özer A., Şengül A.M., Gedik S., Salman S., Salman F., Sargin M., İşsever H., Satman İ., Yılmaz T.: Diabetes education: a chance to improve well-being of Turkish people with type 2 diabetes. *Patient Educ Couns*, 51: 39-44, 2003.
133. Hiltunen L., Keinänen-Kiukaanniemi S., Läärä E., Kivelä S.L.: Functional ability of elderly persons with diabetes or impaired glucose tolerance. *Scand J Prim Health Care*, 14(4): 229-237, 1996.
134. Hänninen J., Takala J., Keinänen-Kiukaanniemi S.: Quality of life in NIDDM patients assessed with the SF-20 questionnaire. *Diabetes Res Clin Pract*, 42(1): 17-27, 1998.
135. Keinanen-Kiukaanniemi S., Ohinmaa A., Pajunpaa H., Koivukangas P.: Health related quality of life in diabetic patients measured by the Nottingham Health Profile. *Diabet Med*, 13(4): 382-388, 1996.
136. Wändell P.E., Brorsson B., Aberg H.: Quality of life in diabetic patients registered with primary health care services in Sweden. *Scand J Prim Health Care*, 15(2): 97-102, 1997.
137. Wändell P.E., Brorsson B., Aberg H.: Quality of life among diabetic patients in Swedish primary health care and in the general population: comparison between 1992 and 1995. *Qual Life Res*, 7(8): 751-60, 1998.
138. Wändell P.E., Tovi J.: The quality of life of elderly diabetic patients. *J Diabetes Complications*, 14(1): 25-30, .2000.
139. Coffey J.T., Brandle M., Zhou H., Marriott D., Burke R., Tabaei B.P.,

- Engelgau M.M., Kaplan R.M., Herman W.H.: Valuing health-related quality of life in diabetes. *Diabetes Care*, 25(12): 2238-2243, 2002.
140. Nichols G.A., Brown J.B.: Unadjusted and adjusted prevalence of diagnosed depression in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26(3): 744-749, 2003.
 141. Hanninen J., Takala J., Keinanen-Kiukaanniemi S.: Good continuity of care may improve quality of life in Type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 51(1): 21-7, 2001.
 142. Tapp R.J., Dunstan D.W., Phillips P., Tonkin A., Zimmet P.Z., Shaw J.E; AusDiab Study Group.: Association between impaired glucose metabolism and quality of life: results from the Australian diabetes obesity and lifestyle study. *Diabetes Res Clin Pract*, 74(2): 154-161, 2006.
 143. Hiltunen L., Keinanen-Kiukaanniemi S.: Does glucose tolerance affect quality of life in an elderly population? *Diabetes Res Clin Pract*, 46(2): 161-167, 1999.
 144. Redekop W.K., Koopmanschap M.A., Stolk R.P., Rutten G.E., Wolffenbuttel B.H., Niessen L.W.: Health-related quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25(3): 458-463, 2002.
 145. Goodson W., Hunt T.K.: Studies of wound healing in experimental diabetes mellitus. *J Surg Res*, 22: 221-227, 1977.
 146. Hanam S.R., Singleton C.E., Rudek W.: The effect of topical insulin on infected cutaneous ulcerations in diabetic and nondiabetic mice. *J Foot Surg*, 22(4): 298-301, 1983.
 147. Grotendorst G.R., Martin G.R., Pencev D., Sodek J., Harvey A.K.: Stimulation of granulation tissue formation by platelet-derived growth factor in normal and diabetic rats. *J Clin Invest*, 76(6): 2323-2329, 1985.
 148. Liu Y., Yao M., Martins-Green M.: Insulin and healing: cell and molecular mechanisms leading to acceleration of wound healing. Abstracts, The American Society for Cell Biology , 46th Annual Meeting, San Diego C.A., December 9-13, 2006.

149. Kassem R.: The effect of topical insulin on the healing process of second degree burn in guinea pigs. *J. Am. Acad. Dermatol.*, february 2007 AB207 (abst).
150. Madibally S.V., Solomon V., Mitchell R.N., Van De Water L., Yarmush M.L., Toner M.: Influence of insulin therapy on burn wound healing in rats. *J Surg Res*, 109(2): 92-100, 2003.
151. Van Ort S.R., Gerber R.M.: Topical application of insulin in the treatment of decubitus ulcers: a pilot study. *Nurs Res*, 25(1): 9-12, 1976.
152. Greenway S.E., Filler L.E., Greenway F.L.: Topical insulin in wound healing: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Wound Care*, 8(10): 526-528, 1999.
153. Eken M., Ates G., Sanli A., Evren C., Bozkurt S.: The effect of topical insulin application on the healing of acute tympanic membrane perforations: a histopathologic study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 264(9): 999-1002, 2007.
154. Razzak F.A.: Local insulin therapy in diabetic foot. *J.K. Practitioner*, 4: 6-8, 1997.
155. Komesu M.C., Tanga M.B., Buttros K.R., Nakao C.: Effects of acute diabetes on rat cutaneous wound healing. *Pathophysiology*. 11:63-67, 2004.
156. Spanheimer R.G., Umpierrez G.E., Stumpf V.: Decreased collagen production in diabetic rats. *Diabetes*, 37(4): 371-376, 1988.
157. Pelegrinelli F.F., Thirone A.C., Gasparetti A.L., Araujo E.P., Velloso L.A., Saad M.J.: Early steps of insulin action in the skin of intact rats. *J Invest Dermatol*, 117(4): 971-976, 2001.
158. Goodson WH III, Hunt T.K.: Wound collagen accumulation in obese hyperglycemic mice. *Diabetes*, 35: 491-495, 1986.
159. Bitar M.S.: Insulin-like growth factor-1 reverses diabetes-induced wound healing impairment in rats. *Horm Metab Res*, 29: 383-386, 1997.
160. Saad M.J., Araki E., Miralpeix M., Rothenberg P.L., White M.F., Kahn C.R.: Regulation of insulin receptor substrate-1 in liver and muscle of animal models of insulin resistance. *J Clin Invest*, 90: 1839-1849, 1992.

161. Páez-Espinosa V., Carvalho C.R.O., Alvarez-Rojas F., Janeri L., Velloso L.A., Boschero A.C., Saad M.J.A.: Insulin induces tyrosine phosphorylation of Shc and stimulates Shc/Grb2 association in insulin-sensitive tissues of the intact rat. *Endocrine*, 8: 193-200, 1998.
162. Chaiken R.L., Moses A.C., Usher P., Flier J.S.: Insulin stimulation of aminoisobutyric acid transport in human skin fibroblasts is mediated through both insulin and type I insulin-like growth factor receptors. *J Clin Endocrinol Metab*, 63: 1181-1185, 1986.
163. Flier J.S., Usher P., Moses A.C.: Monoclonal antibody to the type I insulin-like growth factor (IGF-I) receptor blocks IGF-I receptor-mediated DNA synthesis: clarification of the mitogenic mechanisms of IGF-I and insulin in human skin fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*, 83: 664-668, 1986.
164. Kahn C.R.: The molecular mechanism of insulin action. *Ann. Rev Med*, 36: 429-451, 1985.
165. Wertheimer E., Trebicz M., Eldar T., Gartsbein M., Nofeh-Moses S., Tennenbaum T: Differential roles of insulin receptor and insulin-like growth factor-1 receptor in differentiation of murine skin keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 115(1): 24-29, 2000.
166. Verrando P., Ortonne J.P.: Insulin binding properties of normal and transformed human epidermal cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 85:328-332, 1985.
167. Misra P., Nickoloff B.J., Morhenn V.B., Hintz R.L., Rosenfeld R.G.: Characterization of insulin-like growth factor-I/somatomedin-C receptors on human keratinocyte monolayers. *J Invest Dermatol*, 87: 264-267, 1986.
168. Hodak E., Gottlieb A.B., Anzilotti M., Krueger J.G.: The insulin-like growth factor 1 receptor expressed by epithelial cell with proliferative potential in human epidermis and skin appendages: correlation of increased expression with epidermal hyperplasia. *J Invest Dermatol*, 106: 564-570, 1996.
169. Tsao M.C., Walthall B.J., Ham R.G.: Clonal growth of normal human

- epidermal keratinocytes in a defined medium. *J Cell Physiol*, 110: 219-229, 1982.
170. Greenhalgh D.G., Sprugel K.H., Murray M.J., Ross R.: PDGF and FGF stimulate wound healing in the genetically diabetic mouse. *Am J Pathol*, 136(6): 1235-1246, 1990.
171. Ando Y., Jensen P.J.: Epidermal growth factor and insulin-like growth factor I enhance keratinocyte migration. *J Invest Dermatol*, 100: 633-639, 1993.
172. Benoliel A.M., Kahn-Peries B., Imbert J., Verrando P.: Insulin stimulates haptotactic migration of human epidermal keratinocytes through activation of NF-kappa B transcription factor. *J Cell Sci*, 110: 2089-2097, 1997.

10. ÖZGEÇMİŞ

Şule Apikoğlu Rabuş 1973 yılında Gaziantep'te doğmuştur. İlk, orta ve lise öğrenimini TED Ankara Koleji Vakfı Özel Lisesi'nde tamamlamıştır. 1990 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde eczacılık öğrenimine başlamış, 1995 yılında mezun olmuştur. Aynı yıl Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde Eczacılık Teknolojisi Bölümü'nde yüksek lisans programına başlamış; aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmıştır. 1999 yılında Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Bilim Dalı'nda başlamış olduğu yüksek lisans programını 2001 yılında tamamlamış olup, o günden beri aynı bilim dalında doktora yapmaktadır. Klinik eczacılık araştırma görevlisi olarak eczacılık son sınıf öğrencilerinin 'Klinik Eczacılık Uygulamaları' dersi kapsamındaki 'Meslek Beceri Laboratuvarı' uygulamalarının yürütülmesinden sorumludur. Türk Eczacıları Birliği tarafından düzenlenmekte olan eczacılar için sürekli mesleki eğitim programlarında ve eczane teknisyeni sertifika programlarında farklı konularda ders vermektedir. Mevcut araştırma konuları, özellikle diyabet ve iskemik kalp hastalığında farmakoterapi ve hasta eğitiminin yanı sıra; yaşam-kalitesi, farmakoeкономи vb sonuç araştırmaları ve sağlık-bakım kalitesi üzerine odaklanmaktadır; bitkisel ilaçlar ve besin eklentileri hakkında hasta eğitimi de ilgi alanlarından. Çeşitli konularda yayınları bulunan Şule Apikoğlu Rabuş, Klinik Eczacılık Derneği'nin sosyal ve bilimsel organizasyonlarında aktif olarak görev almaktadır.

11. ETİK KURUL ONAYI

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ARAŞTIRMA ETİK KURULU

B.30.2.MAR.0.01.00.02/AEK- 77

Konu :

Sayın : Prof.Dr. Fikret V. İZZETTİN
M.Ü.E.F. Klinik Eczacılık ABD

MAR-YÇ-2004-0009 protokol nolu “ Tip 2 diyabetli hastalarda tedavi profilinin belirlenmesi ve diyabet bakım kalitesinin değerlendirilmesi “ isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. Haner DİRESKENELİ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Araştırma Etik Kurul Başkanı



MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DENEY HAYVANLARI ARAŞTIRMA ETİK KURULU
PROJE ONAY FORMU

PROJENİN ADI : Topikal insülin uygulamasının deney hayvanlarında yara iyileşmesi üzerine etkilerinin incelenmesi

PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ: Prof. Dr. Fikret Vehbi İZZETTİN

PROJEDEKİ ARAŞTIRICILAR Uzm. Ecz. Şule Apikoğlu RABUŞ

PROJENİN YÜRÜTÜLECEĞİ LABORATUVAR : M.Ü Ecz. Fakültesi Klinik Eczacılık BD Lab.- M.Ü Deneysel Araştırma ve Hayvan Lab.

ONAY TARİHİ VE ONAY SAYISI : 24.06.2004- 34.2004.mar

Sayın : Prof. Dr. Fikret Vehbi İZZETTİN

Deney Hayvanları Araştırma Etik Kurulu'na "Topikal insülin uygulamasının deney hayvanlarında yara iyileşmesi üzerine etkilerinin incelenmesi " isimli proje ile yapmış olduğunuz başvurunuz, "*Deney Hayvanları Araştırma Etik Kurulu*" tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Çalışmalarınızda başarılar dileriz.

Doç. Dr. M. Zafer GÖREN

Deney Hayvanları Araştırma Etik Kurulu
Yürütücü Sekreteri

Fikir Belirtenler

Prof. Dr. Özdemir AKTAN
Prof. Dr. Berrak YEĞEN
Doç. Dr. Zafer GÖREN
Araşt. Gör. Gürkan SERT
Vet.Hek. Dilek ÖZBEYLİ

Not: Deneylerin yapılması sırasında ortaya çıkan zorluklar, deney protokolünde yapılması gereken değişiklikler, "Deney Hayvanları Araştırma Etik Kurulu'na" bildirilmelidir. Bütün yazışmalarda, proje onay tarihi ve onay sayısı belirtilmelidir.