

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DIYABETİK AYAK BAKIMINDA İN VİVO ÇALIŞMA:
GÜLYAĞINDAN ELDE EDİLEN
GERANİOL PANSUMANININ
DIYABETİK YARA İYİLEŞMESİNE ETKİSİ**

**HEMŞİRELİK PROGRAMI
İÇ HASTALIKLARI HEMŞİRELİĞİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

Öğr. Gör. Sıddıka ERSOY

Danışman

Prof. Dr Aynur TÜREYEN

2. Danışman

Yard. Doç. Dr. Ayşe KOCABIYIK

İZMİR-2017

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DIYABETİK AYAK BAKIMINDA İN VİVO ÇALIŞMA:
GÜLYAĞINDAN ELDE EDİLEN
GERANİOL PANSUMANININ
DIYABETİK YARA İYİLEŞMESİNE ETKİSİ**

**HEMŞİRELİK PROGRAMI
İÇ HASTALIKLARI HEMŞİRELİĞİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

Öğr. Gör. Sıddıka ERSOY

Danışman

Prof. Dr Aynur TÜREYEN

2. Danışman

Yard. Doç. Dr. Ayşe KOCABIYIK

İZMİR-2017

DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ

	(Adı Soyadı)	(İmza)
Başkan (Danışman):	Prof.Dr. Aynur TÜREYEN	
Üye :	Prof.Dr. Asiye AKYOL	
Üye :	Prof.Dr. Şevki ÇETİNKALP	
Üye :	Prof.Dr. Sakine BOYRAZ	
Üye :	Doç.Dr. Elif ÜNSAL AVDAL	

Doktora Tezinin Kabul Edildiği Tarih:

15.05.2017

ÖNSÖZ

Doktora eğitimimin her aşamasında yanımda olduğunu hissettiren, Öğrencisi olmaktan her zaman onur ve gurur duyacağım, farklı deneyimleri, farklı bakış açısı ve zengin bilgi birikimi ile her zaman desteğim olan, saygıdeğer Hocam, değerli tez danışmanım Sayın *Prof. Dr. Aynur ESEN*'e çekilmez olduğum zamanlarda bile gösterdiği sabır, anlayış ve özverisi için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez önerimden itibaren rehberliğini aldığım, tezimin hazırlanışında yardım ve desteklerini esirgemeyen, tezimin 2. Danışmanlığını kabul ederek bu çalışmanın ortaya çıkmasına ciddi katkı sağlayan Sayın *Yard. Doç Dr Ayşe KOCABIYIK*'a; tezime jüri olmayı kabul ederek tezimin her aşamasında destek olan ve rehberlik eden değerli jüri üyem Sayın *Prof. Dr. Asiye AKYOL* 'a, bütün yoğunluğuna rağmen bilimsel yardım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Ege Üniversitesi Rektörü Sayın *Prof. Dr. Candeğer YILMAZ*'a; yoğun klinik temposuna rağmen çalışmamıza desteklerini sunan Sayın *Prof. Dr. Şevki ÇETİNKALP*'e;

Çalışmamın histopatolojik incelemelerinde desteğim olan kıymetli önerileri ile çalışmanın seyrine olumlu katkıları bulunan Sayın *Uzman Dr. Yeliz Karakaya*'ya, istatistiksel analizlerde içinden çıkamadığım her duruma bir açıklama getirebilen, bilgi dağarcığıma yeni hazineler ekleyen ve kendisi ile çalışmaktan büyük keyif aldığım Sayın *Yard. Doç Dr Özgür KOŞKAN*'A, deney aşamasında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen HÜDAL çalışanlarına;

Akademik eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi, anlayış ve bilimsel katkılarından dolayı Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi İç Hastalıkları Hemşireliği AD'nın çok değerli öğretim üyelerine;

Akademik eğitimim boyunca her başım sıkıştığında çare olan, bana her konuda destek olan ve her zaman yanımda olduğunu hissettiren değerli dostum *Ar. Gör. Mahmut ATEŞ*'e sonsuz teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim..

Burada kendilerine sıra sonlarda gelse de hayatımın başından beri hep yanımda olan, hayatımın kolaylaşması için çaba sarfeden, varlığından güç aldığım babam *Mehmet İrfan Ataalkın*, annem *Suna Ataalkın* ve kardeşim *Ayşe Nur Ataalkın*'a;. Yüksek lisanstan itibaren akademik hayatımın tüm zor aşamalarında olduğu gibi

doktora eğitimim sürecinde de yaşadığım zorluklara katlanmak zorunda kalan ve benimle birlikte büyüyen canım oğlum *Ahmet Akif ERSOY'a*; aramıza daha yeni katılsa da özellikle deney sürecinden itibaren stresimi benimle beraber birebir yaşamış olan, gülücükleri ile hayatımıza neşe katan minik kızım *Ayşe Elif ERSOY'a*; evlendiğimizden buyana her zaman olduğu gibi, bu süreçte de maddi ve manevi olarak en önemli destekçim olan değerli eşim *İsmail Hakkı ERSOY'a* sonsuz teşekkürler...

Öğr. Gör. Sıddıka ERSOY

15 Mayıs 2017, Isparta



ÖZET

DİYABETİK AYAK BAKIMINDA İN VİVO ÇALIŞMA: GÜLYAĞINDAN ELDE EDİLEN GERANİOL PANSUMANININ DİYABETİK YARA İYİLEŞMESİNE ETKİSİ

DM' de diyabetik ayak problemleri yaşamı kısıtlayan, organ kaybına götürebilen ruhsal, bedensel, sosyal ve ekonomik ayrıcalığı olan bir komplikasyon olarak kabul edilmektedir.

Etkin yara bakımı için gelişen tıp, bilim ve teknoloji alternatif yara bakım ürünlerinin gelişmesine ve piyasaya sürülmesine olanak vermiştir. Yara bakım ürünlerinde özellikle antioksidan özellikleri nedeni ile bitkilere yönelinmiştir. Yapılan çalışmalarla gül yağının antioksidan, antibakteriyel, anti-HIV, anksiyolitik, anti inflamatuvar, analjezik, hipnotik, anti-spazmodik, antitümör, kemopreventif, antitussif ve antidiyabetik etkilerinin olduğu tespit edilmiştir. Ancak diyabetik bireylere yönelik özel bir araştırma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada diyabetik ayak yaralarının bakımında maliyet etkinliği sağlanarak, yara iyileşmesini hızlandırmak, yaranın ilerlemesini ve kötüleşmesini engellemek için gül yağından elde edilen geraniol maddesi ile yapılan pansumanın iyileştirici etkisini incelemek amaçlanmıştır.

Araştırmanın deney süreci Süleyman Demirel Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı' nda (HÜDAL), 2 - 27 Haziran 2016 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmanın örneklemini HÜDAL'dan elde edilen 40 adet erişkin ortalama ağırlıkları 200–350 gr olan Sproque-Dowley cinsi, erkek ve dişi ratlar oluşturmuştur. Örneklemden dişi ve erkek sayısı eşit olmak koşulu ile, 3 deney 2 kontrol grubu oluşturulmuştur. Kontrol gruplarından biri hariç diğerlerinde Streptozotosin enjekte edilerek diyabet oluşturulmuş, 5. Grup nondiyabetik grup olarak belirlenmiştir. Deney ve kontrol grubundaki ratlarda başın 3-4 cm gerisinden başlanarak cerrahi işlemle 1,5 cm çaplı, 1'er cm aralıklı, 3'er eksizyonel iskemik yara oluşturulmuştur. Birinci Deney Grubuna; gül yağı ekstresi (Geraniol) pansumanı (GP), İkinci Deney Grubuna; izotonikli ıslak pansuman (İİP), Üçüncü Deney Grubuna; hidrokolloid yara örtüsü pansumanı (HP) topikal olarak günde 1 kez

uygulanmıştır. Aynı şekilde yara oluşturulmuş olan Pozitif (PK) ve Negatif Kontrol (NK) gruplarında hiçbir pansuman uygulanmamıştır. Yara iyileşmesinin makro düzeyde izlemi, 3., 5., 7., 10., 13., 15. günlerde yara skorlaması yapılarak değerlendirilmiştir. Yara yerlerinden 5., 10., 15. günlerde doku örnekleri alınarak immünohistokimyasal ve histopatolojik incelemelerle mikroskobik yara iyileşmesi değerlendirilmiştir. Bu amaçla CD34, SMA ve Vimentin kullanılmış, anjiogenez ve doku takipleri irdelenmiştir. Yara iyileşmesi oksidatif stres indeksi, TAS/ TOS ölçümleri ile değerlendirilmiştir.

Araştırmanın makroskobik sonuçlarında yara skoruna bakıldığında GP grubunda ve ND grubunda yara skoru 3. günden itibaren diğer gruplara göre anlamlı olarak azalmış ve her kontrolde anlamlı olarak azalmaya devam etmiştir.

Mikroskobik sonuçlarda, 0. gün ile kıyaslandığında: Kollojen yoğunluk düzeyi ve epitelizasyon GP grubunda 10. günde; fibroblast sayısı ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu tüm deney gruplarında 10. günde ve PK grubunda 15. günde anlamlı olarak artmıştır. Yağ hücresi artışı GP grubunda diğer deney gruplarına göre daha geç anlamlılık kazanmıştır. Tüm deney gruplarında ve PK kontrol grubunda 5. günden itibaren artan anjiogenez 15. günde; 5. gün ve 10. güne göre anlamlılık kazanmıştır. CD34, SMA ve Vimentin boyanmalarında da GP grubunun diğer pansumanlara üstünlüğü gösterilmiştir. Biyokimyasal ölçümlerde OSİ değerinde başlangıç ölçümleri tüm gruplarda benzerken; son ölçümlerde en fazla düşüş GP ve NK kontrol gruplarında bulunmuştur.

Elde ettiğimiz verilere göre; Makroskobik ve mikroskobik izlemlerde, GP grubu NK grubu yara iyileşmesine benzer bir yara iyileşmesi sağlamış ve halen yara bakımında standart olarak kullanılan ürünlere üstünlük sağlamıştır. Bu nedenle diyabetik yara bakımında Geraniol pansuman materyalinin klinik faz çalışmalarının yapılması ve sonuçlarıyla klinik kullanıma sunulması önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: Diyabetik Ayak, Rat, Geraniol, Gül Yağı, Hidrokolloid Örtü

ABSTRACT

IN VIVO STUDY IN CARE OF DIABETIC FOOT: THE EFFECT OF GERANIOL DRESSING OBTAINED FROM ROSE OIL ON DIABETIC WOUND HEALING

Diabetic foot problems in DM are accepted as a complication with special characteristics related to the mental, physical, social and economic aspects that restrict life and lead to organ loss. For effective wound care, developments in medicine, science and technology have allowed alternative wound care products to be developed and marketed. Investigations about wound care products have been directed to plants because of their antioxidant properties.

Antioxidant, antibacterial, anti-HIV, anxiolytic, anti-inflammatory, analgesic, hypnotic, anti-spasmodic, antitumor, chemopreventive, antitussive and antidiabetic effects of rose oil have been determined in the previous researches. However, there is no specific research for diabetic individuals. In this study, to accelerate the wound healing, prevent the progression and worsening of the wound by providing cost effectiveness and to investigate the healing effect of dressing with geraniol material obtained from rose oil was aimed.

The experimental period of the study was carried out between 2 and 27 June 2016 in Experimental Animal Production and Experimental Research Laboratory of University of Süleyman Demirel. 40 (male and female) adult Sprague-Dawley rats weighing 200-350 g were used. Three experimental, two control group were formed. Except one of control group diabetes was induced by injecting streptozotocin. Group five was defined as nondiabetic group. For each animal three excisional ischemic wounds were created. Rose oil extract (geraniol) dressing, isotonic wet dressing and hydrocolloid wound dressing were applied topically once a day to first, second and third groups, respectively. No dressing was applied to the positive and negative control groups.

Macro-level of follow-up of wound healing was assessed by wound scoring on days 3, 5, 7, 10, 13, 15. Micro-level of follow-up of wound healing was assessed by Immunohistochemical and histopathologic examinations. For this aim tissue samples were taken at 5th, 10th and 15th days. CD34, SMA and Vimentin were

used, angiogenesis and tissues were investigated. Index of oxidative stress of wound healing was assessed by TAS / TOS measurements.

Due to the macroscopic results of the study, it was determined that wound score was significantly decreased on day 3 in the first group (dressed with geraniol) and non diabetic groups compared with other groups. Significant decrease was observed in each macroscopic control.

When the microscopic findings compared with day 0, in the first group, significant decrease of level of collagen density and epithelization were observed on day 10. Except the positive control group, in all groups number of fibroblasts and infiltration of inflammatory cells were significantly decreased on day 10. In the positive control group significant decrease was observed on day 15. In the first group, increase in fat cells has become significant later than other groups. In all experimental groups, angiogenesis was started to increase from day 5 and get significance on day 15 compared to day 5 and 10. In the CD34, SMA and Vimentin staining, the first group showed superiority to other dressings. In biochemical measurements, initial measurements of OSI were similar in all groups. In the last measurements the highest drop was seen in geraniol dressed and negative control groups.

According to the macroscopic and microscopic follow-up, geraniol dressed group provided similar wound healing with negative control group and showed superiority to the other products used as a standard in wound care. Our results suggest that clinical phase studies of geraniol dressing material should be studied and results should be present to clinic use.

Key words: Diabetic Foot, Rat, Geraniol, Rose Oil, Hydrocolloid Cover

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLOLAR DİZİNİ.....	xii
GRAFİKLER DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
RESİMLER DİZİNİ	xivv
KISALTMALAR DİZİNİ	xv

BÖLÜM BİR

GİRİŞ.....	1
1.1. PROBLEMİN TANIMI.....	1
1.2. ARAŞTIRMANIN AMACI.....	3
1.3. ARAŞTIRMANIN ÖNEMİ.....	4
1.4. ARAŞTIRMANIN SORUSU	6
1.5. HİPOTEZLER	7
1.6. SINIRLILIKLAR.....	7

BÖLÜM İKİ

GENEL BİLGİLER	8
2.1. DİYABETES MELLİTUS	8
2.1.1. DM TANISI	12
2.1.1.1. DM Tanı Kriterleri	12
2.1.1.2. DM Sınıflandırması.....	15
2.1.1.2.1. Tip 1 DM	16
2.1.1.2.2. Tip 2 DM	17
2.1.1.2.3. Gestasyonel DM.....	18
2.1.1.3. DM Semptomları.....	19
2.1.2. DM KOMPLİKASYONLARI	19
2.1.2.1. DM'nin Akut Komplikasyonları.....	20
2.1.2.2. DM'nin Kronik Komplikasyonları.....	22
2.1.2.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar	23

2.1.2.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar	23
2.2. DİYABETİK AYAK VE KRONİK YARA	28
2.2.1. YARA İYİLEŞMESİ	29
2.2.1.1. Hemostaz ve İnflamasyon.....	29
2.2.1.2. Proliferasyon.....	30
2.2.1.3. Maturasyon.....	32
2.2.1.4. Bozulmuş Yara İyileşmesi	33
2.2.2. DİYABETİK AYAK İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER	34
2.2.2.1. Diyabetik Ayak Etiyolojisi.....	34
2.2.2.2. Diyabetik Ayak Fizyopatolojisi ve Semptomları.....	35
2.2.2.3. Diyabetik Ayak Sınıflaması.....	36
2.2.2.4. Diyabetik Ayak Değerlendirmesi ve Tedavisi.....	40
2.2.2.5. Diyabetik Ayak Prognozu ve Maliyeti	43
2.3. DİYABETİK AYAK BAKIMI	45
2.3.1. DİYABETİK AYAKTA KORUYUCU BAKIM	45
2.3.2. DİYABETİK AYAK- YARA BAKIMI.....	46
2.3.3. DİYABETİK AYAK- YARA BAKIMINDA KULLANILAN PANSUMANLAR	47
2.3.3.1. İzotonikli Islak Pansuman	48
2.3.3.2. Hidrokolloid Yara Örtüleri Pansumanı.....	48
2.3.4. DİYABETİK AYAK YARA BAKIMINDA ALTERNATİF PANSUMAN İÇİN YAPILAN ARAŞTIRMALAR.....	49
2.3.4.1. Oleopirin (Zeytin Yaprağı Yağı) Pansumanı	49
2.3.4.2. Hiperporatum Perforatum (Kantaron Yağı) Pansumanı	49
2.3.4.3. Kriptanolit Pansumanı	51
2.3.5. GÜL YAĞI- GERANİOL MADDESİNİN SAĞLIKTA KULLANIMI	52
2.3.5.1. Gül Yağı	52
2.3.5.2. Geraniol.....	58
2.4. DENEYSEL DİYABET MODELLERİ	63
BÖLÜM ÜÇ	
GEREÇ VE YÖNTEM	66
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ	66
3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI	66

3.3. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ	66
3.4. VERİ TOPLAMA TEKNİĞİ.....	67
3.4.1. MALZEME HAZIRLIĞI.....	67
3.4.2. DENEY HAYVANI HAZIRLIĞI.....	69
3.4.3. YARA İYİLEŞMESİ İZLEMİ.....	74
3.4.4. DOKU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI VE TAKİBİ	75
3.5. YÖNTEM/TEKNİK.....	80
3.5.1. GERANİOL PANSUMAN UYGULAMASI	80
3.5.2. İZOTONİKLİ ISLAK PANSUMAN UYGULAMASI.....	82
3.5.3. HİDROKOLLOİD YARA ÖRTÜSÜ PANSUMAN UYGULAMASI	83
3.5.4. MİKRO İZLEM AŞAMALARI	84
3.5.5. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL İZLEM AŞAMALARI	85
3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	86
3.7. ETİK AÇIKLAMALAR.....	87

BÖLÜM DÖRT

<i>BULGULAR</i>	<i>88</i>
4.1. MODELLEMEDEKİ RATLARDA DİYABETE BAĞLI BULGULAR	88
4.2. MODELLEMEDEKİ RATLARDA YARA İYİLEŞMESİNİN MAKROSKOBİK İZLEMİ	104
4.3. MODELLEMEDEKİ RATLARDA YARA İYİLEŞMESİNİN MİKROSKOBİK İZLEMİ.....	112
4.4. MODELLEMEDEKİ RATLARDA YARA İYİLEŞMESİNİN HİSTOKİMYASAL İZLEMİ	120
4.5. MODELLEMEDEKİ RATLARDA YARA İYİLEŞMESİNİN BİYOKİMYASAL İZLEMİ.....	129

BÖLÜM BEŞ

<i>TARTIŞMA</i>	<i>133</i>
5.1. DİYABETE BAĞLI BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	134
5.2. YARA İYİLEŞMESİNİN MAKROSKOBİK DEĞERLENDİRİLMESİ	137
5.3. YARA İYİLEŞMESİNİN MİKROSKOBİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRİLMESİ.....	138

BÖLÜM ALTI

SONUÇ VE ÖNERİLER.....145

BÖLÜM YEDİ

KAYNAKLAR.....148

EKLER

Ek 1; Süleyman Demirel Üniversitesi Demirel Üniversitesi Deney Hayvanları ve Tıp Araştırmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEHATAM)-HÜDAL Laboratuvarına sunulan detaylı çalışma planı.

Ek 2Araştırmacı tarafından geliştirilen yara izlem formu.

Ek 3Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul (HADYЕК) (Sayı;21438139-604.01.02-52 Tarih;02.06.2016) izni.

Ek 4Deney hayvanları kullanımı sertifikası SDÜ HADYЕК (Tarih;2013/ sayı; 051).

ÖZGEÇMİŞ

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1;UDK'ye Göre DM Tanı Kriterleri	14
Tablo 2;Subklinik Nöropatilerin Sınıflandırılması	26
Tablo 3; Klinik Nöropatilerin Sınıflandırılması	26
Tablo 4; Wagner-Megitt sınıflaması	38
Tablo 5; PEDIS sınıflaması	39
Tablo 6; Texas Üniversitesi Sınıflaması	40
Tablo 7; Doku Tespiti ve Takibi Aşamaları.....	76
Tablo 8; Hematoksilen -Eozin Boyama İşlem Aşamaları.....	77
Tablo 9;İmmünohistokimya Boyama İşlem Aşamaları	79
Tablo 10; Histolojik Skor.....	84
Tablo 11; Anjiogenezin Değerlendirilmesi.....	85
Tablo 12; Histoskor Değerlendirme Parametreleri	85
Tablo 13; Modeldeki Ratlara Yapılan Enjeksiyonlarda Kullanılan İlaç Miktarlarının Karşılaştırması.....	89
Tablo 14; Zamana Bağlı Gruplar Arası Kilo İzlemi	92
Tablo 15;Cinsiyete ve Zamana Göre Gruplar Arasında Tüketilen Yem Miktarlarının İzlemi.....	94
Tablo 16; Tüketilen Su Miktarlarının Zamana Göre İzlemi	97
Tablo 17; Model Gruplarında Kan Şekeri Değerleri İzlemi	99
Tablo 18; Modelleme Süresince Kan Şekeri Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	103
Tablo 19; Yara Alanının Gruplarda Cinsiyet ve Zaman Açısından Değişimi	108
Tablo 20; Walker Formülü ile Hesaplanan Yara Skorunun Tüm Gruplarda Cinsiyet ve Zaman Açısından Değerlendirilmesi.....	111
Tablo 21; Mikroskobik İzlem Kriterlerinin Her Bir Grupta Zamanlar Arası Farkının Karşılaştırılması	116-117
Tablo 22; Mikroskobik İzlem Kriterlerinin Her Bir Zamanda Gruplar Arası Farkının Karşılaştırılması	118-119
Tablo 23; Grupların Histoskor Değerlendirmesi	124
Tablo 24; TAS, TOS, OSI Seviyelerinin Zamana Bağlı Gruplar ve Cinsiyetlere Göre Değişimleri.....	132

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1; Yara Alanının Gruplara Göre İzlemi	104
Grafik 2; Walker Formülü İle Hesaplanan Yara Skorunun Gruplara Göre İzlemi ..	109



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1; UDK ‘ye Göre DM Tanı Algoritması 14

Şekil 2; DM’nin Etyolojik Sınıflaması 15



RESİMLER DİZİNİ

Fotoğraf 1; Isparta gülü/ Damask Gülü.....	53
Fotoğraf 2; Deneklerin Temini	70
Fotoğraf 3; Deneklerin Hazırlığı.....	70
Fotoğraf 4; Streptozotosin Hazırlığı ve Uygulanması	71
Fotoğraf 5; Ratlarda Günlük Yem Takibi	72
Fotoğraf 6; Yara Açılması İçin Hazırlık Aşaması.....	73
Fotoğraf 7; Ratlara Yara Açılması	73
Fotoğraf 8; Geraniol Pansumanı Uygulaması	81
Fotoğraf 9; İzotonikli Islak Pansuman Uygulaması.....	82
Fotoğraf 10; Hidrokolloid Yara Örtüsü Pansuman Uygulaması.....	83
Fotoğraf 11; Modellemedeki Rat Gruplarında Yara İyileşmesinin İzlemi	105
Fotoğraf 12; Masson Tricrom Boyama ile izlem günlerinde yara yeri iyileşmesinin gösterilmesi	126
Fotoğraf 13; Hematoksilen Eozin Boyama ile izlem günlerinde yara yeri iyileşmesinin gösterilmesi.....	127
Fotoğraf 14; Çalışma sonunda 15. Gün dokularında Anti-CD34, Anti-SMA ve Anti-Vimentin Boyama ile farklılıkların gösterilemesi.....	128

KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltma	Açıklama
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ADA:	Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association)
ALL:	Alloksan
ALT:	Alanin Aminotransferaz
AST:	Aspartat Aminotransferaz
BKİ:	Beden Kitle İndeksi
CDC:	Hastalık Kontrol Merkezi (Centers For Disease)
DEHATAM:	Deney Hayvanları Ve Tıp Araştırmaları Uygulama Ve Araştırma Merkezi
DKA:	Diyabetik Ketoasidoz
DM:	Diyabetes Mellitus
EAS:	Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (European Association for The Study of Diabetes)
EURODIALE:	European Study Group On Diabetes And The Lower Extremity
GTT:	Glukoz Tolerans Testi
HbA1c:	Glikolize Hemoglobin
HDL-C:	Yüksek Dansiteli lipoprotein –Kolesterol (High Density Lipoprotein Cholesterol)
HHNK:	Hiperglisemik Hiperozmolar Nonketotik Koma
HIV/AIDS:	İnsan İmmün Eksiklik Virüsü/Edinilmiş İmmün Eksiklik Sendromu (Human İmmune Deficiency Virus/Acquired İmmune Deficiency Syndrome)
HMG-CoA:	3-Hidroksi 3-Metil Glutaril Koenzim A
HOMA-IR:	Homeostatik Model Değerlendirmesi- İnsülin Direnci
HÜDAL:	Deney Hayvanları Üretim Ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı
ICAM-1:	Hücrelerarası Adezyon Molekülü-1
IDDM :	Tip 1 DM (Insulin Depended Diabetes Mellitus)
IDF:	Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)

IWGDF:	Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu (International Working Group On The Diabetic Foot)
İKH:	İskemik Kalp Hastalığı
iNOS:	Nitrik Oksit Sentaz
KOAH:	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LADA:	Latent Otoimmün Diabetes Adult
MGMT:	O6-Methylguanine-DNA Metiltransferaz
MIF:	Makrofaj Migrasyonu İnhibitörü Faktör
MPO:	Myeloperoksidase
NADPH:	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NDDG :	Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu (National Diabetes Data Group)
NIDDM:	Tip 2 DM veya İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus (Non Insulin Depended Diabetes Mellitus)
NOX-2:	NADPH oksidase 2
NO:	Nitrikoksit
OSI:	Oksidatif Stres İndeksi
OUCIK:	Kantitatif İnsülin Duyarlılık Kontrol İndeksi
PPAR- γ :	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma
ROS:	Reaktif Oksijen Türleri (Reactive Oxygen Species)
SPSS:	Statistical Package for Social Sciences
STZ:	Streptozotosin
TAS:	Total Antioksidan Kapasite
TNF:	Tümör Nekrozan Faktör
TOS:	Total Oksidan Kapasite
TURDEP:	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması
UDK:	Ulusal Diyabet Konsesusu
U.S. FDA:	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
WHO:	World Health Organization/ Dünya Sağlık Örgütü
VCAM-1:	Vascular Cell Adhesion Molecule 1
11 β HSD-1:	11 β Hydroxysteroid Dehydrogenase-1

BÖLÜM BİR

GİRİŞ

1.1. PROBLEMİN TANIMI

Diyabetes mellitus'un (DM) ciddi bir kronik hastalık olmasından yola çıkılarak iyi düzeyde glisemik kontrolün sağlanabilmesi, hastalığın yönetimi ve komplikasyonlarının engellenebilmesi için tıbbi desteğin zamanında başlaması ve süreklilik arz etmesi gerekmektedir (1, 2). Amerikan Diyabet Derneği'ne (American Diabetes Association- ADA) göre; hiperglisemi ile seyreden DM protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmalarını bozarak nörolojik, renal, oküler ve kardiyovasküler hastalıklara neden olan önemli bir kronik hastalıktır (1).

ADA'nın tanımında da belirttiği gibi kronik olarak hiperglisemi ile seyreden bu hastalıkta zaman içinde organlar ve sistemler etkilenerek inflamatuvar süreçleri tetiklemekte, dolayısıyla makro ve mikro vasküler komplikasyonların oluşumu kaçınılmaz hale gelmektedir (3). DM tanısı almış kişilerde gelişen kronik komplikasyonlar DM morbidite ve mortalitesinin artmasına neden olan en önemli faktörlerdir. Birçok sistemi etkileyen bu kronik komplikasyonlar hastanın yaşam kalitesini bozarak hastayı, yakınlarını, çevreyi ve toplumu sosyal ve ekonomik yönden ciddi oranda etkilemektedir. Bu nedenle erken tanı ve iyi metabolik kontrol ile kronik dejeneratif komplikasyonların önlenmesi DM kontrolünde ciddi önem arz eder (4). Bu komplikasyonlar içinde diyabetik ayak engellenebilirliği yüksek bir komplikasyon olmakla beraber, kötü kontrol, ilave enfeksiyonlar ve bakımdaki yetersizlikler gibi bir çok sebeple ciddi bir mortalite ve morbidite sebebi olmaktadır.

Ruhsal, bedensel, sosyal ve ekonomik yönlerden ayrıcalıklı değerlendirme gerektiren diyabetik ayak, DM'a özgü ciddi bir komplikasyon olan nöropatiyle birlikte denge kayıplarına bağlı ayakta basınç noktalarının değişmesi ve bu noktalara binen yükün artmasına ilaveten DM'a eşlik edebilen periferik arter hastalıklarına bağlı iskeminin olması, ilerleyen otonom nöropatiye eklenen enfeksiyonlar sebebiyle ekstremitte kaybına kadar götürebilen bir komplikasyondur (5-8). DM'ye bağlı hospitalizasyonların %20'sinin diyabetik ayak yaraları nedeni ile olduğu, diyabetik

hastaların dörtdte birinin hayatının bir evresinde diyabetik ayak yarası ile karşılaştığı ve bu durumun hastanede yatış sürelerinin %20-25'ini kapsadığı, ek olarak da alt ekstremitte amputasyonlarının yarından fazlasının nedenin diyabetik ayak yaraları olduğu ifade edilmektedir (9, 10).

Diyabetik ayak komplikasyonları hastanın sağlık durumunu kötüleştirmekte, hastaneye yatış sıklığını artırmakta, hastanede kalış süresini uzatmakta, mortalite ve morbiditenin artmasına neden olmakta hem de hasta ve toplumsal bazda çok daha yüksek sağlık harcamaları yapılmasına neden olmaktadır. Bu sebeplerledir ki diyabetik ayak dünyadaki en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir (6, 11, 12).

Diyabetik ayak problemleri DM'nin önlenabilir komplikasyonlarındanr. Diyabetik ayak ülserlerinin önlenmesi, etkin tedavisinin sağlanması ve başarılı bir şekilde yönetilebilmesi için: diyabetik bireylerin detaylı muayene ve kontrollerinin yapılması, nöropatilerinin, arteriyel dolaşımlarının varlık ve yeterliliğinin net bir biçimde değerlendirilmesi, ülserler üzerine binecek basınç yükünün hafifletilmesi bunun için gerekli önlemlerin alınması ve var olan yaralar üzerine eklenen her enfeksiyonun durumu olumsuz etkilediğinin bilinerek gerekli koruyucu önlemlerin alınması gibi bir dizi yaklaşımda bulunulmalıdır (13, 14).

Etkin yara bakımı için gelişen tıp, bilim ve teknoloji alanları klasik olarak kullanılan kuru ya da izotonikli ıslak pansumanlara alternatif olarak birçok yara bakım ürününün de gelişmesine ve piyasaya sürülmesine olanak vermiştir. Bu gelişimle birlikte hemşirelik alanında dikkat çekici biçimde gelişmeye başlamış olan yara bakımı alanı da günümüzde ivmeli bir önem artışına gitmektedir. Özellikle ülkemizde pansuman materyallerinin seçiminin hemşirelere bırakılmış olması yara bakımı hemşireliğini daha da önemli hale getirmektedir. Çünkü hemşirenin yeterli bilgi düzeyine sahip olması ile vereceği bakım kararları yara iyileşmesini hızlandırabileceği gibi, yetersiz bilgi düzeyi ise daha kötüye gitmesine sebep olabilecektir (14).

Sonuç olarak DM multidisipliner ekip anlayışı ile değerlendirilmesi gereken bir hastalıktır. Tüm tıbbi gelişmelere, sık yapılan kontrollere, artan farkındalık düzeyine ve yapılan tüm eğitimlere rağmen diyabetik ayak günümüzün ciddi komplikasyonlarındanr. Diyabetik bireylerde dikkat edilmesi gereken ana nokta diyabetik ayak gelişmesinin önlenmesidir. Ancak, önlemlere rağmen gelişen

diyabetik ayak yaralarında yara bakımı, yaranın hızlı iyileştirilmesi, ülserin ilerlemesinin ve amputasyonun önlenmesi konularına ağırlık verilmelidir.

İyi bir yara bakım materyalinin iyileşmeye katkı sağlaması gerekliliği muhakkaktır. Bunun için reepitelizasyona olanak sağlayan, ağrıyı azaltan, yaradan sıvı kaybını azaltan, emiciliği yüksek, mekanik travmalar ve kontaminasyondan yarayı koruyan yara bakım ürünleri tercih sebebi olmaktadır (15, 16). Ancak var olan bakım ürünlerinin çoğunun yüksek maliyetinin olması ve birbirlerine üstünlüklerinin kanıtlanamamış olması gibi sebeplerle tercih edilme oranları düşmekte, bazı durumlarda yara iyileşmesine katkı sağlamayacağı inancı da kullanımlarını azaltmaktadır. Diyabetik ayak yaraları diyabetli bireyi, aileyi ve toplumu sosyo-ekonomik yönlerden ciddi olarak etkilemekte yaşam kalitesini düşürmektedir. Bu nedenlerle diyabetik ayak bakımı konusunda ve kullanılacak yara bakım ürünleri ile ilgili daha geniş kapsamlı ve kaliteli bilimsel çalışmalar yapılmasına, yeni çözüm önerileri geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

1.2. ARAŞTIRMANIN AMACI

Araştırmanın genel amacı; diyabetik ayak yaralarının bakımında maliyet etkinliği sağlanarak, yara iyileşmesini hızlandırmak, yaranın ilerlemesini ve kötüleşmesini engellemek için diyabetik yara bakımında bu güne kadar kullanılmamış ve incelenmemiş olan gül yağından elde edilen geraniol maddesi ile yapılan pansumanın iyileştirici etkisini incelemek, diğer bir deyişle diyabetik ayak bakımında yeni bir pansuman materyali geliştirmektir.

Bu genel amaçlar doğrultusunda planlanan araştırma diyabetik yara geliştirilen ratlarda yara iyileşmesini hızlandırmak için kullanılan 3 yara bakım ürününü (Gül yağından elde edilen geraniol pansumanı, Hidrokolloid yara örtüsü ve izotonikli ıslak pansuman) karşılaştırmak amacı ile prelinik, in vivo, deneysel olarak tasarlanmış bir araştırmadır (17).

1.3. ARAŞTIRMANIN ÖNEMİ

Erken dönemlerden beri bilinen ancak son yüzyılda hakkında ciddi ilerlemeler kaydedilen DM hiperglisemi ve geç dönemde oluşan vasküler ve nöropatik komplikasyonlar ile karakterize kronik bir hastalıktır. Nedenden bağımsız olarak hastalık insülin direncinin de eşlik edebileceği tam ya da kısmi insülin eksikliği ile karakterizedir. DM’de hiperglisemiye neden olan faktörler daha çok etyolojiye bağlı olsalar da insülin sekresyonunun ve glukoz kullanımının azalması ve glukoz üretiminin artışı olarak sayılabilirler (18-23)

DM tüm dünyada ölüm nedenleri arasında 8. sırada yer almakta (24, 25) iken, ilerleyen yıllarda daha üst sıralarda yer alacağı düşünülmektedir (24). Global olarak 2010 itibarı ile erişkinlerde DM prevalansı %6,6 iken (25), 2014 yılında erişkinlerde DM prevalansı %9 olarak belirtilmiştir (24). Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) 2014 yılını verilerine göre önümüzdeki on yıl içerisinde DM ve diğer kronik hastalıklardan kaynaklanan ölümlerin %17 oranında artacağı öngörülmüştür (24).

Dünyada hastalık profilinin hızlı değişimi, yeni tanı alan vakaların hızla artması gibi sebeplerle özellikle kişi başı milli geliri düşük olan ülkelerin kronik hastalıklardan kaynaklanan ekonomik giderleri son 10 yılda iki katına çıkmış ve enfeksiyon hastalıklarının maliyetini çoktan geçmiştir. Bu noktada DM’nin kişisel ve toplumsal maliyetleri incelendiğinde: DM ve ilişkili hastalıkların takip ve tedavisi için yapılan harcamalara ilaveten, kişinin güç ve verimliliğinin azalması, ciddi iş kayıpları, yaşam süresi ve kalitesinin de paralel olarak bozulması, durumun kötüleşmesi sonucu özellikle bakım veren hasta yakınlarında ilave işgücü artışı, normal günlük işleri için harcanan zamanın kısıtlanması ile ilişkili ek maliyet kayıplarının da dikkate alınması durumunda maliyet çok daha ciddi boyutlara ulaşmaktadır. Bu veriler ışığında, DM’ye bağlı toplam sağlık giderlerinin yaklaşık 105,5 milyar dolar olduğu; 2030 yılına gelindiğinde 2010 yılı verileri ile kıyaslandığında, 124,6 milyar dolara ulaşacağı düşünülmektedir (19, 24, 26). Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation-IDF) verilerine göre 2013 yılında DM ve bağıntılı hastalıklar için ayrılan bütçe 584 milyar dolar olarak ifade edilmektedir (26).

Türkiye’de DM insidansı ve prevelansı ve mortalite oranları ile ilgili ülke genelini tamamen yansıtan bir çalışma bulunmamaktadır.

Epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına genel olarak bakıldığında, WHO’nun da üzerinde durduğu gibi dünyada ve ülkemizde üst sıralarda yer alan toplum sağlığı sorunlarından birinin DM olduğu gösterilmektedir. Bu sorunun ve beraberinde getirdiği diğer sorunların acil çözüme ulaştırılması için ve gelecek nesilleri daha az etkileyebilmesi için yapılması gereken en önemli şeyin toplumsal ve global acil eylem planları oluşturulması olduğu ifade edilmektedir (24).

Diyabetik nöropati, DM’li bireylerin yaşam kalitesini etkileyen iyileşmeyen cilt yaraları ve ülserasyonları ile birlikte görülebilen, yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir komplikasyondur (14, 27-31). Nöropati, hiperglisemi ve iskemi gibi sebeplerle bağlantılı olarak fibroblast ve endotel hücre proliferasyonunun azalması, epitelizasyonun gecikmesi, kollajen yapımının azalması ve ilintili olarak gerilim kuvvetinin azalması gibi sebepler de diyabetik yara oluşumuna katkı sağlamaktadır (5-8).

Diyabetik ayak yaraları uygun tedavi edilmesine rağmen genellikle güç iyileşmeleri ve çoğunlukla kronikleşmeleri nedeni ile DM’nin yaşamı kısıtlayan en önemli kronik komplikasyonlarından birisidir (32, 33). Yapılan çalışmalarda diyabetik ayak gelişiminde periferik arter hastalığının rolünden bahsedilmiş ve bu hastalarda gelişen enfekte diyabetik ayak ülserlerinin yaklaşık %5’inin majör, %20-30 kadarının da minör amputasyonla sonuçlandığı belirtilmiştir (34-36). Ülkemizde yapılan retrospektif bir çalışmaya göre çoğunluğunu tip 2 DM’li bireylerin oluşturduğu diyabetik ayak yarası ile izlenen hataların yaklaşık %64.3 kadarına minör amputasyon uygulanması gerekmiştir (37). Net rakamlar olmamakla birlikte; amputasyonlar mortalite ve morbidite oranlarını artırırken aynı zamanda tedavinin hasta ve ülke ekonomisine getirdiği yük katlanarak artmaktadır (28, 38) .

Diyabetik ayak bakımında tedavinin ve bakımın esasını; sıkı glisemik kontrolün sağlanması, iskeminin kontrolü ve revaskülarizasyonun sağlanması, antibiyotik tedavisi, uygun yara bakımı, ayağı ve ülser alanı basınçtan koruma temel maddeleri oluşturur (28, 29). Yara bakım yönteminin seçilmesinde hastanın özellikleri, kullanılan uygun bir sınıflama yöntemi, yaranın durumu, yara bakım

yönteminin etkinlik düzeyi ve maliyet analizi yapılarak karar verilmesi etkinliği artıracaktır (39, 40).

Özellikle ülkemizde pansuman materyallerinin seçiminin hemşirelere bırakılmış olması yara bakımı hemşireliğini daha da önemli hale getirmektedir. Çünkü hemşirenin yeterli bilgi düzeyine sahip olması ile vereceği bakım kararları yara iyileşmesini hızlandırabileceği gibi, yetersiz bilgi düzeyi ise daha kötüye gitmesine sebep olabilecektir (14). İyi bir yara bakım materyalinin iyileşmeye katkı sağlaması gerekliliği muhakkaktır. Bunun için reepitelizasyona olanak sağlayan, ağrıyı azaltan, yaradan sıvı kaybını azaltan, emiciliği yüksek, mekanik travmalar ve kontaminasyondan yarayı koruyan yara bakım ürünleri tercih sebebi olmaktadır (15, 16).

Bu bağlamda diyabetik yara geliştirilen ratlarda öncelikle gül yağından elde edilen geraniol maddesinin pansuman etkinliğinin değerlendirilmesi, hidrokolloid yara örtüsü ve izotonikli ıslak pansumanın etkileri ile karşılaştırılması gayesiyle yara bakımına yönelik yeni kanıtlar ortaya koyması açısından planlanan bu araştırma diyabetik yara bakımı ile ilgili literatüre kanıta dayalı yeni sonuçlar kazandırması açısından önem taşımaktadır.

1.4. ARAŞTIRMANIN SORUSU

Diyabetik yara geliştirilen ratlarda 3 farklı pansumanın yara iyileştirme düzeyini karşılaştırmak amacıyla aynı sürelerde yapılan incelemelerde yara iyileşmesini değerlendirmek için;

Geraniol pansumanı yara boyutlarını küçültür mü?

Geraniol pansumanı mikroskobik değerlendirmede yara iyileşme düzeyini etkiler mi?

Geraniol pansumanı yara iyileşme süresini kısaltır mı?

Hidrokolloid yara örtüsü yara boyutlarını küçültür mü?

Hidrokolloid yara örtüsü mikroskobik değerlendirmede yara iyileşme düzeyini etkiler mi?

Hidrokolloid yara örtüsü yara iyileşme süresini kısaltır mı?

İzotonikli ıslak pansumanı yara boyutlarını küçültür mü?

İzotonikli ıslak pansuman mikroskopik değerlendirmede yara iyileşme düzeyini etkiler mi?

İzotonikli ıslak pansuman yara iyileşme süresini kısaltır mı?

1.5. HİPOTEZLER

H1; Diyabetik yara geliştirilen ratlarda Geraniol pansumanının, hidrokolloid yara örtüsünün, izotonikli ıslak pansumanın yara iyileşmesi üzerine etkileri arasında fark vardır.

H2; Diyabetik yara geliştirilen ratlarda Geraniol pansumanı ile hidrokolloid yara örtüsü kullanılan pansumanın yara iyileşmesi üzerine etkileri arasında fark vardır.

H3; Diyabetik yara geliştirilen ratlarda Geraniol pansumanı ile izotonikli ıslak pansumanın yara iyileşmesi üzerine etkileri arasında fark vardır.

H4; Diyabetik yara geliştirilen ratların yara iyileşme hızında, herhangi bir yara bakımı yapılmaması ile Geraniol pansumanı yapılması arasında fark vardır.

H5; Diyabetik yara geliştirilen ve Geraniol pansumanı kullanılan ratlar ile nondiyabetik yara geliştirilen ve herhangi bir yara bakımı yapılmayan ratların yara iyileşme hızında fark vardır.

H6; Diyabetik olan ve olmayan ratlarda yara iyileşme hızları arasında fark vardır.

1.6. SINIRLILIKLAR

Bu çalışma preklinik fazda sınırlandırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarının klinik faza geçebilmesi için gerekli prosedürler sağlanarak klinik fazda geniş ölçekli çalışmalar planlanmalıdır.

BÖLÜM İKİ

GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

Eski çağlardan beri ciddi bir sağlık sorunu olan DM ile ilgili ilk yazılı kanıtlara MÖ 1500'lere dayanan Eski Mısırda Eber Papirüslerinde rastlanmaktadır. Sushruta (MÖ 6.yy) DM'yi sınıflandırarak sedanter yaşam ve obezite ile ilişkilendirmiş tedavide kilo vermenin ve egzersizin üzerinde durmuştur (41). İlk kez 'diyabet' terimi Yunancada 'sifon ya da pergel' anlamlarına geldiği için diyabetik bireylerin sık idrara çıkmalarından esinlenilerek Kapadokya (MS 81-133) Aretaeus tarafından kullanılmıştır. Eski Mısırlılar dışında Hintliler, Persler, Kore, Japonlar ve Çinlilerde DM'nin idrarda şeker varlığı ile alakalı bir durum olduğundan bahsetmiş ve bununla ilgili atasözleri kullanmışlardır. İlk kez 1425 yılında İngilizce bir makalede 'diabete' olarak kullanılmıştır. Thomas Willis 1675 yılında DM'li bireylerin idrarlarının tatlı olmasından yola çıkarak hastalığa Latince 'bal' anlamı taşıyan 'mellitus' kelimesini eklemiştir; bu iddiası 1776 yılında Matthew Dobson tarafından idrar ve kanda aşırı şeker oluşu gösterilerek teyit edilmiştir. Aretaeus (MS 81-133) hastalık hakkında bilgiler edinip yaşa bağlı bir sınıflama yapmış ve sonrasında tedavi üzerine yoğunlaşmış ancak bir ilerleme kaydedememiştir. İbn-i Sina'nın El-Kanun fi't-Tıb eserinde DM'nin belirti ve komplikasyonlarından da bahsederek DM'yi sınıflamış hatta bitkisel karışımlarla kan ve idrardaki şekeri düşürebilmiştir. Modern zamanlara gelindikçe deneysel tıp uygulamalarının artması ile DM'de ki gelişmelerde ivmelenmiştir. Claude Bernard 1857 yılında nörohormonal mekanizmayı yani aşırı glikoz üretimi ile karaciğerin DM'de ki rolünü göstermiştir. Daha sonraki çalışmalarda Joseph von Mering ve Oskar Minkowski (1889) köpeklerin pankreaslarını çıkardıklarında DM benzeri semptomlarla hayvanların öldüklerini göstermiş bu da DM de pankreasın önemli rol oynadığına dikkat çekmiştir. Edward Albert Sharpey-Schafer (1910) insülinin varlığını ve DM tanısı olan hastalarda insülin eksikliği olduğunu belirtmiştir ancak Banting ve ark., 1922'de sağlıklı köpeklerin pankreaslarını hasta köpeklere nakledene kadar pankreasın DM etyolojisindeki ana rolü ve hatta insülinin varlığı kanıtlanamamıştır. Bu çalışmalar

aynı zamanda insülinin izole edilmesinin ve klinik kullanımının temellerini de oluşturmuştur (14, 20, 41-44).

Erken dönemlerden beri bilinen ancak son yüzyılda hakkında ciddi ilerlemeler kaydedilen DM hiperglisemi ve geç dönemde oluşan vasküler ve nöropatik komplikasyonlar ile karakterize kronik bir hastalıktır. Nedenden bağımsız olarak hastalık insülin direncinin de eşlik edebileceği tam ya da kısmi insülin eksikliği ile karakterizedir. DM de hiperglisemiye neden olan faktörler daha çok etyolojiye bağlı olsalar da insülin sekresyonunun azalması, glukoz üretiminin artmasına rağmen tüketiminin düşmesi olarak sıralanabilir (18-23). ADA'ya göre DM; sık görülen poliüri, polidipsi, kilo kaybı, halsizlik bulgularının yanında en az 8 saatlik açlık sonrası ölçülen açlık kan şekeri düzeyinin 126 mg/dl ve üzerinde olması ya da günün herhangi bir saatinde bakılan kan şekeri düzeyinin 200 mg/dl ve üzerinde olması veya Hemoglobin A1C düzeyinin %6,5' in üzerinde olması olarak tanımlanmıştır (45, 46).

DM tüm dünyada ölüm nedenleri arasında 8. sırada (iskemik kalp hastalığı (İKH), inme, alt solunum yolu infeksiyonları, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), diyare ve ilişkili hastalıklar, İnsan İmmün Eksiklik Virüsü/Edinilmiş İmmün Eksiklik Sendromu (Human İmmune Deficiency Virus/Acquired İmmune Deficiency Syndrome, HIV/AIDS) ve solunum yolu kanserleri) yer almaktadır (24, 25). DM'nin ölüm nedenleri arasında 2030 yıllarına gelindiğinde 7. sırada olacağı düşünülmektedir (24). Global olarak 2010 itibarı ile erişkin nüfusta DM prevalansı %6,6 iken (25), 2014 yılında erişkinlerde DM prevalansı %9 olarak belirtilmektedir (24). Yine yapılan araştırmalar 2012 yılındaki 1.5 milyon kişinin ölümüne direkt olarak DM'nin neden olduğunu (24), 2013 yılında ise 5.1 milyon kişinin ölümüne DM'nin neden olduğunu; bu ölümler irdelendiğinde %50-75 kadarının 60 yaş ve altı kişilerde görüldüğünü göstermiştir (26). Araştırmalarda beslenme bozuklukları, egzersiz yetersizliği, alkol, tütün ve ürünleri kullanımı gibi risk faktörlerinin sekonder ölüm nedenleri olduğunu gösterilmektedir (25). WHO'nun 2014 yılı verilerine göre önümüzdeki on yıl içerisinde DM ve diğer kronik hastalıklardan kaynaklanan ölümlerin %17 oranında artacağı öngörülmüştür (24). Başka bir çalışmanın verilerine göre gelişmekte olan ülkelerde DM'li hasta sayısında 2010-2030 yılları arasında yaklaşık % 69, gelişmiş ülkelerde ise % 20 artış olacağı tahmin edilmektedir (47).

Hastalık Kontrol Merkezi (Centers for Disease –CDC) verilerine göre: Avrupada yaklaşık 60 milyon kadar diyabetik birey varken; Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) bu oran 20.9 milyon kadardır. Bu oran dünyadaki tüm DM'lilerin yaklaşık %20-25 kadarını oluşturmaktadır. Bu grubun dışında kalan yaklaşık %80 DM'li birey gelişmekte olan ve ya az gelişmiş bölgelerde yaşamaktadır (26, 48). Bu veriler DM'li bireylerin yaklaşık %70 kadarının düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşadığını belirten diğer çalışmalarla da paralellik göstermektedir (49).

Global olarak hastalık tanısı alanlar irdelendiğinde DM nedeniyle sakatlık ya da bakım gücü kayıplarının son 20 yılda %69 gibi muazzam bir artış gösterdiği ve DM'nin ne kadar önemli bir sağlık sorunu olduğunun üzerine vurgu yapılmaktadır (50). Yapılan çalışmalar günümüzde artan DM sıklığı ile DM'ye bağlı gelişen ikincil hastalıklar ve ciddi durumlardan dolayı DM'nin tüm dünya için öncelikli ve önemi her geçen gün artan bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir. Gelişen teknoloji ile birlikte yaşam tarzındaki değişiklikler (nüfus artışı, kentleşme, yaşlanma, yaşam süresinin artması, obezite ve fiziksel inaktivitede artış, metabolik risk faktörlerindeki artış) tüm toplumlardaki özellikle tip 2 DM prevalansının hızla yükselmesine neden olmaktadır. Dünyada 2013 yılı itibari ile 382 milyon kişinin DM'li olduğu ve her geçen gün artan bu sayının 2035 yılına gelindiğinde %55'lik bir artışla 592 milyon kişiyi aşacağı öngörülmektedir (25, 51, 52).

İlerleyen teknoloji ile bağıntılı olarak hareketin azalması, fastfood türü besinlere olan ilgi artışı ile birlikte beslenme alışkanlıklarının değişmesi gibi temel yaşam tarzı değişikliklerine bağlı olarak ivmeli bir artış gösteren DM insidans ve prevalanslarını düşürmek için; IDF, WHO ve diyabetle alakalı diğer kuruluşlar, üye ülkeler ve sivil toplum örgütleri ile birlikte ciddi çalışmalar yapmakta ve önerilerde bulunmaktadırlar. WHO, DM'nin ciddiyeti üzerinde durarak 1991 yılında DM'yi en önemli sağlık sorunu olarak ele almıştır, bu kapsam içinde insülinin keşfinden bu yana bilinen DM eğitiminin öneminden bahsetmiş, eğitimin yaşam kalitesini artırması, tedaviye uyuma ve sürekliliğine katkı sağlaması, yeni vakaların gelişimini engellemesi, gibi ciddi olumlu katkılarını vurgulamıştır. Eğitim ile ilgili Joslin'in (1920): "Eğitim, diyabet tedavisinin bir parçası değil, tam tersine tedavinin bizzat kendisidir" sözünden de anlaşıldığı gibi DM eğitiminin mutlaka olması gerektiği ve yaşam boyu sürmesi gerektiği hususuna dikkat çekmişlerdir (21, 22, 24, 53, 54). Özellikle gelişmekte olan ülkelerde DM'yi önlemek ya da sıklığını kontrol altına

alabilmek veya DM ile ilgili etkin önlemlerin alınabilmesi için WHO- IDF işbirliği ile başlatılan (2004) 'Diabetes Action Now' programı, tüm dünyada farkındalığın arttırılmasını amaçlamaktadır (25).

Geçtiğimiz 10 yıllık periyotta, dünyada hastalık profilinin hızlı değişimi, yeni tanı alan vakaların hızla artması gibi sebeplere bağlı olarak artan kronik hastalıklara ayrılan bütçe, özellikle kişi başı milli geliri düşük olan ülkelerin ekonomilerinde enfeksiyon hastalıklarının iki katını bulan mali kayba neden olmaktadır. Bu noktada DM'nin kişisel ve toplumsal maliyetleri incelendiğinde DM'nin ve ilişkili hastalıkların takip ve tedavisi için yapılan harcamalara ilaveten kişinin güç ve verimliliğinin azalması ile ciddi iş kaybı olması, yaşam süresi ve kalitesini de paralel olarak bozmaktadır. Özellikle bakım veren hasta yakınlarında ilave işgücü artışı, normal günlük işleri için harcanan zamanın kısıtlanması ve buna bağlı ek maliyet kayıplarının da dikkate alınması durumunda maliyet çok daha ciddi boyutlara ulaşmaktadır. DM nedeniyle toplam sağlık harcamalarının 2010 yılı için 105,5 milyar dolar civarında iken 2030 yılında 124,6 milyar dolara ulaşacağı düşünülmektedir (19, 24, 26). IDF verilerine göre 2013 yılında DM ve ilişkili hastalıklar için harcanan para 584 milyar dolar olarak ifade edilmektedir (26).

Türkiye'de DM hastalığının yıllık yaklaşık 33000 kişinin ölümüne neden olduğu belirtilmektedir (55). Ancak Türkiye'deki DM insidansı, prevalansı ve mortalite oranları ile ilgili ülke genelini tamamen yansıtan bir çalışma bulunmamaktadır. DM ile ilgili çeşitli bölgesel çalışmalarda hastalığın prevalansı %12.7 ile %14.7 arasında bir yelpazede görülmektedir (56-59). Ülkemizde DM ile ilgili en geniş kapsamlı çalışmalar Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışmasından (TURDEP) elde edilmektedir. Çalışmanın 1. Aşaması 1998 de tamamlanmış, 2. aşamasının sonuçları ise 2010 yılında yayınlanmıştır. TURDEP-I ve TURDEP-II sonuçları birlikte değerlendirildiğinde: son 12 yılda erişkin nüfusun yaş ortalamasının 4 yıl arttığı; kırsal ve kentsel alanlar farklı olarak incelendiğinde prediyabet, diyabet, obezite ve hipertansiyon sıklığı arasında çok anlamlı bir fark kalmadığı; ayrıca tip 2 DM yaşının 5 yaş daha erkene kaydığı; Türkiye'deki diyabetik hasta oranlarının 2002 verilerine göre %7.8 olduğu ve bu oranın 2010 yılında %13.7'lere ulaştığı gösterilmiştir. TURDEP-II sonuçlarına göre TURDEP-I'le kıyaslandığında Türkiye'de 12 yıllık periyotta DM sıklığı %90, obezite sıklığı ise %44 artmış olarak bulunmuştur. Yine

TURDEP-II sonuçlarına göre tip 2 DM’li hasta oranı tüm diğer DM türlerinin %80-90 gibi önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bu çalışmaya göre Türkiye’de 1.6 milyon prediyabetli ve 2.6 milyon diyabetli hasta bulunmaktadır (59, 60). IDF’ e göre ise Türkiye’de 20-79 yaş arası DM prevelansı yaklaşık %7.4 (tahminen 7100 hasta) ve DM’li bireylerin yıllık tedavi maliyeti 572 Euro olarak belirtilmektedir (26).

WHO, toplum sağlığı sorunlarının başında DM’nin geldiğini bildirmektedir; bu veri dünyada ve ülkemizde ki epidemiyolojik çalışmaların sonuçları ile de desteklenmektedir. Bu sorunun ve beraberinde getirdiği diğer sorunların acil çözüme ulaştırılması için ve gelecek nesilleri daha az etkileyebilmesi için yapılması gereken en önemli şeyin toplumsal ve global acil eylem planları oluşturulması olduğu ifade edilmektedir. Ancak Türkiye için bakıldığında Birleşmiş Milletler Kararlılık Bildirgesi, Global Halka Hareketi, St. Vincent Bildirisi, Ulusal Diyabet Kontrol Programı, Ulusal Diyabet, Obezite, Hipertansiyon Kontrol Programı gibi dünyada ve ülke çapında ciddiyetle planlanan ve ülkemizde de imzalanan programlara rağmen sorun giderek büyümektedir.

2.1.1. DM TANISI

2.1.1.1. DM Tanı Kriterleri

DM’nin ciddi bir kronik hastalık olmasından yola çıkılarak iyi düzeyde glisemik kontrolün sağlanabilmesi, hastalığın yönetimi ve komplikasyonlarının engellenebilmesi için tıbbi desteğin zamanında ve süreklilik arz etmesi gerekmektedir. Ayrıca DM hastasının hastalığını yönetebilmesi ve öz bakım becerilerini geliştirilebilmesi adına hasta eğitimlerinin sürekliliği sağlanmalıdır. Otoriteler DM de arzulanan bakım hedeflerine ulaşabilmek için tanı, tedavi ve bakım standartlarının oluşturulması gerektiğini belirtmektedirler. ADA bakım standartlarını oluşturan uygulamaları kanıt düzeylerini de dikkate alarak modellemiştir; bu modellemedeki düzenlemeler kanıt düzeylerindeki yeni gelişmeler doğrultusunda yıllık olarak değerlendirilip güncellenmektedir (1, 2). ADA’ya göre hiperglisemi ile seyreden DM protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmalarını bozarak nörolojik, renal, oküler ve kardiyovasküler hastalıklara neden olan önemli bir kronik hastalıktır (1).

DM’de belirgin hiperglisemiye eşlik eden farklı bulgular ve organ harabiyetleri görülebilmektedir. Polidipsi, poliüri, polifaji, hızlı vücut ağırlığı kaybı, görme fonksiyonlarında yetersizlik, vajinal enfeksiyonlar, sistit, fungal enfeksiyonlar, kaşıntı, cilt kuruluğu, yorgunluk, alt ekstremitte uyuşması gibi başlangıç semptomlarının yanı sıra gelişme gerilikleri, ketoasidoz ya da hiperozmolar nonketotik koma gibi ciddi komplikasyonlar da ilk karşılaşmada görülebilen bulgulardandır (61, 62). Semptomların varlığı tanı konulması için kolaylaştırıcı olmasına rağmen yapılacabilecek basit labaratuvar testleri ile semptomlar oluşmadan da hastalığın tanılanabilmesi sağlanabilir (63). Klinik ve toplumsal alanlarda böylesine önemli bir hastalıkta mortalite/morbidite oranlarının ve bakım maliyetlerinin azaltılabilmesi için erken tanılamamanın önemi tartışmasız çok açıktır.

DM tanılması için 1979 yılında Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu (National Diabetes Data Group-NDDG); 1980/1985 yıllarında WHO, DM tanı kriterlerinde yeni düzenlemeler yapmıştır. ADA 1997 yılında yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış, 1999’da WHO belirtilen kriterleri küçük değişikliklerle benimsemiştir. ADA tarafından 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu tanısı için yeni bir revizyon yapılmış; ancak WHO ve IDF 2006 raporlarında 1999 kriterlerinin korunmasına karar vermiştir. ADA, IDF ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (European Association for the Study of Diabetes -EASD) 2009 yılında, glikolize hemoglobinin (HbA1c) (≥ 6.5) DM’nin teşhisinde kullanılabileceğinden bahsetmişler ve 2010 yılında ADA bu kriterin de tanıda yer alması gerektiğini kabul etmiştir. Türkiye’de Ulusal Diyabet Konsesusu (UDK) 2013 yılında ADA kriterlerine göre tanı kriterlerini yeniden revize etmiştir (62, 64, 65).

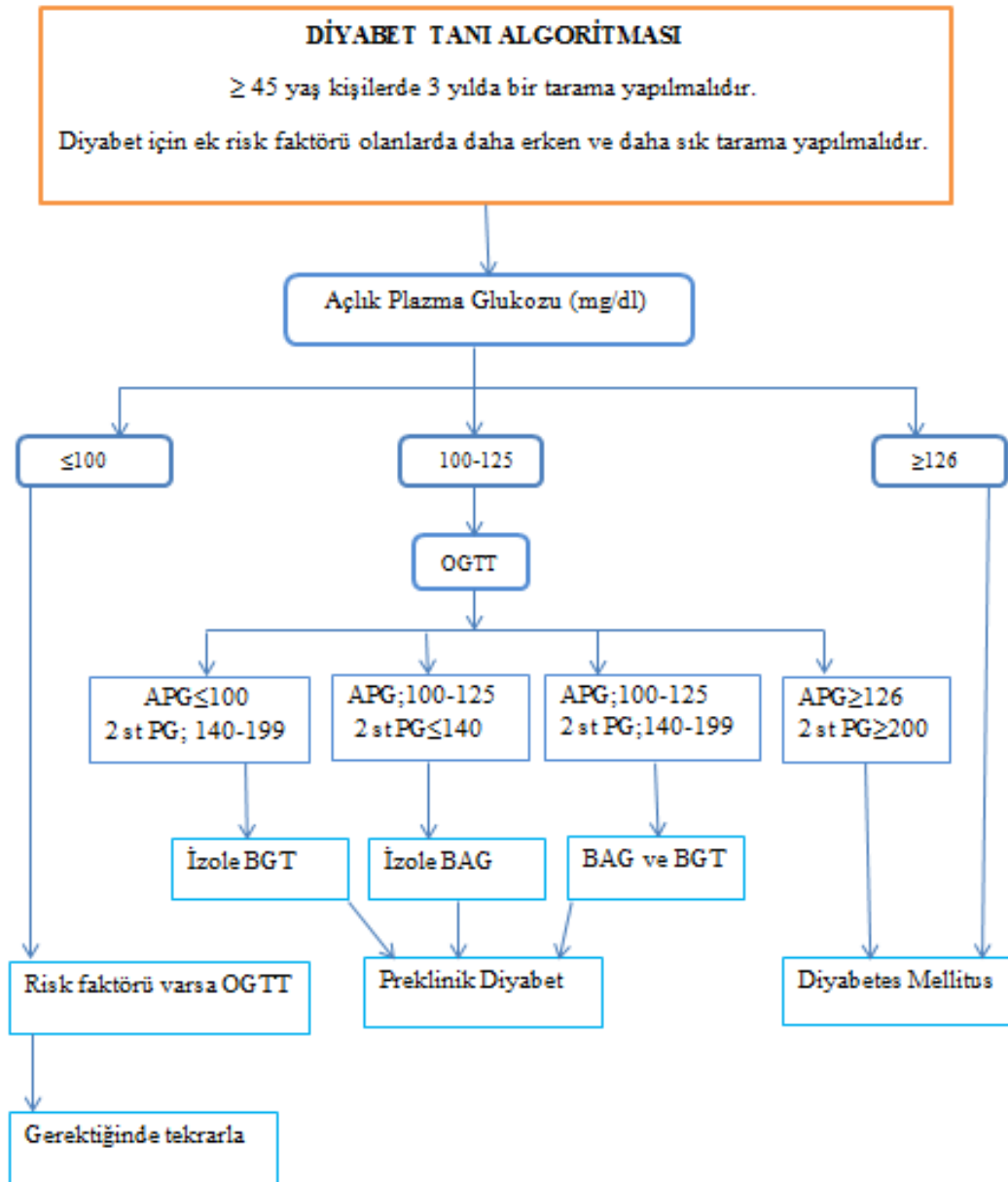
UDK’nın 2013 te yayınladığı Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi’nde yer aldığı şekli ile DM tanı kriterleri aşağıda verilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1;UDK'ye Göre DM Tanı Kriterleri (37)

Açlık plazma glukozu (APG)	≥ 126 mg/dl
Rastlantısal plazma glukozu + Diyabet semptomları	≥ 200 mg/dl
Oral glukoz tolerans testi (2. saat plazma glukozu)	≥ 200 mg/dl
HbA1C	$\geq \%6.5$

*Belirtilen kriterlerden sadece bir tanesinin olması yeterlidir.

Şekil 1; UDK 'ye Göre DM Tanı Algoritması (62)



2.1.1.2. DM Sınıflandırması

DM sınıflandırması ADA tarafından yayınlanan 1997 rehberinde yapılmış, daha sonra 1999 yılında WHO tarafından yeniden gözden geçirilmiştir. ADA tarafından 2010 yılında yayınlanan rehberde de sınıflandırma değişmeden kalmıştır Türkiye’de UDK 2013 yılı rehberinde sınıflamayı kabul etmiştir. Buna göre etyolojisine göre DM; Tip 1, Tip2, gestasyonel ve diğer spesifik tipler olmak üzere 4 ana başlık altında sıralanmıştır (25, 62).

Şekil 2’de UDK’nın DM Tanı ve Tedavi Rehberindeki DM etyolojik sınıflaması görülmektedir.

Şekil 2; DM’nin Etyolojik Sınıflaması (62)

I. Tip 1 diyabet [Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır]	
A. İmmün aracılıklı B. İdiyopatik	
II. Tip 2 diyabet [İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir]	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM [Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu] • Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunism • Lipotrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoz • Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Diğerleri (post transplant diyabet) F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları • Anti--insülin reseptör antikorları • "Stiff-man" sendromu • Diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri H. Enfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

2.1.1.2.1. Tip 1 DM

Tip 1 DM genellikle mutlak insülin eksikliğinin görüldüğü kronik ve otoimmün bir hastalıktır. Tip 1 DM, genellikle çocukluk ve genç erişkin dönemde (30 yaş altında) görülmektedir. Juvenil başlangıçlı DM veya insüline bağımlı diabetes mellitus (Insulin Depended Diabetes Mellitus- IDDM) olarak adlandırılmaktadır. Tip 1 DM pankreasta görülen beta-hücre hasarı ve yıkımına neden olan durumlar sonucunda oluşur ve hastalarda insülin eksikliği gözlenir. Tam olarak hangi sebeplere bağlı olduğu bilinmemekle birlikte genellikle otoimmün kaynaklı olarak gelişir. Beta hücrelerdeki otoimmün hasar (Diyet, viral nedenler, toksinler, stres gibi bir çok çevresel faktör etkisi ile oluşabilir) ve sonrasında gelişen inflamatuvar yanıt (insülitis) sonucunda insülin üretimi giderek azalma eğilimine girer ve sonunda hiç insülin üretilemez olur. Tip 1 A ve Tip 1 B olarak 2 ana alt grubu vardır. Tip 1A spesifik bir otoimmün bozukluk olup 6 nolu kromozomda lokalize HLA bulundurur (Latent otoimmun diabetes adult -LADA). Tip 1 B olanı idiyopatikdir, beta hücrelerinde otoimmün harabiyet bulunmamaktadır. Afrika ve Asya kökenlilerde az sayıda görülür. Tip 1 DM de yaşanan DM belirtileri (polidipsi, poliüri, kilo kaybı...) daha belirgindir. Akut komplikasyonlar (ketoasidozis, hipoglisemi..) daha sık yaşanmaktadır. Tip 1 DM de kesin tedavi veya korunma yolu bilinmemektedir, ancak hastalık iyi yönetilebilir bir hastalıktır. Bu diyabet türünün ailesel geçiş oranı yüksek olduğu için 1. derece akrabalarda var ise 10-20 kat artabilmektedir. Bu nedenle erken dönem tanı/ tarama testlerinin yapılması önemlidir (2, 14, 19, 28, 48, 62, 66, 67).

Tip 1 DM de tedavi hedefleri 2013 UDK klavuzunda şu şekilde sıralanmaktadır; kan şekerinin regüle olmasını sağlamak, komplikasyonların oluşumunu önlenerek ilerlemesinin durdurulması, gelişme ve büyümenin fizyolojiye uygun olmasının sağlanması, gebelik komplikasyonlarının önlenmesi, enfeksiyon sıklığı ve şiddetinin azaltılması, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi (62).

2.1.1.2.2. Tip 2 DM

Tip 2 DM ya da insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM), tüm dünyada en sık rastlanan DM türüdür. Tüm DM'lilerin yaklaşık %90'ında görülür. Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Aseptomatik olarak izlenen uzun prediyabet döneminde (5-15 yıl) makroanjyopati gibi bazı komplikasyonlar gelişebilmektedir. Tip 2 DM, uzun süren insülin direnci ile birlikte ilerleyici beta hücre hasarı sonucunda oluşur. Fizyopatolojik olarak incelendiğinde, tip 2 DM'de karaciğer ve kas dokusunda meydana gelen insülin direnci ile pankreas insülin üretimindeki azalma hiperglisemi gelişimine neden olmaktadır. İnsülin direnci, halen net olarak bilinmeyen genetik defektlerle birlikte, çevresel etmenlerin etkisi ile gelişir ve tip 2 DM'nin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olur. Bu çevresel etmenlerden en önemlileri santral obezite, fiziksel inaktivite ve hipertansiyondur. Ayrıca metabolik anormalliklere eşlik eden ve vasküler hastalıklara neden olan dislipidemi, hiperinsülinemi, plazminojen aktivatör inhibitör faktör 1 (PA-1) artışıda gözlenir (19, 59, 68, 69). CDC de yapılan çalışmalarda Tip 2 DM hastalarının yaklaşık %55'inin obez olduğu belirtilmektedir (70). Bilinen tip 2 DM'lilerin çoğunluğunu 40 yaş üstü bireyler oluşturmalarına rağmen özellikle son yıllarda çocuk ve gençlerde de tip 2 DM sıklığı ciddi oranda artmaya başlamıştır. Bu artış, yapılan çalışmalarda çocuklarda görülen obezite ile ilişkilendirilmiştir (28, 71, 72). Obezite durumunda özellikle abdomende toplanan ve hormonal olarak aktif olan yağ hücreleri tarafından salgılanan adipokinlerin muhtemelen glikoz toleransını bozduğu düşünülmektedir. Tip 2 DM'nin patogenezisinde, erken evrede insülin direnci ve normal glukoz toleransı olan birey, yüksek miktarda insülin salgılayarak durumu tolere etmeye çalışır, insülin salgılanmasının yetersiz kaldığı zamanlarda ise hiperglisemi gelişir. DM'nin ileri evrelerinde ya da ilave hastalıklar durumunda insülin sekresyonundaki azalma daha ciddi bir hal almaktadır (59, 68, 69). Tip 2 DM çoğunlukla, glikozüri veya açlık hiperglisemisi varlığı ile laboratuvar testleri sırasında teşhis edilir. Teşhiste hastaların beden kitle indeksi ($BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) genellikle fazla iken, bulanık görme, miyop, tekrarlayan fungal enfeksiyonların varlığından da şikayet edebilirler. Bazı hastalarda kronik DM komplikasyon bulguları (nöropati, retinopati veya nefropati) olabilirken; farklı sebeplerle artmış insülin direnci varlığında poliüri, polifaji ve polidipsi gibi semptomlar ya da daha ciddi bir

komplikasyon olan hiperglisemik hiperozmolar nonketotik koma ile hastaneye başvurmüş ve tanı almış olmaları da muhtemeldir (19, 25, 73).

Tip 2 DM tanısı alanlarda yapılması gerekenlere bakıldığında başlangıçta hasta DM hakkında bilgilendirilmeli, yeterli eğitim verilen hastalarda tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz programı oluşturulmalıdır. Özellikle obez DM’li hastalar içinse ilk tanı sırasında insülin duyarlılığının arttırmaya yönelik ilaç tedavilerinin eklenmesi de önerilebilmektedir (19, 74).

2.1.1.2.3. Gestasyonel DM

Gestasyonel DM gebeliğe bağlı DM olarakta adlandırılabilir. İlk kez gebelikle birlikte ortaya çıkan, sıklığı %2-5 arasında değişen ve genellikle doğumla birlikte düzelen glukoz intoleransı olarak tanımlanabilir. Gestasyonel DM’de tip 2 DM’de olduğu gibi göreceli olarak insülin sekresyonu düşüşü ve üretilen insüline yanıtın azalması söz konusudur. Gebelik döneminde gestasyonel DM gelişen kadınlarda yaşamlarının ileriki dönemlerinde tip 2 DM görülme oranı %20-50’dir. Günümüzde diğer DM türleri gibi gestasyonel DM sıklığı da ciddi oranda artmaktadır. Gebelikte farklı fizyolojik sebeplere bağlı olarak (progesteron, östrojen, kortizol ve büyüme hormonu düzeylerinde artış, plasentadan insülinaz salınımının olması) insülin direnci artmaktadır. Ayrıca gebelikte egzersiz kapasitesinin azalması ve obezitenin artması ile adipoz depoların artması, ayrıca glikoz alımının artması gibi sebeplerde insülin direncinin artmasına neden olmaktadır (25, 28, 62, 75). Gestasyonel DM, gebelikle birlikte sonlanmasına rağmen, tedavi edilmediği takdirde fetus ve anne için ciddi tehlike oluşturabilir. Makrozomi, doğuştan nörolojik veya kardiyak bozukluklar ve kas malformasyonları bebek için oluşabilecek risklerdendir. Artan insülin seviyesine bağlı olarak fetüste surfaktan yapımı baskılanır buda yeni doğan respiratuvar distres sendromuna yol açabilir. Bu duruma alyuvar lizisi sonucu gelişen hiperbilirubinemi eşlik edebilir. İnsülin seviyesinin uzun dönem yüksek seyrettiği fetüslerde ise vasküler sistem anomalilerine bağlı olarak plasenta yeterince beslenemez, fetüs gelişimini tamamlayamadığı için gebelik abortla sonuçlanabilir (10, 76).

2.1.1.3. DM Semptomları

Poliüri, polidipsi ve polifaji DM'nin en sık görülen üç belirtisidir. Bu belirtilerin gözlenmesi tip 1 DM'de daha erken ortaya çıkabilirken, tip 2 DM'de çok daha uzun sürede ve daha hafif olarak görülür. Tip 1 DM sürekli yorgunluk, ani ve aşırı kilo kaybı gibi semptomlara da neden olabilir. Kan glukoz konsantrasyonunun artması sonucunda, böbrek proksimal tübüllerinden glukozun geri Emilimi engellenir ve glukozun bir kısmı idrarda kalır. Böylece idrar ozmotik basıncı artacağı ve suyun böbrekler tarafından geri Emilimi azalacağı için de idrar yapımının artmasına (poliüri) ve dolayısıyla daha fazla su kaybına yol açar. Poliürinin oluşumu ile aynı mekanizma DM'li hastalarda noktüri görülmesine de neden olur. Kan yoğunluğunun artması sonucu hücrelerdeki su ozmotik yolla kana geçer bu da uzun vade de tüm vücudun susuz kalmasına ve polidipsiye neden olur (25, 77, 78).

Daha az rastlanan klinik bulgular ise görme bozukluğu, nedensiz kilo kaybı, uzun süren enfeksiyonlar, nüks eden fungal enfeksiyonlar ve kaşıntı olarak sıralanabilir (29). DM'li hastalarda yüksek konsantrasyonlarda glukoz maruziyetine bağlı olarak vasküler hasar nedeni ile oluşan göz dibi kanamaları ve göz merceğinde şekil değişikliklerinin oluşması görme kayıplarının ana nedenleridir (25).

2.1.2. DM KOMPLİKASYONLARI

DM'nin kendisi ve DM de tercih edilen tedavi yöntemleri komplikasyon nedeni olabilir. DM'nin uygun şekilde tedavi edilmesi, obezitenin engellenmesi, kan basıncı kontrolüne önem verilmesi ve kalıcı hayat tarzı değişikliklerinin yapılması kronik komplikasyonların pek çoğunun oluşturduğu riskleri azaltabilir.

Vasküler sistemde şekillenen mikro ve makrovasküler komplikasyonlar, hipergliseminin sistemsel etkilerine bağlı olarak inflamasyonun tetiklenmesi sonucunda görülür (3). Yapılan çalışmalar hastanın yaşının ve hastalığın süresinin artması ile de komplikasyon görülmesi arasında doğru orantı olduğunu göstermiştir (79-81). Doku ve organlarda meydana gelen morfolojik ve biyokimyasal dejeneratif değişiklikler sonucu DM'li hastalarda akut ve kronik dejenerasyonlar ve komplikasyonlar oluşmaktadır. Tip 1 DM'de sıklıkla akut komplikasyonlar

görülürken, tip 2 DM’de sinsi bir başlangıç olması nedeni ile kronik komplikasyonlar gelişmeye başlayana kadar fark edilmeyebilir (25, 82, 83).

DM tanısı almış kişilerde gelişen kronik komplikasyonlar DM morbidite ve mortalitesinin artmasına neden olan en önemli faktörlerdir. Birçok sistemi etkileyen bu kronik komplikasyonlar hastanın yaşam kalitesini bozarak hastayı, yakınlarını, çevreyi ve toplumu sosyal ve ekonomik yönden ciddi oranda etkilemektedir. Bu nedenle erken tanı ve iyi metabolik kontrol ile kronik dejeneratif komplikasyonların önlenmesi DM kontrolünde ciddi önem arz eder (4).

2.1.2.1. DM’nin Akut Komplikasyonları

Akut komplikasyonlar; hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz (DKA), laktik asidoz ve hiperglisemik hiperozmolar nonketotik koma (HHNK) olarak sıralanır (25, 82-85).

Hipoglisemi; DM’nin akut komplikasyonlarından en sık görülenidir. DM’li hastalarda, insülin dozunun fazla yapılması, yetersiz gıda alımı, aşırı egzersiz, bozuk glukagon-epinefrin cevabı, yüksek doz sülfonilüre kullanımı, beta-bloker kullanımı ve nefropatiye bağlı olarak ya da başka sebeplerle oluşabilir. Bu sebepler her ne olursa olsun aslında beyinde ciddi etkilenimin bir sonucu olarak sorunlar ortaya çıkarlar (27, 85, 86). Genel olarak hipoglisemi tanısı için ‘whipple triadı’ (açlık plazma glukozunun <50 mg/dl olması, düşük kan şekeri ile ilişkili adrenerjik ve nöroglikopenik semptomların olması ve bu semptomların hipoglisemi tedavisi ile düzelmesi) yeterlidir. ADA 2009 yılı rehberlerinde DM’li hastalar için hipoglisemi sınırını açlık plazma glukozu <70 mg/dl olarak kabul etmiştir (29). Çolpan çalışmasında (2010) hipoglisemiye bağlı komplikasyonlar nedeni ile acil servise kabul edilen hasta sayısının, hipoglisemi prevalansını en iyi yansıtan gösterge olduğunu belirtmiştir. Yine aynı çalışmada hipoglisemiye bağlı hasta ölümlerinin tip1 DM’li hastalarda %3-5 ve oral antidiyabetik tedavi alan tip 2 DM’li hastalarda %10-20 arasında olduğu bildirilmektedir (27).

Bu nedenle her diyabetik hastaya ve ailesine hipoglisemi bulguları, korunma yolları ve tedavisinin nasıl yapılabileceği hakkında eğitim verilmelidir. Tekrarlayan hipoglisemiler gerçek glisemi kontrolünün sağlanmasını önlemektedir (29). Tedavide

amaç; tetikleyici faktörlerin tedavisi, rehidratasyon sağlanması, hipergliseminin azaltılması, asit-baz ve elektrolit dengesinin sağlanıp sürdürülmesini içermelidir (29, 85).

Diyabetik Ketoasidoz (DKA); Tip 2 DM'nin ilerleyen dönemlerinde mutlak insülin yokluğu ile görülebilen akut komplikasyondur. Çoğunlukla tip 1 DM'lilerde görülmesine rağmen uzun süreli tip 2 DM olan bozuk glisemik kontrollü hastalarda da görülebilmektedir. Ketoasidoz gelişimi ciddi düzeylerde insülin eksikliğinin olmasının yanı sıra sıvı açığı ve kontregüler hormonların (glukagon, kortizol, growthormon, katekolaminler) salınımının bozulması gibi nedenlerle de gelişebilir. Kan insülin seviyesi düşüşü; glukagon salınımını ve o da hepatik glikoz salınımının artmasını tetikler. Ek olarak growt hormon ve kortizol salınımları artarak katabolik olayları hızlandırır. Sonuçta hiperglisemi şiddetlenerek ozmotik diürez ve dehidratasyona neden olur. Böylece oluşan hipovolemi nedeni ile doku perfüzyonu bozulur, katekolaminlerin salınımı artar ve insülinin dokulara ulaşması zorlaşır. Asidoz ve insülin eksikliğine bağlı olarak potasyum ve fosfat kaybı başlar. Zamanla dehidratasyona bağlı olarak renal perfüzyon ve glikozüri azalır bu da hipergliseminin şiddetlenmesine neden olur. Tüm bu süreç hastaların kliniğine bakıldığında farklı derinliklerde görülen bilinç bozukluğu, aseton kokulu nefes, deri tonusu ve turgorunda azalma, taşikardi ve hipotansiyon bulgularına rastlanabilir. Tedavisinde esas bozukluk olan insülin eksikliğini yerine koymak için insülin verilmeli, intravasküler volüm ve dolaşımı normalize etmek için sıvı ve elektrolit replasmanı başlanmalıdır (19, 25, 26, 28, 73, 84, 85).

Laktik Asidoz; Serumda laktat ve hidrojen iyonlarının artışı ile ilişkili olarak gelişen, anyon eksiği görülen bir metabolik asidoz durumudur. Labratuar değerlendirmesinde kan laktat düzeyi $>5\text{mmol/l}$ 'nin üzerindedir. Genellikle altta yatan ciddi bir hastalığa ek olarak derin doku hipoksisi vardır ya da bazı ilaçların (biguanid türevleri, salisilat, nippruss, etanol) kullanımları ile bağlantılı gelişir. Hangi sebebe bağlı gelişirse gelişsin, vakaların %50'sinden fazlası mortalite ile sonlanmaktadır. Tedavisinde altta yatan hastalığın düzeltilmesi, insülin ve sıvı replasmanları, hipoksinin düzeltilmesi ve elektrolit kayıplarının yerine konması gerekir (14, 27-29, 86).

Hiperglisemik Hiperozmolar Nonketotik Koma (HHNK); Daha çok tip 2 DM'li hastalarda görülen bu durum da belirgin ketoasidoz olmaksızın akut gelişen hiperglisemi ve buna bağlı oluşan hiperozmolarite ve aşırı su kaybı ile karakterize bir durum söz konusudur. Kan şekeri genellikle 300 mg/dl ve üzerinde olan kişilerde, kandaki glikoz, kan ozmotik basıncının yükselmesine ve hücre içindeki su moleküllerinin kana çekilmesine neden olur. Aynı zamanda yüksek glikoz düzeyi böbreklerden suyun geri emilmesini engeller ve üretilen idrar miktarını da artırır. Böylece ciddi sıvı kayıpları ve bu sıvı kayıplarına eşlik eden elektrolit dengesizlikleri de artarak devam eder. Var olan insülin eksikliğine rağmen, lipogenezi ve ketogenezi önleyecek miktarda insülin salınımı olduğundan hastaların keton düzeyleri ya hiç artmaz ya da çok az yükselir. Sıvı replasmanına başlanmazsa böbreklerde fonksiyon kayıplarına, kandaki glukozun daha da yükselmesine ve kanın ozmotik basıncının iyice artmasına neden olur. Kanın ozmotik basıncı 320–330 mOsm/kg değerini aştığı durumlarda artık beyin hücrelerinden de su kaybedilmeye başlar ve tablo komaya kadar ilerleyebilir. Bulgularda, ilk başta poliüri, polidipsi ve halsizlik dikkat çekerken, ilerleyen durumlarda taşikardi, hipotansiyon, deri ve mukozalarda kuruluk, şuur bulanıklığı ve sıklıkla serebrovasküler bir patolojiyi taklit eden fokal nörolojik bulgular görülebilir. Labratuar incelemelerinde serum glikozu, sodyum, üre ve kreatinin değerlerinde artma ve hiperozmolarite saptanır. Tedavisindeki en önemli nokta, parenteral sıvı tedavisiyle intravasküler volümün normale dönmesini sağlamaktır (19, 24, 28, 29, 73, 84-86).

2.1.2.2. DM'nin Kronik Komplikasyonları

Kan şekerinin uzun süre yüksek seyretmesi kan damarlarında anjiyopatiye neden olur. Damarların endotel tabakasını oluşturan hücrelerde glikozun hücre içine girişi insülinin bağımsız olarak gerçekleştiği için çok miktarda glikoz hücre içine alınır. Hücre içine giren yoğun glikoz proteinlerin glikozillenmesine (protein molekülleri ile glukozun enzimatik birleşimi) ve yüzey glikoproteinlerin birikmesine yol açar ve bu da damarların bazal membranını kalınlaştırarak dirence karşı zayıflatır. Uzun dönemde komplikasyonlara yol açan bu durumun daha iyi tanımlanması için kronik komplikasyonlar kendi içinde makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak ayrılırlar (25, 82, 83).

2.1.2.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Makrovasküler komplikasyonlar kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıklarından oluşur. Mikrovasküler komplikasyonlar ise diyabetik nefropati, retinopati ve nöropatidir (25, 82, 83).

DM de görülen diğer kronik komplikasyonlar ise gastrointestinal problemler, seksüel fonksiyon bozuklukları, kemik ve mineral metabolizması bozuklukları, psikolojik problemler ve psikiyatrik bozukluklar olarak sıralanabilir (27).

2.1.2.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik Retinopati; DM'ye bağlı olarak göz dibindeki damarlarda önce kapilleri, daha ileri evrelerde ise daha büyük çaplı damarları tutan bir mikroanjyopatidir. Retinadaki damarların zayıf ve düşük kalitede olması ve makula ödemi ile karakterize, ciddi görme kaybı ve körlüğe sebep olabilen hastalık olarak tanımlanabilir. Mikroanjyopati yüzünden oluşan retina hasarı ABD'de yetişkinlerde görülen körlüğün en yaygın sebebidir. Yaygınlığına bakıldığında tip 1 DM'liler de daha sık, insülin kullanmayan tip 2 DM'liler de ise daha düşük oranda görüldüğü belirtilirken; DM yaşı 15 yıl ve daha fazla olan tip 1 DM'liler de prevalansı %98, tip 2 DM'liler de ise %82'lerde olduğu belirtilmektedir. Yeni tanı konan tip 2 DM'liler de prevalansın yeni tanı konulan tip 1 diyabete göre daha yaygın olduğu bunun nedeninin de tip 2 diyabetin gerçek başlangıç zamanının bilinmemesi olduğu ifade edilmektedir (2, 28). Kronik hipergliseminin olması, hipertansiyon, nefropati varlığı, kapiller permeabilitede artış, trombosit agregasyonunda artış ve DM süresi diyabetik retinopati gelişimi açısından önemli risk faktörleridir (19, 27, 87, 88).

Diyabetik retinopatinin patogenezinde: glikozun indüklediği mikrovasküler hasar sonucu retina kapiller bazal membranın zayıflaması sonucu oluşan dilatasyon mikroanevrizmalara; artan kapiller geçirgenlik hemorajilere ve serum sızıntıları sert eksudalara yol açar.

Retinal mikrosirkülasyonun bozulmasına koagülabilité artışı eklenerek tıkanmalara, mikroyenfarekt alanlarına ve eksudalaraneden olurken; hipoksik ortamdan salınan mediyatörler ise yeni damar oluşumlarına, fibroz doku oluşumuna ve sonuçta da retinal dekolman ve preretinal-vitreall hemorajilere neden olurlar (29, 84, 88).

Retinopatik lezyonlar non-proliferatif lezyonlar, pre-proliferatif retinopati, proliferatif retinopati ve maküla ödemi olarak 4 ana gruba ayrılırlar. Diyabetik retinopatinin tanısı, takibi ve tedavisi oftalmolog tarafından yapılır. Bu nedenle DM tanısı konulan hastalarda yılda 1 kez mutlaka retina muayenesi önerilmesi gerektiği belirtilmektedir (29, 63, 87, 88).

Diyabetik Nefropati; Diyabetik nefropati tip 1 ve tip 2 DM'lilerde en sık karşılaşılan komplikasyondur. DM ve DM'ye bağlı komplikasyonların görülme hızında yaşanan ciddi artışlar nedeniyle, tüm dünyada son dönem böbrek yetmezliğine yol açan sebepler arasında DM birinci sıraya yerleşmiştir (89). Diyabetik nefropati için risk faktörleri arasında kötü metabolik kontrol, DM süresi, genetik yatkınlık, aile anamnezi, hipertansiyon, hiperlipidemi, yüksek proteinli beslenme ve daha birçok faktör sayılabilir (90). Albümin atılımındaki değişkenlik nedeniyle herhangi bir kategori için 3-6 ay içerisinde bakılan 3 idrar örneğinden 2'sinde aynı kategoride anormal sonuç elde edilmelidir (62). Diyabetik nefropati seyri başlıca beş dönem halinde incelenebilir; Hipertrofi-Hiperfiltrasyon Dönemi, Sessiz Dönem, Mikroalbuminüri-Başlangıç Dönemi, Klinik Nefropati Dönemi, Son Dönem Böbrek Yetmezliği (82, 90, 91). Diyabetik nefropati zor ve zahmetli bir tedavi sürecini beraberinde getirir. Tedavini genel içeriği düzenli sürdürülen glisemik kontrol, hipertansiyonun kontrolü, protein ve tuz kısıtlaması, üriner enfeksiyonların kontrolü, nörojenik mesane tedavisinden oluşmaktadır. Ayrıca, nefrotoksik ajanlardan ve IVP'den kaçınma, diyabetik nefropatinin başlamasını ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesini önleyebilme, eğer son dönem böbrek yetmezliğine ilerledi ise diyaliz ve renal transplantasyon da tedavi koşullarında yer almaktadır (78, 91, 92).

Diyabetik Nöropati; Genel olarak yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ve DM'li bireylerde nöropati semptom ve/ veya bulgularının varlığı ile yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, iyileşmeyen cilt yaraları ve ülserasyonları ile birlikte görülebilen önemli bir komplikasyondur. Klinik olarak diğer nedenlerin dışlanması ile tanı konulur (14, 27-31). Nöropatinin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın erken safhasında metabolik faktörlerin, daha ileri safhalarda ise vasküler faktörlerin etkin rol oynadığı ifade edilmektedir (29, 93). Diyabetik nöropatilerde ise somatik veya otonom sinirlerin etkilenimi ve bu etkilenime bağlı farklı rahatsızlıkların varlığından bahsedilir. Etkilenen sinir liflerinin özelliğine göre

de karşılaşılabilecek semptomların farklılık gösterebildiği belirtilmektedir. Kalın liflerin ($A\alpha$ ve $A\beta$ lifleri) etkilenmesi sonucunda güçsüzlük, ataksi, vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma oluşurken, ince liflerin (C ve $A\delta$) etkilenmesi sonucunda disestezi, ısı duyusunda azalma ve otonom fonksiyon bozuklukları geliştiği ifade edilmektedir. DM'nin en sık görülen komplikasyonlarından olan periferik ve otonom nöropati ile ilgili en önemli sorun nöropatinin tanımlanabilmesi ve tedavi süresinin belirlenmesidir. Diyabetik nöropati tedavisinde DM'nin tedavisinden başka net bir tedavi şekli bilinmemekle birlikte, terminal dönem hastalarda özellikle nöropati ağrısını gidermeye yönelik palyatif ilaç tedavileri planlanabilmektedir. Tedavi stratejileri gruplandırıldığında normogliseminin sağlanması, risk faktörlerinin kontrol altına alınması (kan basıncı kontrolü, obezitenin kontrolü, dislipidemiden kaçınma, alkol ve sigaranın bırakılması), semptomların giderilmesi ve patogenezi düzeltmeye yönelik yaklaşımlar olarak sıralanabilir (30, 31, 62, 89, 93-100). Yapılan çalışmalarda DM tanısı alan bireylerin % 55-70'inde, diyabetik ayak ülserli bireylerin ise yaklaşık % 90'ında periferik nöropati olduğu bildirilmektedir (101, 102). Hipertansiyonu olan veya HbA1c si yüksek olan hastalarda nöropati insidansı ile ilişki saptanmıştır (97, 103). DM süresi ve nöropati gelişimi arasındaki ilişkiyi açıklamak için yapılan bir çalışmada 5 yıldan kısa ve 10 yıldan uzun süre DM'si olanlar da nöropati gelişimi incelenmiş, sürenin artmasının nöropati gelişme olasılığını yaklaşık %15-20 oranında artırdığına dikkat çekilmiştir (104). Tip 1 DM'liler de tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 DM'liler de ise tanı konulduğundan itibaren her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir (29). Diyabetik nöropatiler kendi içinde subklinik (Tablo 2) ve klinik nöropatiler (Tablo 3) olarak 2 ana grupta incelenir.

Tablo 2; Subklinik Nöropatilerin Sınıflandırılması (103)

SUBKLİNİK NÖROPATİLER	
Anormal Elektrofizyolojik Testler	-Sinir ileti hızında azalma -Uyarılmış kas veya sinir aksiyon potansiyellerinin amplitüdünde azalma
Anormal Kantitatif Duyusal Testler	-Vibrasyon/dokunma -Termal ısıtma/soğutma -Diğer
Anormal Otonom Fonksiyon Testleri	-Kalp hızı değişkenliği -Sudomotor disfonksiyon -Pupil latansında artma

Tablo 3; Klinik Nöropatilerin Sınıflandırılması (103)

KLİNİK NÖROPATİLER		
Difüz Nöropati		Fokal nöropati
*Otonom Nöropati -Anormal pupil fonksiyonu -Sudomotor disfonksiyon -Genitoüriner otonom nöropati Mesane disfonksiyonu Seksüel disfonksiyon -Gastrointestinal otonom nöropati Gastrik atoni Safr kesesi atonisi Diyabetik diyare Hipoglisemiye hissetmeme (adrenal medullar nöropati) -Kardiyovasküler otonom nöropati -Hipoglisemiden haberdar olmama	*Distal simetrik sensörimotor Polinöropati -Primer Küçük Lif Nöropatisi - Primer Büyük lif Nöropatisi -Mikst	*Mononöropati (üst ve alt ekstremitte) *Mononöritis multipleks *Pleksopati *Poliradikülopati *Kraniyal mononöropati

Motor Nöropati; Motor nöropati ayak kaslarında zayıflamaya ve erimeye ve paralelinde denge durum bozukluklarının gelişmesine neden olur. Ayak küçük kaslarındaki atrofi ve zayıflık vücudun ayaktaki basınç değişiminin yeniden dağılımına, buna bağlı olarakta eklemlerde bozuklukların oluşmasına neden olur. Özellikle artan basınca bağlı olarak yük tamamen metatars başlarının altına ve topuğa odaklanır. Motor nöropati sonucu, hastanın ayak parmakları kıvrılır ve pençe ayak deformitesi ortaya çıkar (105, 106). Ellenberg yaptığı çalışmada diyabetik ayak yaralarının % 90'ının ayakta basınç altındaki metatars başlarının altına ve topukta bulunduğunu göstermiştir (107).

Duyusal Nöropati (Sensoryel); Duyusal sinir liflerinin farklı yapıları nedeni ile duyusal nöropatisi olan hastalarda farklı semptom ve bulgulara rastlanabilmektedir (93, 97). Diyabetik nöropatinin ilerlemesi ile tipik olarak eldiven çorap tarzı bir dağılım gösterecek şekilde yüzeysel ve derin duylarda azalma başlar ve hastalığın ilerlemesiyle her iki duyu da tamamen yok olabilir. Yüzeysel duylardan ağrı, temas ve ısı duylularının hepsinde azalma oluşur. Bu durumda özellikle ayakta ülserasyonların oluşumuna kadar fark edilmeyen tekrarlayan travmalar (ayakkabı vurma, yabancı cisim batması, yanık ...) meydana gelebilir. Bu travmalar ağrı duyusunun azalması/ olmaması nedeniyle hasta tarafından fark edilmez veya önemsenmezler. Duyusal nöropati bazen tutulan lifin özelliğine göre kendini özellikle geceleri şiddetlen 'ağrı artışı' şeklinde de gösterebilir. Ağrı artışına iskeminin katkısı da olabileceği için yürüyüş gibi egzersizler ağrıyı daha da şiddetlendirebilir (28, 102, 108, 109).

Otonom Nöropati; DM'li hastalarda uyarı iletiminin bloke olması (otosempatektomi) sonucunda ayakta terlemenin kaybolması ve cilt ısı regülasyonunun bozulması ile devam eden komplikasyondur. Terlemenin olmaması nedeniyle ayak derisinde kurumalar ve ayakta çatlaklar oluşmaya başlar ve bu durumda olası enfeksiyon etkenlerinin vücuda girişi kolaylaşır. Otonom nöropatinin etkisiyle normal mikrosirkülasyonun değişmesi sonucu sempatik tonüs kaybolur ve periferik kan akımı artarak arteriovenöz şantlar meydana gelmesine neden olur. Bu durum deri için gerekli olan kan akımının düzensizleşerek ayak yaralarının oluşumunu hızlandıran diğer önemli neden olmaktadır (28, 30, 102, 105, 110).

2.2. DİYABETİK AYAK VE KRONİK YARA

Diyabetik ayak komplikasyonu, DM'li bireyin sağlık durumunu kötüleştirmekte, hastaneye yatış sıklığını artırmakta, hastanede kalış süresini uzatmakta, mortalite ve morbiditenin artmasına neden olmaktadır. Ayrıca hasta ve toplumsal bazda çok daha yüksek sağlık harcamaları yapılmasına neden olmaktadır. Bu sebeplerle diyabetik ayak dünyadaki en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir (6, 11, 12).

Diyabetik ayak ya da diğer bir deyişle diyabetik yaralar diyabetik hastalarda alt ekstremitelerde, DM'nin ya da hipergliseminin neden olduğu tüm değişiklikler sonrası meydana gelen klinik bozukluklar olarak tanımlanabilmektedir. Diyabetik ayak uygun tedavi edilmesine rağmen genellikle güç iyileşmeleri ve çoğunlukla kronikleşmeleri nedeni ile DM'nin yaşamı kısıtlayan en önemli kronik komplikasyonlarından birisidir (32, 33).

Yara cildin ve altındaki yumuşak dokunun fonksiyonel bütünlüğü ve normal anatomik yapısının bozulmasıdır (111-113). Yaralanmayı takiben dokuda fonksiyonların korunmasına ve kaybedilen fonksiyonların geri dönüşümünü sağlamaya yönelik mekanizmalar aktive olur (111-113). Yaralar genellikle akut ve kronik olarak sınıflandırılır. Akut ve kronik yara arasında ayırım için spesifik bir zaman aralığı olmamakla beraber kronik yaralar genellikle yara iyileşmesini önleyen ve geciktiren fizyolojik hasarla ilişkilidir (113). Duyu hasarlı bireyler akut ve kronik tekrarlayıcı yaralanmalara eğilimlidir. Bu durum genellikle altta yatan periferik arter hastalığı, DM, venöz yetmezlik, nutrisyonel yetmezlik, ve diğer bir takım hastalık durumlarında görülür. Kronik yaralar genellikle alt ekstremitede görülür ve erişkin popülasyonda prevalansı % 0,18 ile 1,3 arasında değişmektedir (28, 114-116).

DM'li bireylerde yara iyileşmesinde farklı aşamalarda oluşabilecek aksaklıklar nedeni ile yaralar daha geç iyileşebileceği gibi enfeksiyonlar da daha sık görülmektedir (6, 7). Duysal nöropatisi olan bazı hastalarda eğer yara alanı rutin olarak görünmüyorsa yara farkedilmeyebilir. DM'li bireyler özellikle periferik arteriyel obstrüksiyonu olanlar bu açıdan yüksek riske sahiptir. Cilt perfüzyonu proksimal arteriyel obstrüksiyon, vasküler kompresyon, hareketsizliğe bağlı fokal basınç, veya mikrovasküler oklüzyon ve tromboz (vaskülit) gibi cildin kanlanmasını azaltan herhangi bir mekanizma da cildin iskemik hasarına neden olabilir (113).

2.2.1. YARA İYİLEŞMESİ

Yara iyileşmesi, bütünlüğünü kaybetmiş dokunun normal anatomik, fizyolojik ve histolojik yapısını tekrar kazanmaya yönelik çabalarının olduğu süreçtir. Bu süreç yaralanma anında başlayıp yaranın iyileşmesinden sonra da devam eden aktif ve dinamik bir süreçtir. İyileşme sürecinde ana faktör hücrenin üremesi olmakla birlikte, dokuda organize ve karmaşık bir takım hücresel, biyokimyasal ve sitolojik olaylar serisi izlenir. Sürecin her aşamasında devam eden kollajen sentezi, yara kenarlarının düzgün olması ve yaraya oksijen akışının sağlanması yara iyileşmesini olumlu etkileyen diğer önemli faktörlerdir (6-8, 28, 111, 117, 118).

Yara iyileşmesi doku hasarına hücresel cevap olarak meydana gelir. Hücre göçünün organize edilmesi ve anjiogenez için endotelial hücre iyileşmesinin sağlanması amacıyla büyüme faktörleri ve sitokin salınımı uyarılması ile keratinosit, fibroblast, endotel hücreleri, makrofajlar ve trombositlerin aktivasyonunu kapsar. Hemostaz, inflamasyon, epitelizasyon, fibroplazi ve maturasyon safhalarının iyi bir şekilde entegrasyonu ile gerçekleşir (28, 119).

Akut yaralar doğrusal bir yolakta baştan sona başlangıç ve sonu net olan belirli evrelerden geçerek iyileşirler. Kronik yaralar ise bu evrelerden birinde takılır bu evre genellikle inflamatuvar evredir ve iyileşme daha ileri aşamaya geçemez (113).

2.2.1.1. Hemostaz ve İnflamasyon

Hemostaz inflamasyondan bir adım önce başlar. Yaralanma ile birlikte damar ve lenfatiklerde kanama başlar. Bu durum subendotelial kollajenler ile trombositlerin adezyon ve agregasyonu sonucu koagülasyon kaskadını başlatır. Eş zamanlı salınan katekolaminlerin etkisi ile vazokonstriksiyon oluşur. Oluşan pıhtı buraya gelecek olan nötrofil, monosit, fibroblastlar için bir yapı iskelesi görevi görür. Trombositler ayrıca gerekli büyüme hormonu ve sitokinleri salgırlar; bu salınan maddeler (PDGF, TGF- β platelet-derived growth factor, transforming growth factor- β) yara iyileşmesinin başlaması ve devamı için önemlidir. Fibrin matriks yaranın stabilenmesi ve yara iyileşmesi sürecinde geçici çatı oluşmasını sağlar. Büyük damarlarda hemostazın sağlanması için ise basınç, hemostatik ajanlar ve elektrokoter gerekir (113, 120, 121).

İnflamasyon fazı harap olmuş dokunun yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü yeniden sağlamak için gereklidir. Bu aşamanın ana bileşenleri vasküler geçirgenliğin artması ve hücresel yenilenmedir. Hücresel yenilenme için prostaglandinlerle birlikte kemotaktik faktörlerin (kompleman, interlökin-1, TNF, TGF, bakteri yıkım ürünleri) salınması sonucu yaraya çeşitli hücreler göç eder. Bunlardan ilki nötrofillerdir. Salınan selektinler nötrofillerin endotelyuma yapışmasını kolaylaştırır. Mononükleer lökositler toplanıp birikerek makrofajlara dönüşür. Mast hücreleri, degranüle olup histamin ve vasodilatatör mediyatörleri salgırlar ve hücresel göç (alana makrofaj ve lenfositlerin gelmesi) meydana gelir. Bu hücreler, hücre yıkım ürünlerini, bakterileri ve yabancı kalıntı dokular ile nekrotik dokuların artıklarını yok eder. Ayrıca makrofajlar, sitokinler aracılığı ile lenfositleri ve nitrikoksit aracılığı ile monosit, fibroblast ve endotel hücrelerini aktive eder (113, 120, 122). Stromal mast hücrelerinden vazoaktif maddeler salgılanır ve bu sayede küçük damarlar hücresel mediyatörler ve moleküllere karşı geçirgen hale gelir. Klinikte plazma ve hücresel elementlerin birikimi ödem veya şişlik olarak kendini gösterir. İnflamatuvar faz enfeksiyon varlığı ve kronik yaranın diğer nedenleri dışında üç gün içinde tamamlanır (113).

Kronik yara iyileşmesinde ilerleme genellikle inflamatuvar evrede durur. Nekrotik doku, yabancı material ve bakteri varlığı metalloproteazların anormol artışına neden olur; sonuçta steroidler, hücre göçünü, proliferasyonu ve anjiogenezi, DM ise inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu ve kemotaksisi engelleyerek inflamasyon yanıtını azaltır ve yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilerler (113, 121).

2.2.1.2. Proliferasyon

Endotel hücreler ve fibroblastlar bu fazda proliferen olan temel hücrelerdir. Endotel hücreler inakt venüllerden proliferen olarak yaradaki yeni kapiller oluşumu ve enjiyogenezi başlatırlar. Fibroblastlar ise yaraya çevre dokulardan göç ederler. İnflamasyon fazı sonrasında yaranın 4- 21. günleri arasında devam eden fazdır (28, 113, 120).

Epitelizasyon aynı zamanda migrasyon olarak da adlandırılan, bazal hücre proliferasyonu ve epitelyal göç anlamında da kullanılan süreçtir ve pıhtı içindeki fibrin köprülerden oluşur (28, 123). Başlangıçta yaranın kapanabilmesi için bir biri

ile alakalı 2 basamak bulunur: ilk dakikalarda oluşan koagülasyon geçici engel oluştururken saatler/günler içinde pıhtının altında, dermisin üstünde rezidüel epitelyal hücreler birleşmek üzere dermisin derinlerine doğru göç ederler. Epitel hücrelerin bu hareketi sonucu reepitelizasyon gerçekleşir ve böylece erken yara kapanması oluşur. Bu durum normalde cerrahi yaralarda operasyondan sonra 48 saat içinde tamamlanır. Başlangıçta ince bir epitelyum tabakası ile örtülen yara yaklaşık dördüncü gün itibarıyla keratinositlerle kaplanır (113, 124).

Yara bölgesindeki epidermal hücreler kan ve kan ürünleri ile bazal membran komponentleri ve dermisin etkisindedir. Kanda fibronektin ve vitronektin adlı 2 glikoprotein bulunmaktadır ve bu glikoproteinler epidermal hücre hareketinde destek rol oynamaktadırlar ve ayrıca epidermal yara iyileşmesinde etkin 9 ayrı sitokin olduğu belirlenmiştir. Epitelizasyon için spesifik uyarının ne olduğu bilinmemekle birlikte yaranın serbest kenarı yani kontakt inhibisyonunun olmadığı yüzeyinin bulunmasının hareketi başlattığı düşünülmektedir (124).

Epitelizasyon süreci kapalı olmayan yaralarda zordur, bu nedenle sekonder iyileşme görülebilir. Kapalı olmayan yaralarda epitelyal göçün fiziksel mesafesi yara uzunluğu, genişliği ve derinliği boyunca artar. Bu süreç ayrıca yara kenarı veya tabanında biofilm ve yaşlanmış hücrelerin varlığıyla bozulabilir. Biofilm bakteri tarafından üretilen extraselüler matrikstir; yara tabanına irriversibl olarak bağlanır, inflamasyonu artırır ve epitelizasyonu bozar. Yara kenarındaki epitelyal hücreler yaşlı olabilirler veya mitotik olarak inaktif olabilirler ve bu nedenlerle proliferasyon süreci için gerekli olan DNA replikasyonunu yapamazlar (113).

Fibroplazi; fibroblast proliferasyonunu, zeminde fibroblast birikimi ve kollogen üretimini kapsar. Fibroblastlar lokal mezenkimal hücrelerden dönüşmüşlerdir, genellikle 24 saat içinde yarada bulunurlar ve postoperatif 10. günde baskın hale gelirler. Pıhtıdaki fibrin matrikse yapışır, çoğalırlar ve glikoprotein ve mukopolisakkarit ilaveten kontraktil proteinleri üretirler. Myofibroblast olarak adlandırılan bu kontraktil hücreler beşinci günde bulunurlar ve düz kas hücresi karakteristiğini taşırlar. Myofibroblastik hücreler apoptoz yoluyla kaybolurlar ve iyileşme yarayı biçimlendirecek şekilde ilerler (113, 120). Patolojik fibrozisde myofibroblastlar apoptozise uğramadan alanda kalır. Myofibroblastların kalması

artan matrix sentezi ve kontraksiyon yoluyla fibrozisten sorumlu tutulur. Aşırı skar normal organ fonksiyonlarını engelleyebilir, ciltte bunun sonucu keloid gelişir (125).

Fibroblastlar aynı zamanda vücudun birincil yapısal proteinlerinden kollogeni sentezlerler. Kollogen üretimi postoperatif ikinci günde başlar amorf jel olarak salgılandığında güçlü bir protein değildir. Maksimum kollogen üretimi beşinci güne kadar başlamaz ve en az 6 hafta boyunca devam eder. Gelişen kollogen matrix anjiogenezi uyarır. Granülasyon dokusu kapillerlerin gelişmesi ve kollogen üretimini sonucu oluşur (113).

Yara alanı normal koşullarda hipoksik olduğu için düşük oksijen basıncı da anjiogenezi için bir uyarıdır. Hipoksi ortadan kalktıkça anjiogenetik uyarıda ortadan kalkar. Anjiogenezi yaraya komşu cilt içindeki damarların tomurcuklanması sözkonusudur. Anjiogenezi uyarıcı büyüme faktörleri FGF-1,2, VEGF, EGF, TGF- α , β 1, β 2 ve β 3, PDGF dir. Bu faktörler, endotel hücrelerinin proliferasyonunu ve vasküler geçirgenliğini artırır. Çoğu anjiyogenik büyüme faktörü heparin tarafından güçlendirilir (124).

2.2.1.3. Maturasyon

Granülasyon dokusu üzerine reepitelizasyonun gerçekleştiği yeniden şekillenme ve olgunlaşma fazıdır. Bu faz 21 gün ile 1 yıl arasında sürebilir. İlk aşamalarındaki trombosit, nötrofil, makrofaj ve lenfositler tamirci hücre görevi üstlenir. Fibroblast ve inflamatuvar hücreler giderek azalır. Maturasyonun ana unsurları kollogen çapraz bağları, kollogen remodelingi, yara kontraksiyonu ve repigmentasyondan oluşur. Kollajen sentezi yıkımı ve olgunlaşması arasında bir denge oluşturulur. Yara üzerinde yeni oluşan kollajen lifler önce kendi aralarında bağlanır, daha sonra yara etrafındaki eski kollajen liflere bağlanır. Yara gerilme direnci direkt olarak kollogen miktarının oranı ve birbirlerine bağlanmaları ile ilişkilidir, bu nedenle kollajen miktarı yara iyileşmesini gösteren önemli unsurlardandır (28, 125, 126). Ameliyattan altı hafta sonra doku orijinal dayanıklılığının yaklaşık %80 ine ulaşılır. Ancak kollogen liflerinin morfolojisi ve çapı yaklaşık 180 güne kadar normal cilt görünümüne sahip olmaz (127). Erken yara iyileşmesi döneminde dinlenme ve immobilizasyon yara iyileşmesinin başarısı için

önemli bulunurken, maturasyon safhasında bazı fiziksel aktivitelerin yapılması önerilmektedir (113).

2.2.1.4. Bozulmuş Yara İyileşmesi

Genellikle bozulmuş yara iyileşmesine katkı sağlayan faktör yalnızca bir tane değildir. Küçük ama, multiple sorunlar yara iyileşme sürecini bozabilir. Örneğin lokal doku iskemisi ve nöropati; hemostaz ve inflamatuvar evre boyunca kemotaksisi bozar. Doku nekrozu ve enfeksiyon; inflamasyonun dengesini bozar. Yara çevresinde kontrolsüz ödem ve yaranın dayanıksızlığı; miyofibroblast aktiviteyi, kollogen depolanmasını ve çapraz bağlanmasını bozar (113).

Kronik yara, popülasyonun önemli oranını etkilemektedir ve hastane yatışlarının önemli nedenlerindendir. Bozuk arteriyel veya venöz dolaşımı olanlar, immünsüpresif durumlar, yaşlılar, DM'liler, nöropati veya spinal kord hasarı olan kişiler iyileşmeyen yaralar açısından risk altındaki kişilerdir. Alt ekstremitmeyi ilgilendiren iyileşmeyen yaraların en sık sebepleri ise periferik arter hastalığı, DM ve kronik venöz yetersizliktir (35, 113, 119).

Periferik arter hastalığı nedeni ile oluşan obstrüksiyona bağlı olarak kan akımı dokunun istirahat metabolik ihtiyaçlarını bile karşılayamadığında kritik ekstremit iskemisi gelişir (113). Venöz bacak ülserleri alt ekstremitte ülserlerinin yaklaşık %40'ını oluşturur (128). Hastalar ekstremitede ağrı, iyileşmeyen yaralar veya doku kaybı ile kliniğe başvururlar (113). DM özellikle iyileşmeyen yaralar için önemli bir risk faktörüdür çünkü vaskülopati, nöropat ve immünopati ile ilişkilidir (129). Sistemik immünsüpresyonun da periferik yaraların iyileşmemesine veya yara iyileşmesinin gecikmesine neden olduğu bildirilmektedir. Kemoterapi ya da radyoterapi gibi kanser tedavileri ve orak hücreli anemi varlığı da yara iyileşmesini geciktiren sebeplerdendir. Spinal kord hasarı ve immobilizasyon durumlarında daha çok bası yaraları oluşur ve özellikle kanlanmanın düzensiz olması nedeni ile yara iyileşmesi bozulur (113).

Yaşlanma ile ilgili oluşan bazı fizyolojik değişiklikler (kutanöz sinirlerin ve kan damarlarının beslenmesinde azalma, dermis ve bazal membranı içeren genel incelme, kollogen kaybı ve yeni kollogen üretiminin azalması) yaşlılarda bozulmuş

veya yavaşlamış yara iyileşmesine neden olur (130, 131). Nütrisyonel desteğin yara iyileşmesine yardımcı olduğuna dair kanıtlar yetersiz bulunsa da (132, 133), yeterli beslenme enfeksiyonların önlenmesi için çok önemlidir (113). Enfeksiyon varlığı yara iyileşme sürecini çeşitli evrelerde bozar. Bakterilerin ürettiği inflamatuvar mediyatörler yara iyileşmesinin inflamatuvar fazını inhibe eder ve epitelizasyonu engeller (134, 135). Sigara kullanımı doğrudan ve dolaylı yollardan yara iyileşmesini geciktirir. Bunların dışında kolesterol embolizmi, vaskülit, pyoderma gangrenosum, skleroderma, wegener granülomatozu, tromboanjitis obliterans, Protein C-S eksikliği gibi durumlarda da yara iyileşmesi bozulur ya da gecikir (113).

2.2.2. DİYABETİK AYAK İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

2.2.2.1. Diyabetik Ayak Etiyolojisi

Diyabetik ayak DM'ye özgü ciddi bir komplikasyon olan nöropatiyle birlikte denge kayıplarına bağlı ayakta basınç noktalarının değişmesi ve bu noktalara binen yükün artması ve DM'ye eşlik edebilen periferik arter hastalıklarına bağlı iskeminin olması, otonom nöropatinin ilerlemesi ile duruma enfeksiyonlarında eklenmesiyle oluşmaktadır. Ayrıca, organ kaybına kadar götürebilen ruhsal, bedensel, sosyal ve ekonomik ayrıcalığı olan bir komplikasyondur. Nöropati, hiperglisemi ve iskemi gibi ana sebepler dışında DM'li hastalarda fibroblast ve endotel hücrelerinin proliferasyonunda azalma, epitelizasyonda yavaşlama, kollajen yapımında azalma ve buna bağlı olarak gelişen gerilim kuvvetlerinde azalma gibi sebepler de yara oluşumuna katkı sağlamaktadır (5-8).

DM de görülebilen yara iyileşmesi sorunlarının nedenleri tamamen açıklanamamış olsa da temelde bu durumun asıl sorumlusu hipergliseminin olmasıdır. Yüksek kan glikozunun hücre çoğalmasını ve kollajen yapımını engellediği gösterilmiştir. Ayrıca büyüme faktörlerinin ve fibroblast çoğalmasının azalması, yara dokusu hücrelerinde apoptoz artışı, kemotaksis ve fagositozda görülen azalma, enfeksiyon oluşumu gibi durumlar da hipergliseminin yara iyileşmesine olan olumsuz etkileri arasında sıralanabilir (136). Bunların yanı sıra diyabetik yaralarda, serbest radikallerin oluşumu ve bunları ortadan kaldıran antioksidan mekanizmalar arasında dengesizlik olduğu da bilinmektedir (137). Bu

durum, DM de süregelen hiperglisemi varlığında glikozun ve glikolize proteinlerin oto-oksidasyonu sonucu serbest radikallerin artışı ve savunma mekanizmalarının azalması ile açıklanmaya çalışılmaktadır (138).

Diyabetik ayak yaralarının oluşumunda farklı sebepler üzerinde durulabilmekle beraber asıl sorumlu; nöropati gelişimidir. Nöropati ile birlikte motor, duysal ve otonom sinirlerin fonksiyon kayıplarının olması basınç yaralarının oluşumunu kolaylaştıran en önemli sebeptir. Yapılan çalışmalarda normale göre ayakta basıncın % 40'dan fazla arttığı hastalarda ülserler oluştuğu gösterilmiştir (14, 28, 108, 110, 139).

2.2.2.2. Diyabetik Ayak Fizyopatolojisi ve Semptomları

Diyabetik ayak yaraları olan DM'li bireylerin %80'inden fazlasının yara gelişiminde periferik nöropati rol oynadığı belirtilmektedir (140). CDC verilerine göre ise DM'li bireylerin %60-70'inde sinir sistemi hasarı meydana gelmektedir (141). Otonom nöropatinin etkisiyle normal mikrosirkülasyon değişir, sempatik tonüs kaybolur ve periferik kan akımı artarak arteriovenöz şantlar meydana getirerek deri için gerekli olan kan akımının düzensizleşmesine sebep olur. Duruma oto-sempatektomi gelişiminin eklenmesi ile ayakta cilt ısı regülasyonu bozulur, terleme kaybolur ve bu da ayak derisinde kurumaların ve çatlakların oluşarak olası enfeksiyon etkenlerinin vücuda girişini kolaylaştırır. (28, 30, 102, 105, 110).

Duyusal nöropati gelişimi ile tipik olarak eldiven çorap tarzı yüzeysel ve derin duyularda azalıp yok olması; ağrı, temas ve ısı duyusunun azalması ile ülserasyonların oluşumuna kadar fark edilmeyen tekrarlayan travmalar görülebilir (28, 102, 108, 109).

Motor nöropati ile birlikte ayakların intrinsek kasları zayıflamaya başlamaktadır bu durum fleksör ve ekstansör kasların daha uyumsuz çalışmasına neden olur. Böylece ayağa uygulanan basıncın odak noktaları değişme gösterir; eklem bozuklukları ile çekiç parmak, parmakların tamamen kıvrılması ile pençe ayak, artan basınçla yükün metatars başlarının altına ve topuğa odaklanması ile yağ yastıkçıklarının azalması ve artan kallus oluşumu söz konusudur (105, 106). Anormal yüksek basınç yürürken tekrarlayıcı, ılımlı mekanik bir travma

oluşturmakta ve doku yırtılmasına neden olmaktadır (105). Charcot ayağı oluştuğunda da artık eklem deformitelerine kemik deformiteleri ve ülserler eşlik etmektedir. Bu ülserler palantar yüzde ve ayağın arkusunun bulunduğu bölgede oluşur. Kas atrofilerinin oluşması sonucuda ayak deformiteleri kolayca gelişmektedir (cocked-up toes). Bu deformitede baş parmak metatarsofalangeal eklem düzeyinde dorsifleksiyonda ve interfalangeal eklemlerde fleksiyonda durmaktadırlar. Böylece ülserasyonlar palantar yüz dışında baş parmağın ucunda ve üstünde oluşmaktadır. Bu durum tip-top-toe ülser sendromu olarak adlandırılır (139).

Diyabetik ayak patofizyolojisinde rol oynayan önemli etkenlerden biri iskemidir. Geçmiş yıllarda diyabetik ayak yaralarına neden olan vasküler patolojinin mikrovasküler bozukluktan kaynaklandığı görüşü hakim olmakla birlikte, teknolojik ilerlemelerle beraber patolojik bozukluklar daha net tanımlanmaya başladıktan sonra bu görüş günümüzde değişmiştir. Esas patolojinin hızlanmış aterosklerozun neden olduğu büyük damarlarda olan tıkanmaya bağlı olduğu, hatta tıkanma odağının genelde popliteal arterin distalinde olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle ilk aşamada makrovasküler dolaşımın değerlendirilmesi gerektiği ifade edilmektedir. Yapılan çalışmalar doğrultusunda transkütan oksijen basıncının 40 mmHg'nın altında olduğu durumlarda revaskülarizasyon yapılmadığı sürece yaraların iyileşme olasılığının çok düşük olduğu da ifade edilmektedir (5, 7). Stevens ve ark. Yaptıkları çalışmada sadece ayak etrafındaki iskeminin değil daha uzak noktalardaki iskemilerin de basınç artışlarına ve ayak yaralarına katkısının olduğunu ve bu nedenle hastalardaki ayak dışındaki bölgelerde de nöropati ve iskeminin değerlendirilmesi gerektiğini ifade etmişlerdir (142).

2.2.2.3. Diyabetik Ayak Sınıflaması

Diyabetik ayak ülserasyonlarının tedavisinde ilk aşama yara oluşumunun engellenmesi ve erken tanılamayı içermektedir (101, 139, 143). Bu nedenledir ki diyabetik ayak olgularının erken tanınması, doku hasarının tespitinin yapılması, uygun tedavinin başlatılıp sürdürülebilmesi, mortalite/morbidite ve bakım maliyetinin azaltılması için önem kazanmaktadır. Günümüzde diyabetik ayak patolojisinin sınıflandırılmasında birçok öneri bulunmakla birlikte bunlardan bazılarının klinik kullanımının daha sınırlı (Amerikan Halk Sağlığı Servisi

Enfeksiyon Hastalıkları Değerlendirme Konseyi sınıflaması, Knighton Yara Skorlaması, SAD ve SINBAD yara skorlamaları), bazılarının ise daha fazla kabul görmüş, klinikte sıklıkla kullanılan sınıflamalar (Wagner sınıflaması, Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu'nun (International Working Group on the Diabetic Foot-IWGDF) önerdiği PEDIS sınıflaması ve Texas Üniversitesi sınıflaması) olduğu görülmektedir (144-146).

Daha az klinik kullanımda olan sınıflamalardan bazıları;

Amerikan Halk Sağlığı Servisi Enfeksiyon Hastalıkları Değerlendirme Konseyi'nin (Infectious Diseases Society of America–United States Public Health Service Grading System) 2004 yılı kılavuzunda diyabetik ayak enfeksiyonları hafif (sadece subkutan dokuyla sınırlı), orta (daha geniş veya daha derin dokuları etkileyen) ve şiddetli (sistemik enfeksiyon bulguları ve metabolik bozukluğun eşlik etmesi) olarak sınıflandırılmıştır. Bu sınıflama üzerinden tedavi planında hastaya yapılması gerekenleri sıralamıştır. (147).

Knighton ve ark. iyileşmeyen kronik yaraların sınıflaması ve tedavisi ile ilgili bir çalışma yapmışlardır. Tüm kronik yaralarda kullanılabilen Knighton Yara Skorlamasının tek çalışmada kullanılmış olması ve ayrıntıları nedeni ile kullanımın zor olması, nöropatiyi değerlendirmemesi tercih edilmesini azaltmıştır ancak değerlendirmenin ayrıntılı olarak yapılması dolaşım yara süresi, yara genişliğine ve derinliğine gibi 15 farklı alanı değerlendirmeye olanak sağlaması açısından iyi bir sınıflama yöntemidir. (148)

SAD (Size /Area-Depth= Boyut/ alan-derinlik, Sepsis= Sepsis, Arteriopathy= Arteriyopati, Denervation= Denervasyon) Sınıflaması 5 farklı kategori ile ülserleri sınıflamaktadır. Nöropati değerlendirilebilmekte ve klinik olarak yara iyileşmesi ve amputasyonla ilişkisi doğrulanmış olmakla birlikte kriterlerin subjektif olması nedeni ile daha az tercih edilmektedir (149).

SINBAD Skoru (the Site, Ischemia, Neuropathy, Bacterial Infection, and Depth score), etnik farklılıklara rağmen yara değerlendirilmesinde farklı merkezlerde aynı skorlamanın yapılabilmesi amacıyla oluşturulmuştur. Skorlama yapılırken en yaygın olarak denenmiş skorlama sistemidir. SAD skorlamasının basit ve kullanılır hale getirilmiş şekli olarak tanımlanabilir. İskemi, nöropati, bakteriyel enfeksiyon ve

derinlik değerlendirmeleri ile elde edilen SINBAD puanı ile farklı merkezlerdeki ülserler arasında karşılaştırma yapılmasına da olanak sağlamaktadır. Bunu kanıtlamak içinde ilk çalışmasında değişik etnik gruplarda çalışmalar yapılmıştır (150).

En sık kullanılan sınıflamalar ise;

Diyabetik ayak ülserlerinin tanımlanmasında ilk ve en yaygın kullanılan, 1976 yılında Meggitt tarafından önerilen ve 1981 yılında Wagner tarafından geliştirilen Wagner sınıflaması ya da Wagner-Megitt sınıflaması olarak bilinen sınıflamadır. Evre 0'dan Evre 5'e kadar toplam 6 evreden oluşmaktadır (144). Bu sınıflamaya ayak ülseri olmayan ancak risk faktörü taşıyan olgular da dahil edilmekte, mevcut ülserler ülser derinliği, enfeksiyon ve/veya gangrenin varlığı açılarından değerlendirmektedir (7). Sağlık alışanları arasında kolaylıkla kullanılabilen basit ve anlaşılır bir sınıflama olması, aynı zamanda yara derinliği açısından tüm aşamaları içererek tedavi planlamasında yararlı olması ve yüksek evrelerde amputasyon riskini kolaylıkla göstermesi açısından önemli bir sınıflamadır. Bu durum sınıflamanın avantajlarıdır (151). Wagner sınıflamasının dezavantajları ülserin lokalizasyonunun belirlenmemesi, ilk 3 evrede enfeksiyonun ihmal edilmesi ve ayak bakımının kötü olması, daha sübjektif bir sınıflama olması nedeni ile daha çok grade 2-3 olarak sınıflama yapılması, iskeminin değerlendirilmemesi, emosyonel bozukluk ile ayak deformitelerine işaret etmemesi gibi hasta ile ilgili faktörlerin bulunmamasıdır (28, 151-153). Tablo 4'de Wagner-Megitt yara sınıflaması görülmektedir (144).

Tablo 4; Wagner-Megitt sınıflaması (144)

Evre 0	Sağlam deri ile birlikte kemik çıkıntısı ve/veya kallus oluşumu (lser için riskli)
Evre 1	Derin dokulara yayılımı olmayan yüzeyel ülser
Evre 2	Tendon, kemik, ligaman veya eklemleri tutan derin ülser
Evre 3	Apse ve/veya osteomyeliti içeren derin ülser
Evre 4	Parmakları ve/veya metatarsları tutan gangren
Evre 5	Kurtarılamayacak düzeyde ve amputasyon gerektiren topuk ve/veya ayağın bütününün gangreni

Uluslararası Diyabetik Ayak Konsensusu (The International Working Group of the Diabetic Foot - IWGDF) tarafından önerilen PEDIS sınıflaması da Wagner sınıflaması gibi 5 alan üzerine temellendirilmiştir. Hastalığın prognozunun saptanması konusunda Wagner sınıflamasından daha güvenilir bulunmuştur. PEDIS te her harf bir alana karşılık gelmektedir; Perfüzyon, Extent/size, Depth/tissue loss, Infection, Sensation (28, 145). Tablo 5’de PEDIS yara sınıflaması görülmektedir (145).

Tablo 5; PEDIS sınıflaması (145)

Perfüzyon = Doku beslenmesi	Grade 1: – Periferik arter hastalığı yok – Dorsalis pedis ve tibialis post palpabl veya *Ankle-brachial index 0.9-1.10 * Transkutanöz O2 basıncı > 60 mmHg Grade 2: – Periferik arter hastalığı var, kritik iskemi yok – İntermittan kladikasyo var – Ankle-brachial index < 0.9 – Transkutanöz O2 basıncı 30-60 mmHg Grade 3: – Kritik iskemi var – Sistolik bilek basıncı< 50 mmHg – Transkutanöz O2 basıncı
Extent/size = Yaygınlık/büyüklik	Debridman sonrası cm ² olarak ölçülür
Depth/tissue loss = Derinlik/doku kaybı	Grade 1: Dermise kadar ülser Grade 2: Subkutan doku, tendon kas Grade 3: Kemik, eklem
Infection =İnfeksiyon	Grade 1: İnfeksiyon yok Grade 2: Deri ve yüzeysel subkutan dokulara sınırlı, inflamasyon bulguları (≥2) ve ülser çevresinde ≤2 cm sellülit mevcut, sistemik hastalık bulguları yok Grade 3: >2 cm sellülit veya lenfatik yayılım göstergeleri veya, yüzeysel fasyanın altına yayılım veya, apse, gangren, kas, tendon, eklem, kemik tutulumu Grade 4: SIRS
Sensation =Duyu	Grade 1: Duyu kaybı yok Grade 2: Duyu kaybının varlığı testlerle saptanır – 10-g monofilament ile 3 bölgeden ikisinde basınç duyusu kaybı – Vibrasyon duyu kaybı

Diğer sık kullanılan bir sınıflama şeklide Lavery ve ark tarafından 1996 da geliştirilen UT sınıflamasıdır (146). UT sınıflamasında yarayı her kategoride yara

derinliği, enfeksiyon varlığı ve iskemik periferik arter hastalığını değerlendirilebilen 16 ayrı düzeyde değerlendirme imkanı bulunmaktadır. En önemli dezavantajı ise hasta ile ilgili bilgilerin değerlendirmede yer almamasıdır. Yapılan bir çalışmada ileri evre ile amputasyon ilişkisi gösterilmiştir ve ayrıca Meggitt- Wagner sınıflaması ile karşılaştırıldığı zaman amputasyon gerekliliğini belirlemede her iki sınıflama da başarılı olmakla beraber UT sınıflaması iyileşme zamanını tahmin etmede daha başarılı olarak bulunmuştur (28, 29, 146). Tablo 6’da UT yara sınıflaması görülmektedir (146).

Tablo 6; Texas Üniversitesi Sınıflaması (146)

	Evre A	Evre B	Evre C	Evre D
Grade 0 Prelser/Post lser	Temiz	Enfekte	İskemik	Enfekte+İskemik
Grade 1 Yüzeyel lserler	Temiz	Enfekte	İskemik	Enfekte+İskemik
Grade 2 Derin lserler (Tendon veya Kapsle Uzanan Penetran Yara)	Temiz	Enfekte	İskemik	Enfekte+İskemik
Grade 3 Kemik Ve Ekleme Penetre Olan lser	Temiz	Enfekte	İskemik	Enfekte+İskemik

2.2.2.4. Diyabetik Ayak Değerlendirmesi ve Tedavisi

Diyabetik ayak ülserleri iyileşmesi zaman alan yaralar olduğu için diyabetik ayak ülserlerinde klinik takip ve doğru tedavinin planlanabilmesi için değerlendirmenin önemi büyüktür (28, 29). DM’li bir hastada iki haftada iyileşmeyen cilt lezyonlarının acilen uygun uzmana ve deneyimli bir merkeze yönlendirilmesi gerekir (29, 154, 155). Diyabetik ayak ülserlerinde multidisipliner yaklaşım önemlidir. Ülserler; endokrinolog, enfeksiyon hastalıkları uzmanı, ortopedist, plastik cerrah, damar cerrahı, fizik tedavi uzmanı, dermatolog,

diyabet/diyabetik ayak hemşiresi, radyolog ve diyetisyenin olduğu bir ortamda değerlendirilmeli ve tedavi planlaması yapılmalıdır. Multidisipliner yaklaşım kullanılması ve kritik pathwaylerin değerlendirilmesi hastaların erken değerlendirilip tanılanmasını sağlamaktadır. Hastanede yatış süreleri, enfeksiyon ve amputasyon oranları ve tedavi maliyetlerini azaltmaktadır (29, 155, 156).

Diyabetik ayakta uzman muayeneleri için; yeni tanı almış veya duyu kaybı olmayan hastalarda yılda bir kez (Risk 0), duyu kaybı gelişti ise 6 ayda bir (Risk 1), duyu kaybına ilave olarak ülserasyon gelişti ise 3 ayda bir (Risk 2), duyu kaybı ve ülserasyona eşlik eden deformasyon varsa ayda birkez (Risk 3), charcot deformite gelişti ise ayda bir (Risk 4); ayrıca herhangi bir şikâyet olduğunda beklemeden mutlaka muayeneye gelmesi önerilmektedir. Diyabetik ayak değerlendirmesi çok boyutlu yapılması gereken bir değerlendirmedir. Değerlendirmede öykü, fizik muayene, tanı testleri ve risk sınıflaması yer almalıdır. Yaranın iskemik sebeplerle mi nöropatik sebeplerle mi yoksa her ikisinden de birlikte mi kaynaklandığına bakılır. Bunun için duyu muayenesi, periferik nabız muayenesi, ayak bileği-kol basıncı indeksi (ABI) ve doppler USG kullanılabilecek yöntemlerdendir. Diyabetik ayak ülserinde yaranın süresi, genişliği, derinliği, kokusu, osteomyelit varlığı ve aldığı tedaviler sorgulanmalı ve kaydedilmelidir (28, 29, 102, 155, 157). Ayrıca labratuvar tetkiklerinin yapılması (Hemogram, temel biyokimyasal tetkikler, sedimantasyon, CRP) direkt grafi çekilmesi, MRI, anjiografi ilave tetkikler olarak kullanılabilir (29, 158, 159).

Diyabetik ayak ülseri tedavisinde cerrahinin ana amacı, sekonder iyileşmenin başlayabilmesi için gerekli granülasyon dokusunun ortaya çıkmasını sağlayacak seviyeye kadar enfekte ve nekrotik dokunun temizlenmesi, ve revaskülarizasyonun izlenmesidir. Debride edilen ülser düzenli bir şekilde takip edilmelidir. Bunun yanında sıkı glisemik kontrol sağlanmalı ve yaranın üzerine basılmamalıdır (29, 147, 155, 159-161). Yaranın üzerine basılması durumunda oluşan strese ve oluşan ani basınca bağlı olarak yara yerinde sürekli hasar meydana gelir. Nöropatide artan plantar basınçla birlikte genellikle yanlış ayakkabı seçimi daha fazla nasır oluşmasına neden olur, nasırlarda sürtünmeyi artırarak yeni yara oluşumları için zemin hazırlar. Bu nedenle var olan nasırlar mutlaka steril koşullarda debride edilmelidir ve tekrarlamaması için hastalara uygun ayakkabı önerilip düzenli ayak izlemleri yapılmalıdır. Hastanın yatak istirahatine alınması, yardımcı araç kullanımı

(koltuk değneği, walker), özel ortopedik cihazların kullanımı yaranın üzerindeki basıncı kaldırmada ve yaranın iyileşmesinde önemli katkı sağlayacağı için önerilebilmektedir (155, 162, 163).

DM'ye bağlı olarak damar yapısı etkilenimi sözkonusu olduğu için diyabetik ayak ülseri olan tüm hastalar aterosklerotik arter hastalığı riskini azaltan kanıta dayalı tüm tedavi stratejilerinden fayda sağlayacaklardır. Bu tedavi stratejisinde başlangıçta en iyi düzeyde glisemik kontrolün sağlanması, sigaranın bırakılması, diyet ve gerektiğinde düşük dansiteli lipoprotein (LDL) hedefine ulaşmak için antihiperlipidemik tedavi, anti-platelet ilaç tedavisi ve kan basıncı kontrolü yer almaktadır (29, 155, 164-167).

Oksijenlenmeyen dokuların iyileşmesi mümkün değildir, bu nedenle doku perfüzyonun sağlanması veya düzeltilmesi önem kazanmaktadır. Bunun için iskemi tedavisinde otojen doku (safen ven) ya da protez greftler ile femorodistal ven bypass önerilebilmektedir. Ayrıca endarterektomi, anjiyoplasti ve stent kullanımı da tedavi başarısını artırmaktadır (29, 155, 159).

Diyabetik ayak ülseri tablosunda enfeksiyon; durumun ciddiyetini, prognozu, mortalite ve morbiditeyi belirlemede ciddi öneme sahiptir. Enfeksiyon tanılmasında, pürülan sekresyon ya da enflamasyonun en az iki klinik bulgusunun (eritem, ısı artışı, hassasiyet, ağrı, endurasyon) varlığına bakılır. Erken dönemde kültür antibiyogram önerilmekle birlikte, açık yaralarda özellikle virulan mikroorganizmalarla kolonizasyon fazla olabileceği için kültür sonuçları gerçek sebebin bulunmasında yetersiz kalabilmektedir. Aerobik Gram-pozitif koklar (özellikle Staphylococcus aureus), diyabetik ayak enfeksiyonlarının en sık rastlanılan patojenleri olmakla birlikte iyi tedavi edilmeyen vakalarda, iskemi ya da gangren varlığında gram-negatif koklarda enfeksiyon sebebi olabilmektedir. İskemi veya nöropatiye bağlı bulgular da enfeksiyonu taklit edebildiği için ayırt edilmesi önemlidir. Ateş, lökositoz gibi sistemik bulguların varlığı ve yarada kötü kokunun olması ayırıcıda kullanılabilir. Tedavide antibiyoterapinin önemi vurgulanmakla birlikte aslında uygun ve yeterli ayak bakımının sağlanamadığı durumlarda yetersiz kaldığı da bilinmektedir (12, 34, 147, 168). Topikal antibiyotiklerin kullanımının sadece hafif enfekte yüzeysel yaralarda etkili olduğu düşünülmektedir (161).

Antiseptik uygulamaların yara çevresine uygulanması gerektiği, yine de bazılarının doku iyileşmesini bozabildiği bilinmektedir (169).

Çeşitli aromaterapiler, alternatif tedavi yöntemleri, dermal kollajenler, büyüme faktörleri, Çin tıbbında kullanılan farklı merhemler, bal tedavisi, maggot (larva) tedavisi, hiperbarik oksijen tedavisi, yağ dokudan elde edilen kök hücre tedavisi gibi tedavi seçenekleri diyabetik ayak ülserlerinde uygulanabilmektedir. Ancak rutin tedavi protokollerinde yer alabilmeleri için daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği belirtilmektedir (28, 29, 155, 170, 171).

2.2.2.5. Diyabetik Ayak Prognozu ve Maliyeti

Yapılan çalışmalarda diyabetik ayak gelişiminde periferik arter hastalığının rolünden bahsedilmiş ve bu hastalarda gelişen enfekte diyabetik ayak ülserlerinin yaklaşık %5'inin majör, %20-30 kadarının da minör amputasyonla sonuçlandığı belirtilmiştir (34-36). European Study Group on Diabetes and the Lower Extremity (EURODIALE) çalışmasının 2008 yılı sonuçlarına göre periferik arter hastalığı olan diyabetik ayak yarasına sahip hastalarda yıllık iyileşme oranının %23'ün altında olduğu, buna ilave olarak gelişen ayak enfeksiyonlarının da hem maliyeti artırdığı hem de iyileşmeyi ciddi anlamda geciktirdiği belirtilmektedir (36). Yine 2014 yılında yapılan EURODIALE çalışmasına katılan" ülkelerden birinde 1 yıl süre ile yapılan hasta takiplerinde ayak yaraları ya da amputasyonlara bağlı olarak özbakımı sürdürme, normal hareketliliğin sürdürülmesi, kendine güven, olağan faaliyetlerine devam edebilme gibi alanlarda ciddi kayıplar yaşandığı ve ölüm oranlarının arttığı düşük yaşam kalitesi saptandığı belirtilmektedir (172). Düşük yaşam kalitesinin sebeplerinin incelendiği bir çalışmada immobilité ve ağrı en önemli sorun olarak tespit edilmiştir. Bu durumla ilişkili olarak yardım almadan hareket etme becerisinin kaybolması özellikle yaşam kalitesini direkt etkilerken ülserin boyutu, amputasyon riskinin yüksekliği, enfeksiyon varlığı, polinöropati ya da periferik arter hastalıklarından bir ya da birkaçına sahip olan hastalarda; ağrı, huzursuzluk, rahatsızlık hissi nedenleri ile yaşam kalitesi olumsuz etkilenmiştir (173). Yapılan başka bir çalışmada ise 1 yıl süre ile takip edilen diyabetik ayak ülserli bireylerin %57'sinde enfeksiyon eklenmiş ve % 28 kadarında minör ya da majör cerrahi amputasyon uygulanması gerekmiştir (11). Başka bir kohort çalışmada diyabetik

ayak yarası olan bireylerin % 90.6'sının majör bir operasyona ihtiyacı kalmadan iyileştiği, % 65 kadarının primer iyileşme gösterdiği, ancak % 17 kadarının diyabetik ayak yarasının iyileşmeden öldüğü belirtilmiştir (174).

Ülkemizde yapılan retrospektif bir çalışmaya göre çoğunluğunu tip 2 DM'li bireylerin oluşturduğu diyabetik ayak yarası ile izlenen hataların yaklaşık % 64.3 kadarına minör amputasyon uygulanması gerekmiştir (37). Ülkemizde yapılan diğer bir çalışma 6 ay gibi kısa vadede kreatin klerensi ile diyabetik ayak ülserleri arasındaki ilişkiyi incelemiştir; kreatin klerensi azalmasının hastaların durumunda kötüleşmeye neden olduğunu, bu hastalarda amputasyon oranlarında artma olduğunu belirlemiştir (175). Ülkemizde yapılan çalışmalarda diyabetik ayak ülserleri prevelansı yaklaşık % 7.4, amputasyon prevelansı % 1.3 olarak bildirilmiştir. İlk amputasyondan 1-3 yıl sonra % 40-55 oranında diğer ekstremitede de amputasyona gidildiği belirtilmektedir. Amputasyonlar mortalite ve morbidite oranlarını artırırken aynı zamanda tedavinin hasta ve ülke ekonomisine getirdiği yük katlanarak artmaktadır (23, 28, 38) .

Diyabetik ayak enfeksiyonları hakkında yapılmış yayınlarda sağlığın ekonomik yükünden net olarak bahseden az sayıda çalışma bulunmaktadır. Labovitz ve ark. yaptığı çalışmada, Kaliforniya'da 2009-2012 yılları arasında diyabetik periferik nöropatisi olan bireyler ve charcot nöropatisi olan bireyler maliyet açısından karşılaştırılmıştır. Charcot nöropatisi olan bireylerin sadece diyabetik periferik nöropatisi olan bireylerden % 17.2 daha fazla maliyet ve ortalama 1.4 gün daha uzun hastanede yatış süresine neden olduğu; charcot nöropatisi olan bireylerin ilave kronik sorunları için % 13.9 daha fazla maliyet farkına sebep olduğu bulunmuştur. Yine bu bireylerde hastanede yatarken ölüm oranının daha yüksek olduğu; diğer diyabetik risk faktörleri arttıkça maliyetinde anlamlı oranda büyüdüğü gösterilmiştir (176). Amerika'da yapılan bir çalışmada, 1 yıl boyunca alt ekstremitte ülseri olan bireyler için harcanan paranın diğer tüm hasta gruplarındakine göre (15.309 dolar/5.226 dolar) 3 kat fazla olduğu ifade edilirken, aynı grup içinde incelendiğinde alt ekstremitte ülseri olan bireylerde; alt ekstremitte ülseri için harcanan paranın bu bireylerin diğer sağlık sorunlarına harcanan paradan %24 daha fazla olduğu saptanmıştır (177). Amerika'da yapılan başka bir çalışmada, diyabetik ayak için harcanan hasta başı maliyetin 28.000 dolar olduğu ifade edilirken (178), İsveçte yapılan bir çalışma maliyetin 34.000 dolar olduğunu ve her amputasyonda 18.000

dolar arttığını göstermiştir (179). Diğer bir çalışmada ise diyabetik ayak ülserlerinde maliyetin tanı konulma süresi ile ilişkili olarak 8953 dolar ile 17893 dolar arasında değiştiği bu nedenle yakın izlem ve erken tanılanmanın önemli olduğu vurgulanmaktadır (180). Pinzur ve ark. yaptığı çalışmada 1 yıl boyunca ayak bakımına temellendirilerek yapılan DM eğitimi ile, diyabetik ayak ülseri oranının ve amputasyon riskinin dolayısı ile maliyetin ciddi oranda azaldığı belirtilmiştir (143). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 2009-10 döneminde endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları kliniğinde yatarak tedavi gören diyabetik ayak olguları retrospektif olarak incelenmiştir. Olguların hastanede ortalama yatış süreleri $22,1 \pm 20,1$ gün, olgu başı maliyet ise $3860,4 \pm 3683,9$ TL (yaklaşık 2.573 dolar) olarak belirlenmiştir (181).

2.3. DİYABETİK AYAK BAKIMI

2.3.1. DİYABETİK AYAKTA KORUYUCU BAKIM

Diyabetik ayak ülserlerinin öncelikle önlenmesi, diyabetik ayak geliştirse etkin tedavisinin sağlanması ve başarılı bir şekilde yönetilebilmesi için diyabetik bireylerin detaylı muayene ve kontrollerinin yapılması, nöropatilerinin, arteriyel dolaşımlarının varlık ve yeterliliğinin net bir biçimde değerlendirilmesi gerekmektedir. Ülserler üzerine binecek basınç yükünün hafifletilmesi için gerekli önlemlerin alınması ve var olan yaralar üzerine eklenen her enfeksiyonun durumu olumsuz etkilediğinin bilinerek gerekli koruyucu önlemlerin alınması yaklaşımında bulunulmalıdır (13).

Diyabetik ayak gelişimini önlemek için ayak bakımında dikkat edilmesi ve DM'li birey eğitiminde yer alması gerekenler aşağıda sıralanmıştır.

- Ayak, parmak, parmak arasının günlük düzenli bir şekilde kızarıklık, şişlik, yara, kesi ve nasırlar yönünden gözlemek; ayak tabanını görebilmek amacıyla gerekli ise ayna kullanmak
- Ayakları günlük olarak ılık su ile yıkayıp kurulamak, yanıktan korumak için suyun sıcaklığını kontrol etmek, ayakların özellikle parmak aralarını kurulamak
- Oluşan nasırları evde tedavi etmeye çalışmadan kliniğe başvurmak ve reçetesiz nasır ilacı kullanmamak

- Ayak tırnaklarını düz şekilde kesmek, derin kesmemek, pedikür yaptırmamak
- Ayaklar çıplakken dolaşmamak, rahat terlik kullanmak
- Ayak yapısına uygun, giyimi rahat, sıkmayan, derisi yumuşak/esnek, taban kalınlığı fazla ve geniş burunlu sağlam ayakkabılar seçmek, ayakkabının yeni olduğu dönemde giydikten kısa süre sonra ayakları kızarıklık yönünden kontrol etmek, daha sık değişim sağlamak
- Giyilmeden önce ayakkabı içini yabancı cisim yönünden kontrol etmek
- Dikişsiz, gevşek lastikli, pamuklu veya kışın yünlü çorap giymek
- Ayakları ısıtmak amacıyla sıcak bir yere dayamamak
- Görme sorunu olan bireylerin ailelerini de ayak bakımı açısından eğitmek
- Ayakta veya tırnakta mantar enfeksiyonu varsa düzenli izlemek
- Ayaklarda dolaşımı desteklemek ve kan akışını düzenlemek amacıyla iki üç saatte bir oturup ayakları yukarı kaldırmaktır (155, 182).

2.3.2. DİYABETİK AYAK- YARA BAKIMI

Diyabetik ayak yaraları nöropati ve arter hastalıklarına çoğunlukla enfeksiyonların eşlik etmesi ile oluşan, genellikle zor ve geç iyileşmeleri yanında ciddi tekrarlama riski de içermektedir. Bununla birlikte ekstremitayı tehdit eden, hasta ve toplum adına ağır mali yüke sebep olan multifaktöryel ciddi bir komplikasyondur. DM’li bireylerin diyabetik ayak ile ilgili eğitimleri diyabetik ayak oluşumunu engellemek tedavisini daha uyumlu ve hızlı şekilde yapmak ve amputasyon riskini azaltmak için en önemli unsurdur. Bunun yanı sıra diyabetli bireylerin multidisipliner bir ekip anlayışıyla uzman klinik alanlarda bakımlarının yapılması ve sadece kişisel değil toplumsal düzeyde de farkındalık yaratacak tedbirler alınması bakım kalitesini artıracak unsurlardandır (28, 109, 152, 153, 155, 181, 183).

Diyabetik ayak bakımında sıkı glisemik kontrolün sağlanması, iskeminin kontrolü ve revaskülarizasyonun sağlanması, olası yara oluşumun önlemek için koruyucu bakımın ve uygun değerlendirmenin yapılması, yara oluşumu başladıktan sonra değerlendirmeye paralel olacak şekilde antibiyotik tedavisinin başlanması, uygun yara bakımının sağlanması ile ayağı ve ülser alanını basınçtan koruma tedavinin ve bakımın esasını oluşturur (28, 29). Bu nedenle diyabetik ayak/yara sorunu olan bireylerde yara bakım yönteminin seçilmesinde izlenecek öncelikli adımı belirleme ve etkinliği artırmada hastanın özelliklerinin iyi bilinmesi, kullanılan uygun bir sınıflama yöntemi ile yaranın durumunun değerlendirilmesi, tercih edilecek yara bakım yönteminin etkinlik düzeyi ve detaylı yapılacak maliyet analizi doğru karar verilmesine katkı sağlayacaktır (39, 40).

Etkin yara bakımı için gelişen tıp, bilim ve teknoloji alanları klasik olarak kullanılan kuru ya da izotonikli ıslak pansumanlara alternatif olarak birçok yara bakım ürününün gelişmesi ve piyasaya sürülmesine olanak vermiştir. Bu farklılıkla birlikte hemşirelik alanında dikkat çekici bir biçimde gelişim gösteren yara bakımı alanı da günümüzde ivmeli bir önem artışına gitmektedir. Özellikle ülkemizde pansuman materyallerinin seçiminin hemşirelere bırakılmış olması yara bakımı hemşireliğini daha da önemli hale getirmektedir. Çünkü hemşirenin yeterli bilgi düzeyine sahip olması ile vereceği bakım kararları yara iyileşmesini hızlandırabileceği gibi daha kötüye gitmesine de sebep olabilecektir (14). İyi bir yara bakım materyalinin iyileşmeye katkı sağlaması gerekliliği muhakkaktır. Bunun için reepitelizasyona olanak sağlayan, ağrıyı azaltan, yaradan sıvı kaybını azaltan, emiciliği yüksek, mekanik travmalardan ve kontaminasyondan yarayı koruyan yara bakım ürünleri tercih sebebi olmaktadır (15, 16).

2.3.3. DİYABETİK AYAK- YARA BAKIMINDA KULLANILAN PANSUMANLAR

Vasküler hastalığın yönetimi, infeksiyon varlığının dışlanması ya da tedavisinin sağlanması, yükten kurtarma (off-loading), debridman, nemli yara iyileşme ortamının sağlanabilmesi, sunulacak iyi bir yara bakımının için vazgeçilmez unsurlardır. Diyabetik ayak yaralarının iyileşmesi için çok sayıda materyal bulunmaktadır. Kullanılacak yara bakım malzemesinin seçiminde ağrıyı azaltması,

reepitelizasyona katkı sağlaması ve iyileşme zamanını kısaltması yaradan sıvı kaybını engelleyerek mekanik travmaları önlemesi, kontaminasyonu engellemesi gibi farklı özellikler tercih edilebilirliği artıran nedenlerdir (15, 16, 121). Bununla birlikte gözlenen sonuçlar DM'li bireylerin çoğunluğunun greftleme ya da amputasyona kadar gittiğini göstermektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda ise daha fazla etkin yara bakım ürünü arayışları sürdürülmektedir (121). Diyabetik ayak yaraları için bakım yöntemi tercihi yapılmaya çalışılırken bireyin özelliklerinin, yara durumunun, kullanılan materyalin etkinliğinin ve maliyetin dikkate alınması gerekmektedir (28, 40, 184).

2.3.3.1. İzotonikli Islak Pansuman

Serum fizyolojik (% 0.9' luk NaCl solüsyonu), sıvı emici (hidrofil) özellikli bir gazlı bez temeline dayalı pansumanlardır. Kullanılan izotonik solüsyonu canlı dokuya zarar vermez. Doğru yapılan pansumanla, sekonder nekrozların oluşumu ve doku kuruluğunun önlenmesi sağlanır. Gazlı bezin hidrofil özelliği sayesinde pansuman sonrası erken saatlerde lezyondaki fazla eksuda ve katı artıkların, bakterilerin ve ürünlerinin emilmesi sağlanır, böylece yara iyileşmesinde olumsuz olacak yoğunluk azaltılmış olur. Pansuman sonrası ilerleyen saatlerde gazlı bezden su kaybı başlar ve gazlı bez hipertonic hale gelir; böylece yaradan pansumana daha çok sıvı geçişi sağlanarak yara ödeminin çözülmesi ve kan akımının iyileştirilmesi sağlanır (121). Pansuman yapılırken sterilizasyona dikkat edilerek, yara yerinin izotonikle ya da distile su ile yıkanarak uzaklaştırılabilecek her türlü materyalin uzaklaştırılması, ardından % 0.9'luk NaCl solüsyonu ile ıslatılmış ve sıkılmış olan hidrofil gazlı bez ile kapatılması, istenirse kapatmadan önce gazlı bezin yapışmasını engellemek için vazelinli tül-gras uygulanabileceği belirtilmektedir (121). Yaranın durumuna göre en azından günde 2 kez uygulanması önerilmektedir.

2.3.3.2. Hidrokolloid Yara Örtüleri Pansumanı

Hidrokolloid yara örtüleri poliüretanla desteklenmiş hidrofobik polimer içinde hidrofilik kolloidal parçalar içeren, yapışkan, opak, absorban ve gaz geçirgenliği olmayan maddelerdir ve nemli ortam oluşturarak yara iyileşmesi sağlarlar. Eksudalı ve enfekte yaralarda kullanılmazlar. Nemli yara ortamı sağlayarak kurumaya bağlı

oluşabilecek nekrozları azaltırlar ve ortamdaki büyüme faktörlerinin artmasını sağlarlar. Yeni dönem bazı hazır hidrokolloid pansumanlarda büyüme faktörlerinin salınımını artıracak ek maddeler bulunabilmektedir ya da bazılarında yara iyileştirmesini hızlandıracak, absorban özelliği artıracak ekstra maddeler eklenebilmektedir (15, 185-187). Ancak bu tür ilaveler maliyetin artmasına neden olmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda hidrokolloid yara örtüsü pansumanlarının daha iyi olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir (186-188). Ancak yapılan çalışmalarla ilgili bir sistematik derlemenin bulgularında değinildiğine göre, daha az risk almak ve daha açık sonuçlar elde etmek adına, tercih edilen vakaların daha az komplike olması nedeni ile aslında olumlu sonuçları olan çalışmaların da tamamen gerçeği yansıtmaya adına güvenilirliğinin sorgulanabileceği yönündedir (188).

2.3.4. DİYABETİK AYAK YARA BAKIMINDA ALTERNATİF PANSUMAN İÇİN YAPILAN ARAŞTIRMALAR

2.3.4.1. Oleopirin (Zeytin Yaprağı Yağı) Pansumanı

Oleik asit, zeytinyağının ana komponentidir ve zeytinyağı ile ilgili çalışmalarda ana etken olarak tercih sebebidir. Antimikrobiyal, antihipertansif, antikanser, mide-barsak sistemini düzenleyici etkileri bilinmektedir. Zeytin yapraklarının içeriği irdelendiğinde tanen, uçucu yağ, organik asitler ve rezin bulundurdıkları saptanmıştır. Zeytinin Geleneksel Türk tıbbında yeri yadsınamayacak kadar geniş olmakla birlikte, zeytin yaprağı da sıklıkla kullanılmıştır. Tansiyon ve şekerin düşürülmesi için, sıtma, bademcik iltihabı ve diş eti ağrıları için demlenen zeytin yaprağının kullanıldığı ifade edilmektedir (14).

Diyabetik ratlarda yapılan deneysel bir çalışmada diyabetik ve non diyabetik ratlarda zeytin yaprağından elde edilen bir maddde olan oleopirin ile izotonikli ıslak pansuman karşılaştırılmış, yapılan immünohistokimyasal analizlerde her 2 grupta da oleopirin ile yapılan pansumanlarda daha hızlı yara iyileşmesi saptanmıştır (14).

2.3.4.2. Hiperporatum Perforatum (Kantaron Yağı) Pansumanı

Ülkemizde ve farklı ülkelerde birçok farklı yara bakımında Hiperporatum Perforatum'un (Kantaron Yağı) yara bakımı için geleneksel tedavi yöntemleri

arasında sıkça tercih edildiği bilinmektedir (28, 189-192). Hypericaceae familyasına ait olan Hiperporatum Perforatum içeriği analiz edildiğinde hiperisin, naphthodianthrones, flavonoidler, terpen ve siskiterpen yağlar, phenylpropanes, biflavones, taninler, iksantonlar, phloroglucinols ve uçucu yağlar barındırdığı gösterilmiştir (28). Bu etken maddelerin farklı etki mekanizmaları ile yara bakımına katkıları olduğu düşünülmektedir: antiinflamatuvar etkisi ile inflamasyon fazını kısalttığı ayrıca bu yolla enfeksiyon gelişimini engellediği, antioksidan etkileri nedeni ile kollajen lif ve epitel rejenerasyonunu arttırdığı, proliferasyon ve maturasyon aşamalarını hızlandırdığı, antibakteriyel özelliklerinin bulunduğu, oral kullanımında antidiyabetik etki gösterdiği, nöropatik ağrıyı azaltmada etkin olduğu ve kolesterol düzeylerini düşürme özelliğinin olduğu bildirilmektedir. (28, 190, 193, 194)

Konu ile ilgili yapılan bir derlemede: Hiperporatum Perforatum yağının 50'den fazla kozmetik ürün içinde yer aldığına değinilmiş; domuz ve ratlarda yapılan deneysel çalışmalarda toksik olmadığı, aksine besleyici özelliği bulunduğu; oral kullanımında immün sistemi desteklediği; tavşanlarla yapılan bir çalışmada oküler iritasyon yapmadığı, karsinojenik bir özellik sergilemediği belirtilmiştir. Ancak bu verilerin hiç birinin kozmetik formülasyonlarda kullanımı desteklemek için yeterli olmadığıda aynı derlemede ifade edilmiştir (195).

Diyabetik ratlarda yapılan bir çalışmada aynı denek üzerinde açılan her 2 yaradan birine Hiperporatum Perforatum uygulanmış, diğer yarada hiçbir uygulamama yapılmadan izlenmiştir. Yapılan histopatolojik ve immünokimyasal izlem sonuçlarında, uygulama yapılan yara yüzey alanında ve yara iyileşmesini gösteren parametrelerde anlamlı artış görülürken, epitelizasyon dereceleri arasında anlamlı fark izlenmediği saptanmıştır (196).

Ratlarda yara bakımı için zeytinyağı, madecazol ve Hiperporatum Perforatum ekstresini karşılaştıran bir çalışmada Hiperporatum Perforatum kullanılan yaralarda iyileşme hızı daha yüksek bulunmuştur (192).

Streptozotosin ile deneysel diyabet modeli oluşturulan ratlarda açılan yaralarda Hiperporatum Perforatum yağı ve Hiperporatum Perforatum merheminin %1 ve %5'lik formları uygulanmış, en iyi makroskobik incelemenin Hiperporatum Perforatum %1 merhemi uygulanan grupta sağlandığı, mikroskobik yara iyileşme

düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farka rastlanmadığı, Hiperporatum Perforatum'un genel olarak yara iyileşmesine olumlu katkı sağladığı gösterilmiştir (197).

Diyabetik ratlarda yapılan bir çalışmada oluşturulan yaraların bakımında 2 farklı madde içinde hazırlanmış (zeytinyağı ve etanol) Hiperporatum Perforatum ve Scabrum ekstreleri kullanılmış, Hiperporatum Perforatum ile hazırlanan ekstrelerin Hiperporatum Scabrum'dan daha hızlı yara iyileşmesi sağladığı ve aynı zamanda immün sistem üzerine etkiyerek enfeksiyon oluşumunu geciktirdiği; ayrıca etanolle kıyaslandığında zeytinyağında hazırlanan Hiperporatum Perforatum yağının daha etkin yara iyileşmesi sağladığı gösterilmiştir (190).

Diyabetik ratlarda yapılan diğer bir çalışmada açılan yaralar üzerinde topikal olarak uygulanan Hiperporatum Perforatum, Klinoptilolite ve Hidrokolloid yara örtüsü pansumanın yara iyileşmesine etkileri karşılaştırılmış, deney grupları arasında parametrik incelemeler ve ölçüm skorları arasında anlamlı sonuç elde edilmemiş olmasına rağmen, Hiperporatum Perforatum ve Klinoptilolite ile yapılan pansumanlarda yara iyileşme hızının Hidrokolloid yara örtüsü ile bakım yapılan gruba göre daha hızlı olduğu gösterilmiştir (28).

2.3.4.3. Kriptonolit Pansumanı

Volkanik kayalardan elde edilen bir zeloit türü olan Kriptonolit, absorban özelliğinde ve iyon değişimi yapabilen bir tuf tortusudur. Diğer uygulama alanlarının (tarım, metalürji, kirlilik kontrolü...) haricinde geleneksel uygulamalarda yara bakımında kullanılan diğer bir ürün olarak belirtilmektedir (28, 198). Zeloitler sağlık alanında oral uygulandığında T ve B lenfosit sayısında artış, Natural killer hücre sayısında azalma, makrofaj sayısında artma sağlayarak bağışıklık sistemi, tümör süpresör genleri uyarması nedeni ile kanser ve kollajen, fibronektin ve granülasyon dokusunu hızlandırdığı için yanık yaraları ile ilgili sorunlarda tercih edilebilmektedir. Ayrıca antimikrobiyal ve antiviral etkileri nedeni ile de dermatolojik hastalıklarda kullanılabileceğine dair görüşler bulunmaktadır (28).

İskemik ve iskemik olmayan yaralar üzerinde yapılan bir çalışmada topikal olarak yara bakımında uygulanan Klinoptilolite'in, immünstimulan, antitümöral ve

antimetastatik etkileri olduğu belirtilmiş; iskemik olmayan yaraların iyileşmesinde ve bir haftadan uzun kullanılması durumunda etkin olduğu gösterilerek, klinikte dolaşım problemi olmayan yaralarda tercih edilebileceği ifade edilmiştir (198).

Diyabetik ratlarda yapılan bir çalışmada Kriptanolit kullanımının diyabete bağlı komplikasyon gelişimini geciktirdiği ve/ veya önlediği belirtilmiştir (199).

Diyabetik ratlarda yapılan diğer bir çalışmada Hiperporatum Perforatum, Klinoptilolite ve Hidrokolloid yara örtüsü pansumanın yara iyileşmesine etkileri karşılaştırılmış, Hiperporatum Perforatum ve Klinoptilolite ile yapılan pansumanlarda yara iyileşme hızının Hidrokolloid yara örtüsü ile bakım yapılan gruba göre daha hızlı olduğu gösterilmiştir (28). Aynı çalışmada Uraloğlu ve ark'nın (2012) nondiyabetik ratlarda yaptığı bir çalışmada Klinoptilolite ve tıbbi yara bakım ürünlerinin karşılaştırıldığı ve sonuçta Klinoptilolite ile yapılan pansumanların granülasyon dokusunun oluşumunda daha etkili olarak bulunduğu ifade edilmiştir. (28).

2.3.5. GÜL YAĞI- GERANİOL MADDESİNİN SAĞLIKTA KULLANIMI

2.3.5.1. Gül Yağı

Dünya genelinde DM'nin tedavisi amacı ile geleneksel tedavi yöntemi olarak birçok bitki kullanılmaktadır. Bu geleneksel yöntemler bilimsel çevrelerin ilgisini çekmekte ve DSÖ tarafından da desteklenmektedir (200).

Yara bakım ürünlerinde özellikle antioksidan özellikleri nedeni ile bitkilere yönelinmiştir ancak bu konudaki çalışmalarında geneli bitkilerin diyetisyenlik ya da aşçılıkta kullanılmaları alanlarına kaymış, tıp alanında yeterince çalışma olmadığı görülmüştür (201) .

Yapılan çalışmalarda kullanılan bitkisel extrelerin ortak özelliklerinden en önemlisi antiseptik ve antimikrobiyal özellik içeriyor olmalarıdır. Bu özelliklerinden dolayı son yıllarda artan şekilde farklı bitkilerden elde edilen uçucu yağların tedavi edici özellikleri araştırılmaya başlanmıştır (202-204). Gül yağı ile ilgili yapılan içerik analizlerinde de antioksidan özelliğinin yanında, incelenen etken maddelerinin en az

bir bakteriye karşı aktif olmak koşulu ile antibakteriyel özelliği olduğu tespit edilmiştir (204).

Fotoğraf 1; Isparta gülü/ Damask Gülü



Gül yağının geleneksel kullanım nedenleri güzel kokusu, sakinleştirici etkisi ve cilt bakımına katkısı olarak sayılmaktadır. Bunun dışında mide, safra kesesi ve karaciğer hastalıklarında tercih edildiği ayrıca bronşial astım tedavisi içinde kullanılabildiği bilinmektedir (201, 205, 206). Son yıllarda ise antibakteriyel, anti-HIV, anksiyolitik, anti inflamatuvar, analjezik, hipnotik, anti-spazmodik ve antitussif etkilerini gösteren çalışmalarla kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır (207-211). Osmanlı tıbbında tenin kokusunu güzelleştirmek, ruhu sakinleştirmek, algıyı artırmak, baş ağrısını gidermek, analjezik ve antiinflamatuvar olarak (özellikle ağız, boğaz ve kulak ağrılarında), cilt hastalıklarında (uyuz, sivilce çiçek ve kızamık) mide karaciğer rahatsızlıklarında sıkça kullanıldığı belirtilmektedir (205, 206). İran’da ise; Osmanlı’dan kalma geleneklerle birlikte, daha çok analjezi ve antiinflamatuvar etkileri için, genelde çiçeklerinin kaynatılarak içilmesi ile karın ağrıları, sindirim şikayetleri ve adet kanamalarının düzenlenmesi ve antispazmotik etkisi için tercih edilmektedir. Bunların dışında göz ve ağız dezenfeksiyonu için ve bronş ve akciğer tıkanıklığında antiseptik madde olarak ve idrar söktürücü olarak kullanılmaktadır (206).

Aromaterapide de geniş uygulama alanlarına sahip olan gül yağı anksiyetenin giderilerek duygusal rahatlık sağlaması, doğal bir antidepresan özellik taşıması, kadınsı özelliklerin ön plana çıkması, antiseptik özelliği ile tonik olarak

kullanılabilmesi ve afrodisyak etkileri içinde tercih sebebidir (205, 212-218). Ancak bunların birçoğunu kanıtlayan yeterli bilimsel veri bulunmamaktadır.

Yara bakımı ile ilgili bulunan çalışmalar da kanserin önlemesi ve gül yağının inflamatuvar etkileri ile ilgilidir (206, 219) ve diyabetik bireylere yönelik özel bir araştırma içermemektedir.

Gül yağı üretimi; Dünyada gül ile ilgili ilk yazılı kayıtlara (5000 yıl kadar öncesi) Mezopotamya kil tabletleri üzerinde rastlanmaktadır sonraki tüm yazıtlarda ya da efsanelerde de gül ile ilgili birçok kayda rastlanmaktadır. Hatta yunan mitolojisine göre gül tanrı çiçeği olarak kabul edilmektedir (205). En az 70 milyon yıldır dünyada var olduğu düşünülen gül kuzey yarımkürede (Alaska'dan Meksika'ya kadar) birçok ülkede yetişirken, güney yarım kürede bitkiye rastlanmamaktadır ve ana vatanının Orta Asya/ Kafkas dağları olduğu düşünülmektedir. Dünyada 150 kadar gül türü bulunmasına rağmen koku endüstrisinde kullanılabilen miktarın çok az olduğu bilinmektedir (205, 220-223). En önemli kokulu gül türleri Rosa Alba, Rosa Canina, Rosa Centifolia, Rosa Damascena, Rosa Gallica, Rosa Phoenicia, ve Rosa Moschata'dır (223, 224). Bunlar arasında ekonomik değeri en yüksek olanı yaprakları pembe, katmerli, kuvvetli kokusu ile bilinen Rosa Damascena (Isparta gülü, Kazanlık gülü, Şam gülü, Pembe yağ gülü)'dır. Bu tür, dünyada en fazla Türkiye'de (özellikle Isparta, Burdur ve Afyonkarahisar yörelerinde) yaklaşık 120 yıldır ve Bulgaristan'da (özellikle Kazanlık, Plovdiv ve Karlova yörelerinde) yaklaşık 340 yıldır yoğun olarak üretilmektedir (205, 221, 222, 225). Ercişli (2005) Türkiye florasını oluşturan 25 Rosa türü arasından gül yağı üretiminde Rosa damascena'nın kullanıldığını belirtmiştir (226).

Mayıs-Haziran ayını kapsayan yaklaşık 40 günlük bir dönem de gül çiçekleri özellikle sabah 05.00-08.00 saatleri arasında toplanır ve damıtılır bu nedenle bu döneme 'gül yağı damıtma sezonu'da denilmektedir. Gül yağı üretiminde kullanılan imbikler günümüzde halen kullanılmakla birlikte, artık daha çok bakır ya da çelikten yapılmış buharlı su distilasyon kazanları tercih edilmektedir. Beşyüz kilogram gül çiçeği, 1.5 ton suda 1.5 saat damıtıldığında; çiçekte bulunan uçucu yağlar su buharıyla birlikte kazanın üst kısmından yoğunlaştırıcı boru vasıtasıyla toplama kabına karak öncelikle açık yeşil renkte toplanır, bu ürün birinci yağ adını alırken

altında biriken yağ altı suyu yeniden damıtılarak ikinci yağ elde edilir. Bu iki yağ %25 birinci yağ + %75 ikinci yağ oranıyla karışarak gül yağı olarak hazırlanır bir süre güneşte dinlendirildikten sonra piyasaya sürülür (225).

Gülün tedavide kullanılmasının tarihçesi ile ilgili Altıntaş'ın kitabında anlatılanlara göre; Romada cerrah olarak da görev yapmış olan hekim Dioscoridesin (MS 1.yy) kitabında gülden özellikle kokusunun yoğunluğundan ve yağlı merhem olarak (zeytinyağında kaynatılmak sureti ile oluşturulan) kullanımından bahsedilir. Daha sonraki dönemlerde Al-Kindi (9.yy) Akrabadin adlı kitabında mide ağrısı, ülser, karaciğer hastalıkları ağız ve boğaz hastalıklarında kullanıldığından, dahası gül yağını yanık ve hemoroid tedavisinde kullandığından bahsetmiştir. Dinaveri (9.yy) gül suyu ve yağının ferahlatıcı etkisine değinmiş, başa sürülünce ateşi aldığından ve ağrıyı giderdiğinden bahsetmiştir. İbn-Sina ise gülün rahatlatıcı etkisinden bahsedip, taşikardiye iyi geldiğini, algılama ve belleği artırdığını, ateşi düşürdüğünü, beyin hastalıklarının başlangıç döneminde yararlı olduğunu, ayrıca müshil olarakta kullanımının yararlı olduğunu belirtmiştir (205, 227).

Eski dönemlerde tedavi edici olarak uzun dönem gül ürünleri kullanılmıştır. Gülün bahsedilen tedavi edici etkileri için kullanılabilmesi amacıyla: gül çiçeklerinin damıtılması ile elde edilen gül suyu; gülün bal/şeker/ pekmezle karıştırılıp koyu kıvamlı gül macunu yapılması; gül yapraklarının susam yağı veya zeytinyağı içine konarak güneşe bırakılması ve böylece içindeki maddelerin bu yağlara geçmesi ile gül yağlarının elde edilmesi gibi çeşitli yöntemler tercih edilmiştir. Ne yazıkki gül uygulamaları 19. yüzyıl sonrası kimyasal/fabrikasyon ilaçların piyasadaki yerini alması ile uzun bir dönem unutulmaya yüz tutmuştur (205).

Dünyada yapılan gül ile ilgili çalışmaların çoğunluğu gül suyunun tıbbi kullanımı, gül yağını damıtılma koşulları ve kozmetik (parfümeri, cilt bakım kremleri/antiaging etkileri alanlardaki kullanımları üzerine odaklanmıştır. Ancak son dönemlerde özellikle içeriğindeki ana komponentler ile ilgili farklı çalışmalarda yönelinmiştir (201, 206, 212, 228).

Kanser gelişimi ve iyileştirilmesi ile ilgili olarak O6-methylguanine-DNA metiltransferaz (MGMT) genin susturulmasının DNA onarımında anahtar rol oynadığı; fareler üzerine denen gül çiçeği çözeltilisinin antioksidan özelliği artırdığı;

lipid peroksidasyonunda düzelme sağladığı ve böylece yaşam süresinin uzamasına destek olduğu yönünde veriler bulunmuştur (229).

Ülkemizde yapılan deneysel bir çalışmada ratlara gül yağının öğrenme üzerine etkileri araştırılmış, kontrol grubu ile düzenli olarak gül yağı esansı koklatılan deneklerin labirentten çıkma süreleri arasında anlamlı fark bulunmuştur, ayrıca deney grubunun motor aktiviteleri de artmıştır (230).

Rasch ve ark. yaptıkları çalışmada çift kör bir denemede uyku öncesi 1 saat hastalara nesneler tanıtılmış (dokunma vs yöntemle), sonrasında tüm denekler ortalama 6.30 saat farklı uyaran içeren odalarda uyutulmuştur. Uyaranlardan birinin gül kokusu olması sağlanmıştır. Gül kokulu odada uyutulmuş olan deneklerde hatırlamanın daha net ve kolay olduğu daha fazla öğrenme gerçekleştiği, MR incelemesinde bu deneklerde hipokampusün daha etkin çalıştığı gösterilmiştir (231).

Ratlarda oksidatif strese maruz bırakılan beyin dokusunda scopalamine ile indüklenen hafıza kayıplarında bellek kaybı üzerine rosa damascena-etanol ekstraktı uygulandığında 2 hafta gibi bir sürede antioksidan etkilerden dolayı hafıza gelişimine katkı sağladığı gösterilmiştir (232). Rosa damascenanın amiloid β oluşumu, neurit ve antikolinesteraz aktiviteleri üzerine olan inhibitör etkileri nedeni ile Alzheimer ve demans hastalarında hafızayı kuvvetlendirmek için kullanılabilir olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (233-235).

Bitkisel gargara etkinliğini denemek amaçlı gül suyu ve yağı ile yapılan plasebo-kontrollü klinik randomize çift kör bir çalışmada iki hafta içinde aftöz stomatit tedavisinde ağrı, büyüklük ve ülser sayıları karşılaştırıldığında plasebo grubuna göre anlamlı sonuçlar elde edilmiş; ayrıca gül suyu ve gül yağı arasında yapılan karşılaştırmada gül yağında, gül suyundan daha etkin olduğu gösterilmiştir (236).

Gül yağının ana bileşiği olan antiseptik etkili feniletıl alkol haricen veya göz hastalıklarında antiseptik olarak kullanılmaktadır (237). Yapılan çalışmalarda konjunktivit, göz kuruması, akut dakriyosistit, pterygium ve pinguekuala bozuklukları olan hastalarda gül yağı ile kombin olarak hazırlanan içeriklerin antiinfektif, antiinflamatuvar etkilerinin olumlu olduğu belirtilmiştir (238, 239).

Geleneksel tıpta çoklu bitki yağ karışımları kullanılarak yanık yarası iyileşmesi sağlanmaya çalışıldığında bilinmektedir. Fahimi ve ark. (2015) yaptıkları rat modeli yanık çalışmasında kullandıkları bitki -yağ karışımı, içeriğinde %25 oranında gül yağı içermektedir. Sonuçta bu karışım yanık yarasında reepitelizasyonun daha hızlı oluşmasını sağlamıştır. Aynı zamanda antioksidan özellik ve Staphylococcus aureusa karşı anti bakteriyel aktivite gösterdiği detespit edilmiştir (240).

Gül yağının antidiyabetik etkilerini araştıran bir çalışmada, rosa damascena metanol ekstraktının oral olarak verildiğinde α -glukosidaz enzimini inhibe ederek ince barsaklardan karbonhidrat emilimini baskıladığı ve böylece postprandial glukoz seviyesini azaltmak suretiyle antidiyabetik aktivite gösterdiği belirtilmiştir (241, 242).

Gül yağından uçucu yağların elde edilmesi için yağ gülünün taze çiçekleri su buharı yöntemi ile işlenmekte ve citronellol, geraniol ve nerol gibi komponentlerce zengin değerli bir uçucu yağ (rose otto) elde edilmektedir. Çalışmalarda gül çiçeğinin tamamında %0,035 oranında, petal yapraklarda %0,057 oranında ve sepal yapraklarda %0,013 oranında uçucu yağ bulunduğu ifade edilmektedir. Gül yağında en fazla citronellol, nerol, ve geraniol isimli alkoller vardır. Ancak bu alkollerin % derişimleri gülün hasat zamanı, hasat saati, hasat sonrası yağ çıkarma işlemine alınmadan önceki bekleme süresi, güneşle temas süresi, kuru yaprak kullanılması, bitkinin yağı için kullanılan kısımları/yaprakları arasındaki farklar gibi farklı faktörler nedeni ile değişiklik gösterebilmektedir. Türkiye’de üretilen gül yağı ile İran’da üretilen gül yağı arasında derişimlerde benzerlikler artarken Bulgaristan’da üretilen gül yağında alkol derişim oranları daha farklı olarak belirtilmiştir. Kaliteli gül yağı denebilmesi için sitronellol/geraniol oranının 1.25- 1.3 arasında olması gerektiği belirtilmektedir (206, 220, 222, 225, 243, 244). Yapılan bir çalışmada uçucu yağ oranları sezon içinde değerlendirildiğinde; citronellol oranının sezon sonunda (%37,7), geraniol oranının sezon başında (%42,4) toplanan çiçeklerde daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Ayrıca çiçeklerin toplanma saatleri arasındaki ilişki incelendiğinde akşam saatlerinde uçucu yağ oranının %0,055’ten %0,017’lere gerilediği, citronellol ve metil öjenol oranları artarken, geraniol ve nerol oranlarının ciddi anlamda azaldığı gösterilmiştir (245).

2.3.5.2. Geraniol

Birçok bitkiden türetilen esanslı yağlar farklı cilt hastalıklarının tedavisinde geleneksel olarak kullanılmaktadır. Bu esanslı yağların medikal kullanımını antik Mısır dönemlerinde başlamış ve günümüze kadar devam edegelmiştir. Üstelik aromaterapinin son zamanlarda dünya çapında popüler hale gelmesi ile bu geleneksel yaklaşıma ciddi bir geri dönüş yaşanmakta, batı tıbbı için önemli bir alternatif olacağı yönünde görüşler bildirilmektedir (246).

Dünya sağlık örgütünün tahminlerinde özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki insanların birinci basamak sağlık ihtiyaçlarının % 80'ini bitkisel ürünlerden karşıladığı ve buna inandığı belirtilmektedir. Bu kadar yaygın kullanılmakla birlikte yeterli bilimsel dayanak olmadığı için yanlış kullanımlar ya da daha fazla yan etkiye maruz kalma gibi ciddi sorunlarla karşılaşma oranı da artmaktadır. Bitkilerin şifalı etkilerinin olduğuna ve bu etkilerin hangi alanda olduğuna dair yeterli kanıt olmaması ve kullanımının bu kadar yaygınlaşması nedeni ile bu alanda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır (205, 227, 247-250). Özellikle ilaç sektöründeki yeni arayışlar ve araştırmalar bitkilerin daha çok antiinflamatuvar etkilerinden yararlanılabilmesi, bu arada da en az yan etkinin oluşmasını sağlamak amacıyla şekillenmeye ve artmaya devam etmektedir (247, 251).

Uçucu yağların antibakteriyel, antiinflamatuvar, antifungal, antiviral etkileri, sekresyonları azaltıcı ve kan dolaşımı arttırıcı özellikleri gibi biyolojik etkileri tarif edilmiştir. Kullanılan uçucu yağların güvenlik ve toksisite verileri kullanılacak uygulama yöntemi, yağın etki yolunun patofizyolojisi, arzu edilen sonucu gibi maddelere bağlıdır (252, 253). Topikal uygulama cilt hastalıkları tedavisi için en iyi yol olarak görülürken, solunum semptomları ve sinir bozukluklarını tedavi için inhalasyon yoluyla uygulama uygulamanın en iyi yolu olabilir (252).

İnfeksiyon süreci sıklıkla inflamasyonu uyarır ve fagositlerden bu inflamatuvar süreç boyunca serbest radikaller salınır. Atopik dermatit, akne vulgaris ve diğer bazı cilt hastalıkları infeksiyonun stimüle ettiği inflamasyonla ilişkili olduğundan; bu sendromların tedavisinde bazı esansiyel yağların etkinliği bu yağların antimikrobal, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri bulundurmasıyla açıklanabilmektedir (254-256).

Geraniol ve citronellol nötrofilere bağlanarak TNF baskılayıcı özelliklerinin olduğu ve buradan yola çıkılarak geraniol ve citronellol'un, tek başına ya da kombinasyon halinde enflamasyonu azaltmak ya da sendromlarını hafifletmek için kullanılabilir olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada geraniol ile karşılaştırıldığında citronellol'un daha etkili biçimde ve daha kısa zamanda nitrikoksit (NO) sentezini baskıladığı gösterilmiştir (257, 258).

Yapılan farklı çalışmalarda geraniolün antiinflamatuvar etkisi olduğu rapor edilmiştir. Çalışmalarda genellikle geranium yağı kullanılmış olmakla birlikte bu yağın ana komponenti yaklaşık olarak % 20 oranında geranoilden oluşmaktadır (259-261). Farklı esansiyel yağlarla yapılan bir çalışmada anti inflamatuvar etki görülmesi açısından yağlar karşılaştırılmış, kütanöz uygulama sonrası batin içinde nötrofil birikiminde, myeloperoksidase (MPO) aktivitesinde, ödem ve cilt ağırlıklarında azalma saptanması açısından en fazla etkinin geranium yağı uygulanan deneklerde görüldüğü saptanmıştır (259). Antiinflamatuvar etkiyi araştıran başka bir çalışmada deneklerin ayaklarında ödem oluşumunu tetiklemek için hazırlanan Carrageenan maddesi deneklerin ayak tabanına enjekte edilmiş, bu enjeksiyonu takip eden 10. dakikada intraperitoneal olarak geraniol solüsyonu enjekte edilmiştir. Antiinflamatuvar etkiyi ölçmek içinde ayaktaki ödem ve ağırlık, MPO aktivitesi ve nötrofil birikimi izlenmiştir. Geraniol enjeksiyonu yapılan deneklerde tüm aktivitelerin azaldığı, dolayısı ile etkin bir antiinflamatuvar etki gösterdiği izlenmiştir (260). Latifi ve ark., ratlarda asetik asit ile ülseratif kolit oluşturmuş oral ve intraperitoneal olarak uygulanan gül yağı ekstraktları sonrasında myeloperoksidaz ölçümleri ve diğer tüm histopatolojik incelemeler sonucu tüm kolit indekslerinin azaldığını göstermişler ve buradan yola çıkarak sindirim sistemi ile ilgili hastalıkların tedavisinde bu bitkinin kullanımının artırılması için daha fazla çalışılması gerektiğini belirtmişlerdir (217).

Yapılan farklı çalışmalarda geraniolün güçlü bir antiinflamatuvar bileşik olduğu; prostaglandin, E2 ve TNF- α 'yı inhibe ettiği (262-264) ayrıca nitroaktif stresi baskıladığı ve antioksidan aktivitesinin olduğu (264), antikanser etkisinin ise HMG-CoA reductazı inhibe etmesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (265).

Geraniol ile yapılan çalışmalarda inflamatuvar özelliklerine ve kanserde onkogen aktivasyonu üzerine etkisi ile iyileşme hızının artışına dair veriler

bulunduğuna dair kanıtlar gösterilmiştir (259-261). Yapılan çalışmalarda geraniol'ün ciltten emiliminin ilk 24 saat sonrasında daha fazla olması nedeni ile daha çok alerjik olduğu, bu nedenle kullanımında dikkat edilmesi gerektiği belirtilmektedir (261).

Geraniolün antitümör ve kemopreventif etkileri antiinflamatuvar ve antioksidan özellikte olması ile ilişkilendirilmektedir (266). Yapılan bir çalışmada içme suyundaki yüksek fruktoz ile metabolik sendrom geliştirilen deneklerde geraniolün, fruktozun sebep olduğu obezite, dislipidemi, hipertansiyon, hiperürisemi ve hiperglisemiye iyileştirdiği gözlenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre geraniolün insülin sensitivitesini iyileştirdiği, HOMA-IR indeksini azalttığı, OUCKI (kantitatif insülin duyarlılık kontrol indeksi) ve McAuley indekslerini beraberce artırarak intraperitoneal GTT ye olan cevabı iyileştirdiği, oksidatif ve nitroaktif stresi azalttığı, inflamasyonu azalttığı belirlenmiş olan adipokinleri düzenlediği saptanmıştır. Geraniol insülin duyarlaştırıcı etkilerine ilave olarak adiponektini artırır. Bu çalışmada geraniolün AST-ALT aktivitesinde azalma sağlayarak mRNA ekspresyonu, redoks enzim aktivitelerini normalize ettiği ve fruktoz sindirimi ile ilgili inflamasyonun tümünü suprese ettiği kabul edilmiştir. Sonuçta geraniol'ün PPAR- γ 'nın transkripsiyonel aktivitesini artırdığını, metabolik sendromla ilişkili kardiyovasküler risk faktörlerini ise azalttığını göstermiştir (266).

Artan oksidatif stres, inflamatuvar yanıt ve mitokondriyal disfonksiyon sonucu geliştiği bilinen diyabetik nöropatiyi iyileştirmek için geraniolün etkilerini araştıran bir çalışmada, oral olarak 8 hafta verilen geraniol sonrası bozulmuş olan duysal işlev ve motor fonksiyonların ciddi oranda yerine gelmeye başladığı, birikmiş olan nitrit seviyesinin ciddi azaldığı, kortekste azalan dopamin seviyelerinin iyileştiği sonuçlarına varmışlar ve insanda diyabetik nöropati tedavisinde geraniol kullanımının umut vadedebileceğini ifade etmişlerdir (267).

Geraniol immün sistemi baskılayıcı ve ilave alerjik aktivasyonları önleyici etkileri ile lenfosit proliferasyonunu önlediği, ratlarla yapılan bir çalışmada organ nakillerinde greftin daha uzun süre canlılığını koruduğu, bu kanıtlar ışığında immünsupresif etkisi nedeni ile organ nakillerinde kullanımının yarar sağlayabileceği belirtilmiştir (257, 268).

Yapılan başka bir çalışmada Metanol ve gül yaprakları sulu ekstraktlarının, HIV replikatif döngüsünün farklı aşamalarında hedefleyerek HIV enfeksiyonuna karşı

antiviral aktivite gösterdiği bu ekstrede antiviral etkinliği viral proteaz ve gp120 / CD4.21 üzerine antiviral etki ile sağlayan ana maddelerin citronelol ve geraniol olduğu bulunmuştur (210). Yine gül yağı içinde bulunan aynı yağ bileşenlerinin etken maddelerin xanthomonas axonopodis grubu bakterilere karşıda antibakteriyel aktivitesinin olduğu gösterilmiştir (208).

Fitoterapi ve anti aging ile ilgili çalışmalarda yurt dışında gıda ve ilaç daireleri tarafından onaylanan birinci kalite olarak adlandırılan kremlerin içerikleri incelendiğinde ilk 10 etken madde içinde geraniol ve citronellol bulunmaktadır (269, 270). Geranium yağının (içeriği bakımından zengin geraniol sahiptir) aromaterapide popüler bir yağ olduğu, daha çok cilt ve vajinal candidalar üzerinde geleneksel kullanımının olduğu bildirilmektedir (271).

Baudoux'un yaptığı çalışmada (aktaran; Maruyama et. al. 2008) vajinal candidalarda geraniol kullanımını önermiş olmasından yola çıkılarak esansiyel yağların candida üzerindeki etkilerini belirlemek için geraniol ile yapılan deneysel bir çalışmada vajinal candida üzerine diğer bazı esansiyel yağlarla birlikte geranium yağının etkisini incelemiştir. Çalışmada histolojik olarak vajina duvarı incelenmiş, mikroskopik olarak hücre sayıları ve büyümeleri izlenmiştir; Myeloperoksidaz aktivite analizi sonuçlarında esansiyel yağların c.albicans canlı hücre sayısını azaltmanın yanında vaginal inflamasyonu düzelttiğini göstermiştir. Yine aynı çalışmada vajinal yıkama süspansiyonu sürüntüsü incelendiğinde esansiyel yağlarla tedavi edilen farelerde kontrollere göre daha fazla maya formunda hücre görülmüştür. İn vitro çalışmanın sonuçları çok düşük konsantrasyondaki geraniol'ün misel büyümesini inhibe ettiğini ancak maya büyümesini inhibe edemediğini göstermiştir. Bu çalışmanın bulgularına dayanarak geraniolün vajinal uygulaması vajinada candida hücre büyümesini baskıladığı ve vajinal yıkama ile kombine edildiğinde vajinanın lokal inflamasyonunu inhibe ettiği ifade edilmiştir (271).

Swamy ve ark. yaptığı çalışmada içinde gül yağında bulunan farklı 4 yağın ksilen yerine kullanılabilir olup olmadığı incelenmiş, sonuçta hem ekonomik maliyet hem daha az kimyasal olması ve hücresel yapı bütünlüğünü koruyarak dokulara zarar vermemesi gibi ciddi olumlu etkileri olması nedeni ile histolojik incelemeler ya da immünohistokimyasal incelemeler için kullanılabilir oldukları ifade edilmiştir (218).

Geraniol ile ilgili yapılan bir başka çalışmada, geraniolün antiaterojenik etkileri, lipoprotein lipaz aktivasyonu ile trigliserilerin inhibisyonu ilaveten de lesitin kolesterol açıl transferaz enzim artışına bağlı high density lipoprotein (HDL-C) artışı ile desteklenmiştir (272). Benzer başka çalışmalarda da mekanizma ile ilgili açıklamalar yapılmış ve ortak bir sonuçla geraniolün HMG-CoA redüktaz inhibitörü olması ve HDL-C'yi artırmasıyla da plazmadan kolesterolü temizleyebileceğini göstermişlerdir (265, 273, 274).

Singh ve arkadaşları Nimesulid (analjezik antiinflamatuvar ilaç) ile doğal yağ bileşiklerinden camphene ve geraniolün mitokondrial disfonksiyon, oksidatif stres ve karaciğer toksisitesine etkilerini incelemiş, camphene ve geraniol kullanımının in vivo nimesulid hepatotoksitesine karşı koruduğu, ALT ve AST aktivitelerini düşürdüğü, serum tümör belirteçlerini normalize ettiği yönünde sonuçlar elde etmişlerdir (275). Yapılan farklı çalışmalarda ALT inhibisyonu TNF- α supresyonuna, Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ) up-regülasyonuna ve/veya adiponektin artışına bağlanmaktadır; ve bu yolların tümünün insülin sinyalini iyileştirdiği bilinmektedir (276, 277). Adiponektin periferik glukoz alımı ve kullanımını artıran bir başka adipositokindir (278, 279).

DM ve MS ile indüklenen vasküler bozunmalarda geraniolün etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada erkek wistar ratlar tip 1 DM ve MS gruplarına ayrıldıktan sonra geraniolün aort üzerindeki etkileri incelenmiş ve kalsiyum kanal blokerlerinden bağımsız bir yolak ile bozulmuş vasküler reaktiviteyi iyileştirdiği gözlenmiştir (280).

Geraniolün ciltten emilimi ile ilgili yapılan araştırmalarda geraniol'ün özellikle parfüm, şampuan, cilt bakım ürünleri, kremler gibi birçok alanda tüketime sunulduğu ve aynı zamanda allerjen listesinde bulunduğu belirtilmektedir (258).

Citronellol ve geraniol ile ilgili yapılan dermatolojik araştırmalarda gen ekspresyonları üzerine etkilerinden bahsedilmiş ve dermatolojik yara iyileşmelerinde daha kapsamlı çalışmalar yapılarak kullanılabileceklerine dair kanıtlar elde edilmiştir (281).

Bizde bu kanıt ve araştırmalardan yola çıkarak geraniolün diyabetik ayak yaraları iyileşmesi üzerindeki olası etkilerini araştırmaya karar verdik.

2.4. DENEYSEL DİYABET MODELLERİ

Deneysel hayvan modeli; kalıtsal, doğal kazanılmış veya tetiklenmiş patolojik süreçlerde, bir veya daha çok boyutta insana en yakın benzerliği gösterecek yaşayan organizma olarak tanımlanır (282). Deneysel modellerin oluşturulması ve kullanılması bir ürün ya da maddenin yara iyileşmesinin heterojen sürecine etkisini ve klinik kullanımdaki etkinliğini saptayabilmek amacıyla oldukça gereklidir (282). Deneysel modellerde etik kurallar dikkate alındığı sürece; diyet, egzersiz, ilaçlar, toksinler ve enfekte edici ajanlar gibi çevresel faktörlerin incelenmesine izin verirken aynı zamanda kontrollerin rahat yapılabilmesine araştırılan patolojiye uygun hayvan türlerinin genetik olarak seçilebilmesine, anlamlı istatistiksel değerlendirmelerin rahat yapılabilmesine olanak sağladıkları için tercih sebebi olmaktadır (283-285). Etik kaygılar nedeni ile insanlarda yapılamayacak olan çalışmalar için idealdir (28).

DM ile ilgili araştırmalarda DM'nin neden olduğu komplikasyonları incelemek ve yeni tedavi ve bakım yolları geliştirmek için deneysel diyabet modellerinin kullanımı oldukça yaygındır. Fare, rat, tavşan, kobay, hamster, maymun, domuz, köpek ve kedi gibi deney hayvanları deneysel diyabet oluşturmak amacıyla kullanılabilmektedir (28, 283, 286, 287).

Diyabet modellerinde özellikle insandaki DM'ye benzer sendromların birçok hayvan türünde görülmesi nedeni ile hayvan modelleri tercih edilmektedir. Ancak, oluşturulan diyabet modellerinin hiçbirisi insandaki diyabetle birebir örtüşmez (285).

DM'nin farmakolojik yönden tedavisi hipoglisemik ilaçlar ve insülin üzerine kurulmuştur (283). Bu terapötik ajanların yan etkilerinden dolayı dünya genelini kapsayacak şekilde günümüzde bitkisel ve sentetik tedavi yöntemlerine büyük bir ilgi başlamıştır (288-290). Dünyadakine benzer şekilde, ülkemizde de DM'nin etkin tedavisi, komplikasyonların oluşumunun engellenmesi ya da iyileştirilmesi için geleneksel yöntemlerden özellikle bitkisel alternatif tedavi arayışlarının sürdüğü ve bu nedenle çalışmalarda da bu konunun ağırlıkla irdelendiği ifade edilmektedir (283). Oluşabilecek ilave komplikasyonların ya da yan etkilerin olabildiğince engellenmesi ve doğru değerlendirilebilmesi için kullanılabilirliği nedeniyle özellikle hayvan deneyleri bu çalışmalara oldukça ivme kazandırmaktadır.

Deney hayvanlarında deneysel diyabet oluşturulması spontan olarak, virüslerle, kimyasal olarak ya da cerrahi yolla yapılabilir (28, 283, 287, 291). Spontan yolla oluşturulan diyabet modelinde genetik olarak değiştirilmiş Ob fare, Zucker türü sıçanlar gibi mutant hayvanlar kullanılır (283, 292). Virüs aracılığıyla oluşturulan diyabet modelinde tercih edilen virüsler pankreası tahrip ettiği bilinen virüslerdir ve sonuçta elde edilen model tip1 diyabet modeli olmaktadır (293). Cerrahi yolla oluşturulan diyabet modelinde pankreasın çıkarılması söz konusudur ve denekler kesin olarak tip 1 DM olmaktadır (291). Kimyasal ajanlarla oluşturulan diyabet modelinde sıklıkla alloxan (ALL) ve streptozotosin (STZ) kullanılmaktadır. Bu kimyasalların tek tek intraperitoneal enjeksiyonu ile deneklerde tip 2 DM, ergin deneklere STZ/ALL uygulaması ile tip 1 DM'ye benzer bir diyabet modeli meydana getirilmektedir (283, 291, 292).

STZ neoplastik, antineoplastik ve diyabetojenik etkileri olan bir antibiyotiktir ve deneysel diyabet modelleri arasında göreceli ucuz ve kolay uygulanabilir olması nedeni ile daha fazla tercih edilir. Beta hücrelerinde kalıcı hasara neden olarak hücrelerin glikoz yanıtını engeller. Streptozotosin'in β - hücreleri üzerindeki etkisini kan insülin ve glikoz konsantrasyon düzeylerinde meydana gelen karakteristik değişikliklerle gösterir. Yüksek doz STZ enjeksiyonundan iki saat sonra kan insülin düzeyinde düşüşe eşlik eden hiperglisemi gözlenir. Yaklaşık altı saat sonra yüksek kan insülin seviyesi ile hipoglisemi oluşur. Yirmi dört saat sonunda β - hücreleri makrofajlarca fagosite edilir. Sonuçta ise hiperglisemi gelişir ve kan insülin seviyesi düşer (294). Uygulaması sırasında nötral pH'da hızla dekompoze olması nedeni ile optimum stabilitesi için ortam pH'ı 4-4,5 arasında tutulması gerekir bunu sağlayabilmek içinde sitrat tamponu içinde çözündürülmesi gerekir (28).

Ratlar ile yapılan araştırmaların çoğunda yara modellerinde en sık sırt lokalizasyonu kullanılır, bunun nedeni yüzey genişliğinin uygun olması, ratlarda kannibalizmin olması (sırt ulaşılabilirliği düşük olduğu için tercih nedenidir) olarak sayılabilir. Sprague-dawley cinsi rat kullanımı tercihinin fazla olması nedeni olarak ise kolay üreme, soy devamlılığının sağlanabilmesi, ağırlık olarak en büyük rat olması ve diğer rat türlerinden daha dayanıklı olması sayılabilir (282). Daha önce yapılan yara modelleri çalışmalarda cinsiyet tercihinde daha çok erkek ratlar tercih edilmiştir. Ancak Erfan'ın çalışmasında belirttiği üzere; Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. FDA) tarafından son yıllarda klinik çalışmalarda dişi

ratların seçilmesi önerilmektedir. Yara iyileşmesi modeli çalışmalarında obezitenin olumsuz etkisini azaltmak için önerilen rat ağırlığı 150-300 g arasındadır. İnsanda genç erişkin yaşla bağdaşan sıçanlar 3-6 aylık sıçanlar olduğu için diyabet modelinde tercih edilen ratların bu aylar içinde olması önerilir (282, 295).



BÖLÜM ÜÇ

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Araştırmanın genel amacı; diyabetik ayak yaralarının bakımında maliyet etkinliği sağlanarak, yara iyileşmesini hızlandırmak, yaranın ilerlemesini ve kötüleşmesini engellemek için diyabetik yara bakımında bu güne kadar kullanılmamış ve incelenmemiş olan gül yağından elde edilen geraniol maddesi ile yapılan pansumanın iyileştirici etkisini incelemek, diğer bir deyişle diyabetik ayak bakımında yeni bir pansuman materyali geliştirmektir.

Bu genel amaçlar doğrultusunda planlanan araştırma diyabetik yara geliştirilen ratlarda yara iyileşmesini hızlandırmak, yaranın ilerlemesini ve kötüleşmesini engellemek için kullanılan 3 yara bakım ürününü (Gül yağından elde edilen Geraniol pansumanı, İzotonikli ıslak pansuman ve Hidrokolloid yara örtüsü pansumanı) karşılaştırmak amacı ile prelinik, in vivo, deneysel olarak tasarlanmış bir araştırmadır (17).

3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

Araştırmanın deney süreci Süleyman Demirel Üniversitesi Deney Hayvanları ve Tıp Araştırmaları Uygulama ve Araştırma Merkezi (DEHATAM)’ ne bağlı Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı’ nda (HÜDAL), 2 Haziran-27 Haziran 2016 tarihleri arasında tamamlanmıştır.

3.3. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda etik amaçlı en az sayıda hayvan kullanılması önerilmektedir. İstatistiksel anlamlılığın sağlanabilmesi için hayvan sayısının 5-10 arasında olması gerekmektedir (14, 28, 295). Araştırmanın örneklemini belirlemede yapılan power analiz sonuçlarında her gruba 8 rat alımının

yeterli olabileceği belirlenmiş, bu durumda çalışma gücü %80 olarak elde edilmiştir ($\alpha :0.05$, Power:0.814).

Araştırmada Süleyman Demirel Üniversitesi HÜDAL'dan elde edilen 40 adet erişkin Sproque-Dowley cinsi, ortalama ağırlıkları (200–350 gr) olan erkek ve dişi ratlar diyabetik yara modeli oluşturularak denek olarak kullanılmışlardır. Her gruptaki rat sayısının eşit sayıda erkek ve dişi içermek koşulu ile 8 olması sağlanmış; Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubundan yara açıldıktan sonra 12. gün'de bir rat ve Diyabetik kontrol grubundan yara açıldıktan sonra 6. gün'de bir rat kaybedilerek çalışma 38 rat ile sona ermiştir.

3.4. VERİ TOPLAMA TEKNİĞİ

Verilerin toplanması; malzeme hazırlığı, deney hayvanlarının hazırlığı, yara iyileşmesi izlemi ve doku örneklerinin alınması ve takibi basamaklarını içermektedir.

3.4.1. MALZEME HAZIRLIĞI

Deney süresince uygun aşamalarda aşağıda listelenen malzemeler kullanılmıştır.

- Süleyman Demirel Üniversitesi DEHATAM'a bağlı HÜDAL'dan elde edilen 40 adet erişkin Spraque Dawley rat (Araştırmacı tarafından alındı),
- DeneySEL diyabet modeli oluşturmak için (60mg/kg) streptozotosin (STZ) (Streptozotosin-sigma S0130-1G) (Araştırmacı tarafından alındı),
- Kan glikozu ölçüm cihazı ve stripleri (Optium Xceed-Plus, UK) (Araştırmacı tarafından alındı),
- Cerrahi işlemlerin yapılabilmesi için, genel anestezi sağlamak amaçlı intramüsküler 90 mg/ kg Ketamin ve 10 mg/ kg Xylazine (Ketasol (Ketamin HCl, 100mg/ml, Richter-Pharma AG, Avusturya), Control %10 (Xylazine %10 HCl, Mefar İlaç San.Tic. AŞ. Pendik/İstanbul) (Araştırmacı tarafından alındı),
- Doku örneklerini saklamak için Formaldehit %10 (Merck, Almanya) (Araştırmacı tarafından alındı),

- Doku örnekleri için uygun ebatlı ependorf tüpler (Araştırmacı tarafından alındı),
- Yara dokusu oluşturulacak alanın temizliği için batikon, traş bıçağı, steril gaz (Araştırmacı tarafından alındı),
- Yara dokusu oluşturmak için uygun (0,6mm) çaplı punç biyopsi aleti/ bistüri, genel amaçlı cerrahi makas, eğri uçlu cerrahi doku makası, sivri uçlu ve eğik uçlu forsepsler, pensler (Araştırmacı tarafından alındı),
- İnsülin enjektörleri, 5 ve 10 cc enjektörler, lam lamel, (Araştırmacı tarafından alındı),
- Oluşturulan yaraların pansumanları için: Eczaneden temin edilen Hidrokolloid pansuman (Comfeel plus, Coloplast AŞ, Danimarka), eczaneden temin edilen izotonik ve steril gazlı bez, doğal yollarla elde edilmiş gül yağı ekstresi etken maddesi (Geraniol) (Araştırmacı tarafından alındı),
- Yaraların makro izlemelerinin yapılabilmesi için dijital fotoğraf makinası (Araştırmacı tarafından alındı),
- Yara ebatlarının ölçümleri /makro izlem için kağıt cetvel, asetat kağıdı (Araştırmacı tarafından alındı),
- Ratların tartılması için AND GF-6000 elektronik hayvan tartım terazisi, (Kurumda mevcut)
- Streptozotosin tartılması için AND GR-200 hassas terazi (Kurumda mevcut),
- Buzdolabı (Kurumda mevcut),
- Doku örneklerini incelemeye hazırlamak için Parafin (Merck, Almanya) (Kurumda mevcut),
- Doku takip cihazı, doku gömme cihazı, mikrotom, ışık mikroskopları (Kurumda mevcut),
- Deri homojenizasyon materyalleri (Kurumda mevcut)

- İmmüno histokimyasal ve histopatolojik analizler için uygun kitler ve Anti CD34, Anti SMA ve Anti Vimentin boyalar (Araştırmacı tarafından alındı),
- Biyokimyasal analizler için Medimpeks Medikal Malzeme Sanayi ve Ticaret Limited Şirketinden temin edilen ratlar için total antioksidan kapasite (TAS) ve total oksidan kapasite (TOS) (Mega Tıp Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi - Rel Assay Diagnostics TAS/TOS) ölçüm kitleri (Araştırmacı tarafından alındı),
- Biyokimyasal analizler için kitlerle uyumlu biyokimya cihazı (Beckman Coulter AU 680) (Kurumda mevcut).

3.4.2. DENEY HAYVANI HAZIRLIĞI

Uygun ratların temini için Süleyman Demirel Üniversitesi DEHATAM'a bağlı HÜDAL ile görüşülerek hayvanların çalışma için önceden rezerve edilmesi sağlandı. Deneyin başlaması için gerekli etik kurul izni 02.06.2016 tarihinde alındı ve ardından deney hayvanı temini yapılarak çalışmaya başlandı. Deney, Süleyman Demirel Üniversitesi DEHATAM'a bağlı HÜDAL'a sunulan detaylı çalışma planı dahilinde yürütüldü (Ek 1).

- Deneyde Süleyman Demirel Üniversitesi DEHATAM'a bağlı HÜDAL Laboratuvarından elde edilen 20 erkek ve 20 dişi (40 adet) erişkin (3-4 aylık) Sprague-Dawley cinsi, ortalama ağırlıkları (200–350 gr) olan erkek ve dişi rat kullanılmıştır.
- Uygun denek sayısının hesaplanması için power analiz yapılmıştır. Sonuçta 40 adet rat seçilerek doğru analiz yapılabilmesi ve biyoistatik için en az sayıda denek kullanılması amaçlanmıştır.
- Denek olarak kullanılan ratlar Süleyman Demirel Üniversitesi DEHATAM'a bağlı HÜDAL Laboratuvarında, etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir (Fotoğraf 1).



Fotoğraf 2; Deneklerin Temini

- Denekler 02.06.2016 tarihinde numaralandırılarak tartılmış ve her biri ayrı kafeslere yerleştirilmiştir (Fotograf 2). Bir hafta süresince ortamlarına ve araştırmacıya alışmaları beklenmiştir (Bu süre zarfında araştırmacı tarafından hergün aynı saatte (09.00-11.30) laboratuvara gidilerek hayvanların su ve yemlerinin verilmesi ve kafes değişimlerinin yapılması sağlanmıştır.)



Fotoğraf 3; Deneklerin Hazırlığı

- Standart palet yemler ve musluk suyu ile beslenen ratlar 12 saat aydınlık 12 saat karanlık siklusunda, 21C(+/- 2C) ortamda, uygun havalandırma düzeneğine sahip ortamda tutulmuştur.

- Toplam denek sayısı rastgele örnekleme yöntemine uygun olarak 5 gruba bölünmüştür. Her gruptaki rat sayısının eşit sayıda erkek ve dişi içermek koşulu ile 8 olması sağlanmıştır.

- Ratlardan rastgele 2 tanesi seçilerek 07.06.2016 tarihinde Diyabet modeli oluşturulmuş ve geraniolün cilt reaksiyonu/ alerjik etkisinin test edilmesi için izlenmiştir. İzlem amaçlı ratların sırtı traşlanmış ve iğne ile çizikler oluşturulmuş, bu çiziklerin üzerine 2 gün boyunca günde 1 kez geraniol damlatılmıştır. Deneklerde hiçbir alerjik bulguya rastlanmamıştır.

- 09.06.2016 tarihinde, deney ve pozitif kontrol grubundaki Spraque-Dawley cinsi ratlara suya erişim serbest olmak kaydı ile 18 saatlik açlık sonrası intraperitoneal (IP.) olarak soğuk sitrat tamponda (0.1 M, pH: 4.5) çözünmüş 60 mg/kg STZ uygulaması yapılarak diyabet modeli oluşturulmuştur (Fotograf 3).



Fotoğraf 4; Streptozotosin Hazırlığı ve Uygulanması

- Negatif kontrol grubundaki ratlara sadece sitrat tampon IP. uygulanmıştır. Uygulama sonrası 72. Saatte (12.06.2016) kuyruk veninden bakılan

kan şekeri düzeyi 250 mg/dl üzerinde olan ratlar diyabetik kabul edilmişler ve çalışma süresince makroskobik izlemlerin yapıldığı günlerde (3., 5., 7., 10., 13., 15. günlerde) kan şekeri ölçümleri tekrarlanmıştır.

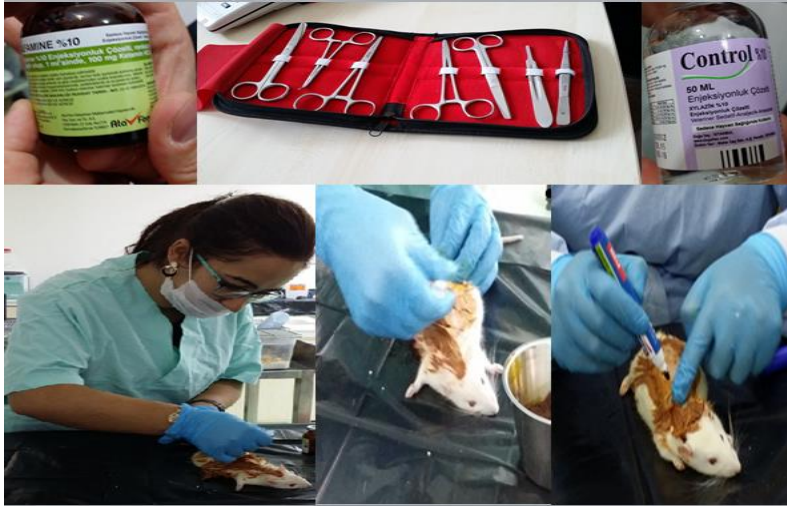
- Diyabet izlemi açısından ratlarda ortalama yem ve su tüketimi ile idrar miktarı izlemleri de yapılmıştır (Fotoğraf 4). Metabolik kafes sayısı yeterli olmadığı için idrar miktarları altlık değişimlerinde gözlemsel olarak yapılmıştır.



Fotoğraf 5; Ratlarda Günlük Yem Takibi

- Denekler ile ilgili yapılan olan tüm cerrahi işlemler 90 mg/ kg Ketamin ve 10 mg/ kg Xylazine uygulanarak yapılan genel anestezi ile gerçekleştirilmiştir.

- Yara açılması öncesinde ratların sırtları batikonla yıkanarak traş edilmiştir (Fotoğraf 5).



Fotoğraf 6; Yara Açılması İçin Hazırlık Aşaması

- Deney ve kontrol grubundaki ratlarda kannibalizmi engellemek için baş arkasından 3-4 cm geriden başlayarak cerrahi işlemle 1'er cm aralıklı, doku kayıplı 3'er iskemik yara 12.06.2016 tarihinde açılmıştır. Yara açılması için önceden asetat kağıdına 1,5 cm çapında daire kesilmiş, bu daire ratların sırtında yerleştirilerek 1,5cm çapında işaretleme yapılmış ve yaralar bu çapla açılmıştır. Yaraların açılması kurumda sorumlu olan veteriner hekim ile birlikte yapılmıştır. Yara açılan gün 0. gün olarak kabul edilmiştir. Yara açıldıktan sonra ratlara Elizabeth yaka yöntemi uygulanarak sırtlarına erişimleri engellenmiştir (Fotoğraf 6).



Fotoğraf 7; Ratlara Yara Açılması

- Yaraların açılmasının ardından çalışma süresince her gün 09.00-12.50 saatleri arasında tüm ratların yara bakımları ve günlük bakımları yapılmıştır.

- Birinci deney grubuna; gül yağı ekstresi (Geraniol) pansumanı, ikinci deney grubuna; izotonikli ıslak pansuman, üçüncü deney grubuna; hidrokolloid yara örtüsü pansumanı topikal olarak günde 1 kez uygulanmıştır. Yapılan pansumanlar oluşturulan standart uygulama ile tüm deneklere standart olarak aynı saatte uygulanmıştır. Dördüncü grup olan pozitif kontrol grubunda DM geliştirilmiş tüm ratlara aynı şekilde yara açılmış ancak hiçbir pansuman uygulanmamıştır. Beşinci grup olan negatif kontrol grubunda DM oluşturulmamış ratlarda da aynı şekilde yara açılmış ancak hiçbir pansuman uygulanmamıştır. Dördüncü ve beşinci grup ratlara sadece günlük bakımları yapılmıştır.

- Ratların yara yerlerinde 3., 5., 7., 10., 13., 15. günlerde makroskobik izlemleri yapılmıştır.

- Ratların yara oluşturulması ardından 5., 10., 15. günlerde yara yerlerinden doku örnekleri alınarak mikroskobik yara iyileşmesi izlenmiştir.

- Yara oluşumunun 15. gününde çalışma sonlandırılarak, denekler yüksek doz anestezi ile kurban edilmişlerdir.

3.4.3. YARA İYİLEŞMESİ İZLEMİ

- Yara yerinin 0. günü (12.06.2016) immünohistokimyasal özellikleri ve yapısı incelenmek üzere alınan doku örnekleri deney hakkında bilgilendirilmeyen bir patolog tarafından incelenmek üzere formaldehit solüsyonunda tespit edilmiştir. Diğer örnekler de alındıkları gün formaldehit solüsyonunda tespit edilerek patoloğa gönderilmiştir.

- Yara iyileşmesinin makro düzeyde izlemi, 3., 5., 7., 10., 13., 15. günlerde baş kuyruk hizası kullanılarak yapılan kağıt cetvel ölçümleri, asetat kağıdına alınan yara çapı şekilleri ve fotoğraflama ile yapılmış, ölçüm sonuçları yara skorlaması yapılmak üzere değerlendirilmiştir. Yara alanı hesaplaması yapılırken $\pi=3,14$ olarak alınmış ve Yara Skorlaması için Walker formülü kullanılmıştır;

Walker formülü; % yara alanı= (x. Gün yara alanı ÷ ilk gün yara alanı)×100.

- Yara iyileşmesinin mikro düzeyde takibi için immünohistokimyasal ve histopatolojik incelemeler yapılmıştır. Başlangıçta açılan yaralardan sırası ile 5., 10. ve 15. günlerde alınan doku örnekleri bu amaçla kullanılmıştır.

- Çalışmanın başlangıç (yara açıldığı tarih) ve son gününde ratlardan alınan kan örnekleri de biyokimyasal izlemler için kullanılmıştır. Biyokimyasal izlemlerin yapıldığı laboratuvar çalışanları tarafsızlığın sağlanabilmesi için deney hakkında bilgilendirilmemişlerdir.

- Biyokimyasal analizlerde KİT ile antioksidan kapasitesi bakmak için total antioksidan seviyesi (TAS)/ total oksidan seviyesi (TOS) düzeyleri ölçüm kitleri, oksidatif stres indeksi kullanılmıştır. Oksidatif stres indeksi (OSI), total oksidan seviyesi ve total antioksidan seviyesinin oranlanması ile bulunan bir değerdir.

Oksidatif stres indeksi; $(\text{Total Oksidan Seviyesi} \div \text{Total Antioksidan Seviyesi}) \times 100$.

- Alınan kanlar kuru tüpe alınarak 5000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra cam ependof tüplere aktarılmış ve analizleri yapılana kadar -80°C de dolapta saklanmıştır.

3.4.4. DOKU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI VE TAKİBİ

- Araştırmadaki ratların yaralarının açılması ve doku örneklerinin alınması kurumda görevli olan veteriner hekim ile birlikte yapılmıştır. Tüm örnek alma işlemlerinde ratların anestezi etkisinde olmaları sağlanmıştır. Örnekler 0., 5., 10. ve 15. günlerde alınmıştır.

- Alınan doku örnekleri deney hakkında ayrıntılı bilgilendirilmeyen, araştırmanın yapıldığı kurumdan farklı bir kurumda görevli (T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu Isparta İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Isparta Devlet Hastanesi) olan patoloğ tarafından incelenmek üzere formaldehit solüsyonunda (%10'luk nötröl formalin) tespit edilmiştir. İncelenmek üzere patoloji labratuarına götürülen doku örnekleri farklı işlem basamaklarından geçirilerek blok kaplarda kapalı doku takip cihazına yerleştirilmiş, parafine gömülmüş (Tablo 7), mikrotom ile yapılan kesitlerle incelenmeye hazır hale getirilmiştir.

Tablo 7; Doku Tespiti ve Takibi Aşamaları

İşlem Basamağı	Uygulama Süresi	Kullanılan Madde
Tespit	24-48 st	Formalin (%10)
	1 gece	Akar su
Dehidratasyon	30 dakika	%60 Etil Alkol
	30 dakika	%70 Etil Alkol
	30 dakika	%80 Etil Alkol
	1 saat	%95 Etil Alkol
	1 saat	%95 Etil Alkol
Şeffaflaştırma	1 saat	Ksilol-Alkol
	1 saat	Ksilol
	1 saat	Ksilol
Emdirme	1 saat	Ksilol-Wax(60-62 C° eriyebilen boncuk parafin)
	1.20 saat	Wax
	1.20 saat	Wax
Gömme	1.20 saat	Wax

Doku takibinden sonra cihazdan çıkarılan kasetler bloklama işlemine alınmıştır. İncelenmek istenen doku yüzeyi altta kalacak şekilde metal doku gömme kaplarına yerleştirilerek sıvı parafinle kaplanan doku örneklerinden mikrotom ile alınan kesitler ılık distile su banyosuna alınarak erimesi için etüvde 60 C° de tutulmuş, daha sonra hematoksilen eozin ve immün boyalar ile boyanarak incelenmeye hazır hale getirilmiştir.

Hematoksilen-eozin boyama işlemi için parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler hazırlanarak 1 gece etüvde 60 C° de tutulduktan sonra ksilol ile deparafinize edilmiştir. Sonraki aşamada alkol serilerinden geçirilerek rehidratasyon sağlanmış ve hematoksilenle boyanmıştır. Boyama sonrası yapılan yıkama ile boyanın fazlası dokudan uzaklaştırılmıştır. Diferansiasyon için asit alkole batırılıp çıkarılan doku örnekleri tekrar yıkandıktan sonra eozin boyanmıştır. Eozin boyama sonrası yıkama işlemi ile dokulardan fazla boya uzaklaştırılarak tekrar alkol serilerinden geçirilen doku örneği kurutulup şeffaflaştırılarak entellan ile kapatılmıştır (Tablo 8).

Tablo 8; Hematoksilen -Eozin Boyama İşlem Aşamaları

İşlem Basamağı	Uygulama Süresi	Kullanılan Madde
Deparafinizasyon	1 gece	60 C° etüv
	10 dakika	Ksilol
	5 dakika	Ksilol
	5 dakika	Ksilol
Rehidratasyon	2 dakika (10 kez daldırıldı)	%95 Etil Alkol
	2 dakika (10 kez daldırıldı)	%95 Etil Alkol
	2 dakika (10 kez daldırıldı)	%70 Etil Alkol
	2 dakika (10 kez daldırıldı)	%60 Etil Alkol
Yıkama	3 dakika	Akar su
Boyama	5 dakika	Hematoksilen
Yıkama	3 dakika	Akar su
Diferansiyasyon	2-3 saniye	Asit alkol
Yıkama	3 dakika	Akar su
Diferansiyasyon	2 dakika(5 kez daldırıldı)	Amonyaklı su
Yıkama	3 dakika	Akar su
Boyama	2 dakika	Eosin
Yıkama	3 dakika	Akar su
Dehidratasyon	1 dakika (5 kez daldırıldı)	%80 Etil Alkol
	1 dakika (5 kez daldırıldı)	%95 Etil Alkol
	30 saniye(1 kez daldırıldı)	%100 absolü alkol
Şeffaflaştırma	1 dakika (5 kez daldırıldı)	Ksilol
	1 dakika (5 kez daldırıldı)	Ksilol
	1 dakika (5 kez daldırıldı)	Ksilol

İmmün boyama için parafin bloklardan, poly-L-lizin kaplı lamlara 5 mikron (μ) kalınlığında kesitler hazırlanmıştır. Vasküler yapıları göstermek için CD 34 antikorunu (Novocastra, 1/100) ve fibroblastik oluşumu ve bağ dokuyu göstermek için SMA (Novocastra, 1/100) ve VİMENTİN (Novocastra, 1/800) antikorları kullanılarak, streptavidin-biotin immünperoksidaz yöntemi ile immünboyama yapılmıştır. Etüvde 60 derece sıcaklıkta bir gece bekletilen kesitler, ksilolde 20 dakika bekletilerek deparafinize edildikten sonra, %95’lik alkolden %60 ‘lik alkole dek inen alkol serilerinden geçirilerek rehidratasyon sağlanmış ve TRİS solüsyonunda yıkanmıştır. Kesitler damlatılacak antikor ve solüsyonların dokuların üzerinde kalmasını sağlamak amacıyla; sınırlayıcı kalemle çerçeve içine alınmıştır. Daha sonra kesitler üzerine %3’lük hidrojen peroksit damlatılarak, 5 dakika beklenmiş ve endojen

peroksidaz aktivitesi bloke edilmiştir ve yine TRİS solüsyonuna alınmıştır. Buradan alınan kesitler, 10 dakika mikrodalga fırında kaynatma işlemi yapılarak, antijen açığa çıkması sağlanmıştır. Oda ısısında soğumaya bırakılan kesitlere dokuyu çevreleyecek miktarda 100 mikrolitre(μl) primer antikorlar damlatılmış ve oda ısısında 45 dakika bekletilmiştir. Daha sonra TRİS'te yıkanarak aynı miktarda biyotinize sekonder antikor damlatıldı ve 30 dakika bekletildi. Tekrar TRİS'te yıkanan kesitlere, streptavidin peroksidaz solüsyonu damlatılarak 30 dakika bekletilmiştir ve TRİS'te yıkanmıştır. Kromojenik reaksiyon için, daha önceden hazırlanan 3.3-diaminobenzin (DAB) damlatılmıştır (Tablo 9). Anti CD34 boyama doku endotelini boyamakta ve incelenebilmesini sağlamaktadır. Özellikle yara oluşumu sonrası artan anjiogeneze bağlı olarak damarlanmaların net görülmesini sağlamaktadır. Anti SMA boya ise miyofibroblastlar ve damar düz kaslarını boyamaktadır. SMA boyama şiddetinin artması fibroblastik aktivitenin arttığını göstermektedir. Anti Vimentin boya mezenkimal hücrelerin boyanması için kullanılmaktadır. Vimentin SMA ya göre daha geniş bir boyama yelpazesine sahiptir.

Tablo 9;İmmünohistokimya Boyama İşlem Aşamaları

İşlem Basamağı	Uygulama Süresi	Kullanılan Madde
Deparafinizasyon	1 gece	60 C° etüv
	20 dakika	Ksilol
Rehidratasyon	2 dakika (10 kez daldırıldı)	%95 Etil Alkol
	2 dakika (10 kez daldırıldı)	%80 Etil Alkol
	2 dakika (10 kez daldırıldı)	%70 Etil Alkol
	2 dakika (10 kez daldırıldı)	%60 Etil Alkol
Yıkama	10 dakika	Distile su
Dokuların etrafını çizme		Dakopen
Yıkama	3×5 dakika	PBS
	15 dakika	Tripsin
	5 dakika	%3 Hidrojen peroksit
	3×5 dakika	PBS
Bloklama	10 dakika	Blok solüstonu
Antikor ile inkübasyon	45 dakika	Anti-vimentin, Anti- SMA, Anti -CD34
Yıkama	3×5 dakika	PBS
	30 dakika	İkinci antikor
	30 dakika	Avidin biotin kompleksi
	3×5 dakika	PBS
Boyama	5 dakika	DAB
Yıkama	3×5 dakika	Distile su
Zıt boyama	15 dakika	Mayer's hematoksilen
Yıkama	3×5 dakika	Distile su
Kaplama		Kaplama mediumu

Dokular bağ dokusu boyama (MassonTrikom) için 30 dakika toluolde bekletildikten sonra alkol serilerden geçirilerek distile suya alınmıştır. 4 dakika weigert hematoksilen boya ile boyandıktan ve fazla boya yıkama ile uzaklaştırıldıktan sonra 5 dakika ponceau xlidin –asit fuksin solüsyonunda muamele görmüş ve %1asetik asitten geçirilmiştir. Ardından 10 dakika orange G boyası ile boyanan kesitler %1asetik asitten geçirilerek, 7 dakika light green boyasıyla boyanmış tekrar %1 asetik asitten geçirilmiş ve 3 kez absolüetanol ile yıkanmıştır. Son olarak toluole konulan kesitler kanada balzamu ile kapatılmıştır.

Mikroskopik inceleme için hazır olan preparatlar patolog tarafından ışık mikroskopunda taranarak incelenmiş, patolojik fotoğraflar ışık mikroskopunda dijital kamera ile resmedilmiştir.

3.5. YÖNTEM/TEKNİK

Araştırmada Süleyman Demirel Üniversitesi DEHATAM'a bağlı HÜDAL Laboratuvarından elde edilen ratlar, her grupta eşit sayıda dişi ve erkekten oluşan toplam 8 rat bulunması sağlanarak 'hayvanların hazırlığı' aşamasında detaylı şekilde anlatıldığı gibi diyabetik yara modeli oluşturulmuştur. DM gelişimi STZ enjeksiyonundan 72 saat sonra kuyruk veninden bakılan kan şekeri değerinin 250mg/dl üzerinde olması ile doğrulanmıştır. Araştırma süresince kan şekeri ölçümleri makroskopik izlemelerin yapıldığı günlerde tekrarlanmıştır.

Deney ve kontrol grubundaki ratlarda kannibalizmi engellemek için baş arkasından 3-4 cm geriden başlayarak cerrahi işlemle 1,5 cm çaplı, 1'er cm aralıklı, 3'er eksizyonel iskemik yara oluşturulmuştur. Birinci Deney Grubuna; gül yağı ekstresi (Geraniol) pansumanı, İkinci Deney Grubuna; izotonikli ıslak pansuman, Üçüncü Deney Grubuna; hidrokolloid yara örtüsü pansumanı topikal olarak günde 1 kez uygulanmıştır. Yapılan pansumanlar oluşturulan standart uygulama ile tüm deneklere standart olarak aynı saatte uygulanmıştır.

Dördüncü grup pozitif kontrol grubudur. Pozitif kontrol grubunda DM geliştirilmiş tüm ratlara aynı şekilde yara oluşturulmuş ancak hiçbir pansuman uygulanmamıştır. Beşinci grup negatif kontrol grubudur. Negatif kontrol grubunda DM oluşturulmamış ratlara aynı şekilde yara oluşturulmuş ancak hiçbir pansuman uygulanmamıştır.

Yapılan pansumanların ve makroskopik yara iyileşme düzeylerinin sistematik izlenebilmesi için araştırmacı tarafından geliştirilmiş yara izlem formu kullanılmıştır. (Ek 2).

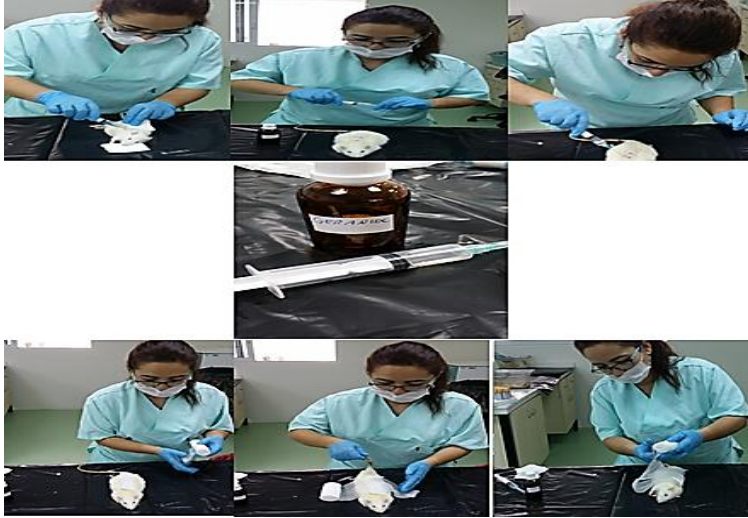
3.5.1. GERANİOL PANSUMAN UYGULAMASI

Gül yağının içerik analizleri yapıldığında etken maddelerinin antioksidan ve antibakteriyel özelliği olduğu tespit edilmiştir (204).

Tedavide kullanılan yağların sentetik yollardan değil de doğal olarak elde edilmiş olmalarının toksisite düzeylerini etkilemesi ve alerjik reaksiyon olasılığını azaltması (252) nedeni ile araştırmamızda kullandığımız uçucu yağ bileşiklerinin doğal yolla ayrıştırılarak elde edilmiş yağlar olması sağlanmıştır.

Araştırmamızda son gül yağı damıtma sezonunda toplanan güllerden elde edilen gül yağının su buharı yöntemi (buharlı distilasyon-traksiyonlu distilasyon) ile işlenmesi sonrası uygun şekilde elde edilen doğal Geraniol temin edilmiştir. Araştırmamızda **Manolya Doğal ve Aromatik Ürünler Gıda San. ve Tic. Ltd. Şti.** tarafından uygun şekilde elde edilen doğal geraniol kullanılmıştır.

Pansumanın uygulanması: Her pansumandan önce yara yeri distile su ile yıkanmıştır. Yıkanan yara üzerine 1 damla Geraniol damlatılmış ve yara üzeri hidrofob gazlı bez ile kapatılarak sarılmıştır (Fotoğraf 7).



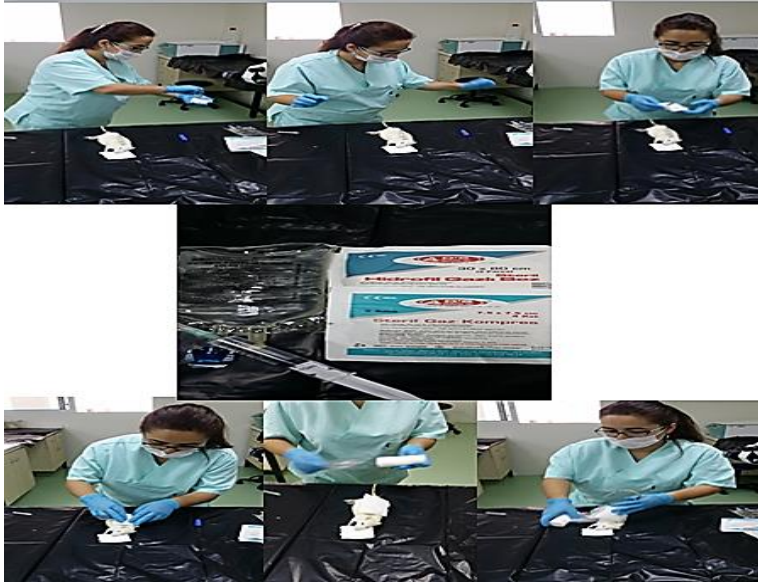
Fotoğraf 8; Geraniol Pansumanı Uygulanması

Diyabetik yaraların yakın izleminin öneminden dolayı ve diğer pansumanlarla standardizasyonu sağlamak amacı ile pansuman günlük olarak değiştirilmiştir.

3.5.2. İZOTONİKLİ ISLAK PANSUMAN UYGULAMASI

İzotonikli ıslak pansumanlar %0.9'luk sodyum klorür (NaCl) solüsyonu ve hidrofil özellikli bir gazlı bez temeline dayalı pansumanlardır. İzotoniğin canlı dokuya zarar vermemesi tercih nedeni olmasını sağlamaktadır (121). Uygulamada eczaneden temin edilen % 0.9'luk NaCl solüsyonu ve steril hidrofil gazlı bez kullanılmıştır.

Pansumanın uygulanması: Her pansumandan önce yara yeri distile su ile yıkanmıştır. Yıkanan yara üzerine % 0.9'luk NaCl solüsyonu ile ıslatılmış ve sıkılmış olan hidrofil gazlı bez kapatılarak sarılmıştır (Fotoğraf 8).



Fotoğraf 9; İzotonikli Islak Pansuman Uygulaması

Yaranın durumuna göre en azından günde 2 kez uygulanması önerilmesine rağmen çalışmamızda diyabetik ayakta yara izleminin öneminden ve diğer yapılacak pansumanlarla standardizasyonu sağlamak amacı ile günde bir kez uygulanmıştır.

3.5.3. HİDROKOLLOİD YARA ÖRTÜSÜ PANSUMAN UYGULAMASI

Hidrokolloid yara örtüleri poliüretanla desteklenmiş hidrofobik polimer içinde hidrofilik kolloidal parçalar içeren, yapışkan, opak, absorban ve gaz geçirgenliği olmayan maddelerdir. Nemli yara ortamının sürdürülmesini sağlamaları ve ortamdaki büyüme faktörlerinin artmasını sağlamaları en önemli tercih sebepleridir (15, 185-187). Uygulamada tıbbi malzeme ofislerinden temin edilen standart özellikte bir hidrokolloid yara bakım ürünü olan Comfeel plus kullanılmıştır. Farklı özellikli ve daha nitelikli olduğu belirtilen ürünlerin tercih edilmeme sebebi maliyet etkinliğinin olmaması ve buna bağlı olarak klinik kullanımlarının daha az olmasıdır.

Pansumanın uygulanması: Her pansumandan önce yara yeri distile su ile yıkanmıştır. Yıkanan yara üzerine hidrokolloid özellikteki yara örtüsü yapıştırılmıştır. Üzeri ince bir gaz ile sarılmıştır (Fotoğraf 9).



Fotoğraf 10; Hidrokolloid Yara Örtüsü Pansuman Uygulaması

Önerilen pansuman sıklığı yara yerinin tahrişini engellemek için 2 günde bir olmasına rağmen diyabetik yaraların yakın izleminin öneminden dolayı ve diğer pansumanlarla standardizasyonu sağlamak amacı ile günlük olarak değiştirilmiştir.

3.5.4. MİKRO İZLEM AŞAMALARI

Araştırmadaki deneklerin yara iyileşmeleri mikro düzeyde değerlendirilirken histopatolojik ve immünokimyasal değişimleri izlenmiştir. Histolojik izlemler yapılırken literatürde belirtilen histolojik skora kriterleri dikkate alınmıştır (28, 284). Dokuların değerlendirilmesi yapılırken; inflamasyon yoğunluğu, fibroblastik aktivite, kollejenizasyon, epitelizasyon, yağ hücresi sayısı ve anjiogenez değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede mikroskobik alan her 50'lik büyütmede her bir alandaki sayıların ortalaması (0 - >11) Yok'tan - Şiddetli'ye kadar derecelendirilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10; Histolojik Skor

İnflamatuvar Hücre İnfiltrasyonu	Fibroblast Sayısı	Kollajen Yoğunluk Düzeyi	Yağ Hücresi	Skor	Epitelizasyon
Yok (0)	Yok (0)	Yok (0)	Yok (0)	0	Yok
Hafif (1-5)	Hafif (1-5)	Hafif (1-5)	Hafif (1-5)	1	Kısmi
Orta (6-10)	Orta (6-10)	Orta (6-10)	Orta (6-10)	2	Tam
Şiddetli (<10)	Şiddetli (<10)	Şiddetli (<10)	Şiddetli (<10)		

Yapılan doku değerlendirmesinde anjiogenezin değerlendirilmesi yapılırken de mikroskobik alan her 50'lik büyütme ile izlenmiş; +1'den +4'e kadar sınıflanmıştır (Tablo 11)(284).

Tablo 11; Anjiogenezin Değerlendirilmesi

Sınıflama	Açıklama
+1	Yüksek dereceli ödemle karakterize edilen değişen anjiogenez (%1-2 damarlanma), hemoraji ve nadir kan toplanması, Trombozis
+2	Az miktarda yeni oluşmuş kılcal damarlar (%3-6 damarlanma), ödem hemoraji derecesinde azalma, nadir kan toplanması ve intervasküler fibrin döküntüleri, Tromboz yok.
+3	Yeni oluşan kılcal damarlar (%7-10 damarlanma), hafif perivaskülerizasyon, intestinal ödem, ve kan toplanma. Tromboz ve hemoraji yok.
+4	Yeni ve iyi yapılanmış kılcal damarlar (>%10 damarlanma) epitele doğru ve yara kökenine doğru dikey oluşum. Perivasküler ödem derecesinde zayıflama.

3.5.5. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL İZLEM AŞAMALARI

İmmünohistokimyasal değerlendirme yapılırken modellemede kullanılan ratlardan farklı günlerde alınan doku örnekleri histoskor yöntemi ile incelenmiştir. Histoskor hesaplanırken immünoreaktivite yaygınlığı ve immünoreaktivite şiddeti çarpılmıştır. İmmünoreaktivite yaygınlığının ve şiddetinin değerlendirilmesi için kullanılan tablo aşağıda verilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12; Histoskor Değerlendirme Parametreleri

Histoskor =yaygınlık x şiddet			
İmmünoreaktivite yaygınlığı		İmmünoreaktivite şiddeti	
<%25	0,1	Yok	0
%26-50	0,4	Çok az	+0,5
%51-75	0,6	Az	+1
%76-100	0,9	Orta	+2
		Şiddetli	+3

Model gruplarındaki ratlardan 5. 10. ve 15. günlerde alınan örnekler Anti CD34, Anti SMA ve Anti Vimentin boyaları ile boyandıktan sonra mikroskop altında incelenmiştir. Anti CD34 boyama doku endotelini boyamakta ve incelenebilmesini sağlamaktadır. Anti SMA boya ise miyofibroblastlar ve damar düz kaslarını boyamaktadır. SMA boyama şiddetinin artması fibroblastik aktivitenin arttığını gösterir. Anti Vimentin boya mezenkimal hücrelerin boyanması için kullanılmaktadır.

3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizleri Statistical Package for Social Sciences (SPSS) bilgisayar paket programında yapılmıştır. Değerlendirmede ortalama ve standart sapmalar belirlenmiştir. Çalışmada üzerinde durulan özellikler bakımından elde edilen verilerde zaman faktörü modelde yer aldığından, faktöryel düzende tekrarlanan ölçümlü varyans analizi tekniği uygulanmıştır. Zaman faktörü farklı seviyelerde yer almaktadır. Ayrıca cinsiyet faktörü 2 seviyeli ve grup faktörü 5 seviyeli olarak modelde yer almaktadır. Tek bir zamanda ölçülen özelliklerde ise faktöryel düzende varyans analizi tekniği uygulanmıştır. Grup varyanslarının homojenliğini test etmek için Levene's testi tercih edilmiştir. Tek yönlü varyans analizi, bir faktör çatısı altında, iki ya da daha fazla bağımsız grubun ortalamalarını karşılaştırmak için kullanılmıştır. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için ise harflendirilmiş Tukey testi tercih edilmiştir. Farklılıklar gruplar arasında, cinsiyetler arasında ve zamanlar arasında ayrı ayrı irdelenmiş, bulunan farklılıklar ortalamalar üzerinde latin harfleri ile gösterilmiştir. Tüm sonuçlarda $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

İstatistiksel değerlendirmelerin yapılması ve yorumlanması sırasında Süleyman Demirel Üniversitesi İstatistik Danışma ve Uygulama Merkezi'nden (İDAUM) destek alınmıştır.

3.7. ETİK AÇIKLAMALAR

Araştırmanın yapılabilmesi için önerinin kabulünden sonra Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan (HADYEK) (Sayı; 21438139-604.01.02-52 Tarih;02. 06. 2016) izin alınarak çalışmaya başlanmıştır (Ek 3).

Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ve 06.07.2006 tarih/26220 sayılı Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına İlişkin Yönetmelik gereği deney hayvanları ile uğraşacak personelin eğitimi başlığı altında ki 15. Madde uyarınca araştırmacı deney hayvanları kullanımı sertifikası SDÜ HADYEK (Tarih;2013/ Sayı;051) almıştır (Ek 4).



BÖLÜM DÖRT

BULGULAR

Araştırma modellemesi, diyabetik yara oluşturulmuş ratların yaralarına uygulanan ürünler bakımından gül yağından elde edilen Geraniol pansumanı, Hidrokolloid yara örtüsü pansuman, İzotonikli ıslak pansuman olmak üzere 3 farklı pansumanın yapıldığı deney grupları ile Diyabetik ve Nondiyabetik ratlardan oluşan ve pansuman yapılmadan izlenen kontrol gruplarında yara izlemleri olmak üzere toplam 5 grupta yapılmıştır. Araştırmadan elde edilen veriler "Modellemedeki Ratlarda Diyabete Bağlı Bulgular", " Modellemedeki Ratlarda Yara İyileşmesinin Makroskobik İzlemi ", " Modellemedeki Ratlarda Yara İyileşmesinin Mikroskobik İzlemi", " Modellemedeki Ratlarda Yara İyileşmesinin Histokimyasal İzlemi", " Modellemedeki Ratlarda Yara İyileşmesinin Biyokimyasal İzlemi" olarak 5 başlık altında sunulmuştur.

4.1. MODELLEMEDEKİ RATLARDA DİYABETE BAĞLI BULGULAR

Modellemede kullanılan ratların diyabetik olmalarını sağlamak için kimyasal yöntem kullanılarak STZ enjeksiyonu yapılırken, nondiyabetik bırakılan gruba kilo bazında sadece sitrat tampon enjekte edilerek benzer şekilde strese maruz bırakılmışlardır. Yara oluşturma aşamasında ise tüm ratlara kilo esas alınarak anestezi madde enjeksiyonu yapılmıştır. Yapılan enjeksiyonlarda kullanılan ilaç miktarları ile ilgili analizler Tablo 13' de verilmiştir.

Modeldeki ratlara diyabet oluşturma amaçlı verilen STZ ya da sitrat tampon miktarları, anestezi için kullanılan Ketamin ve Xylazine miktarları irdelendiğinde, gruplar bazında elde edilen verilere yapılan varyans analizi sonucunda enjekte edilen her 3 ilaçta da Grup×Cinsiyet ikili interaksyonunun ve Grup faktörünün istatistiksel açıdan önemli olmadığı ($p>0,005$); sadece Cinsiyet bazında bakılan interaksyonun istatistiksel açıdan önemli olduğu saptanmıştır ($p=0,005$). STZ, Ketamin ve Xylazine dozu açısından gruplar arasında erkek ratlarda dişilere göre anlamlı olarak daha yüksek doz kullanılmıştır. (Tablo 13). Bu önem erkek ratların başlangıç kilolarının tüm gruplarda dişi ratlardan daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Yapılan

analize dayanarak grup faktörünün farklılığının olmaması nedeni ile grupların başlangıç kilolarının homojen dağılım gösterdiği de ilave olarak belirtilebilir.

Tablo 13; Modeldeki Ratlara Yapılan Enjeksiyonlarda Kullanılan İlaç Miktarlarının Karşılaştırması

Enjekte Edilen İlaç/Kimyasal	Cinsiyet	İstatistiksel Analiz/p			
		Ort±SS	Grup×Cinsiyet	Grup	Cinsiyet
STZ/ Sitrat Tampon	Erkek	0,547a ± 0,015	F=0,041/ p=0,997	F=0,111/ p=0,978	F=9,037/ p=0,005
	Dişi	0,482b ± 0,15			
Ketamin	Erkek	0,249a ± 0,007	F=0,108/ p=0,979	F=0,087/ p=0,986	F=9,959/ p=0,004
	Dişi	0,218b ± 0,007			
Xylazine	Erkek	0,029a ± 0,001	F=1,023/ p=0,412	F=0,477/ p=0,752	F=13,636/ p=0,001
	Dişi	0,024b ± 0,001			

Küçük harfler cinsiyetler arası farklılığı göstermektedir.

*Cinsiyet faktörü her üç ilaçta da istatistiksel anlamlılık göstermiştir.

Modeldeki ratların canlı ağırlık özelliği bakımından elde edilen verilerine yapılan varyans analizi sonucunda elde edilen bulgularda Zaman×Grup×Cinsiyet interaksiyonunun istatistiksel olarak önemli olmadığı (F=0,582/p=0,966) saptanmıştır. İnteraksiyonlardan Zaman×Cinsiyet (F=0,436/p=0,899) ve Grup×Cinsiyet (F=0,136/p=0,968) ikili interaksiyonları da istatistiksel olarak önemli değildir. İkili interaksiyonlarda sadece Zaman×Grup ikili interaksiyonu (F=5,02/p=0,000) istatistiksel olarak önemlidir (p<0,001) (Tablo 14). Bunun anlamı

gruplar arasındaki farklılık zamandan etkilenmiş ve zamandan zamana sabit kalmamıştır. Benzer şekilde zamanlar arasındaki farklılıkta gruptan gruba sabit kalmayıp değişmiştir. Bundan dolayı gruplar arasındaki farklılık irdelenirken her bir zamanda ayrı ayrı irdelenmelidir. Zamanlar arasındaki farklılık irdelenirken de her bir grupta ayrı irdelenmelidir. Nitekim Tukey testi sonuçları da bu esasa göre yapılarak farklılıklar ortalamalar üzerinde latin harfleri ile gösterilmiştir.

Zaman×Grup ikili interaksyonu ile ilgili olarak ($p<0,001$) yapılan irdelemelerde her bir grupta zamanlar arasındaki farklılıklar dikkate alındığında: Tüm gruplardaki ratlar benzer şekilde deney başlangıcından itibaren ratların diyabetik oluşuna kadar geçen zamanda fizyolojik gelişimlerini sürdürerek kilo almışlar, ancak bu durum istatistiksel anlamlılık arz etmemiştir. Geraniol pansuman grubunda kilo kaybı, ratlar diyabetik olduktan sonraki ilk ölçümle (yara açıldıktan sonra 0. gün) başlamış olup, deney başlangıç günü kiloları diğer zamanlarda ki kilo kaybı karşılaştırıldığında 0, 3, 5 ve 7. günler arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değilken; yara açıldıktan sonra 10. günden itibaren istatistiksel anlamlı farklılık göstermiştir. Yine Geraniol pansuman grubu için STZ enjeksiyon günü kiloları ile sonraki ölçümler karşılaştırıldığında 0, 3, ve 5. günler arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değilken; yara açıldıktan sonra 7. günden itibaren istatistiksel anlamlı farklılık göstermiştir.

İzotonikli ıslak pansuman grubunda kilo kaybı ratlar diyabetik olduktan sonraki ilk ölçümle (yara açıldıktan sonra 0. gün) başlamış olup, deney başlangıç günü kiloları diğer zamanlarda ki kilo kaybı karşılaştırıldığında 0, 3, 5, 7 ve 10. günler arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değilken; yara açıldıktan sonra 13. günden itibaren istatistiksel anlamlı farklılık göstermiştir. STZ enjeksiyon günü kiloları ile sonraki ölçümler karşılaştırıldığında ise 0, 3, 5 ve 7. günler arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değilken; yara açıldıktan sonra 10. günden itibaren istatistiksel anlamlı farklılık göstermiştir.

Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubunda da kilo kaybı ratlar diyabetik olduktan sonraki ilk ölçümle (yara açıldıktan sonra 0. gün) başlamış olup, deney başlangıç günü kiloları ve STZ enjeksiyon günü kiloları diğer zamanlarda ki kilo kayıpları karşılaştırıldığında yara açıldıktan sonra 5. günden itibaren istatistiksel

anlamli farklılık gözlenmiştir. 7. günde ise yara açıldıktan sonraki 0. günle kıyaslanarak ikinci anlamli ve belirgin kilo kaybı görülmüştür.

Diyabetik kontrol grubunda da kilo kaybı Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubundaki ratlar ile benzer olarak, deney başlangıç günü kiloları ve STZ enjeksiyon günü kiloları diğer zamanlardaki kilo kayıpları karşılaştırıldığında yara açıldıktan sonra 5. günden itibaren istatistiksel anlamli farklılık göstermiştir. Yara açıldıktan sonraki 0. günle kıyaslanarak 13. günde ise ikinci anlamli ve belirgin kilo kaybı görülmüştür.

Nondiyabetik kontrol grubunda kiloda gözlenen değışiklik ratların fizyolojik gelişimi ile uyumlu olarak kilo artışı şeklinde olmakla birlikte bu artış zamana göre istatistiksel anlamlilik göstermemiştir.

Zaman×Grup ikili interaksiyonu ile ilgili olarak ($p<0,001$) her bir zamanda gruplar arasındaki farklılıklar dikkate alınarak yapılan irdelemelerde ise; deney başlangıç günü, STZ enjeksiyon günü, yara açıldıktan sonraki 0, 3 ve 5. günlerdeki kilolar tüm gruplarda benzerdir. Yara açıldıktan sonra 7. günde Hidrokolloid yara örtüsü pansumanı ve Diyabetik kontrol grupları ile Nondiyabetik kontrol grubu arasındaki fark anlamlilik göstermiştir. Yara açıldıktan sonra 10. günde Geraniol pansuman grubunda da Hidrokolloid yara örtüsü pansumanı ve Diyabet kontrol grupları ile benzer şekilde kilo kaybı istatistiksel anlamlilik gösterecek şekilde artmıştır. Yara açıldıktan sonra 13. güne gelindiğinde İzotonikli ıslak pansuman grubunda da kilo kaybı anlamlilik kazanmıştır. Yara açıldıktan sonra 15. günde diğer tüm gruplarda ölçülen kilo Nondiyabetik kontrol grubu ile istatistiksel anlamlilik gösterecek şekilde farklı bulunmuştur.

İzotonikli ıslak pansuman grubu ve Geraniol pansuman grubunda daha geç kilo kaybı gerçekleşmiştir. Tüm gruplarda kilo kaybı başladıktan sonra sürekli kilo kaybı devam ederken: Nondiyabetik kontrol grubu hariç, sadece Geraniol pansuman grubunda 10. gün düşüşünden sonra kiloda toparlanma ve artış olmuştur.

Bu verilere dayanarak diyabetik ratlarda modelleme boyunca diyabet belirteçlerinden kilo kaybının izlendiği ifade edilebilir.

Tablo 14; Zamana Bağlı Gruplar Arası Kilo İzlemi

Zaman Aralığı		Geraniol Pansuman	İzotonikli Islak Pansuman	Hidrokolloid Yara Örtüsü Pansuman	Diyabetik Kontrol	Nondiyabetik Kontrol	İstatistiksel Analiz /P
		Ort ± SS.	Ort ± SS.	Ort ± SS.	Ort ± SS.	Ort ± SS.	
Deney başlangıç günü		256,38ABa ± 11,75	250,250ABa ± 11,75	255,08Aa ± 12,70	252,88Aa ± 12,70	254,63Ba ± 11,75	*F= 5,019 /p=0,000
STZ Enjeksiyon günü		260,88Aa ± 11,99	255,375Aa ± 11,99	260,67Aa ± 12,95	258,38Aa ± 12,95	261,00ABa ± 11,99	
Yara Açılma Zamanı	0.gün	252,63ABa ± 11,91	250,500ABa ± 11,91	247,38ABa ± 12,86	235,92ABa ± 12,86	264,63ABa ± 11,91	
	3.gün	245,13ABa ± 11,66	243,375ABa ± 11,66	236,54ABCa ± 12,60	234,33ABa ± 12,60	269,00ABa ± 11,66	
	5.gün	239,63ABCa ± 11,59	239,125ABCa ± 11,59	226,58BCDa ± 12,52	226,96BCa ± 12,52	269,25ABa ± 11,59	
	7.gün	234,00BCab ± 12,15	233,625ABCDab ± 12,15	220,46CDb ± 13,12	221,00BCb ± 13,12	272,00ABa ± 12,15	
	10.gün	203,88Db ± 18,71	227,500BCDab ± 18,71	213,50CDb ± 20,21	214,50BCb ± 20,21	275,50ABa ± 18,71	
	13.gün	220,00CDb ± 12,38	217,125CDb ± 12,38	208,33Db ± 13,37	209,29Cb ± 13,37	277,13ABa ± 12,38	
	15.gün	217,13CDb ± 12,04	209,875Db ± 12,04	204,67Db ± 13,01	205,50Cb ± 13,01	279,88Aa ± 12,04	

Tabloda kullanılan Büyük harfler her bir grupta zamanlar arası farklılığı, küçük harfler her bir zamanda gruplar arası farklılığı göstermektedir.

* Zaman×Grup ikili interaksyonu istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde farklılık göstermiştir (F= 5,019 / p=0,000).

Modellemede kullanılan ratların yedikleri yem miktarları 5 farklı zamanda izlenerek değerlendirildi (Tablo 15). Tüketilen yem miktarları ile ilgili olarak elde edilen verilere yapılan varyans analizi sonucunda Zaman×Grup×Cinsiyet 3'lü interaksyonunun istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği saptandı ($F=1,036$ / $p=0,425$). Zaman×Cinsiyet ($F=0,875$ / $p=0,481$) ve Grup×Cinsiyet ($F=0,179$ / $p=0,947$) ikili interaksyonları da istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde farklılık göstermemiştir. Ayrıca grupların kendi içinde yem tüketim miktarları istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde farklılık göstermemiştir ($F=2,052$ / $p=0,114$). Gruplar içinde cinsiyetler arasında yem tüketim miktarları ($F= 6,606$ / $p=0,016$) ve Zaman×Grup ikili interaksyonu istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde farklılık göstermiştir ($F=2,865$ / $p=0,001$).

Tablo 15;Cinsiyete ve Zamana Göre Gruplar Arasında Tüketilen Yem Miktarlarının İzlemi

Yenilen Yem miktarı (Ort ± SS.)							İstatistiksel analiz/p	
I	Cinsiyet	Erkek	21,11a± 0,82				*F= 6,606/ p=0,016	
		Dişi	18,04b± 0,87					
II	Grup Zaman Aralığı		Geraniol Pansuman	İzotonikli Islak Pansuman	Hidrokolloid Yara Örtüsü Pansuman	Diyabetik Kontrol	Nondiyabetik Kontrol	*F=2,865 / p=0,001
			Ort ± SS.	Ort ± SS.	Ort ± SS.	Ort ± SS.	Ort ± SS.	
	Deney Başlangıç		15,63Ba±1,04	15,38Ca ±1,04	16,500Ba±1,12	14,79Ca±1,12	15,00Ca±1,04	
	Yara Açılma Zamanı	0.gün	20,88Aab±1,25	21,13Bab ±1,25	21,54Aa±1,35	19,04ABab±1,35	15,25BCb±1,25	
		5.gün	22,13Aab±1,37	23,38ABa ±1,37	21,96Aab±1,48	20,83Aab±1,48	17,00ABCb±1,37	
		10.gün	21,88Aab±1,80	25,00Aa ±1,80	20,83Aab±1,94	19,67ABab±1,94	18,50ABb±1,80	
		15.gün	21,63Aab±1,83	23,88ABa ±1,83	21,00Aab±1,98	16,96BCb±1,98	19,63Aab±1,83	

Tablonun birinci kısmında sağ tarafta kullanılan küçük harfler gruplar içinde cinsiyetler arası farklılığı; Tablonun ikinci kısmında sağ tarafta kullanılan büyük harfler her bir grupta zamanlar arası farklılığı, küçük harfler ise her bir zamanda gruplar arası farklılığı göstermektedir.

* Gruplar içinde, cinsiyetler arasında (F= 6,606/ p=0,016) ve Zaman×Grup ikili interaksyonunda (F=2,865 / p=0,001) yem tüketim miktarları arasında istatistiksel anlamlılık vardır.

Tablo 15'in I. kısmında görüldüğü üzere, modellemede kullanılan ratların gruplar içinde cinsiyetler arasındaki yem tüketim miktarları ($F= 6,606/ p=0,016$) irdelendiğinde; erkek ratların dişi ratlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla yem tükettikleri görülmektedir. Bu bulgu ratların fizyolojileri ile uyumludur.

İrdelenen ikili interaksionlardan sadece Zaman×Grup interaksionu istatistiksel olarak önemlilik ($p<0,05$) arz ettiği için değerlendirmeler bu ikili interaksiyona uygun şekilde yapılmıştır. Tablo 15 II. Kısımda görüldüğü üzere, her bir grupta zamana bağlı yem tüketimleri irdelendiğinde; İzotonikli ıslak pansuman grubunda yara açıldıktan sonraki tüm ölçümler deney başlangıç günü ile karşılaştırıldığında tüketilen yem miktarı istatistiksel anlamlı olarak artmıştır. Yara açıldıktan sonra 0. Gün ile karşılaştırıldığında 10. günde tüketilen yem miktarı tekrar anlamlılık gösterecek şekilde artmış ve maksimum düzeyine ulaşmıştır. Geraniol pansuman grubunda ve Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubunda deney başlangıç gününde tüketilen yem miktarı yara oluşumu 0. günde anlamlı olarak artmış; sonraki zamanlarda yüksek olarak devam etmiştir. Yara açıldıktan sonra ki ölçümler kendi içlerinde karşılaştırıldığında (0, 5, 10 ve 15. günler) her bir zamanda tüketilen yem miktarı artmış olmakla birlikte bu artış istatistiksel farklılık göstermemiştir. Diyabetik kontrol grubunda başlangıçla karşılaştırıldığında yara oluşumu 0. günde tüketilen yem miktarı istatistiksel anlamlı olarak artmıştır. Yine bu grupta yara açıldıktan sonra 5 ve 15. günlerde yapılan karşılaştırmada yem tüketim miktarının istatistiksel anlamlı olarak artmış olduğu görülmüştür. Nondiyabetik kontrol grubunda da başlangıçla karşılaştırıldığında yara açıldıktan sonra 10. günde tüketilen yem miktarı anlamlı olarak artış göstermiştir. Nondiyabetik kontrol grubunda gözlenen bu artış ratların fizyolojik büyümeleri ile paralellik göstermektedir.

Her bir zamanda gruplar arasındaki tüketilen yem miktarı farklılığı değerlendirildiğinde ise; tüm grupların başlangıçta tükettiği yem miktarları benzer bulunmuştur. Yara açıldıktan sonraki 0. günde Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubunun tükettiği yem miktarı Nondiyabetik kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazladır. Yara açıldıktan sonra 5. günde İzotonikli ıslak pansuman grubunda tüketilen yem miktarı Nondiyabetik kontrol grubundan anlamlı olarak fazladır. Yara açıldıktan sonra 10. günde Nondiyabetik kontrol grubunda tüketilen yem miktarı diğer

gruplardan anlamlı olarak düşüktür. Yara açıldıktan sonra 15. günde Diyabetik kontrol grubunda tüketilen yem miktarı diğer gruplardan anlamlı olarak düşüktür.

Yedikleri yem miktarına göre diyabet belirteçlerinden polifaji görülmesi ile ilgili olarak değerlendirildiklerinde tüm diyabetik gruplarda yenilen yem miktarlarının zaman içinde ve gruplar içinde farklı değişimler gösteriyor olmasına rağmen, kilolarına göre fazla olduğu izlenmiştir. Nondiyabetik kontrol grubunda bu fazlalığın ratların fizyolojik gelişimlerine paralel seyir gösterdiği izlenmiştir. Bu veriye dayanarak diyabetik ratlarda modelleme boyunca polifaji görüldüğü ifade edilebilir.

Modellemede kullanılan ratların tükettikleri su miktarları 5 farklı zamanda izlenerek değerlendirilmiştir (Tablo 16). Yapılan analizlerde üçlü ve ikili interaksiyonlarda anlamlı farklılık görülmemiştir (Zaman×Grup×Cinsiyet ($F=1,378/ p=0,166$); Zaman×Cinsiyet ($F=0,354/ p=0,841$); Zaman×Grup ($F=1,562/ p=0,091$); Grup×Cinsiyet ($F=0,475/ p=0,754$)).

Tüm gruplardaki su tüketim miktarı zaman içinde istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde artmıştır ($F=53,090/ p=0,000$). Ratların başlangıca göre tükettikleri su miktarı yara oluşumu 0. günde anlamlı olarak artış göstermiş, yara açıldıktan sonra 5. günde yara oluşumu 0. güne göre tüketilen su miktarı tekrar anlamlı artış göstermiştir. Yara açıldıktan sonra ki 5. günden sonra su tüketiminde görülen artış anlamlı değişiklik meydana getirmemiştir.

Elde edilen bulgular tüketilen su miktarına göre diyabet belirteçlerinden polidipsi görülmesi ile ilgili olarak yorumlandığında; Zamandan zamana tüm gruplarda su tüketim miktarı anlamlı olarak artmıştır: Bu durum modellemedeki tüm ratlarda fizyolojik olarak büyümenin devam etmesi ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca modeldeki tüm diyabetik rat gruplarında bu artış daha fazladır: Bu durum diyabetik ratlarda polidipsinin görüldüğünü ve tüm modelleme boyunca devam ettiğini gösterir.

Tablo 16; Tüketilen Su Miktarlarının Zamana Göre İzlemi

Grup Zaman Aralığı		Geraniol Pansuman	İzotonikli Islak Pansuman	Hidrokolloid Yara Örtüsü Pansuman	Diyabetik Kontrol	Nondiyabetik Kontrol	Tüm Gruplar	İstatistiksel analiz/p
		Ort ± SS.	Ort ± SS	Ort ± SS.	Ort ± SS.	Ort ± SS.	Ort ± SS.	
Deney Başlangıç		29,38±1,72	28,13±1,72	29,42±1,86	29,25±1,86	28,88±1,72	29,01c±0,79	*F=53,090 / p=0,00
Yara Açılma Zamanı	0.gün	37,75±2,39	35,63±2,39	32,33±22,59	35,54±2,58	32,25±2,39	34,70b±1,11	**F=1,562 / p=0,091
	5.gün	41,63±2,08	40,25±2,08	39,92±2,24	42,38±2,24	34,50±2,08	39,73a±0,96	
	10.gün	41,87±2,54	43,50±2,54	41,67±2,74	41,08±2,74	35,00±2,54	40,63a±1,17	
	15.gün	42,37±2,41	43,63±2,41	40,75±2,60	37,54±2,60	36,63±2,41	40,18a±1,11	

Küçük harfler her bir zamanda zamanlar arası farklılığı göstermektedir.

* Tüm gruplardaki su tüketim miktarı Zaman içinde istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde artmıştır F=53,090/ p=0,000.

** Zaman×Grup ikili interaksiyonu istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde farklılık göstermemiştir (F=1,562/ p=0,091). Ancak tüm diyabetik gruplardaki ratlar nondiyabetik gruptaki ratlardan daha fazla su tüketmişlerdir.

Modellemede kullanılan ratların idrar miktarları gözlemsel olarak 5 farklı zamanda izlenmiştir. Bu izlem yeterli sayıda metabolik kafes olmaması nedeni ile günlük olarak talaş altlıkların ıslanma düzeyi ile değerlendirilmiştir. Yapılan gözleme dayanarak diyabet geliştirilen gruplardaki ratların altlıklarının her gün tamamen ıslandığı, hatta ıslaklığın fazla olması nedeni ile ratların tüyelerinin de ıslandığı ve zamanla renk değişikliği oluştuğu; Nondiyabetik kontrol grubundaki ratlarda ise kullanılan altlıkların tamamının değil sadece az bir kısmının ıslandığı ve ratların bu ıslak kısmı kenara itebildikleri gözlemlendi. Bu durum nondiyabetik ratların normal miktarda idrar atılımı olmasına bağlandı. Bu gözleme dayanarak modelleme boyunca diyabetik ratlarda diyabet belirteçlerinden poliürinin görüldüğü ifade edilebilir.

Modelleme süresince farklı zamanlarda ratlardan kan şekeri ölçümleri yapılmıştır (Tablo 17). Buna göre tüm ratların başlangıç kan şekerlerinin normal sınırlar içinde olduğu $76,95 \pm 13,41$ mg/dl (51,00-108,00 mg/dl), STZ enjeksiyonu yapıldıktan 48 saat sonra diyabetik olması planlanan tüm model gruplarında kan şekerinin anlamlı düzeyde yükseldiği ($308,84 \pm 49,79$ mg/dl) ve modelleme boyunca 300 mg/dl üzerinde seyrettiği gözlemlenmiştir. Nondiyabetik kontrol grubunda ise modelleme boyunca kan şekeri düzeylerinin normal seviyelerde olmaya devam ettiği izlenmiştir. Ölçülen kan şekerleri değerleri incelendiğinde diyabet belirteçlerinin en önemlisi olan kan şekeri düzeylerinin diyabet geliştirilen gruplarda modelleme süresince yüksek seyrettiği belirtilebilir.

Tablo 17; Model Gruplarında Kan Şekeri Değerleri İzlemi

	Diyabetik gruplarda kan şekeri düzeyleri (mg/dl)			Nondiyabetik Grupta Kan Şekeri Düzeyleri (mg/dl)		
	N	Ort± SS	Min-Max	N	Ort± SS	Min-Max
Kan şekeri başlangıç ölçümü	32	78,97±12,94	59-108	8	68,88± 12,98	51-88
Kan şekeri STZ sonrası 48.st	32	308,84±49,79	247-432	8	81,38±12,52	62-96
Kan şekeri STZ sonrası 72.st	32	356,4±80,99	257-600	8	86,50±15,33	69-110
Kan şekeri Post op 3. gün	32	429,16±107,73	257-600	8	91,63±13,70	71-109
Kan şekeri Post op 5. gün	32	456,41±88,84	285-600	8	89,50±26,24	57-128
Kan şekeri Post op 7. gün	31	433,16±89,72	296-600	8	99,88±26,02	69-142
Kan şekeri Post op 10. gün	31	415,39±77,86	295-578	8	111,00±17,90	93-142
Kan şekeri Post op 13. gün	30	408,53±85,40	294-583	8	100,38±13,20	77-119
Kan şekeri Post op 15. gün	30	383,30±78,45	278-554	8	116,75±20,72	89-155

Tüm gruplarda modelleme boyunca yapılan kan şekeri ölçümlerinden elde edilen verilere yapılan varyans analizi sonucunda (Tablo 18) Zaman×Grup×Cinsiyet üçlü interaksiyonunun istatistiki olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (F=1,799/ p=0,008).

Bu duruma göre; Grup×Cinsiyet interaksiyonunun zaman içindeki farkı (sağ büyük harf) yorumlandığında; Geraniol pansuman grubu erkek ratlarda, başlangıçta normal olan kan şeker düzeyi STZ enjeksiyonu 48. saatte anlamlı olarak artmıştır, yükseklik benzer şekilde deney sonuna kadar sürmüştür. Geraniol pansuman grubu dişi ratlarda, başlangıçta normal olan kan şeker düzeyi STZ enjeksiyonu 48. saatte anlamlı olarak artmış, yara açıldıktan sonra 3. günde ilk iki ölçümdeki kan şeker

düzeylerine göre anlamlı bir artış meydana gelmiş; bu yara açıldıktan sonra 13. gün kontrolü de dahil olmak üzere sürmüştür.

İzotonikli ıslak pansuman grubu erkek ve dişi ratlarında, başlangıçta normal olan kan şekeri düzeyinin ilk anlamlı artışı STZ enjeksiyonu 48. saatte, ikinci anlamlı artışı yara açıldıktan sonra 3. günde görülmüştür ve yükseklik modelleme sonuna kadar devam etmiştir. Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubunda erkek ve dişi ratlarında başlangıçta normal olan kan şekeri düzeyi STZ enjeksiyonu 48. saatte anlamlı olarak artmıştır, yara açıldıktan sonra 3 günde ilk iki ölçüme göre anlamlı ikinci kan şekeri artışı meydana gelmiş ve bu deney sonuna kadar devam etmiştir. Diyabetik kontrol grubu erkek ratlarda, başlangıçta normal olan kan şekeri düzeyi STZ enjeksiyonu sonrası 48. saatte anlamlı olarak artmış, yara açıldıktan sonra 5. güne kadar benzer şekilde yüksek seyretmiş yara açıldıktan sonra 5. günde STZ enjeksiyonu 48. saate göre ikinci kez anlamlı olarak artmıştır; bu artış deney sonuna kadar sürmüştür. Diyabetik kontrol grubu dişi ratlarda, başlangıçta normal olan kan şekeri düzeyi STZ enjeksiyonu 48. saatte anlamlı olarak artmış, yara açıldıktan sonra 7. güne kadar benzer şekilde yüksek seyretmiş yara açıldıktan sonra 7. günde STZ enjeksiyonu 48. saate göre ikinci kez anlamlı olarak kan şekeri düzeyi artmıştır, bu artış deney sonuna kadar sürmüştür. Nondiyabetik kontrol grubu erkek ve dişi ratlarda ise beklenildiği gibi kan şekeri düzeyinde zaman içinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Cinsiyet× Zaman interaksiyonunda grup farkı irdelendiğinde (küçük harf); modelleme başlangıç zamanında erkek cinsiyetler arasında ve dişi cinsiyetler arasında kan şekeri düzeyi benzerdir. STZ enjeksiyonu sonrası 48. saatte erkek ve dişi ratlarda Nondiyabetik kontrol grubu haricinde kan şekeri düzeyleri benzer şekilde yükselmiştir. Yara oluşumu 0. günde erkek ratlarda İzotonikli ıslak pansuman, Hidrokolloid yara örtüsü pansumanı ve Diyabetik kontrol grubundaki kan şekeri artışı Geraniol pansuman grubundan anlamlı olarak fazladır. Yara oluşumu 0. günde dişilerde ise kan şekeri artış düzeyleri Nondiyabetik kontrol grubu hariç benzer düzeydedir. Yara açıldıktan sonra 3. Günde diyabetik erkek ratlarda İzotonikli ıslak pansuman, Hidrokolloid yara örtüsü pansumanı, Diyabetik kontrol grubundaki kan şekeri artışı Geraniol pansuman grubundan anlamlı olarak fazladır. Yara açıldıktan sonra 3. gün diyabetik dişi ratlarda Geraniol pansuman grubundaki kan şekeri artışı diğer gruplardan anlamlı olarak fazladır. Diyabetik erkek ratlarda yara açıldıktan

sonra 5. günde kan şekeri bakımından fark gözlenmemiştir. Yara açıldıktan sonra 5. gün tüm diyabetik dişi ratlarda Geraniol pansuman grubu Diyabetik kontrol ve Hidrokolloid yara örtüsü pansumanı grubundan anlamlı olarak daha yüksek şeker değerine sahiptir. Yara açıldıktan sonra 7. ve 10. günlerde diyabetik grupların hiç birinde erkek ve dişi ratlar arasında kan şekeri bakımından fark gözlenmemiştir. Yara açıldıktan sonra 13. günde diyabetik erkek ratlarda Geraniol pansuman grubu diğer gruplardan anlamlı olarak düşük kan şekeri değerine sahiptir. Yara açıldıktan sonra 13. günde model gruplarındaki tüm diyabetik dişi ratlarda kan şekeri bakımından fark gözlenmemiştir. Yara açıldıktan sonra 15. günde model gruplarındaki tüm diyabetik erkek ve dişi ratlarda kan şekeri bakımından fark gözlenmemiştir.

Geraniol pansuman grubu erkek ratlarda kan şeker düzeyi yara açıldıktan sonra 5. güne kadar tüm diyabetik gruplardan anlamlı olarak düşüktür ayrıca sonraki zaman dilimlerinde kan şekerinde anlamlı fark olmasa da en düşük kan şekeri ortalaması Geraniol pansuman grubunda gözlenmiştir. Bu bulgunun tam zıttı olarak Geraniol pansuman grubu dişi ratlarda yara açıldıktan sonra 3. ve 5. gün kotrollerinde kan şekeri anlamlı olarak diğer diyabetik gruplara göre yüksek bulundu ancak yara açıldıktan sonra 7. günden itibaren kan şeker değerleri diğer diyabet gruplarındaki değerlerle benzer hale geldi.

Zaman×Grup interaksiyonunda cinsiyet farkı değerlendirildiğinde (sol taraf büyük harf); modelleme başlangıç zamanında ve STZ enjeksiyonu sonrası 48. saatte tüm gruplarda cinsiyetler arası kan şeker düzeyi benzerdir. Yara açılan 0. günde Hidrokolloid yara örtüsü pansumanı ve İzotonikli ıslak pansuman grubundaki erkek ratlarda kan şekeri dişi ratlara göre daha yüksektir. Yara açıldıktan sonra 3. Günde Hhidrokolloid yara örtüsü pansumanı ve İzotonikli ıslak pansuman grubundaki erkek ratlarda kan şekeri dişi ratlara göre daha yüksekken; Geraniol pansuman grubunda dişi ratların kan şekeri erkeklerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yara açıldıktan sonra 5. ve 7. günlerde erkek ratlarda İzotonikli ıslak pansuman grubu ve Diyabetik kontrol grubunda kan şekerleri benzer; Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubunda erkek ratların kan şekeri anlamlı olarak dişilerden yüksek, Geraniol pansuman grubunda dişi ratların kan şekeri değeri erkeklerden daha yüksek bulunmuştur. Yara açıldıktan sonra 10. ve 13. günlerde yalnızca Geraniol pansuman grubunda dişi ratların kan şekerleri erkek ratlardan anlamlı olarak yüksekken diğer gruplarda kan şeker değerleri benzer izlenmiştir. Yara açıldıktan sonra 15. günde kan

şeker sonuçları cinsiyetler arası kan şeker değerleri benzer bulunmuştur. Sadece Geraniol pansuman grubunda dişilerde kan şekeri erkeklerden yüksek seyretmiştir, bu yükseklik 3.gün, 10 ve 13.günde anlamlılık göstermiştir.

Kan şekerinin modelleme başlangıcında ölçülen değerleri gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık göstermezken ($p>0,05$), diyabet modeli oluşturulmasından sonra farklı zamanlarda ölçümleri gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık göstermektedir ($P\leq 0,001$). Bu farkın Nondiyabetik kontrol grubunda kan şekerinin düşük seyretmesinden kaynaklandığı ifade edilebilir (Tablo 18).



Tablo 18; Modelleme Süresince Kan Şekeri Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Grup Zaman Aralığı		Geraniol pansuman		İzotonikli Islak pansuman		Hidrokolloid yara örtüsü pansuman		Diyabetik kontrol		Nondiyabetik kontrol		İstatistiksel analiz/p
		Erkek	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek	Dişi	Erkek	Dişi	
		Ort ± SS.	Ort ± SS.	Ort ± SS.	Ort ± SS.	Ort ± SS.	Ort ± SS.	Ort ± SS.	Ort ± SS.	Ort ± SS.	Ort ± SS.	
Deney Başlangıç		A67,75Ca ±5,78	A84,25Fa ±5,78	A75,25Ca ±5,78	A87,75Da ±5,78	A78,75Ca ±5,78	A87,00Ca ±6,67	A66,00Da ±5,78	A81,00Ca ±6,67	A65,50Aa ±5,78	A72,25Aa ±5,78	*F=1,799 / p=0,008
STZ 48. Saat		A301,25Aba ±19,48	A300,00Ea ±19,48	A370,75Ba ±19,48	A302,00Ca ±19,48	A352,25Ba ± 19,48	A282,00Ba ±22,50	A301,25Ca ±19,48	A264,00Ba ±22,50	A81,25Ab ±19,48	A81,50Ab ±19,48	
Yara açılma zamanı	0.gün	A285,75Bb ±29,48	A342,75DEa ±29,48	A442,00ABa ±29,48	B310,25BCa ±29,48	A455,50ABa ±29,48	B342,67ABa ±34,04	A349,75BCab ±29,48	A309,33ABa ±34,04	A83,00Ac ±29,48	A90,00Ab ±29,48	
	3. gün	B306,75ABb ±37,02	A526,50Aba ±37,02	A503,75Aa ±37,02	B404,00ABCab±37,02	A495,00Aa ±37,02	B396,00Ab ±42,75	A404,50ABCab ±37,02	A325,67ABb±42,75	A89,50Ac ±37,02	A93,75Ac ±37,02	
	5.gün	B394,50Aa ±32,82	A542,50Aa ±32,82	A505,25Aa ±32,82	A435,75Aab ±32,82	A503,00Aa ±32,82	B397,00Ab ±37,90	A439,75ABa ±32,82	A357,33ABb±37,90	A73,00Ab ±32,82	A106,00Ac±32,82	
	7. gün	B377,25Aba ±41,00	A489,50ABCa ±41,00	A430,75ABa ±41,00	A436,00Aa ±41,00	A479,25Aa ±41,00	B367,33ABa±47,35	A467,75Aa ±41,00	A389,00Aa ±47,35	A91,75Ab ±41,00	A108,00Ab±41,00	
	10.gün	B358,50Aba ±35,19	A454,50ABCa ±35,19	A452,25ABa ±35,19	A416,00Aba ±35,19	A443,25ABa ±35,19	A374,33ABa±40,63	A444,00ABa ±35,19	A361,67ABa ±40,63	A103,50Ab±35,19	A118,50Ab±35,19	
	13. gün	B335,50ABb ±36,05	A434,50BCDa ±36,05	A488,25Aa ±36,05	A420,75Aa ±36,05	A408,50ABab±36,05	A352,33ABa±41,62	A435,50ABab ±36,05	A369,00ABa ±41,62	A103,00Ac±36,05	A97,75Ab ±36,05	
	15.gün	A332,50ABa ±35,52	A391,50CDEa ±35,52	A422,75ABa ±35,52	A401,25ABCa ±35,52	A404,00ABa ±35,52	A329,33ABa±41,02	A421,25ABa ±35,52	A339,33ABa ±41,02	A115,00Ab±35,52	A118,50Ab±35,52	

Tabloda yer alan sağ taraftaki büyük harfler her bir Grup×Cinsiyet kombinasyonunda Zamanlar arası farklılığı, sol tarafta yer alan küçük harfler her bir Cinsiyet×Zaman kombinasyonunda gruplar arası farklılığı ve sol tarafta yer alan büyük harfler ise her bir Zaman×Grup kombinasyonunda cinsiyetler arası farklılığı göstermektedir.

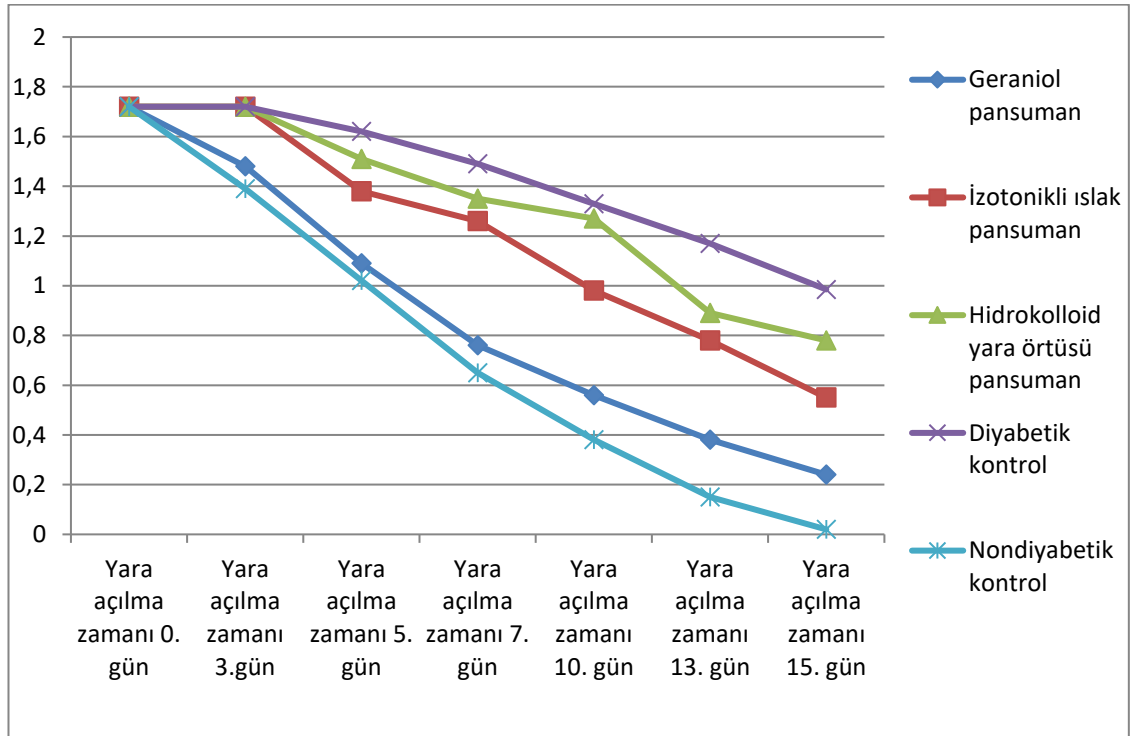
* Zaman ×Grup×Cinsiyet üçlü interaksyonu istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde farklılık göstermiştir (F=1,799/ p=0,008).

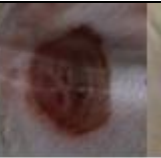
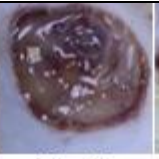
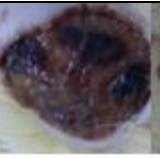
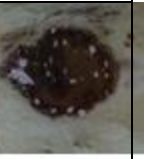
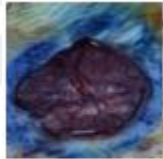
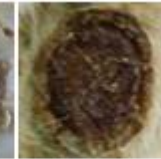
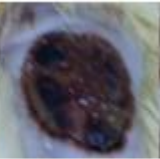
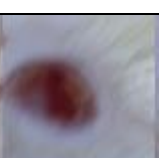
4.2. MODELLEMEDEKİ RATLARDA YARA İYİLEŞMESİNİN MAKROSKOBİK İZLEMİ

Modellemede kullanılan ratlarda yara iyileşmesinin makroskobik düzeyde izlemi, 3., 5., 7., 10., 13., 15. günlerde baş kuyruk hizası kullanılarak yapılan kağıt cetvel ölçümleri, asetat kağıdına alınan yara çapı şekilleri ve fotoğraflama ile yapılmış, ölçüm sonuçları yara skorlaması yapılmak üzere değerlendirilmiştir.

Yara alanlarındaki değişim zamana göre gözlemlendiğinde en fazla iyileşme Nondiyabetik kontrol grubunda gözlenirken, buna en yakın iyileşme sağlayan grup Geraniol pansuman grubudur. Daha sonra sırası ile yara alanı değişimleri İzotonikli ıslak pansuman grubu, Hidrokolloid yara örtüsü grubu ve Diyabetik kontrol grubu olarak sıralanmıştır (Grafik 1, Fotoğraf 10). Buradan yola çıkılarak yapılan ileri analizde gruplar arası karşılaştırma yapılarak yara alanları arasındaki ortalama farklar incelenmiştir (Tablo 19).

Grafik 1; Yara Alanının Gruplara Göre İzlemi



Geraniol pansuman grubu	     
İzotonikli ıslak pansuman grubu	     
Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubu	     
Diyabetik kontrol grubu	     
Nondiyabetik kontrol grubu	     

Fotoğraf 11; Modellemedeki Rat Gruplarında Yara İyileşmesinin İzlemi

Modellemede kullanılan ratlarda açılan yaraların, yara alanı ölçümleri ile elde edilen veriler yara alanı değişimleri açısından irdelendiğinde yapılan varyans analizi sonucunda Zaman×Grup×Cinsiyet 3'lü interaksyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($F=1,255$ / $p=0,203$). 2'li interaksyonlardan ise Grup×Cinsiyet ($F=3,859$ / $p=0,013$) ve Grup×Zaman ($F=12,541$ / $p=0,000$) interaksyonları istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (Tablo 19).

Yara alanları Grup×Cinsiyet ikili interaksyonu açısından irdelenirken, her bir cinsiyette gruplar arası farka bakıldığında erkek cinsiyeti açısından İzotonikli ıslak pansuman, Hidrokolloid yara örtüsü pansumanı ve Diyabetik kontrol grubu kendi içinde benzer; Geraniol pansuman grubu ile Nondiyabetik kontrol grubu kendi içinde benzer bulunmuştur. Geraniol pansuman ve Nondiyabetik kontrol grubunda yara alanı erkek ratlarda diğer gruplardan anlamlı olarak daha küçük saptanmıştır. Dişi cinsiyeti açısından İzotonikli ıslak pansuman ve Geraniol pansuman gruplarında ve ayrıca Hidrokolloid yara örtüsü pansuman ve Diyabetik kontrol gruplarında birbirine benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Dişi Nondiyabetik kontrol grubu ise tüm gruplardan farklı çıkmıştır. Nondiyabetik kontrol grubu her iki cinsiyette de yara alanı bakımından diğer tüm gruplardan anlamlı olarak daha küçük yara alanına sahipken, Geraniol pansuman ve İzotonikli ıslak pansuman grubu da Hidrokolloid yara örtüsü pansuman ve Diyabetik kontrol grubundan anlamlı olarak daha küçük yara alanına sahiptir.

Grup×Zaman 2'li interaksyonu irdelenirken her bir zamanda gruplar karşılaştırıldığında: Geraniol pansuman grubunda 3. günden itibaren her zaman diliminde her biri istatistiksel olarak anlamlı olarak (3., 5., 7., 10., 13.) çok hızlı bir yara küçülmesi elde edilmiştir, 15. günde yara tama yakın iyileşmiştir. İzotonikli ıslak pansuman grubunda 5. günden itibaren istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yara küçülmeye başlamış, bu anlamlı küçülme 10., 13. ve 15. günlerde devam etmiştir. Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubunda 5. günden itibaren anlamlı olarak yara küçülmesi başlamış, 10. günde ve 13.günde ayrı ayrı anlamlı düzeyde küçülme artarak devam etmiştir. Diyabetik kontrol grubunda yara küçülmesi başlangıca göre 7. gün anlamlılık kazanmış, 10 ve 13. gün kontrollerinde küçülme sürmüştü, en belirgin küçülme 15. gün elde edilmiştir. Nondiyabetik kontrol grubunda yara küçülmesi 3. günden itibaren her biri istatistiksel olarak anlamlı olarak her zaman diliminde (3., 5., 7., 10., 13.) çok hızlı bir yara küçülmesi elde edilmiş, 15. gün

kontrolünde yara 13. güne göre istatistiksel anlamlılık göstermeyecek şekilde küçülmüş ve tama yakın iyileşmiştir. Her bir zamanda gruplardaki yara alanları karşılaştırıldığında 0. gün tüm gruplar eşit yara büyüklüğüne sahiptirler. 3., 5., 7. ve 10. gün değerlendirmelerinde Geraniol pansuman grubu ve Nondiyabetik kontrol grubu diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla yara iyileşmesi göstermişlerdir. Diyabetik kontrol grubunda ise yara alanında anlamlı olarak değerlendirilebilecek bir küçülme saptanmamıştır. 13. günde en iyi iyileşme düzeyi Nondiyabetik kontrol grubunda iken Geraniol pansuman grubunda gözlenen iyileşme istatistiksel farklılık bulunmakla beraber bu gruba en yakın düzeydedir. İzotonikli ıslak pansuman ve Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubunda istatistiksel olarak benzer düzeyde küçülme saptanırken, Diyabetik kontrol grubunda ki yara küçülmesi en az olarak izlenmiştir. 15. gün değerlendirmesinde tüm grupların yara alanı ölçümleri (yara iyileşme düzeyleri) birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunmuştur. Bu günde yara alanı ölçümleri en küçükten büyüğe sıralandığında Nondiyabetik kontrol grubu, Geraniol pansuman grubu, İzotonikli ıslak pansuman grubu, Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubu ve Diyabetik kontrol grubu olarak sıralanabilir. Bir başka deyişle, deney grupları arasındaki en iyi sonuçlar Geraniol pansuman grubunda tespit edilmiştir.

Tablo 19; Yara Alanının Gruplarda Cinsiyet ve Zaman Açısından Değişimi

		Grup					İstatistiksel analiz/p
		Geraniol Pansuman	İzotonikli Islak Pansuman	Hidrokolloid Yara Örtüsü Pansuman	Diyabetik Kontrol	Nondiyabetik Kontrol	
		Ort ± SS.	Ort ± SS.	Ort ± SS.	Ort ± SS.	Ort ± SS.	
Cinsiyet	Erkek	0,78Bb ±0,05	1,27Aa ±0,05	1,23Aa ±0,05	1,42Aa ±0,05	0,75Ba ±0,05	*F=3,859/ p=0,013
	Dişi	0,99Ba ±0,05	1,13Bb ±0,05	1,37Aa ±0,06	1,45Aa ±0,06	0,77Ca ±0,05	
Yara açılma zamanı	0.gün	1,72Aa ±0,00	1,72Aa ±0,00	1,72Aa ±0,00	1,72Aa ±0,00	1,72Aa ±0,00	**F=12,541/ p=0,000
	3.gün	1,48Bb ±0,05	1,72Aa ±0,05	1,72Aa ±0,05	1,72Aa ±0,05	1,39Bb ±0,05	
	5.gün	1,09Cc ±0,05	1,38Bb ±0,05	1,51Bab ±0,06	1,62ABa ±0,06	1,03Cc±0,05	
	7.gün	0,76Dc ±0,05	1,26Bb ±0,05	1,35Bab ±0,05	1,49BCa ±0,05	0,65Dc±0,05	
	10.gün	0,56Ec ±0,06	0,98Cb ±0,06	1,13Cab ±0,07	1,33CDa ±0,07	0,38Ec±0,06	
	13.gün	0,38EFc ±0,06	0,78Db ±0,06	0,89Db ±0,06	1,17DEa ±0,06	0,15Fd±0,06	
	15.gün	0,24Fd ±0,07	0,55Ec ±0,07	0,78Db±0,07	0,99Ea ±0,07	0,02Fe±0,07	

Cinsiyet sütununda; Büyük harfler her bir cinsiyette ayrı gruplar arası farklılığı, küçük harfler her bir grupta ayrı cinsiyetler arası farklılığı göstermektedir.

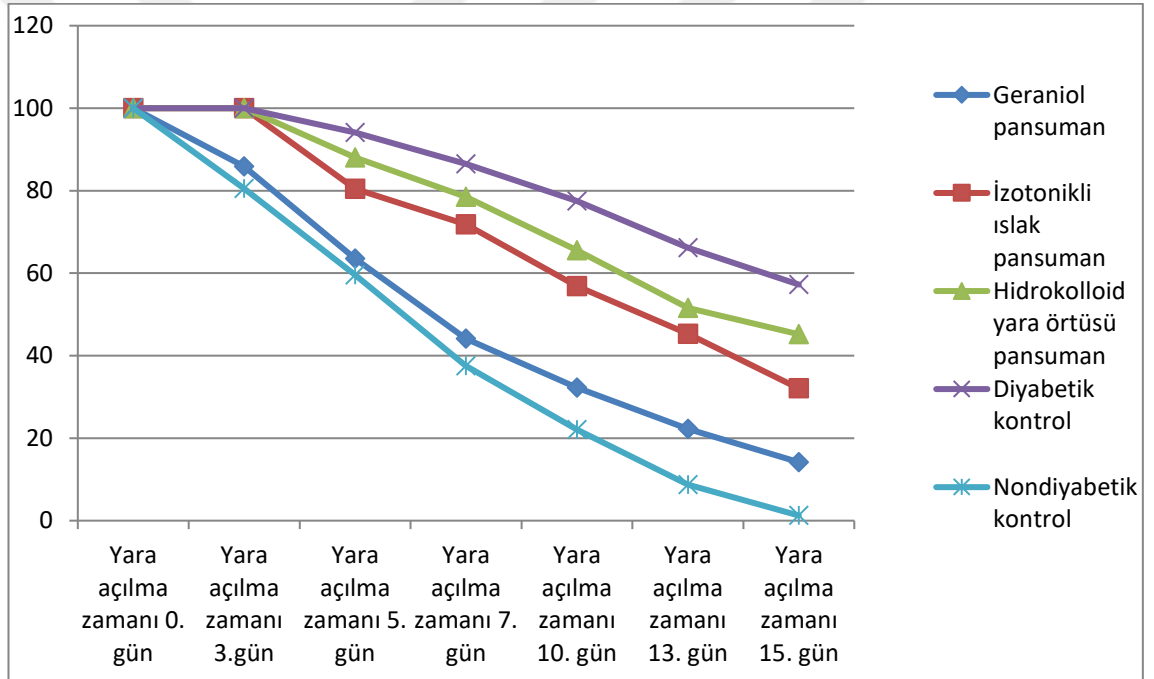
Yara açılma zamanı sütununda; Büyük harfler her bir zamanda gruplar arası farklılığı, küçük harfler her bir grupta zamanlar arası farklılığı göstermektedir.

* Grup×Cinsiyet (F=3,859 / p=0,013) interaksyonu istatistiksel olarak anlamlıdır

**Grup×Zaman (F=12,541 / p=0,000) interaksyonu istatistiksel olarak anlamlıdır.

Walker formülüne göre yara skorları yara açılma zamanı 0., 3., 5., 7., 10., 13., 15. günlerde incelendiğinde zaman içinde gruplar arasında yara skorunun anlamlı olarak değiştiği ($F=12,205/ p\leq 0,001$) (Tablo 20) izlenmiştir. Yara skoru yüzdesi en fazladan aza doğru sıralandığında Diyabetik kontrol grubu, Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubu, İzotonikli ıslak pansuman grubu, Geraniol pansuman grubu ve Nondiyabetik kontrol grubu olarak sıralanmaktadır. Yara alanı en önemli ölçüde azalan deney grubu Geraniol pansuman grubudur ve Nondiyabetik kontrol grubuna yakın bir iyileşme yüzdesi gözlenmiştir (Grafik 2).

Grafik 2; Walker Formülü İle Hesaplanan Yara Skorunun Gruplara Göre İzlemi



Modellemedeki ratlarda yara skoru bakımından elde edilen verilere yapılan varyans analizi sonucunda Zaman $\times$ Grup $\times$ Cinsiyet 3'lü interaksyonu ($F=1,172 / p=0,274$) ve Zaman $\times$ Cinsiyet 2'li interaksyonu ($F=0,622 / p=0,712$) istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Grup $\times$ Cinsiyet 2'li interaksyonu değerlendirildiğinde ($F=3,683 / p=0,016$); erkek ratlarda Geraniol pansuman grubunda yara skoru diğer tüm deney gruplarından

ve diyabetik kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak düşük iken Nondiyabetik kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Dişi ratlarda ise Nondiyabetik kontrol grubu diğer tüm gruplardan anlamlı düzeyde daha düşük yara skoruna sahipken deney gruplarından Geraniol pansuman grubu buna en yakın yara skorlarına sahiptir. Ancak Geraniol pansuman grubu ve İzotonikli ıslak pansuman grubunun yara skorlarına istatistiksel anlamlılık açısından bakıldığında bir fark görülmemektedir. Benzer şekilde en yüksek yara skoru değeri diyabetik kontrol grubunda izlenmekle birlikte Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubu ve Diyabetik kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ve bu iki grup en yüksek yara skorlarına sahiptir. Yara skorları diğer tüm gruplarda cinsiyetler arasında benzerlik gösterirken, Geraniol pansuman grubunda erkek ratlarda yara skoru dişilerden anlamlı olarak daha düşüktür.

Grup×Zaman 2'li interaksiyonu ($F=12,205$ / $p=0,000$) her bir zamanda gruplar arası ilişki açısından değerlendirildiğinde: Geraniol pansuman grubunda ve Nondiyabetik kontrol grubunda yara skoru 3. günden itibaren diğer gruplara göre anlamlı olarak azalmış ve her kontrolde anlamlı olarak azalmaya devam etmiştir. 13. ve 15. günlerde ise Nondiyabetik kontrol grubunun yara skoru tüm gruplardan daha düşüktür. Geraniol pansuman grubu, deney grupları arasında anlamlı olarak en düşük yara skoruna sahiptir. İzotonikli ıslak pansuman grubunda 15. günde yara skoru düşüşü Hidrokolloid yara örtüsü pansuman ve Diyabetik kontrol gruplarından istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde fazladır. İnteraksiyon her bir grupta zamanlar arasındaki ilişkiye göre irdelendiğinde: başlangıca göre, Geraniol pansuman grubunda yara skoru 3. ve 5. günlerde anlamlı olarak azalmış ve her kontrolde azalmaya devam etmiştir. İzotonikli ıslak pansuman grubunda anlamlı yara skoru azalmasının görülmesi Geraniol pansuman ve Nondiyabetik kontrol grubundan daha geç, 5. günde gerçekleşmiş, sonra yara skoru azalması devam etsede tekrar anlamlılık görülmemiştir. Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubunda 5. günde görülen anlamlı azalma dışında 10. ve 13. günlerde tekrar anlamlı azalma görülmüştür. Diyabetik kontrol grubunda yara skoru azalması görülmekle birlikte bu azalma hiçbir zamanda anlamlılık göstermemiştir. Nondiyabetik kontrol grubunda yara skoru azalması 3. ve 5. güne ilave olarak 13. günde de anlamlılık göstermiştir.

Tablo 20; Walker Formülü ile Hesaplanan Yara Skorunun Tüm Gruplarda Cinsiyet ve Zaman Açısından Değerlendirilmesi

		Grup					İstatistiksel analiz/p
		Geraniol Pansuman	İzotonikli Islak Pansuman	Hidrokolloid Yara Örtüsü Pansuman	Diyabetik Kontrol	Nondiyabetik Kontrol	
		Ort ± SS.	Ort ± SS.	Ort ± SS.	Ort ± SS.	Ort ± SS.	
Cinsiyet	Erkek	45,71Bb ±2,80	73,48Aa ±2,80	71,53Aa ±2,80	82,60Aa ±2,80	43,54Ba ±2,80	*F=3,683/ p=0,016
	Dişi	57,77Ba ±2,80	65,49Ba ±2,80	79,54Aa ±3,23	83,53Aa±3,23	44,93Ca ±2,80	
Yara açılma zamanı	0.gün	100,00Aa ±0,00	100,00Aa ±0,00	100,00Aa ±0,00	100,00Aa ±0,00	100,00Aa ±0,00	**F=12,205/ p=0,000
	3.gün	85,90Bb ±2,74	100,00Aa ±2,74	100,00Aa ±2,96	100,00Aa ±2,96	80,52Bb ±0,00	
	5.gün	63,52Cc ±3,08	80,45Bb ±3,08	88,01Bab ±3,32	94,11ABa±3,32	59,59Cc ±3,08	
	7.gün	44,11Dc ±3,00	71,80Bb ±3,00	78,49Bab ±3,24	86,48BCa ±3,24	37,50Dc ±3,00	
	10.gün	32,24Ec ±3,56	56,83Cb ±3,56	65,51Cab ±3,84	77,47Ca ±3,84	22,06Ec ±3,56	
	13.gün	22,21EFc ±3,38	45,28Db ±3,38	51,58Db ±3,65	66,14Da ±3,65	8,74Fd ±3,38	
	15.gün	14,17Fc ±3,96	32,05Eb ±3,96	45,18Db ±4,27	57,24Da ±4,27	1,24Fd ±3,96	

Cinsiyet sütunu: büyük harfler her bir cinsiyette ayrı ayrı gruplar arasındaki farklılığı ve küçük harfler her grupta ayrı ayrı cinsiyetler arası farklılığı göstermektedir.

Yara açılma zamanı sütunu yorumu: büyük harfler her bir zamanda ayrı ayrı gruplar arasındaki farklılığı ve küçük harfler her grupta ayrı ayrı zamanlar arası farklılığı göstermektedir.

* Grup×Cinsiyet (F=3,683 / p=0,016) interaksyonu istatistiksel olarak anlamlıdır. ** Zaman×Grup (F=12,205 / p=0,000) interaksyonu istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.3. MODELLEMEDEKİ RATLARDA YARA İYİLEŞMESİNİN MİKROSKOBİK İZLEMİ

Model gruplarında yara iyileşmesinin mikroskopik izleminde inflamasyon yoğunluğu, fibroblastik aktivite, kollajenizasyon (kollajen yoğunluk düzeyi), epitelizeasyon, yağ hücre yoğunluğu, anjiogenez açılarından değerlendirilmiştir. Değerlendirmelerde yara açıldıktan sonra 0. günde, 5. günde, 10. günde ve 15. günde alınan yara örneklerinin incelenmesi esas alınmıştır (Tablo 21 ve 22).

Modelde kullanılan gruplar **kollajen yoğunluk düzeyi** açısından karşılaştırıldıklarında başlangıçtan itibaren tüm gruplarda kollajen yoğunluğu artmıştır ($p<0,001$). Değerlendirmeler için yapılan 2 yönlü varyans analizinde anlamlı farklılık bulunmuştur. Her bir grupta zamandan zamana yapılan ölçümler incelendiğinde ise ortancaların eşit olmadığı görülmüştür (Tüm gruplarda $p<0,001$). Tüm deney grupları ve Nondiyabetik kontrol grubunda başlangıca göre kollajen yoğunluk düzeyi 10. günde anlamlı olarak artarken; Diyabetik kontrol grubunda başlangıca göre anlamlı olarak kollajen yoğunluk düzeyi artışı 15. günde gerçekleşmiştir. Her bir zamanda gruplar karşılaştırılarak yapılan irdelemede ise ortancalar arasındaki farkın yalnızca 10. günde istatistiksel anlamlılık gösterdiği izlenmiştir ($X^2=13,186/ p=0,010$). 10. günde kollajen yoğunluk düzeylerinin sırası ile Nondiyabetik kontrol grubu, Geraniol pansuman grubu, İzotonikli ıslak pansuman grubunda birbirine istatistiksel olarak benzer iken, Diyabetik kontrol grubu, Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubu haricindeki diğer gruplardan anlamlı olarak düşük kollajen yoğunluk düzeyine sahiptir. Nondiyabetik kontrol grubu dışındaki en yüksek kollajen yoğunluk Geraniol pansuman grubuna aittir.

Modeldeki ratlardan farklı günlerde alınan örnekler **fibroblast sayısı** bakımından incelendiğinde zaman içinde tüm gruplarda fibroblast sayısı ileri düzeyde istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde artmış olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Değerlendirmeler için yapılan 2 yönlü varyans analizinde anlamlı farklılık bulunmuştur. Her bir grupta zamandan zamana yapılan ölçümler incelendiğinde ise ortancaların eşit olmadığı görülmüştür (Tüm gruplarda $p<0,001$). Geraniol pansuman grubunda, İzotonikli ıslak pansuman grubunda, Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubunda, Nondiyabetik kontrol grubunda başlangıca göre fibroblast sayısı 10. günde

anlamli olarak artarken; Diyabetik kontrol grubunda baslangica göre anlamli olarak fibroblast sayisi artisi 15. günde gerçekleşmiştir. Her bir zamanda gruplar karşılaştırılarak yapılan irdilemede ise ortancalar arasındaki farkın 5. ve 10. günlerde istatistiksel anlamlılık gösterdiği izlenmiştir. 5. Günde gruplardaki ortancalar arası fark karşılaştırıldığında Nondiyabetik kontrol grubundaki fibroblast sayisi tüm diğerk gruplardan anlamli olarak yüksektir yani Nondiyabetik kontrol grubunda fibroblast sayisi artisi diğerk gruplardan daha erken başlamıştır denilebilir ($X^2=12,808/p=0,012$). 10. Günde yapılan irdilemelerde fibroblast sayıları sırası ile Nondiyabetik kontrol grubu, Geraniol pansuman grubu, İzotonikli ıslak pansuman grubunda birbirine istatistiksel olarak benzer bulunmuş; Diyabetik kontrol grubunun ise Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubu haricindeki diğerk gruplardan anlamli olarak düşük kollajen yoğunluğu düzeyine sahip olduğu izlenmiştir ($X^2=11,722/p=0,02$). Nondiyabetik kontrol grubu dışındaki en yüksek fibroblast sayisi Geraniol pansuman grubuna aittir.

Modelde kullanılan gruplar *inflatuar hücre infiltrasyonu* açısından karşılaştırıldıklarında baslangıtan itibaren tüm gruplarda ratların inflamatuvar hücre infiltrasyonu artmıştır ($p<0,001$). Değerkendirmeler için yapılan 2 yönlü varyans analizinde anlamli fark bulunmuştur. Her bir grupta zamandan zamana yapılan ölçümler incelendiğinde ise ortancaların eşit olmadığı görülmüştür (Tüm gruplarda $p\leq 0,001$). İnflatuar hücre infiltrasyonu her üç deney grubunda ve Nondiyabetik kontrol grubunda baslangica göre 10. günde anlamli olarak artmıştır. Bu artiş Diyabetik kontrol grubunda 15. günde gerçekleşmiştir. Her bir zamanda gruplar karşılaştırılarak yapılan irdilemede ise; ortancalar arasındaki farkın 10. günde istatistiksel anlamlılık gösterdiği saptanmıştır. 10. günde yapılan irdilemelerde inflamatuvar hücre infiltrasyonu sırası ile Geraniol pansuman grubu, İzotonikli ıslak pansuman grubu ve Nondiyabetik kontrol grubunda birbirine istatistiksel olarak benzerdir. Geraniol pansuman grubu diğerk tüm gruplardan daha yüksek inflamatuvar hücre infiltrasyonu oranına sahiptir. Diyabetik kontrol grubu ve Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubu birbirlerine benzer şekilde diğerk gruplardan anlamli olarak düşük inflamatuvar hücre infiltrasyonu düzeyine sahiptir ($X^2=15,286/p=0,004$). En düşük inflamatuvar hücre infiltrasyonu Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubunda izlenmiştir.

Modeldeki rat grupları **epitelizasyon miktarı** açısından karşılaştırıldıklarında yapılan 2 yönlü varyans analizinde anlamlı farklılık bulunmuştur. Her bir grupta zamandan zamana yapılan ölçümler incelendiğinde ortancaların eşit olmadığı saptanmıştır (Tüm gruplarda $p<0,05$). Yapılan analizde; İzotonikli ıslak pansuman grubu ve Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubunda başlangıca göre 5.günde epitelizasyon azalmış 10. günde ise 5. güne benzer değerlendirilmiştir. 15. günde epitelizasyon artarak başlangıç gününe benzer düzeye ulaşmıştır. Geraniol pansuman grubu ve Nondiyabetik kontrol grubunda başlangıca göre 5. günde epitelizasyon anlamlı olarak azalmış 10. günde anlamlı olarak artarak başlangıç düzeyini yakalamıştır, 15. gün değerlendirilmesinde başlangıçtaki yüksek seviyeye benzer düzeyde epitelizasyon mevcuttur. Her bir zamanda gruplar karşılaştırılarak yapılan irdelemede ise Epitelizasyon miktarı ile ilişkili ortancalar arasındaki farkın 5. gün değerlendirilmesinde Nondiyabetik kontrol grubunda epitelizasyon miktarı diğer gruplardan anlamlı olarak yüksektir. Negatif kontrol grubuna en yakın değer Geraniol pansuman grubunda görülmüştür. Yapılan 10. gün değerlendirmesinde, Nondiyabetik kontrol, İzotonikli ıslak pansuman ve Geraniol pansuman grupları istatistiksel olarak benzer epitelizasyon düzeyine sahip olmakla beraber; Geraniol pansuman grubu diğer deney gruplarından daha yüksek epitelizasyon miktarına sahiptir. Diyabetik kontrol grubu ve Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubu birbirlerine benzer şekilde diğer gruplardan anlamlı olarak düşük epitelizasyon düzeyine sahiptir ($X^2=15,369/ p=0,004$). En düşük epitelizasyon miktarı Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubunda izlenmiştir. Son olarak yapılan 15. gün değerlendirmesinin sonuçları 10. gün ile benzer özellik göstermektedir; ancak farklı olarak 15. günde geraniol pansuman ve izotonikli ıslak pansuman grupları dışındaki gruplarda epitelizasyon miktarı azalma eğilimine girmiştir ($X^2=18,610/ p=0,001$).

Modelde kullanılan gruplar **anjiogene** değerlendirmesi açısından karşılaştırıldıklarında başlangıçtan itibaren tüm gruplarda ratların anjiogenezi artmıştır ($p<0,001$). Yaptığımız 2 yönlü varyans analizinde anlamlı farklılık bulunmuştur. Her bir grupta zamandan zamana yapılan ölçümler incelendiğinde ise ortancaların eşit olmadığı görülmüştür (Tüm gruplarda $p<0,001$). Tüm deney grupları ve pozitif kontrol grubunda 5. günden itibaren artan, ancak anlamlı düzeyde olmayan anjiogene 15. güne gelindiğinde; 5. gün ve 10. güne göre anlamlı olacak düzeye ulaşmıştır. Bu artış Nondiyabetik kontrol grubunda 10. günde gerçekleşmiş ve 15.

günde de devam etmiştir. Her bir zamanda gruplar karşılaştırılarak yapılan irdelenmede ise ortancalar arasındaki farkın 0. günden sonra istatistiksel anlamlılık gösterdiği saptanmıştır. 5.gün değerlendirilmesinde Geraniol pansuman grubu, İzotonikli ıslak pansuman grubu ve Nondiyabetik kontrol grubu birbirine benzer ve diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek anjiogenez düzeyine sahiplerken; Diyabetik kontrol grubu tüm gruplardan anlamlı şekilde düşük anjiogenez düzeyine sahiptir ($X^2=19,222/ p\leq 0,001$). Yapılan 10. Gün analizinde Nondiyabetik kontrol grubu istatistiksel olarak anlamlı şekilde en yüksek anjiogenez düzeyine sahipken; Geraniol pansuman grubu ve İzotonikli ıslak pansuman grubu birbirlerine istatistik olarak benzer şekilde ikinci sırada yer almışlardır. Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubu ve Diyabetik kontrol grubu birbirlerine benzer şekilde diğer gruplardan anlamlı olarak düşük anjiogenez düzeyine sahiptir. En düşük anjiogenez değeri; Diyabetik kontrol grubunda izlenmiştir ($X^2=24,209/ p<0,001$). İzlemlerin 15. günde azalma eğilimine girmiş olmakla birlikte, İzotonikli ıslak pansuman grubu ve Nondiyabetik kontrol grubunda birbirine benzer şekilde diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek anjiogenez düzeyi izlemi devam ederken; Geraniol pansuman grubunda, Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubu ve Diyabetik kontrol grubuna kıyasla daha yüksek anjiogenez düzeyi izlenmiştir ($X^2=24,719/ p<0,001$).

Modeldeki rat grupları **yağ hücresi** bakımından karşılaştırıldıklarında yapılan 2 yönlü varyans analizinde anlamlı farklılık bulunmuştur. Her bir grupta zamandan zamana yapılan ölçümler incelendiğinde ise ortancaların eşit olmadığı tespit edilmiştir (Tüm gruplarda $p<0,05$). Grupların zaman içindeki yağ hücre sayısı ile ilgili incelemede; Geraniol pansuman grubunda başlangıca göre 5. günde yağ hücre miktarı artmaya başlamıştır; 10. ve 15. günlerde yağ hücre miktarı 5. günle benzer ve başlangıca göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. İzotonikli ıslak pansuman grubunda 5. gün itibari ile anlamlı olarak artmış ve 10. ile 15. günler başlangıç düzeyi ile istatistiksel farklılık gözlenmemiştir. Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubunda da diğerlerine benzer şekilde 5. gün artma eğilimi, 10. ve 15. günlerde tekrar azalma eğilimi göstermiş ancak değişimler hiçbir zaman diliminde istatistiksel anlamlılık göstermemiştir. Diyabetik kontrol grubunda ve Nondiyabetik kontrol grubunda başlangıca göre 10. günde yağ hücresi anlamlı olarak artmıştır; 15. günde ise başlangıç ile benzer düzeye inmiştir. Her bir zamanda gruplar arası fark irdelendiğinde, hiçbir ölçüm zamanında gruplar arası istatistiksel fark izlenmemiştir.

Tablo 21; Mikroskopik İzlem Kriterlerinin Her Bir Grupta Zamanlar Arası Farkının Karşılaştırılması

			Kollajen yoğunluğu			Fibroblast sayısı			İnflamatuar Hücre İnfiltrasyonu		
Grup	N	Yara açılma zamanı	Sıra Sayı Ort.	X ²	p	Sıra Sayı Ort.	X ²	p	Sıra Sayı Ort.	X ²	p
Geraniol Pansuman	8	0.gün	1,00b			1,00b			1,00b		
		5.gün	2,19ab	21,247	0,000	2,13ab	21,863	0,000	2,56ab	20,130	0,000
		10.gün	3,25a			3,38a			3,63a		
		15. gün	3,56a			3,50a			2,81ab		
İzotonikli Islak Pansuman	8	0.gün	1,00b			1,00b			1,00b		
		5.gün	2,38ab	21,369	0,000	2,31ab	20,956	0,000	2,63ab	19,091	0,000
		10.gün	3,19a			3,31a			3,38a		
		15. gün	3,44a			3,38a			3,00a		
Hidrokolloid Yara Örtüsü Pansuman	7	0.gün	1,00b			1,00b			1,00b		
		5.gün	2,21ab	19,210	0,000	2,21ab	18,619	0,000	2,29ab	18,409	0,000
		10.gün	3,14a			3,21a			2,93a		
		15. gün	3,64a			3,57a			3,79a		
Diyabetik Kontrol	7	0.gün	1,00b			1,00b			1,00b		
		5.gün	2,57ab	19,138	0,000	2,43ab	19,230	0,000	2,50ab	16,922	0,001
		10.gün	2,71ab			2,79ab			2,86ab		
		15. gün	3,71a			3,79a			3,64a		
Nondiyabetik Kontrol	8	0.gün	1,06b			1,00b			1,06b		
		5.gün	2,50ab	17,261	0,000	2,63ab	17,870	0,000	2,56ab	17,074	0,001
		10.gün	3,25a			3,19a			3,25a		
		15. gün	3,19a			3,19a			3,13a		

Küçük harfler, anlamlılık olan sonuçlarda her bir grupta zamanlar arası farkı göstermektedir.

Tablo 21: Mikroskopik İzlem Kriterlerinin Her Bir Grupta Zamanlar Arası Farkının Karşılaştırılması (**devam**)

			Epitelizasyon			Anjiogenez			Yağ hücresi		
Grup	N	Yara açılma zamanı	Sıra Sayı Ort.	X ²	p	Sıra Sayı Ort.	X ²	p	Sıra Sayı Ort.	X ²	p
Geraniol Pansuman	8	0.gün	3,56a			1,00b			1,19b		
		5.gün	1,25b	19,279	0,000	2,38ab	21,203	0,000	2,81ab	12,930	0,005
		10.gün	2,00ab			2,81ab			3,19a		
		15. gün	3,19a			3,81a			2,81ab		
İzotonikli Islak Pansuman	8	0.gün	3,56a			1,00b			1,50b		
		5.gün	1,13b	18,662	0,000	2,75ab	20,597	0,000	2,88a	8,550	0,036
		10.gün	2,31ab			2,63ab			2,81ab		
		15. gün	3,00a			3,63a			2,81ab		
Hidrokolloid Yara Örtüsü Pansumanı	7	0.gün	4,00a			1,00b			1,79b		
		5.gün	1,57b	18,789	0,000	2,43ab	18,900	0,000	3,57ab	13,500	0,004
		10.gün	1,79b			2,86ab			2,64ab		
		15. gün	2,64ab			3,71a			2,00ab		
Diyabetik Kontrol	7	0.gün	3,93a			1,00b			1,29b		
		5.gün	1,29b	18,350	0,000	2,21ab	20,463	0,000	2,57ab	11,411	0,010
		10.gün	2,07ab			2,79ab			3,21a		
		15. gün	2,71ab			4,00a			2,93ab		
Nondiyabetik Kontrol	8	0.gün	3,19a			1,00b			1,31b		
		5.gün	1,63b	12,191	0,007	2,44ab	21,092	0,000	2,75ab	11,507	0,009
		10.gün	2,25ab			3,06a			3,19a		
		15. gün	2,94ab			3,50a			2,75ab		

Küçük harfler, anlamlılık olan sonuçlarda her bir grupta zamanlar arası farkı göstermektedir.

Tablo 22; Mikroskopik İzlem Kriterlerinin Her Bir Zamanda Gruplar Arası Farkının Karşılaştırılması

Yara açılma zamanı	Grup	N	Kollajen yoğunluğu			Fibroblast sayısı			İnflamatuvar hücre inflamasyonu		
			Sıra Sayı Ort.	X ²	p	Sıra Sayı Ort.	X ²	P	Sıra Sayı Ort.	X ²	p
0.gün	Geraniol pansuman	8	20,50			20,50			20,50		
	İzotonikli ıslak pansuman	8	20,50			20,50			20,50		
	Hidrokolloid yara örtüsü pansuman	8	20,50	0,000	1,000	20,50	0,000	1,000	20,50	0,000	1,000
	Diyabetik kontrol	8	20,50			20,50			20,50		
	Nondiyabetik kontrol	8	20,50			20,50			20,50		
5.gün	Geraniol pansuman	8	22,50			20,56b			18,75		
	İzotonikli ıslak pansuman	8	18,00			18,25b			25,38		
	Hidrokolloid yara örtüsü pansuman	8	18,00	7,229	0,124	15,94b	12,808	0,012	14,25	7,003	0,136
	Diyabetik kontrol	8	15,75			15,94b			18,75		
	Nondiyabetik kontrol	8	28,25			31,81a			25,38		
10.gün	Geraniol pansuman	8	24,44a			23,75a			25,81a		
	İzotonikli ıslak pansuman	8	20,06a			21,50a			25,81a		
	Hidrokolloid yara örtüsü pansuman	8	18,69ab	13,186	0,010	17,94ab	11,722	0,020	11,00b	15,286	0,004
	Diyabetik kontrol	7	8,79b			9,50b			12,71b		
	Nondiyabetik kontrol	8	26,63a			26,00a			23,75a		
15.gün	Geraniol pansuman	8	23,63			21,25			11,19		
	İzotonikli ıslak pansuman	8	18,88			18,88			18,63		
	Hidrokolloid yara örtüsü pansuman	7	20,57	6,253	0,181	17,86	1,077	0,898	25,93	8,664	0,070
	Diyabetik kontrol	7	12,43			17,86			20,64		
	Nondiyabetik kontrol	8	21,25			21,25			22,06		

Küçük harfler, anlamlılık olan sonuçlarda her bir zamanda gruplar arası farkı göstermektedir.

Tablo 22: Mikroskopik İzlem Kriterlerinin Her Bir Zamanda Gruplar Arası Farkının Karşılaştırılması (devam)

Yara açılma zamanı	Grup	N	Epitelizasyon			Anjiogenez			Yağ hücresi		
			Sıra Sayı Ort.	X ²	p	Sıra Sayı Ort.	X ²	p	Sıra Sayı Ort.	X ²	P
0.gün	Geraniol pansuman	8	20,50			20,50			20,50		
	İzotonikli ıslak pansuman	8	20,50			20,50			20,50		
	Hidrokolloid yara örtüsü pansuman	8	20,50	0,000	1,000	20,50	0,000	1,000	20,50	0,000	1,000
	Diyabetik kontrol	8	20,50			20,50			20,50		
	Nondiyabetik kontrol	8	20,50			20,50			20,50		
5.gün	Geraniol pansuman	8	20,25b			23,06ab			23,56		
	İzotonikli ıslak pansuman	8	17,88b			27,75a			16,63		
	Hidrokolloid yara örtüsü pansuman	8	15,50b	22,858	0,000	16,56b	19,222	0,001	26,88	7,149	0,128
	Diyabetik kontrol	8	15,50b			7,50c			13,69		
	Nondiyabetik kontrol	8	33,38a			27,63a			21,75		
10.gün	Geraniol pansuman	8	20,19ab			21,19b			25,44		
	İzotonikli ıslak pansuman	8	23,88ab			20,31b			15,50		
	Hidrokolloid yara örtüsü pansuman	8	10,50c	15,369	0,004	14,50bc	24,209	0,000	14,06	8,875	0,064
	Diyabetik kontrol	7	15,64bc			9,14c			18,36		
	Nondiyabetik kontrol	8	29,25a			33,50a			26,44		
15.gün	Geraniol pansuman	8	22,44a			18,13b			22,19		
	İzotonikli ıslak pansuman	8	24,63a			28,44a			19,81		
	Hidrokolloid yara örtüsü pansuman	7	8,79b	18,610	0,001	10,86c	24,719	0,000	10,79	6,355	0,174
	Diyabetik kontrol	7	12,64b			9,29c			20,79		
	Nondiyabetik kontrol	8	26,81a			28,44a			23,00		

Küçük harfler, anlamlılık olan sonuçlarda her bir zamanda gruplar arası farkı göstermektedir.

4.4. MODELLEMEDEKİ RATLARDA YARA İYİLEŞMESİNİN HİSTOKİMYASAL İZLEMİ

İmmünohistokimyasal izlem için yara yerinden 5., 10. ve 15. günlerde alınan örnekler uygun koşullarda formaldehit içinde saklanıp, işlem basamaklarına uygun şekilde boyanmış ve alınan kesitler mikroskop altında incelenerek, histoskorları değerlendirilmiştir (Tablo 23).

Modelde kullanılan gruplardan alınan örnekler **Anti-CD34** boyandıktan sonra histoskor değerlendirmesi yapılmıştır. Yapılan varyans analizlerinde Zaman×Grup×Cinsiyet 3'lü interaksyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($F=0,822$ / $p=0,586$). İkili interaksyonlardan ise Zaman×Cinsiyet ($F=0,345$ / $p=0,710$) ve Grup×Cinsiyet ($F=1,083$ / $p=0,382$) interaksyonları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İkili interaksyonlardan sadece Grup×Zaman ($F=11,192$ / $p=0,000$) interaksyonu istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir.

Grup×Zaman ikili interaksyonu açısından irdelenirken, dokuların anti-CD34 boyanması ile yapılan histoskor değerlendirmeleri için, her bir grupta zamanlar karşılaştırıldığında Geraniol pansuman grubunda her bir zamanda (yara açıldıktan sonra 5., 10. ve 15. günlerde) istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmüştür; ilk boyamada daha yüksek histoskor değerlerine sahipken, bu skor gittikçe azalmıştır. İzotonikli ıslak pansuman grubunda 5. güne göre 10. günde bir artış ve 15. günde tekrar azalma eğilimi görülmüş ancak anlamlı farklılık 10. ve 15. günler arasında saptanmıştır. Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubunda da İzotonikli ıslak pansuman grubundakine benzer şekilde değişim gözlenmiştir; 5. güne göre 10. günde ve 15. günde anlamlı farklılık görülürken, 10. ve 15. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Diyabetik kontrol grubunda 10. gün histoskor değeri 5. güne göre çok hafif yükselmiş ve 15. günde azalmıştır. 15. gündeki bu azalma 5. ve 10. günlere göre istatistiksel anlamlılık göstermiştir. Nondiyabetik kontrol grubunda 5. günde en yüksek olan skor zaman içinde azalmıştır; bu azalma 5. ve 10. günler ile 5. ve 15. günlerde istatistiksel anlamlılık göstermiştir. İnteraksiyonda her bir zamanda gruplar arası fark irdelendiğinde 5. günde yapılan boyama sonrası en yüksek histoskor Geraniol pansuman grubunda izlenirken buna en yakın grup istatistiksel anlamlı farklılık göstermesine rağmen

Nondiyabetik kontrol grubunda izlenmiştir. İzotonikli ıslak pansuman, Hidrokolloid yara örtüsü pansuman ve Diyabetik kontrol gruplarının birbirlerine benzer ve diğer iki gruptan düşük histoskor değerine sahip oldukları saptanmıştır. 10. günde Nondiyabetik kontrol grubunda diğer tüm gruplardan anlamlı olarak daha düşük histoskor gözlenmiştir. Geraniol pansuman ve İzotonikli ıslak pansuman gruplarının histoskor düzeyi birbirlerine istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. 15. günde yapılan değerlendirmede en düşük histoskor değeri Nondiyabetik kontrol grubuna aitken buna en yakın değer Geraniol pansuman grubunda izlenmiştir. Nondiyabetik kontrol grubu ve Geraniol pansuman grubunun histoskor değerleri kendi aralarında anlamlılık göstermezken; diğer tüm gruplardan istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde farklı izlenmişlerdir.

Modelde kullanılan gruplardan alınan örnekler **Anti-SMA** boyandıktan sonra histoskoru değerlendirilmiştir. Yapılan varyans analizlerinde Zaman×Grup×Cinsiyet 3'lü interaksyonu ($F=0,490$ / $p=0,859$) Zaman× Cinsiyet ($F=0,820$ / $p=0,921$) ve Grup×Cinsiyet ($F=0,423$ / $p=0,791$) 2'li interaksyonları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İkili interaksyonlardan sadece Grup×Zaman ($F=9,298$ / $p=0,000$) interaksyonu istatistiksel olarak anlamlılık arz etmiştir.

Grup×Zaman ikili interaksyonu açısından irdelenirken, anti-SMA boyama ile yapılan histoskor değerlendirmeleri için, İnteraksiyonda her bir zamanda gruplar arası fark irdelendiğinde 5. günde yapılan boyama sonrası Nondiyabetik kontrol grubunda ve Geraniol pansuman grubunda birbirine benzer şekilde ve diğer gruplarla istatistiksel anlamlılık göstermeyecek düzeyde fark gözlenmiştir. 10. günde Nondiyabetik kontrol grubunda, Geraniol pansuman grubu ile benzer şekilde ve diğer tüm gruplardan anlamlı olarak daha yüksek histoskor gözlenmiştir. Geraniol pansuman ve İzotonikli ıslak pansuman gruplarının histoskor düzeyi birbirlerine istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. 15. günde yapılan değerlendirmede en iyi histoskor değeri Nondiyabetik kontrol grubuna aitken buna en yakın değer Geraniol pansuman grubunda izlenmiştir. Nondiyabetik kontrol grubu ve Geraniol pansuman grubunun histoskor değerleri kendi aralarında anlamlılık göstermezken; diğer tüm gruplardan istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde farklı izlenmiştir. İzotonikli ıslak pansuman, Hidrokolloid yara örtüsü pansuman ve Diyabetik kontrol gruplarının histoskorları incelendiğinde en düşük değer Diyabetik kontrol grubunda olmakla birlikte bu üç grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. 15. günde de

10. güne benzer şekilde Geraniol pansuman grubu ve Nondiyabetik kontrol grubunun histoskorları birbirine benzer ve diğer gruplardan anlamlı olarak farklı izlenmiştir. Her bir grupta zamanlar karşılaştırıldığında tüm gruplarda başlangıca göre artma eğilimi gösteren histoskor: Geraniol pansuman grubunda 5. güne göre 10 ve 15. günlerde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermiştir; İzotonikli ıslak pansuman grubunda ki artış 10. günde belirginleşmiş ama hiçbir zamanda anlamlılık göstermemiştir; Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubunda ve Diyabetik kontrol grubunda da İzotonikli ıslak pansuman grubundakine benzer şekilde istatistiksel anlamlılık göstermeyen bir değişim gözlenmiştir, ancak artış 15. günde daha belirgin hale gelmiştir. Nondiyabetik kontrol grubunda 5. gün ile 10. gün arasındaki fark anlamlılık göstermezken, 5. gün ile 15. gün arasındaki fark anlamlılık göstermektedir.

Modelde kullanılan rat gruplarından alınan örnekler **Anti-Vimentin** boyandıktan sonra varyans analizi ile histoskoru değerlendirilmiştir. Buna göre Zaman×Grup×Cinsiyet 3'lü interaksyonu ($F=0,232$ / $p=0,982$), Zaman×Cinsiyet ($F=0,328$ / $p=0,722$) ve Grup×Cinsiyet ($F=0,607$ / $p=0,661$) 2'li interaksyonları istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken; Grup×Zaman ($F=3,037$ / $p=0,006$) interaksyonu istatistiksel olarak anlamlıdır.

Anti-Vimentin ile boyanan dokular Grup×Zaman ikili interaksyonu açısından irdelendiğinde, her bir zamanda gruplar arası farka bakılmıştır. Yapılan boyama sonrası 5. günde Nondiyabetik kontrol ve Geraniol pansuman grubunda birbirine benzer şekilde sonuçlar elde edilirken bu sonuçlar İzotonikli ıslak pansuman ve Diyabetik kontrol gruplarından anlamlı olarak daha yüksektir. Yapılan 10. gün izleminde Nondiyabetik kontrol grubunda, Geraniol pansuman grubu ile benzer şekilde ve diğer tüm gruplardan anlamlı olarak daha yüksek histoskor gözlenmiştir. Geraniol pansuman ve İzotonikli ıslak pansuman gruplarının histoskor düzeyi birbirlerine istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Devamında yapılan izlemde 15. günde yapılan değerlendirmede en yüksek histoskor değeri Nondiyabetik kontrol grubuna aitken buna en yakın değer Geraniol pansuman grubunda izlenmiştir. Nondiyabetik kontrol grubu ve Geraniol pansuman grubunun vimentin ile bakılan histoskor değerleri kendi aralarında anlamlılık göstermemiştir. Diğer grupların histoskorları yüksekten başlanarak sırası ile İzotonikli ıslak pansuman, Hidrokolloid yara örtüsü pansuman ve Diyabetik kontrol grubu olarak sıralanabilir. Her bir grupta

zamanlar karşılaştırıldığında: histoskorun tüm gruplarda başlangıca göre artma eğilimi gösterdiği saptanmıştır. Bu izlemde Geraniol pansuman grubunda 5. güne göre 10. gün ve 10. Güne göre 15. günler arasındaki fark anlamlılık göstermezken 5. gün 15. günle istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermiştir. İzotonikli ıslak pansuman grubunda ki artışta Geraniol pansuman grubundaki gibi 15. günde anlamlı hale gelmiştir. Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubunda ve Diyabetik kontrol grubunda 5. günden itibaren izlenen artışlar istatistiksel anlamlılık göstermemiştir. Nondiyabetik kontrol grubunda 5. ile 10. gün ve 10. ile 15. günler arasındaki fark anlamlılık göstermezken, 5. gün ile 15. gün arasındaki fark anlamlılık göstermiştir.

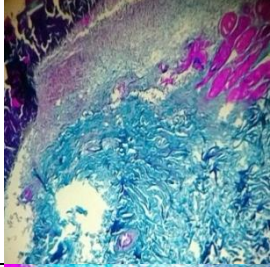
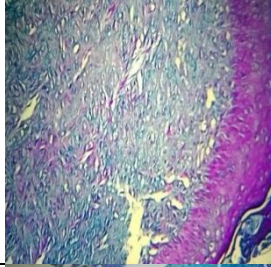
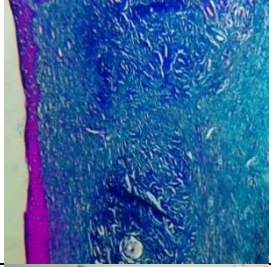
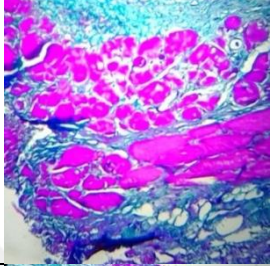
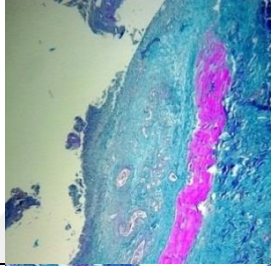
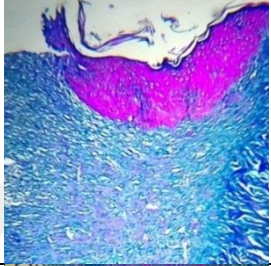
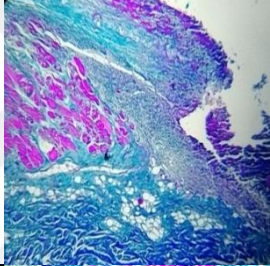
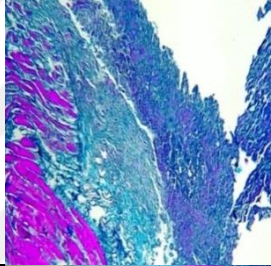
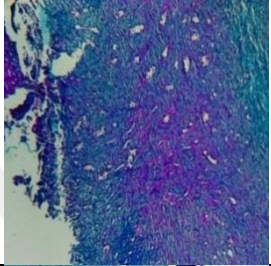
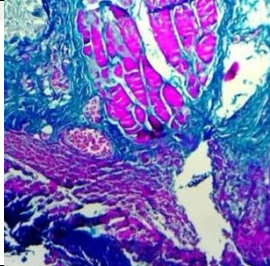
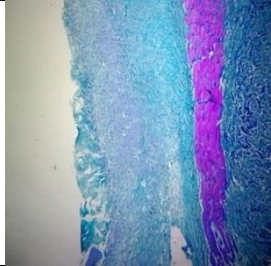
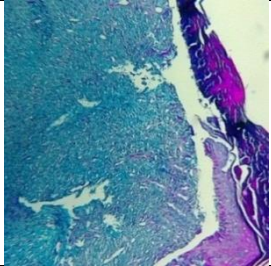
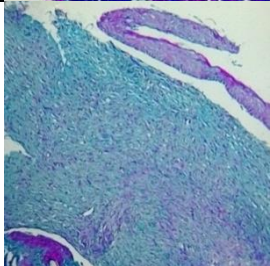
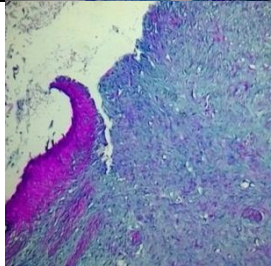
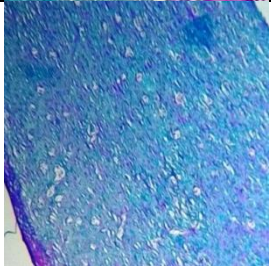


Tablo 23; Grupların Histoskor Değerlendirmesi

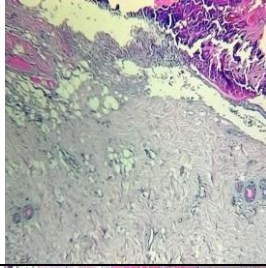
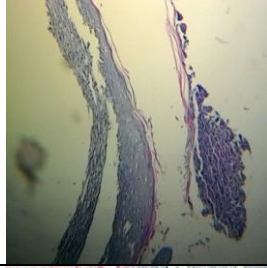
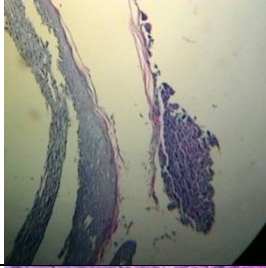
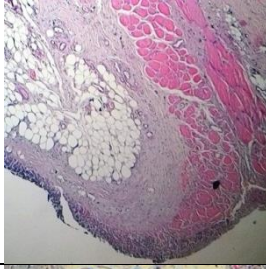
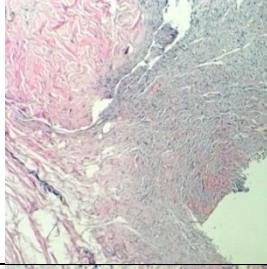
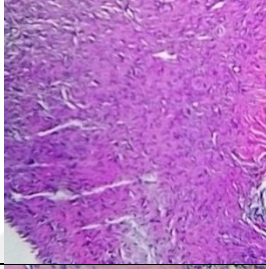
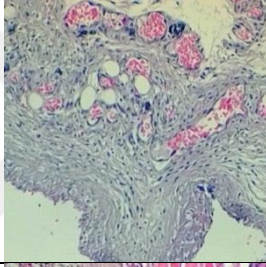
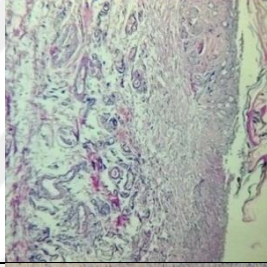
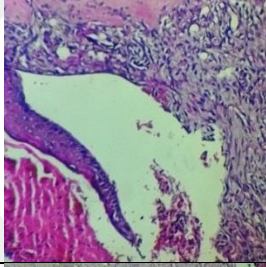
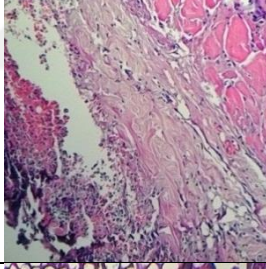
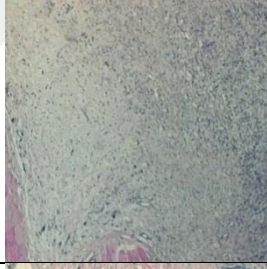
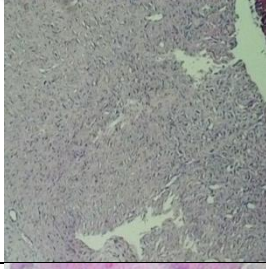
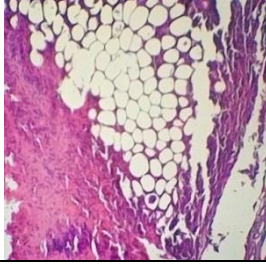
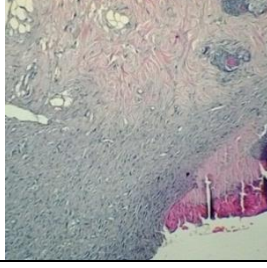
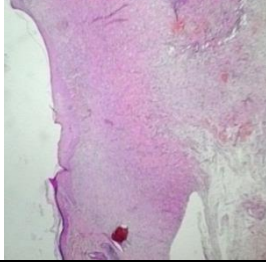
Boya	Grup	Geraniol Pansuman	İzotonikli Islak Pansuman	Hidrokolloid Yara Örtüsü Pansuman	Diyabetik Kontrol	Nondiyabetik Kontrol	F/p
	Zaman	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	
Anti- CD34	5. gün	1,688Ac±0,169	0,500EFab±0,169	0,400EFa±0,169	0,638DEb±0,169	1,362Bc±0,169	F=11,192 / p=0,000
	10. gün	0,950CDb±0,075	0,913CDb±0,075	0,988Cb±0,075	0,650Db±0,075	0,525Eab±0,075	
	15. gün	0,318Fa±0,113	0,469EFa±0,113	0,750CDb±0,113	0,425EFa±0,113	0,144Fa±0,113	
Anti-SMA	5. gün	0,025CDb±0,013	0,006Db±0,013	0,006Db±0,013	0,012Db±0,013	0,044CDb±0,013	F=9,298 / p=0,000
	10. gün	1,038ABa±0,124	0,138CDab±0,124	0,106CDb±0,124	0,031CDb±0,124	1,188Aba±0,124	
	15. gün	1,350Aa±0,126	0,469BCab±0,126	0,750Bab±0,126	0,287Cab±0,126	1,500Aa±0,126	
Anti- Vimentin	5. gün	0,875BCb±0,047	0,231Dc±0,047	0,425CDcb±0,047	0,300Dc±0,047	0,987BCb±0,047	F=3,037 / p=0,006
	10. gün	1,237Bab±0,116	0,712Ccb±0,116	0,650Ccb±0,116	0,350CDc±0,116	1,538ABab±0,116	
	15. gün	1,762ABa±0,119	1,112Bb±0,119	0,862BCb±0,119	0,612Ccb±0,119	2,025Aa±0,119	

Büyük harfler her bir zamanda gruplar arası farkı, küçük harfler her bir grupta zamanlar arası farkı göstermektedir.

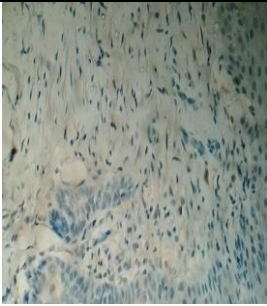
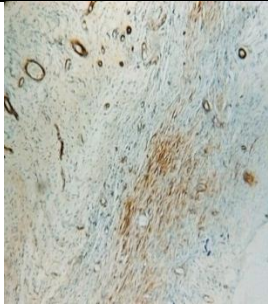
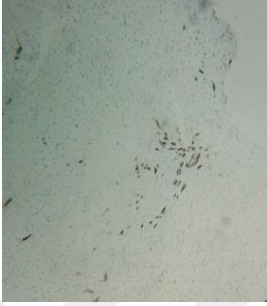
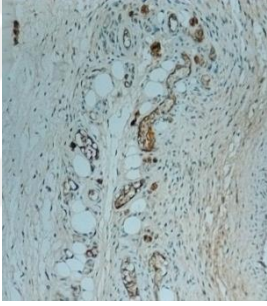
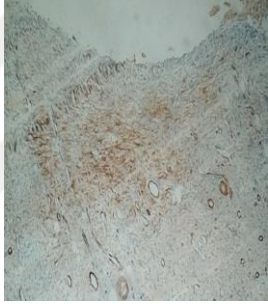
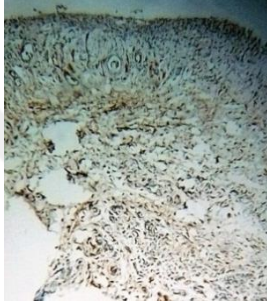
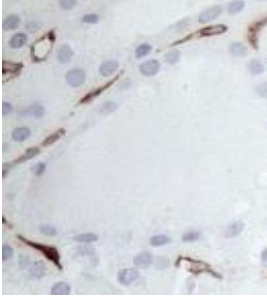
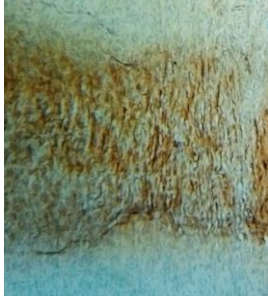
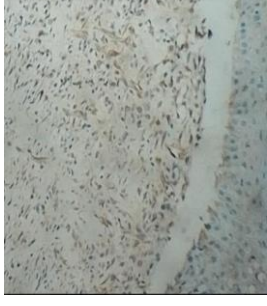
Özetle modellemedeki gruplarda mezenkimal hücre yoğunlukları incelendiğinde doku endoteli gelişimi ve damarlanma 5. günde en iyi Geraniol pansuman grubunda gözlenmiştir. Zaman ilerledikçe fibrozisin başlaması ve artması ile paralel olarak anjiogenez yerini bağ dokunun artışına bırakmış ve CD34 aktivitesi azalma eğilimine girmiştir. Vimentin daha genel olarak mezenkimal hücreleri boyarken SMA damar düz kaslarını ve miyofibroblastları da boyamaktadır ve buda fibrozisin yoğunluğunu anlamamız için yarar sağlar. SMA şiddeti artarsa bu aynı zamanda fibroblastik aktivitenin artışı gösterir. Dokular SMA ve vimentin açısından incelendiğinde Nondiyabetik kontrol grubuna en yakın izlenen grubun Geraniol pansuman grubu olduğu görülür. Geraniol pansuman grubundan alınan 5. gün örneklerinin, diğer tüm gruplardan daha yüksek histoskora sahip olması fibrozisin daha erken başladığını gösterirken diğer günlerdeki izlemlerde de bu hızlı iyileşme dikkat çekicidir. Vimentin ile boyamadaki dalgalanmaların nedeninin ise yaraların Nondiyabetik kontrol grubu ve Geraniol pansuman grubunda 15. günde tama yakın kapanmasından olduğu düşünülmüştür.

Örnek Grup			
	5.gün	10.gün	15. gün
Gearaniol pansuman			
İzotonikli ıslak pansuman			
Hidrokolloid yara örtüsü pansuman			
Diyabetik Kontrol			
Nondiyabetik kontrol			

Fotoğraf 12; Masson Tricrom Boyama ile izlem günlerinde yara yeri iyileşmesinin gösterilmesi

Örnek Grup	Hematoksilen Eozin Boyama Doku Örneği		
	5.gün	10.gün	15. gün
Gearaniol Pansuman			
İzotonikli Islak Pansuman			
Hidrokolloid Yara Örtüsü Pansuman			
Diyabetik Kontrol			
Nondiyabetik Kontrol			

Fotoğraf 13; Hematoksilen Eozin Boyama ile izlem günlerinde yara yeri iyileşmesinin gösterilmesi

Boyama Grup	Anti CD34	Anti SMA	Anti Vimentin
Gearaniol Pansuman			
İzotonikli Islak Pansuman			
Hidrokolloid Yara Örtüsü Pansuman			
Diyabetik Kontrol			
Nondiyabetik Kontrol			

Fotoğraf 14; Çalışma sonunda 15. Gün dokularında Anti-CD34, Anti-SMA ve Anti-Vimentin Boyama ile farklılıkların gösterilemsi

4.5. MODELLEMEDEKİ RATLARDA YARA İYİLEŞMESİNİN BİYOKİMYASAL İZLEMİ

Modellemede kullanılan ratlarda deney başlangıcında- diyabet geliştirildiğinde ve deneyin sonlandırılması aşamasında 2 kez Total Oksidan (TOS) ve Total Antioksidan seviyeleri (TAS) ölçülmüştür (Tablo 24).

Model gruplarımızda TAS ölçümleri arasında başlangıç ve bitiş zamanlarında yapılan ölçümler karşılaştırıldığında her iki zaman arasında ileri düzeyde anlamlı fark bulunmaktadır ($F=563,606$, $p=0,000$) (Tablo 24). TAS ölçümlerinin gruplar arasında ($F=34,720$, $p=0,000$) ve cinsiyetler arasında ($F=7,299$, $p=0,011$) da farklı olduğu bulunmuştur. Elde edilen verilere yapılan varyans analizi sonucunda modellemedeki ratların Grup×Cinsiyet×Zaman üçlü interaksiyonunun ($F=0,534$, $p=0,712$) ve ikili interaksiyonlardan Cinsiyet×Grup interaksiyonunun ($F=0,860$, $p=0,499$) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı; ikili interaksiyonlardan Grup×Zaman ($F=26,138$, $p=0,000$) ve Cinsiyet×Zaman ($F=4,212$, $p=0,049$) interaksiyonlarında istatistiksel anlamlılık gösterecek düzeyde fark bulunduğu saptanmıştır. Zamana göre gruplardaki değişim verileri incelendiğinde başlangıç TAS değerlerinin tüm gruplarda benzer olduğu, son TAS değerlerinin Geraniol pansuman ve Nondiyabetik kontrol gruplarında birbirlerine benzer şekilde diğer gruplardan daha fazla yükselme gösterdiği; İzotonikli ıslak pansuman, Hidrokolloid yara örtüsü pansuman ve Diyabetik kontrol gruplarında ise TAS artışının başlangıç seviyesine göre daha az olduğu, ve bu grupların aralarında istatistiksel farklılığın bulunmadığı görülmüştür. İnteraksiyondaki anlamlılık diğer gruplara göre Geraniol pansuman ve Nondiyabetik kontrol gruplarındaki farktan kaynaklanmaktadır. Her bir gruptaki TAS değeri zamana göre irdelendiğinde ise, tüm gruplarda başlangıç TAS değeri son TAS değerinden anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Zaman × Cinsiyet ikili interaksiyonu değerlendirildiğinde ise tüm gruplarda erkek ratların TAS başlangıç değeri ile dişi ratların TAS başlangıç değeri birbirlerine benzerken; ratların son TAS değeri erkek ratlarda dişilere göre istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde fazla bulunmuştur.

Model gruplarımızda TOS ölçümleri arasında başlangıç ve bitiş zamanlarında yapılan ölçümler karşılaştırıldığında her iki zaman arasında ($F=60,692$, $p=0,000$), ve gruplar arasında ($F=7,087$, $p=0,000$) ileri düzeyde anlamlı fark bulunmaktadır

(Tablo 24). Elde edilen verilere yapılan varyans analizi sonucunda modellemedeki ratların Grup×Cinsiyet×Zaman üçlü interaksyonunun ($F=0,336$, $p=0,851$), ikili interaksyonlardan Cinsiyet×Grup interaksyonunun ($F=0,523$, $p=0,719$), Cinsiyet×Zaman interaksyonunun ($F=1,367$, $p=0,251$) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı; yalnızca ikili interaksyonlardan Grup×Zaman ($F=6,550$, $p=0,001$) interaksyonunda istatistiksel anlamlılık gösterecek düzeyde fark bulunduğu saptanmıştır. Grup×Zaman interaksyonuna uygun olarak veriler incelendiğinde başlangıç TOS değerlerinin tüm gruplarda benzer olduğu, son TOS değerlerinin Geraniol pansuman, İzotonikli ıslak pansuman ve Nondiyabetik kontrol gruplarında birbirlerine benzer şekilde diğer gruplardan daha az yükselme gösterdiği;, Hidrokolloid yara örtüsü pansuman ve Diyabetik kontrol gruplarında ise TOS artışının diğer gruplara göre istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür. Her bir gruptaki TOS değeri zamana göre irdelendiğinde ise, tüm gruplarda başlangıç TOS değeri son TOS değerinden daha düşük olmakla birlikte; İzotonikli ıslak pansuman, Hidrokolloid yara örtüsü pansuman ve Diyabetik kontrol gruplarında zamanlar arasındaki fark anlamlılık göstermektedir ($F=6,550$ / $p=0,001$).

Model gruplarımızda OSI değerleri arasında başlangıç ve bitiş zamanlarında yapılan ölçümler karşılaştırıldığında her iki zaman arasında ($F=0,464$, $p=0,501$) anlamlılık yok iken gruplar arasında ($F=13,118$, $p=0,000$) ve cinsiyetler arasında ($F=7,261$, $p=0,110$) istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde fark bulunmuştur. (Tablo 24). Cinsiyetler arası fark incelendiğinde erkek cinsiyete sahip ratlarda OSI ($374,987b \pm 25,051$) değeri dişi ratlarda ki OSI ($470,450a \pm 25,051$) değerinden istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde düşük bulunmuştur. Verilere yapılan varyans analizi sonucunda modellemedeki tüm ratların Grup×Cinsiyet×Zaman üçlü interaksyonunun ($F=0,462$, $p=0,763$), ikili interaksyonlardan Cinsiyet×Grup interaksyonunun ($F=0,514$, $p=0,726$), Cinsiyet×Zaman interaksyonunun ($F=1,176$, $p=0,287$) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı; yalnızca ikili interaksyonlardan Grup×Zaman ($F=7,429$, $p=0,000$) interaksyonunda istatistiksel anlamlılık gösterecek düzeyde fark bulunduğu saptanmıştır. Grup×Zaman interaksyonu irdelendiğinde gruplar arasında başlangıç OSI değerlerinin tüm gruplarda benzer olduğu, son OSI değerlerinin Geraniol pansuman ve Nondiyabetik kontrol gruplarında benzer şekilde düşük olduğu, İzotonikli ıslak pansuman grubunda da düşük olduğu ve bu değerlerin hem Geraniol pansuman ve Nondiyabetik kontrol grubu ile hem de Hidrokolloid yara

örtüsü ve Diyabetik kontrol grubu ile anlamlı farklılık gösterdiği; Hidrokolloid yara örtüsü pansumanı ve Diyabetik kontrol grubundaki son OSI değerlerinin istatistiksel olarak birbirine benzer ve diğer tüm gruplara göre istatistiksel anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Gruplar kendi içinde zamandan zamana farklılık açısından değerlendirildiğinde; Geraniol pansuman grubunda başlangıca göre son OSI değeri istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde azalmıştır. Nondiyabetik kontrol grubu ve İzotonikli ıslak pansuman gruplarında başlangıca göre son OSI değerleri azalmıştır; ancak bu azalma istatistiksel anlamlı fark oluşturmamıştır. Hidrokolloid yara örtüsü pansumanı ve Diyabetik kontrol gruplarında ise başlangıca göre son OSI değerleri istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde artmıştır.



Tablo 24; TAS, TOS, OSI Seviyelerinin Zamana Bağlı Gruplar ve Cinsiyetlere Göre Değişimleri

		Zaman	TAS		TOS		OSI	
			Ort ± SS	F/p	Ort ± SS	F/p	Ort ± SS	F/p
GRUP	Geraniol Pansuman	Başlangıç	1,315Ab± 0,034	F=26,138/ p= 0,000	6,324Aa±0,496	F=6,550/ p= 0,001	484,111Aa ±36,169	F=7,429/ p=0,000
		Son	4,701Aa± 0,214		8,261Ba ±1,740		178,849Cb ±70,845	
	İzotonikli Islak Pansuman	Başlangıç	1,355Ab ± 0,034		6,100Ab±0,496		447,381Aa ± 36,169	
		Son	2,780Ba± 0,214		10,698Ba± 1,740		408,921Ba ±70,845	
	Hidrokolloid Yara Örtüsü Pansuman	Başlangıç	1,321Ab± 0,034		6,040Ab±0,496		455,692Ab ±36,169	
		Son	2,758Ba± 0,214		17,339Aa±1,740		665,579Aa ±70,845	
	Diyabetik Kontrol	Başlangıç	1,265Ab ± 0,034		6,002Ab±0,496		475,374Ab ±36,169	
		Son	2,724Ba ± 0,214		17,126Aa ±1,740		645,333Aa ±70,845	
	Nondiyabetik Kontrol	Başlangıç	1,714Ab ± 0,034		5,261Aa±0,496		311,884Aa ±36,169	
		Son	5,113Aa ± 0,214		7,699Ba ±1,740		154,060Ca ±70,845	
CİNSİYET	Erkek	Başlangıç	1,434Ab± 0,021	F=4,212/ p= 0,049	5,669± 0,313	F=1,367/ p=0,251	406,520±22,875	F=1,176/ p=0,287
		Son	3,847Aa± 0,135		11,006± 1,101		343,454±44,806	
	Dişi	Başlangıç	1,355Ab± 0,021		6,222± 0,313		463,256±22,875	
		Son	3,384Ba± 0,135		13,444± 1,101		477,643±44,806	

Grup ana sütununda büyük harfler her bir zaman da grupların, küçük harfler her bir grupta zamanlar arası farklılığı göstermektedir.

Cinsiyet ana sütununda büyük harfler her bir zaman da cinsiyetlerin, Küçük harfler her bir cinsiyette zamanlar arası farklılığı göstermektedir.

BÖLÜM BEŞ

TARTIŞMA

DM hiperglisemi ve geç dönemde oluşan vasküler ve nöropatik komplikasyonlar ile karakterize kronik bir hastalıktır. Dünya sağlık örgütünün DM ile ilgili raporu diyabetli olarak yaşayan erişkinlerin 1980'den buyana neredeyse 4 kat artarak 2014 'de 422 milyon kişiye ulaştığını gösterdi. Bu dramatik artış büyük oranda tip 2 DM'nin ve ona sevk eden obezite ve şişmanlıktaki artışa bağlanmıştır. Yapılan TURDEP-1 (1998) çalışmasına göre, yeni tanımlanan TURDEP-2 çalışmasında Türkiye'de diyabet sıklığı 12 yılda % 90, obezite ise % 44 artmış olarak bulunmuştur. Ayrıca TURDEP-2'ye göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının % 13,7'ye ulaştığı görülmüştür (59, 60).

Türkiye'de yapılan diğer çalışmada ise diyabetik ayak ülseri için; yıllık ayaktan bakılan hasta başı maliyet ortalamasının 579,50 dolar, görüntüleme maliyetinin 283,20 dolar, laboratuvar test maliyetinin 284,80 dolar, eğitim girişim ve rehabilitasyon için yapılan harcamaların 2291,70 dolar, ortalama hasta başı ilaç maliyetinin 2545,80 dolar, kullanılan medikal materyal masrafının 735 dolar olduğu saptanmıştır. Yıllık ortalama diyabetik ayak ülseri için hasta başı harcanan total maliyet ise 14287,70 dolar olarak tespit edilmiştir (296).

Çin'de yapılan bir çalışmada 38 hastaneden toplanan verilere dayanarak 2006 ve 2010 yılları arasında DM nedeniyle 62523 kişinin hastaneye yatırıldığı ve bu hastaların % 67'sinin (41875 kişi) yatış nedeninin DM ilişkili komplikasyonlar olduğu belirlenmiştir. Diyabetik hastalar için hastanedeki ortalama maliyet yaklaşık 1150 dolar olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada en yüksek hastane masraflarının, diyabetik ayak komplikasyonlarına da sahip olan diyabetik hastalarda olduğu belirlenmiştir (297).

Yapılan çalışmalarda da görüldüğü gibi, DM ve bağlı gelişen komplikasyonlar; özellikle diyabetik ayak komplikasyonu, ülke ekonomisi ve sağlık sigorta sistemi üzerinde ciddi bir yük teşkil etmektedir.

Modellememizde deneysel diyabetik yara modeli oluşturulmuş ratlarda gül yağından elde edilen Geraniol pansumanı, Hidrokolloid yara örtüsü pansumanı,

İzotonikli ıslak pansuman olmak üzere 3 farklı pansumanın yapıldığı deney grupları ile Diyabetik ve Nondiyabetik ratlardan oluşan ve pansuman yapılmadan izlenen kontrol gruplarında yara iyileşmeleri incelenmiş; deney gruplarındaki ratlara uygulanan pansuman ürünlerinin etkinliği araştırılmıştır.

5.1. DİYABETE BAĞLI BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda tüm gruplar 48 saat sonunda diyabetik olmuştur. Çalışmamızda 60 mg/kg STZ uygulaması yapılmış olup benzer doz miktarı ve STZ enjeksiyonu sonrası 24 ile 48 saat sonrası diyabet modelinin elde edilmesi literatürdeki diğer çalışmalara benzerdir (28, 284, 298).

Diyabette kilo kaybı artmış katabolizma ve hipergliseminin indüklediği ozmotik diürez nedeniyle gerçekleşir. Başlangıçta iştah artar ancak zamanla kilo kaybı derinleşir (18, 69). Bizim çalışmamızda da ratlar diyabetik olduktan sonra kan şekerlerinin belirgin artması sonucu katabolik süreç başlayınca osmotik diürez ve hipovolemi ile birlikte beklenildiği gibi kilo kaybı başlamıştır. Diyabetik hastalar MI, felç, infeksiyon (299, 300), ekstremitelerdeki kütanöz ülser ve gangren (301) gibi komorbiditelere daha eğilimlidir ki buda protein enerji malnutrisyon olasılığını artırır.

Modellememizde Hidrokolloid yara örtüsü pansuman ve Diyabetik kontrol gruplarında kilo kaybı daha erken (5. gün) başlarken Geraniol pansuman ve İzotonikli ıslak pansuman gruplarındaki kilo kaybı daha ileri günlerde meydana gelmiştir. Tüm diyabetik gruplarda kilo kaybı başladıktan sonra sürekli kilo kaybı devam ederken sadece Geraniol pansuman grubunda 10. gün düşüşünden sonra kiloda toparlanma ve artış olmuştur. Bu durum Geraniol pansumanı lehine değerlendirilebilir.

Klein ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada düşük kilolu hastaların obez muadillerine göre genel glisemik kontrollerinin daha kötü olabileceğini ve bundan dolayı diyabetin daha şiddetli seyredebileceğini ve daha hızlı ilerleyebileceğini belirtmişlerdir (302). Geraniol pansuman grubunda kiloda toparlanma olması Klein ve ark. çalışmasında ifade ettikleri gibi diyabetin daha şiddetli evresine geçişini yavaşlatmış olabilir.

Modellemede kullanılan diyabetik ratların başlangıca göre tükettikleri su miktarı STZ 72 saatte anlamlı olarak artış göstermiş ve yara açıldıktan sonra 5. günde STZ 72 saate göre tüketilen su miktarı tekrar anlamlı artış göstermiştir. Bu artışlar rat fizyolojisi ile uyumlu değildir yani diyabetik ratlarda modelleme boyunca polidipsi izlenmiştir. Kan glukoz konsantrasyonu artışı ile böbrek proksimal tübüllerinden glukozun geri emiliminin engellenmesi ve buna bağlı olarak idrar ozmotik basıncı artışının görülmesi poliüriye neden olur. Oluşan su kaybının kan hacminde düşüşe neden olması ve hücrelerdeki suyun kana ozmotik geçişi nedeni ile artan susuzluk hissi ise polidipsi ile sonuçlanır (77). Modellememizdeki ratlarda polidipsi görülmesi ozmotik diürez süreci ile açıklanabilir.

Her bir grupta zamana bağlı yem tüketimleri irdelendiğinde tüm gruplarda yem tüketiminin arttığı ancak bu artış sadece Nondiyabetik kontrol grubunda fizyolojik gelişimle paralellik gösterdi; diyabetik gruplarda ise fizyolojik olarak beklenenden fazla yem tüketimi izlendi. Diyabetik gruplarda tüketilen yem miktarları zaman içinde ve gruplar içinde farklı değişimler gösteriyor olmasına rağmen polifajinin görüldüğü gösterilmiştir. Yem ve su tüketimi ile ilgili olan sonuçlarımız da diyabet modelinin tüm gruplarda etkili bir şekilde gerçekleştirildiğini desteklemektedir.

Kan şekerleri değerlendirildiğinde, diyabetik yapılmaya çalışılan tüm gruplar 48 saat sonunda diyabetik olmuştur. Geraniol pansuman grubunda dişi ratlarda şeker düzeyi artışı erkek ratlardan daha belirgin olmuştur.

Geraniol'ün diyabet üzerine etkilerini inceleyen yakın zamanda yapılan çalışmalarda (267, 280) sadece erkek ratlar kullanılmıştır. Çalışmamız bu bakımdan diğer çalışmalardan her iki cinsiyetteki ratların kullanılması nedeniyle farklılık göstermektedir. Çalışmamız dişi ratlarda geraniolün etkisi ile ilgili bilgi edinmemizi sağlayan tek çalışma olması nedeniyle literatüre katkı sağlayacaktır.

Daha önce yapılan yara modeli diğer çalışmalarda cinsiyet tercihinde daha çok erkek sıçanlar tercih edilmiştir. Ancak kronik hastalıklarda bilinen ya da yoğunlaşılan tek cinsiyet kavramı yoktur; yani hastalık, oran değişmekle beraber her iki cinsiyette de görülür. Erfan'ın çalışmasında belirtildiği gibi U.S.FDA tarafından son yıllarda klinik çalışmalarda dişi sıçan tercihinin önemi üzerinde durulmaktadır.

Yara iyileşmesi modeli çalışmalarında obezitenin olumsuz etkisini azaltmak için önerilen sıçan ağırlığı 150-300g arasındadır ve yine insanda genç erişkin yaşla bağdaşan sıçanların 3-6 aylık sıçanlar kullanılması önerilmektedir (282). Benzer şekilde van der Worp ve ark. yaptıkları derlemede hayvan çalışmalarının dışsal nedenlere bağlı geçerliliğinin azalması sık nedenlerinden birisi olarak çalışmalarda sadece erkek yada dişi hayvanların kullanılmasını göstermişler, oysa ki hastalıkların erkek ve dişilerde benzer şekilde/sıklıkta görüldüğünü belirtmişlerdir (303).

Modellememizde Geraniol pansuman grubu erkek ratlarda şeker düzeyi 5. güne kadar tüm gruplardan anlamlı olarak düşüktü ayrıca sonraki zaman dilimlerinde kan şekerinde anlamlı fark olmasa da en düşük kan şekeri ortalaması Geraniol pansuman grubunda elde edildi. Bu bulgunun tam zıttı olarak geraniol dişi ratlarda 3 ve 5. gün kotrollerinde kan şekeri anlamlı olarak diğer gruplara göre yüksekti, ancak 7. günden itibaren şeker değeri gruplar ile benzer hale geldi. (Sadece geraniol grubunda dişilerde kan şekeri erkeklerden yüksek seyretmiştir, bu yükseklik 3., 10. ve 13. günde anlamlılık göstermiştir.)

İbrahim SM ve ark. yaptıkları bir çalışmada ratlara oral olarak verilen geraniolün hiperglisemiye iyileştirdiği, insülin sensitivitesini düzelttiğini göstermiştir (266). Çalışmamızda ratlarda insülin düzeyi bakılmadı ancak diğer gruplara bakılarak kan glukoz düzeylerinin daha geç yükselmesi ve çalışma süresince diğer gruplardan daha düşük seyretmesi, İbrahim SM ve ark. çalışmalarında gösterdiği gibi geraniolün glukoz homeostazı üzerine olumlu etkileriyle açıklanabilir. Her ne kadar bizim çalışmamızda ratlara oral tedavi verilmesinde de ratların sırtına açılan 3 adet tam kat kesiye yapılan direkt pansuman sonucunda geraniol emilimi gerçekleşmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

5.2. YARA İYİLEŞMESİNİN MAKROSKOBİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Modellemedeki grupların aynı zaman dilimindeki 3. gün, 5. gün, 7. gün değerlendirmesinde Geraniol pansuman grubu ve Nondiyabetik kontrol grubu istatistiksel olarak anlamlı şekilde diğer gruplara göre daha fazla yara iyileşmesi göstermişlerdir. Diyabetik kontrol grubunda yara alanında anlamlı olarak değerlendirilebilecek küçülme saptanmamıştır. Bu sonuçlara paralel olarak yara skorundaki en erken düşüş Geraniol pansuman grubunda başlamıştır. Aynı zaman diliminde yapılan değerlendirmede ise 3. gün, 5. gün, 7. gün ve 10. günde Geraniol pansuman ve Nondiyabetik kontrol grubunun yara skoru düşüşü diğer gruplardan anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Kruse CR ve ark. yaptıkları çalışmada yüksek glukozun fibroblast migrasyonunu ve yara iyileşmesini geciktirdiğini göstermişlerdir (304). Bu çalışmaya dayanarak, modellememizde yara alanı ve yara iyileşmesinde Geraniol pansumanının etkili olması kan glukoz düzeyinin düşük seyretmesi ile de ilişkilendirilebilir.

Tsai ve ark. seçilmiş 5 farklı bitki türünün etkilerini inceledikleri bir çalışmada geraniol açısından zengin c. Martinii cinsi bitkinin s.aureus, c.albicans, e.coli, p.ovale gibi birçok mikroorganizmaya karşı etkili antimikrobial aktivitesi olduğunu göstermiştir (305). Yapılan çalışmalarda Gadepali ve ark. (306) diyabetik ayak yaralı hastaların alınan örneklerinde polimikrobial floranın hakim olduğunu (%82,5) ve en sık izole edilen patojenlerin s.aureus, proteus spp ve e.coli olduğunu saptamıştır. Benzer olarak Zubair ve ark. (307) polimikrobial floranın hakim olduğunu ve en sık aerob patojenleri s.auresu ve e.coli, en sık anerob patojenlerin peptostreptokok grubuna ait olduğunu belirtmişlerdir.

Sonuç olarak çalışmamızda kullanılan Geraniol maddesinin diyabetik ratların açılan yaralarındaki en olası bakterilere karşı etkili olduğunu gösteren çalışmalar, geraniol grubunda glukoz düzeyinden bağımsız olarak yara iyileşmesinin ve yara skorunun daha iyi olmasını açıklamaktadır.

5.3. YARA İYİLEŞMESİNİN MİKROSKOBİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRİLMESİ

Modellememizde kullanılan ratlarda Diyabetik kontrol grubunda kollajen yoğunluğu düzeyinin artışı, başlangıca göre diğer gruplardan daha geç sürede anlamlı hale gelmiştir. Gruplar arasında aynı zaman dilimine yapılan analizde sadece 10. günde gruplar birbirinden farklı kollajen yoğunluk düzeyine sahip çıkmıştır; Diyabetik kontrol grubu diğer gruplardan anlamlı olarak düşük kollajen yoğunluğu düzeyine sahiptir.

Kollajen yara iyileşme bölgesindeki granülasyon dokusundaki ana proteindir ve ciltte hasar meydana geldikten sonra çok kısa süre içinde hızlı bir şekilde kollogen sentezi artar. Kollajen sentezinin hemostazın devamında önemli rolü olduğu gibi daha sonra gelişecek epitelizasyon içinde gereklidir. DM’de kollajen üretiminin azalması veya yeni sentezlenen kollajenin katabolizmasında artışa bağlı olarak kollajen kaybı görülmektedir (308).

Literatürle uyumlu olarak yara açtığımız tüm gruplarda kollogen sentezinde artış olmuştur. Çalışmamızdaki Diyabetik kontrol grubunda görülen kollajen kaybına paralel olarak yara iyileşmesinin de daha kötü olması birbirini destekler bulgulardır. Nondiyabetik kontrol grubu dışındaki en yüksek kollajen yoğunluğu Geraniol pansuman grubuna aittir; yara iyileşmesinde de Geraniol pansuman grubunda diğer gruplardan daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu verilere dayanarak Geraniol ile yapılan pansumanın hem lokal etkisi hem de yara yüzeyinden emiliminin kollajen düzeyi üzerine olumlu etkileri olduğunu düşünmekteyiz.

Modellememizde ratların fibroblast sayısı bakımından elde edilen verilerine yapılan varyans analizleri sonucunda gruplar arasında yapılan incelemelerde; Geraniol pansuman grubunda, İzotonikli ıslak pansuman grubunda, Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubunda ve Nondiyabetik kontrol grubunda başlangıca göre 10. günde fibroblast sayısı anlamlı olarak artmıştır. Diyabetik kontrol grubunda ise fibroblast sayısının başlangıca göre artışı daha geç sürede meydana gelmiştir. Benzer şekilde modellememizde ratların inflamatuvar hücre infiltrasyonu bakımından elde edilen verilerine yapılan varyans analizi sonucunda gruplar arası analizde Geraniol grubunda, İzotonikli ıslak pansuman grubunda, Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubunda, Nondiyabetik kontrol grubunda başlangıca göre 10. günde inflamatuvar

hücre infiltrasyonu anlamlı olarak artmakta iken Diyabetik kontrol grubunda inflamatuvar hücre infiltrasyonu başlangıca göre daha geç artış göstermiştir.

Yara bölgesindeki nemin yara iyileşmesine yardımcı olması çeşitli hipotezlerle açıklanmıştır. Bunlar; nemli yara yüzeyinde, kuru olanlara göre epitelyal hücre migrasyonunun daha kolay olduğu, büyüme faktörlerinin daha aktif olduğu ve aynı zamanda daha kolay sentez edildiği; nemli yara bölgesinde yara matriks materyallerinin daha hızlı sentez edildiği ve daha kolay kullanılabilir hale geldiği şeklindedir (309). Bu bilgiler ışığında çalışmamızdaki yara bölgelerine baktığımızda deney gruplarımızda (Geraniol pansuman, İzotonikli ıslak pansuman, Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grupları) yara bölgesinde nemli ortam oluşturulmuştur, böylece literatürde de belirtildiği gibi yara matriks materyellerinin daha hızlı şekilde sentez edildiğini ve fibroblast sayısının buna bağlı olarak 10. günde daha hızlı bir şekilde artmış olduğunu düşünüyoruz.

Kortizonu kortizole çeviren 11β hydroxysteriod dehydrogenase-1 (11β HSD-1) enzimi DM'de artar. Yakın zamanda bu enzimdeki artışın kütanöz yara iyileşmesi sürecinde fibroblast proliferasyonunu olumsuz etkilediği gösterilmiştir (137, 310). Yara iyileşmesi sürecinde, angiogenezis ve fibroblastlar, mast hücreleri ve epitel hücrelerinin göçü rol oynar (310, 311). Yapılan çalışmalarda DM'de fibroblastların büyüme faktörlerine cevabının azaldığı; bu nedenle fibroblast proliferasyonunun azaldığı ve yara gerilme direncinin düştüğü rapor edilmiştir (310, 312, 313). Bizim çalışmamızda yapılan 5 ve 10. gün analizlerinde Nondiyabetik kontrol grubundan sonraki en yüksek fibroblast sayısı Geraniol pansuman grubuna aittir. DM'ye rağmen fibroblast sayısındaki artış Geraniol pansuman grubundaki ratlarda yara gerilim direncini artırmış ve kütanöz yara iyileşme sürecini olumlu yönde etkilemiştir.

Ratların epitelizasyon miktarı bakımından elde edilen verilerine yapılan varyans analizi sonucunda; grupların zaman içindeki interaksiyonlarında İzotonikli ıslak pansuman ve Hidrokolloid yara örtüsü pansuman gruplarında başlangıca göre 5. günde epitelizasyon azalmış 10. günde 5. güne benzer değerlendirilmiş ve 15. günde epitelizasyon artarak başlangıç gününe benzer düzeye ulaşmıştır. Geraniol pansuman grubu ve Nondiyabetik kontrol gruplarında başlangıca göre 5. günde epitelizasyon anlamlı olarak azalmış 10. günde anlamlı olarak artarak başlangıç düzeyini yakalamıştır ve 15. gün değerlendirilmesinde başlangıçtaki yüksek seviyeye benzer

düzeyde epitelizasyon mevcuttur. Aynı zaman diliminde gruplar arası farkı irdeleyen interaksiyonda; 5. günde Nondiyabetik kontrol grubunda epitelizasyon miktarı diğer gruplardan anlamlı olarak yüksektir, Geraniol pansuman grubu ikinci en yüksek epitelizasyon miktarına sahiptir. Değerlendirmenin 10. gününde Geraniol pansuman, İzotonikli ıslak pansuman ve Nondiyabetik kontrol grubu benzer epitelizasyon düzeyine sahiptir; ayrıca Diyabetik kontrol ve Hidrokolloid yara örtüsü pansuman gruplarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek epitelizasyon miktarlarına sahiptir.

Ratların anjiogenez bakımından elde edilen verilerine yapılan varyans analizi sonucunda, aynı zaman diliminde gruplar karşılaştırıldığında 5. günde Geraniol pansuman, İzotonikli ıslak pansuman ve Nondiyabetik kontrol grupları birbirine benzer ve diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek anjiogenez düzeyine sahiplerken; Diyabetik kontrol grubu tüm gruplardan anlamlı olarak daha düşük anjiogenez düzeyine sahiptir.

Diyabette bozulmuş yara iyileşmesi ile ilgili anormalliller mikrovasküler ve makrovasküler anormallikler, bozulmuş epitelizasyon ve azalmış anjiogenezin temel nedenlerini oluşturur (314). Geraniolle yapılan çalışmalarda inflamasyonu ve oksidatif stresi iyileştirdiği, tümör hücresi çoğalmasını inhibe ettiği ve aterosklerozu iyileştirdiği üzerine kanıtlar gösterilirken, endotel fonksiyonlarına etkisi ile ilgili yakın zamana kadar net bir çalışma bulunmamaktadır. Konu ile ilgili olarak Wang ve ark. yaptıkları çalışmada obez hastalarda daha rahat gözlenen endotel disfonksiyonunu yüksek yağlı diyet verdikleri rat modelinde göstermişlerdir. Başlangıçta yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda IP geraniol tedavisi uygulanmış ve geraniol grubundaki ratlarda endotele bağlı vazorelaksasyonun sağlanması, NOX-2 (NADPH oksidase 2) ile ilişkili Reaktif Oksijen Türleri (ROS) üretiminin azalması, Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) ve Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1) ekspresyonunun azalması yollarıyla epitelizasyon diğer gruplara göre daha erken başlamış ve daha yüksek miktarda oluşmuştur (315).

İnflamasyon yara iyileşmesindeki başlangıç fazıdır ve burada makrofajlar ana rolü üstlenir. Makrofajlar yabancı patojenlerin invazyonun neden olduğu enfeksiyonları önlemek için NO gibi inflamatuvar mediyatörleri üretirler. Ancak inflamatuvar cevabın uzaması ve granülasyonun gecikmesi yara iyileşmesini

geciktirir. Çünkü aşırı NO üretimi de normal dokuya zarar verir (262, 316, 317). Bu nedenle, inflamasyonun önlenmesi yara tedavisi için olmazsa olmazlardandır. Su ve ark. yaptıkları çalışmada geraniolün indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve prostoglandin üretimini ayrıca mRNA sentezini baskıladığını bu yolla antiinflamatuvar etkilerinin görüldüğünü göstermişlerdir (262). Çalışmalarda ayrıca oksidatif stresin azalmasının da yara iyileşmesinin hızlanmasına yol açabileceği belirtilmiştir (262, 318, 319).

Çalışmamızda bulduğumuz sonuçlarda geraniolün epitelizasyon ve angiogenez üzerine olumlu etkileri, oksidatif stresi azaltması ve aşırı nitrik oksit oluşumunu önlemesiyle ilişkilendirilebilir.

Modellememizdeki ratların yağ hücresi bakımından elde edilen verilerine yapılan varyans analizi sonucunda gruplar arasında; Geraniol pansuman grubu, İzotonikli ıslak pansuman grubu ve Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubunda başlangıca göre yağ hücresi sayısı daha erken zamanda 5.günde anlamlı olarak artmaya başlamıştır; 10. ve 15. günlerde başlangıç düzeyine benzerdir. Diyabetik kontrol grubunda ve Nondiyabetik kontrol grubunda yağ hücrelerinin anlamlı artışı başlangıca göre 10. günde anlamlılık kazanmıştır.

Yağ dokusu, ana hücre tipi olarak olgun adipositler ile endotel hücreleri, fibroblastlar, makrofajlar ve T hücreleri gibi çeşitli hücre tiplerini içermektedir (320). Yağ dokusunun, enerji depolaması, mekanik koruma ve ısı yalıtımı gibi çok iyi bilinen fonksiyonlara sahip, pasif bir doku olduğu düşünülürken zamanla aslında birçok farklı özelliğe sahip, işlevsel özellikleri olan bir doku olduğu farkedilmiştir (320). Adipositlerin, foliküler kök hücre aktivasyonu (saç follikülü siklusu) (321) veya yara iyileşmesi gibi oldukça dinamik süreçlerin bir parçası olduğu (322), adipoz dokudan oluşan subkutan dokunun da epidermis ve dermise ilave olarak yara onarımına katkı sağladığı gösterilmiştir (323-325). Pleotropik bir sitokin olan Macrophage migration inhibitory faktörün (MIF) yağ dokusundaki regülasyonu ve yara iyileşmesi üzerine MIF'in etkisi hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Kim ve ark. yağ dokusunda artmış MIF ekspresyonun ve MIF geninin hızlı aktivasyonun; yara iyileşmesinde ve akut adiposit doku inflamasyonu bölgesindeki hücre çoğalmasında rol oynayabileceğini; inflame adiposit dokudan sentezlenen MIF'in yara iyileşmesinde rol oynayabileceğini göstermişlerdir (326).

Modellememizde Geraniol pansuman grubu, İzotonikli ıslak pansuman grubu ve Hidrokolloid yara örtüsü pansuman grubunda yağ hücrelerinin erken dönemde artışı, inflamasyon bölgesindeki yağ hücrelerinden köken alan MIF artışı ile ilişkili olabilir.

Kim ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada sağlıklı adipoz dokuyla karşılaştırıldığında, inflamatuvar adipoz dokuda CD34 düzeyinde ciddi oranda azalma gözlemlenmiştir. Bunun sonucunda CD34 ekspresyonunun azalmasının yağ dokusundan köken alan kök hücrelerin proliferasyon ve farklılaşma yeteneklerini azaltması nedeniyle de yara iyileşmesini bozduğunu düşünülmüşlerdir (327). Suga ve ark. yaptıkları çalışma sonucunda yağ dokusundan köken alan kök hücrelerdeki CD34 ekspresyonunun, çoğalma kapasitesi, farklılaşma potansiyelleri, anjiyogenez ile ilgili genlerin ekspresyon profilleri ve hücrelerin immatüritesi ile ilişkili olabileceğini göstermişlerdir (328).

Bizim modellememizde her bir zamanda gruplar arası fark irdelendiğinde 5. günde yapılan boyama sonrası en yüksek histoskor Geraniol pansuman grubunda izlenirken buna en yakın grup istatistiksel anlamlı farklılık göstermesine rağmen Nondiyabetik kontrol grubunda izlenmiştir. Geraniol pansuman grubunda erken dönemde CD34 skoru yükselmesi, Kim BS ve ark.'nın çalışmasında gösterildiği gibi yağ dokusundan köken alan kök hücrelerin proliferasyon ve farklılaşma yeteneklerinin artması (326, 327) ve Suga ve ark.'nın (328) çalışmasında gösterdiği gibi anjiogenez gen ekspresyonu artışı ile açıklanabilir.

Yaralanma meydana gelince dolaşımdaki CD34 hücreleri farklılaşarak endotele doğru yönlendirilir ve endotel hücreleri neovaskülarizasyonu uyarmak için yara bölgesine göç ederler (329, 330). Çalışmalarda elde edilen sonuçlara dayanarak modellememizde erken dönemde Geraniol pansuman grubunda CD34 skorunun artışının, erken dönemdeki neovaskülarizasyonu gösterdiği ve böylece yara iyileşmesinin daha erken fazda gerçekleştiği düşünülmüştür.

Rogel ve ark. vimentinin, in vitro hücre hareketliliğinin artırılması için gerekli olduğunu ve yara iyileşmesinin daha hızlı olmasına neden olduğunu gösterdiler (331). Cheng ve ark. çalışmalarında Vimentinin, yara iyileşmesinin kontrolünde önemli olan fibroblast çoğalması, kollajen birikimi, keratinosit transdiferensiyasyonu ve reepitelizasyonu doğrudan koordine ettiğini göstermişlerdir (332). Doğal olarak

vimentin kaybı bu koordinasyonu bozarak yavaş, zayıf ve eksik yara iyileşmesine yol açar. Modellememizde Geraniol pansuman ve Nondiyabetik kontrol grubunda 5. 10. ve 15. günlerde diğer gruplardan daha yüksek vimentin histoskor elde edilmesi; bu gruplardaki yara iyileşmesinin daha hızlı, daha kuvvetli ve tama yakın gerçekleşmesini desteklemektedir.

Modellememizde Geraniol pansuman ve Nondiyabetik kontrol grubunda 10. ve 15. günde diğer gruplardan daha yüksek vimentin histoskor elde edilmiş; vimentin düzeyindeki artıştan 5 gün sonra ise SMA histoskor artışı anlamlı hale gelmiştir.

Li ve ark. çalışmalarında, cerrahi ile oluşturulan tavşan kornea lamellar yaralarında yara iyileşmesi ve skar oluşumunu araştırmışlardır; operasyon sonrası vimentin ekspresyonu için zirvenin ameliyattan yaklaşık 10-14 gün sonra olduğunu, buna karşılık SMA'nın zirvesinin ise 21. gün civarında olduğunu göstermişlerdir. (333). Bu bulgular bizim modellememizle de uyumludur; tüm gruplardaki SMA artışı vimentin artışından daha geç sürede meydana gelmiştir. Li ve ark. bunun nedenini fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünün yaklaşık 5 ila 7 gün sürmesi olarak açıklamışlardır (333).

Miyofibroblastlar, akut veya kronik yaralanmadan sonra oluşan reaktif hücrelerdir ve SMA, miyofibroblastik fenotipin bir markeridir. Yaralanma ve bozulmuş doku homeostazına yanıt olarak, lokal fibroblastlar ciltte miyofibroblast aktivasyonu gösterirler (334-336). Miyofibroblastların kontraktıl aktivitesi, dermal yara kapanması ve hasar görmüş organların rüptüre karşı mekanik stabilitesinin iyileştirilmesi için yararlıdır (336, 337). Kontraktilitesi fazla olan miyofibroblastların aktif olarak dermal yara kasılmalarını düzenledikleri düşünülmektedir (336, 338). Çalışmamızda SMA histoskor sonuçları değerlendirildiğinde Geraniol pansuman ve Nondiyabetik kontrol gruplarında 10 ve 15. günde diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek değerler elde edilmiştir. Bu da Geraniol pansuman grubundaki miyofibroblastik aktivite ve kontraktilitenin ve sonuç olarak yaranın kapanmasında SMA'nın katkısı olduğunu; aynı zamanda geraniol kullanımının SMA salınım süresini etkilediğini düşündürmektedir.

5.4. YARA İYİLEŞMESİNİN BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRMESİ

Oksidan seviyelerinin ve antioksidan düzeylerinin ayrı ayrı ölçülmesi mümkünken bu durum hem zaman hem de mali kayıba yol açmaktadır. TOS ve TAS skorunun ölçülmesi; tüm serbest oksidan radikallerinin ve OSI'ye karşı gelişen tüm antioksidan düzeylerin belirlenmesinde yardımcı olacaktır.

Oksidatif stres insülin rezistansı ve diabetes mellitus komplikasyonlarının gelişimini kolaylaştırır ve patogenezinde rol oynar (339). Oksidatif stres aynı zamanda hiperglisemi ve diyabetle ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlar, ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu gibi sonuçlarla da ilişkilidir (339-343).

Çalışmamızda ratların başlangıçta (diyabetik yapıldıklarında) ki TAS skoru Nondiyabetik kontrol grubunda diğer gruplara göre daha yüksekti; TOS skoru ise diğer gruplara göre daha düşüktü. Diyabetin TAS'da azalma ile ilişkili olması (344) nedeniyle ratların diyabetik olması sonrasında TAS değerlerinin non diyabetik grupta yükselmesi ve TOS skorunun diyabeti olmayan ratlarda daha düşük seyretmesi literatürle uyumludur.

Çalışma sonunda ise Geraniol pansuman ve Nondiyabetik kontrol grubunda TAS skoru anlamlı olarak artmıştır. TOS skoru, Geraniol pansuman ve Nondiyabetik kontrol gruplarında çok az değişim gösterirken (anlamlı değil) diğer gruplarda ise istatistiksel anlamlılık gösterecek düzeyde artmıştır.

Literatürde geraniolün antiinflamatuvar (263, 272, 345), antimikrobiyal (305) etkilerinin yanında antioksidan (346, 347) etkilerini de gösteren çalışmalar mevcuttur.

NOX'lar, vasküler bölgedeki reaktif oksijen türlerinin (ROS) başlıca kaynaklarından biridir; NOX2, endotel hücreleri ve vasküler düz kas hücreleri gibi vasküler patofizyolojideki önemli olan birçok hücre tipinde yaygın olarak ifade edilir (348). Wang ve ark. geraniolün yüksek yağlı diyetle beslenmiş ratlarda NOX-2 ilişkili ROS üretiminin azaltılması yoluyla endotel disfonksiyonuna karşı koruma sağladığını göstermişlerdir (315). Çalışmamızdaki sonuçlar değerlendirildiğinde geraniolün ROS üretimini azaltarak antioksidan aktiviteye katkı sağlaması TAS skoru artışında ve TOS skoru azalmasında etkili olmuş olabilir.

BÖLÜM ALTI

SONUÇ VE ÖNERİLER

Modelimiz diyabetik ayak yaralarının bakımında maliyet etkinliği sağlanarak, yara iyileşmesini hızlandırmak, yaranın ilerlemesini ve kötüleşmesini engellemek için diyabetik yara bakımında yapılabilecekleri belirlemek için yapılmıştır. Bu amaç doğrultusunda diyabetik yara bakımında sıklıkla kullanılan pansumanlar ile bu güne kadar kullanılmamış ve incelenmemiş olan gül yağından elde edilen geraniol pansumanının iyileştirici etkisi karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmaya ve ek olarak yara açıldıktan sonra müdahalesiz izlenen Diyabetik kontrol ve Nondiyabetik kontrol gruplarının yara iyileşme düzeyleri ve hızları ile de karşılaştırma yapılmıştır.

Modellemede kullanılan ratlarda yara iyileşmesinin makro düzeyde izlemi, 3., 5., 7., 10., 13., 15. günlerde yapılan yara skorlamaları ile, mikro izlemi 5., 10., 15. günlerde alınan yara yeri örneklerinin immünohistokimyasal incelenmesi ile ve biyokimyasal analizler ise çalışmanın başlangıç ve bitiş dönemlerinde ratlardan alınan kan örneklerinin incelenmesi ile değerlendirilmiştir. Buna göre;

STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda kan glukoz düzeyleri önemli düzeyde yükselmiştir; buna bağlı olarak, diyabet belirteçlerinden polidipsi, polifaji, poliüri, kilo kaybı görülmüştür ve bu durum modelleme boyunca devam etmiştir. Modelleme sürecinde kaybedilen (2 adet) ratlarda, STZ ile diyabet modeli geliştirilmesi sonucu karaciğer ve böbrek yetmezliği geliştiği, ayrıca modelleme boyunca sağ kalan ratlar içinden de üç tanesinde körlük meydana geldiği saptanmıştır.

Diyabetik yara geliştirilen ratlarımızda pansuman gruplarında Geraniol pansumanının, Hidrokolloid yara örtüsünün, İzotonikli ıslak pansumanın yara iyileşmesi üzerine etkileri arasında makroskobik, mikroskobik, immünohistokimyasal ve biyokimyasal açılardan fark olduğu bulunarak H1 hipotezi doğrulanmıştır.

Diyabetik yara geliştirilen ratlarda Geraniol pansumanı ile Hidrokolloid yara örtüsü pansumanının yara iyileşmesi üzerine etkileri arasında makroskobik, mikroskobik, immünohistokimyasal ve biyokimyasal açılardan fark olduğu;

Geraniol pansumanı yapılan grupta tüm bu parametrelerin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulunarak H2 hipotezi doğrulanmıştır.

Diyabetik yara geliştirilen ratlarda Geraniol pansumanı ile İzotonikli ıslak pansumanın yara iyileşmesi üzerine etkileri arasında makroskobik, mikroskobik ve biyokimyasal açılardan fark olduğu; Geraniol pansumanı yapılan grupta makroskobik iyileşmenin ve biyokimyasal parametrelerin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulunarak H3 hipotezi doğrulanmıştır.

Diyabetik yara geliştirilen ratların yara iyileşme hızlarına bakıldığında, herhangi bir yara bakımı yapılmaması ile Geraniol pansumanı yapılması arasında tüm karşılaştırılan parametreler bakımından istatistiksel anlamlılık gösteren fark olduğu bulunarak H4 hipotezi doğrulanmıştır.

Diyabetik yara geliştirilen ve Geraniol pansumanı kullanılan ratlar ile yara geliştirilerek Nondiyabetik durumda izlenen ve herhangi bir yara bakımı yapılmayan ratların yara iyileşme hızında fark olduğu ancak bu farkın tüm alanlarda istatistiksel anlamlılık göstermediği saptanarak H5 hipotezi doğrulanmıştır.

Diyabetik ve Nondiyabetik ratlarda pansuman yapılmadan izlem yapılan kontrol gruplarının, yaralarının iyileşme hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunarak H6 hipotezi doğrulanmıştır.

Modellememiz, diyabetin yara iyileşmesini bozan etkilerinin olduğunu göstererek yara bakımının diyabetik gruplarda daha önemli olduğuna dikkat çekmektedir. Yara izlemlerinden elde ettiğimiz verilere göre; diyabetik ratlarda oluşturulan yara modelinde geraniol pansuman grubu, diyabetin bütün olumsuz etkilerine rağmen, nondiyabetik ratlarda oluşturulan yaralara benzer bir yara iyileşmesi sağlamıştır. Bunun yanı sıra diğer deney grupları ile kıyaslandığında halen yara bakımında standart olarak kullanılan ürünlere üstünlük sağlamıştır. Bu verilere dayanarak çalışmamızda, diyabetik ayak pansumanları yapılırken her zaman daha pahalı pansuman ürünlerinin kullanılmasının, daha iyi sonuçlar doğurmayacağı gösterilmiştir.

Yapılan biyokimyasal analizlerde ölçülen TAS/ TOS değerleri incelendiğinde serbest radikal artışının OSI'yi arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır; buna dayanarak hiperglisemide oksidan/antioksidan dengesinin oksidanlar lehine olduğu; ancak açık

yaraya yapılan Geraniol pansumanının topikal uygulama olmasına rağmen kullanım yolu/doz bağımsız bir şekilde antioksidan özellik göstererek OSI'yi olumlu değiştirdiği ve ayrıca antihiperglisemik özellikte gösterdiği için diyabetik yara bakımında ve diyabet tedavisinde alternatif tedavi yöntemi olarak denenebileceği ve bu çalışmanın diyabetik ayak veya diyabetik tedaviler ile ilgili yapılacak çalışmalara kaynak olabileceği düşünülmektedir.

Bu nedenle öncelikle diyabetik yara bakımında Geraniol pansuman materyalinin klinik faz çalışmalarının yapılması ve sonuçlarıyla klinik kullanıma sunulması önerilmektedir.



BÖLÜM YEDİ

KAYNAKLAR

1. Lambert M. ADA releases revisions to recommendations for standards of medical care in diabetes. *Am Fam Physician* 2012;85(5):514-5.
2. Introduction: The American Diabetes Association's (ADA) evidence-based practice guidelines, standards, and related recommendations and documents for diabetes care. *Diabetes Care* 2012;35 Suppl 1:S1-2.
3. Sobel BE. Optimizing cardiovascular outcomes in diabetes mellitus. *Am J Med* 2007;120(9 Suppl 2):S3-11.
4. Maschak-Carey BJ. Assessment and management of patients of diabetes mellitus In: Smeltzer SC, Bare BG, editor. *Textbook of Medical Surgical Nursing*. 10th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. p. 1149-203.
5. Kapucu R. Diyabetik ayakta tanı ve tedavi yaklaşımları. İçinde : Erdoğan B, editör. *Diyabet ve Yara İyileşmesi*. Ankara: DTP Basımevi; 2000. s. 29-32.
6. Açar KG. Diyabetik ayakta tedavi yaklaşımları ve Wagner sınıflamasının tedaviyi yönlendirmedeki rolü. T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, 2. Cerrahi Kliniği. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2006.
7. Khanolkar MP, Bain SC, Stephens JW. The diabetic foot. *QJM* 2008;101(9):685-95.
8. Shaw TJ, Martin P. Wound repair at a glance. *J Cell Sci.* 2009;122(Pt 18):3209-13.
9. Fındıkçıoğlu K DY, Kandal S, Ayhan S, Latifoğlu O, Çelebi C. Diyabetik ayak yaralarında multidisipliner yaklaşım; diyabetik ayak konseyi. *Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi* 2005;13(2):119-22.
10. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008;31(5):899-904.
11. Pickwell K, Siersma V, Kars M, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, et al. Predictors of lower-extremity amputation in patients with an infected diabetic foot ulcer. *Diabetes Care* 2015;38(5):852-7.

12. Peters EJ, Lipsky BA. Diagnosis and management of infection in the diabetic foot. *Med Clin North Am* 2013;97(5):911-46.
13. Boulton AJ. Pressure and the diabetic foot: clinical science and offloading techniques. *Am J Surg* 2004;187(5A):17S-24S.
14. Samancıoğlu S. Diyabetik ayak bakımı için preklinik çalışma: deneysel diyabet modeli geliştirilmiş sıçanlarda oluşturulmuş iskemik yara bakımında klasik yara pansuman materyali ile zeytin yaprağı ekstresinin karşılaştırılması. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İzmir, 2013.
15. Skórkowska-Telichowska K, Czemplik M, Kulma A, Szopa J. The local treatment and available dressings designed for chronic wounds. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(4):e117-26.
16. Skórkowska-Telichowska K, Kulma A, Szopa J. The response of diabetic foot to a new type of dressing. *Int Arch Med* 2012;5(1):33.
17. Sümbüloğlu V SK. Sağlık bilimlerinde araştırma yöntemleri. Ankara: Hatiboğlu Yayınları; 2004.
18. İlkova H. Diabetes Mellitus Tanı, Epidemiyoloji ve Sınıflama. İçinde: Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A, editor. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. İstanbul: Medikal Yayıncılık; 2007. p. 1086.
19. TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Türkiye diyabet önleme ve kontrol programı eylem planı (2011-2014) 2011.
20. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu. Diyabetin tarihçesi. Erişim Tarihi;27.12.2015. Available from: <http://diyabetgovtr/index.php?lang=tr&page=32>.
21. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes epidemiology: Collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe. Lancet* 1999;354(9179):617-21.
22. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2 Geneva1999. Erişim Tarihi; 07.01.2016. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66040/1/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf.
23. Şiilan KAL, Gürel MS, Kiremitçi Ü, Erdemir A. Diyabetes mellitusta görülen deri bulguları. *İstanbul Tıp Dergisi* 2008;1:77-81.

24. WHO. The top ten causes of death 2014. Erişim tarihi 11.01.2016. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/#>
25. TC. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Diyabet Programı 2015-20. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2014.
26. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 2013;6th Edition. Erişim Tarihi;13.01.2016 Available from: https://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf
27. Çolpan G. Tip 1 ve Tip 2 diyabetik hastaların, diyabet hakkındaki genel bilgilerinin, tedavi ve komplikasyon hakkındaki bilgilerinin ve hastalığın sosyal yönünün değerlendirilmesi ve karşılaştırılması. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Bursa, 2010.
28. Gökçe S. Diyabetik ayak için deneysel bir çalışma: diyabetik sıçanlarda hypericum perforatum- klinoptilolit- hidrokolloid örtünün yara iyileşmesine etkisi. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İzmir, 2015.
29. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N. 'TEMED Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu'. TEMED diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2015. Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği. Ankara. Pelin Ofset Matbaacılık Ltd. Şti.; 2015.
30. Altındaş M. Diyabetik yara. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Cilt Hastalıkları ve Yara Bakımı Sempozyumu. İstanbul: İ.Ü. CTF Yayınları; 2001. s. 121-6.
31. Erbaş T, Dağdelen S. Diyabet ve sinir sistemi. İçinde: İmamoğlu Ş, editor. Diabetes Mellitus 3. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009. s. 361-94.
32. Katoulis EC, Boulton AJ, Raptis SA. The role of diabetic neuropathy and high plantar pressures in the pathogenesis of foot ulceration. Horm Metab Res 1996;28(4):159-64.
33. Ribu L, Birkeland K, Hanestad BR, Moum T, Rustoen T. A longitudinal study of patients with diabetes and foot ulcers and their health-related quality of life: wound healing and quality-of-life changes. J Diabetes Complications 2008;22(6):400-7.
34. Lipsky BA, Weigelt JA, Sun X, Johannes RS, Derby KG, Tabak YP. Developing and validating a risk score for lower-extremity amputation in patients hospitalized for a diabetic foot infection. Diabetes Care 2011;34(8):1695-700.

35. Armstrong DG, Lavery LA, Harkless LB. Validation of a diabetic wound classification system. The contribution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care* 1998;21(5):855-9.
36. Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, Edmonds M, Jude E, Mauricio D, et. al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study. *Diabetologia* 2008;51(5):747-55.
37. Altindas M, Kilic A, Cinar C, Bingol UA, Ozturk G. The epidemiology of foot wounds in patients with diabetes: a description of 600 consecutive patients in Turkey. *J Foot Ankle Surg* 2011;50(2):146-52.
38. Karaca A. Tip 2 diabetes mellituslu hastaların ayak komplikasyonlarının belirlenmesinde hemşirenin rolü. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi. İstanbul, 2002.
39. Richmond NA, Maderal AD, Vivas AC. Evidence-based management of common chronic lower extremity ulcers. *Dermatol Ther* 2013;26(3):187-96.
40. Richmond NA, Vivas AC, Kirsner RS. Topical and biologic therapies for diabetic foot ulcers. *Med Clin North Am* 2013;97(5):883-98.
41. Dwivedi G DS. Sushruta – the Clinician – Teacher par Excellence. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2007;49:243-4.
42. Carnesecchi S, Bras-Gonçalves R, Bradaia A, Zeisel M, Gossé F, Poupon MF, et. al. Geraniol, a component of plant essential oils, modulates DNA synthesis and potentiates 5-fluorouracil efficacy on human colon tumor xenografts. *Cancer Lett* 2004;215(1):53-9.
43. Balkan F. Diyabetin Tarihçesi. Erişim Tarihi; 07.09.2016. Available from: <http://www.drendokrin.org/2012/08/diyabetin-tarihcesi.html>. 2012.
44. Ahmed AM. History of diabetes mellitus. *Saudi Med J* 2002;23(4):373-8.
45. American Diabetes Association ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl 1:S5-S10.
46. American Diabetes Association ADA. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015;38 Suppl:S8-S16.
47. Shaw JE SR, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:4-14.

48. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet, 2011. CDC, 2011. Erişim tarihi;12.01.2016 Available from: <http://apps.nccd.cdc.gov/ddtstrs/factsheet.aspx>
49. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94(3):311-21.
50. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et. al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2197-223.
51. Ökmen E. İlaç salınımlı stentler diyabetik hastalarda koroner arter hastalığının tedavisini değiştirdi mi? *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2008;16(3):198-204.
52. Hu FB. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care* 2011;34(6):1249-57.
53. Dunning T. The complex and constantly evolving role of diabetes educators. *Diabetes Voice (IDF)* 2007;52:9-11.
54. International Diabetes Federation (IDF) IDF. Position Statement: Self-Management Education, Diabetes Self-Management Education: A Right for All.2011. Erişim Tarihi; 07.01.2016 Available from: <http://www.idf.org/education/selfmanagement-education>.
55. Unwin N, Gan D, Whiting D. The IDF Diabetes Atlas: providing evidence, raising awareness and promoting action. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87(1):2-3.
56. Ergor G, Soysal A, Sozmen K, Unal B, Ucku R, Kilic B et. al. Balcova heart study: rationale and methodology of the Turkish cohort. *Int J Public Health* 2012;57:535–42.
57. Unal B, Sözmen K, Ucku R, Ergor G, Soysal A, Baydur H et. al. High prevalence of cardiovascular risk factors in a Western urban Turkish population: a community-based study. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013;13:9-17.
58. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altiparmak MR et. al. A population-based survey of chronic renal disease in Turkey—the CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1862–71.
59. Satman İ. TURDEP-II Çalışma Grubu.Türkiye diyabet pevelans çalışmaları TURDEP-I ve TURDEP-II 11-15 Mayıs 2011.

60. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et. al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25(9):1551-6.
61. American Diabetes Association ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;28 Suppl 1:S37-42.
62. Ulusal Diyabet Kongresi Konsensus Grubu. Diyabet tanı ve tedavi rehberi. İstanbul: Türkiye Diyabet Vakfı Yayınları, Armoni Nüans Baskı Sanatları; 2013.
63. Lian J, Liang Y. Diabetes management in the real world and the impact of adherence to guideline recommendations. *Curr Med Res Opin* 2014;30(11):2233-40.
64. American Diabetes Association ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 1:S62-9.
65. American Diabetes Association ADA. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* 2012;35 Suppl 1:S11-63.
66. Bundak R. Ergenlik çağında diyabet yönetimi. *Türk Pediatri Arşivi* 2011;46:79-81.
67. Mimbacas A, Javiel G. Diabetes type 1 and 2: What is behind a classification?. In; Chih-Pin Liu, editor. *Type 1 Diabetes - complications, pathogenesis, and alternative treatments*. section; 14 Page;287-304. InTech; 2011.
68. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 11 ed. New Delhi: Elsevier; 2006.
69. Aktunç E, Ünalacak M, Demircan N. Tip II diyabet'te patofizyoloji ve akılcı tedavi yaklaşımı. *Sted* 2002;11(9):334-6.
70. Eberhart MS, Ogden C, Engelgau M, Cadwell B, Hedley AA, Saydah SH. Prevalence of overweight and obesity among adults with diagnosed diabetes United States. 1988-1994 and 1999-2002. 2004. Erişim Tarihi;16.11.2016 Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5345a2.htm>
71. Rosenbloom AL. Obesity, insulin resistance, beta-cell autoimmunity, and the changing clinical epidemiology of childhood diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(10):2954-6.
72. Rosenbloom AL. Distinguishing type 1 and type 2 diabetes at diagnosis. What is the problem? *Pediatr Diabetes* 2007;8(2):51-2.
73. Sezgin H. Tip 2 diyabetli hastalara verilen diyabet eğitiminin ve telefon iletişimi ile takibinin metabolik değişkenlere etkisinin değerlendirilmesi. *Marmara*

Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı.
Doktora Tezi, İstanbul, 2013.

74. Ersoy CÖ. Tip 2 diabetes mellitusta oral antidiyabetik tedavi yaklaşımları. Turk Aile Hek Derg 2010;14(1):1-7.

75. Karakurt F, Çarlıoğlu A, Kasapoğlu B, Gümüş İ. Gestasyonel diyabetes mellitus tanı ve tedavisi. Yeni Tıp Dergisi 2009;26:134-8.

76. Uludağ S. Gebelikte diyabet tanı ve yönetim. 49. Diyabet Kongresi. 2013.

77. Powers AC . Diabetes Mellitus. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL., editor: Harrison's Principles of Internal Medicine. Mc Graw Hill Company; 2013.

78. Biberoğlu Ş, Süleyman Ü. Diyabetin komplikasyonları In: İliçin Ş, editor. Temel İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003. p. 231-2.

79. Özşenel EB, Gürler M, Karatemiz G, Sünbül M, Çiloğlu M, Sakçı E, Hacıoğlu B et.al.. Diyabetik mikrovasküler Komplikasyonu olan ve olmayan hastaların MPV ve Sensitif CRP düzeylerinin karşılaştırılması. Haseki Tıp Bülteni 2014.

80. Al-Salman RA, Al-Basri HA, Al-Sayyad AS, Hearnshaw HM. Prevalence and risk factors of albuminuria in Type 2 diabetes in Bahrain. J Endocrinol Invest 2009;32(9):746-51.

81. Zhang HX, Jia LL, Hou XH, Lu JX, Lu HJ, Du J, et. al. Prevalence of and risk factors associated with diabetic retinopathy in pre-diabetic and diabetic population in Shanghai community. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2009;89(25):1749-52.

82. Avcı E, Çakır E. Diyabetes mellitusun mikrovasküler komplikasyonu: diyabetik nefropati. Selçuk Tıp Dergisi 2014;30(1):15-8.

83. Zhuo X, Zhang P, Hoerger TJ. Lifetime direct medical costs of treating type 2 diabetes and diabetic complications. Am J Prev Med 2013;45(3):253-61.

84. Olgun N, Eti Aslan F, Coşansu G, Çelik S. Diyabetes mellitus.İçinde: Karadakovan A ve Eti Aslan F, editorler. Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. Adana: Nobel Tıp Kitabevi; 2010. s. 829-64.

85. Yumuk V. Diyabetin akut komplikasyonları. İçinde: Yazıcı H, Hamuryudan V, Sonsuz A., editor.Cerrahpaşa İç Hastalıkları. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2007.

86. Kaya A, Atmaca H. Diyabetik aciller. İçinde: İmamoğlu Ş, editor. Diabetes Mellitus. 3. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009. s:451-89

87. Karaçorlu M. Diyabetik retinopati. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Diabetes Mellitus Sempozyumu. İstanbul: İ.Ü. CTF Yayınları; 1997. s. 61-7.
88. İnan S. Diyabetik retinopati ve etyopatogenezi. Kocatepe Medical Journal 2014;15(2):207-17.
89. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et. al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321(7258):405-12.
90. Özcan Ş. Kronik Komplikasyonlar. İçinde: Erdoğan S, editor. Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler. İstanbul: Tavaslı Matbaacılık; 2002. s. 141-57.
91. Parving HH. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. Kidney Int 2001;60(5):2041-55.
92. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Clinical practice. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2002;346(15):1145-51.
93. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. Pharmacol Ther 2008;120(1):1-34.
94. Börü UT, Alp R, Sargin H, Koçer A, Sargin M, Lüleci A, et. al. Prevalence of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetes center in Turkey. Endocr J 2004;51(6):563-7.
95. Siemionow M, Demir Y. Diabetic neuropathy: pathogenesis and treatment. J Reconstr Microsurg 2004;20(3):241-52.
96. Bril V, England JD, Franklin GM, Backonja M, Cohen JA, Del Toro DR, et. al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy--report of the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, the American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine & Rehabilitation. Muscle Nerve 2011;43(6):910-7.
97. Feldman EL. Diabetic neuropathy. Curr Drug Targets 2008;9(1):1-2.
98. Duckworth W, Abaira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et. al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360(2):129-39.
99. Li J, Zhang H, Xie M, Yan L, Chen J, Wang H. NSE, a potential biomarker, is closely connected to diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Care 2013;36(11):3405-10.

100. Tesfaye S. Advances in the management of diabetic peripheral neuropathy. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009;3(2):136-43.
101. Temple ME, Nahata MC. Pharmacotherapy of lower limb diabetic ulcers. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(7):822-8.
102. Demir Y, Demir S, Gökçe Ç. Diabetik ayak: fizyopatolojisi, tanısı ve rekonstrüksiyon öncesi tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Tıp Dergisi The Medical Journal of Kocatepe* 2004;5: 1–12.
103. Feldman EL. Epidemiology and classification of diabetic neuropathy. [Internet]. Erişim Tarihi:10.03.2016. Wolters Kluwer. 2015. Available from: http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-classification-of-diabetic-neuropathy?source=search_result&search=diabetic+neuropathy&selectedTitle=3~119.
104. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36(2):150-4.
105. Boulton AJ, Hardisty CA, Betts RP, Franks CI, Worth RC, Ward JD, et. al. Dynamic foot pressure and other studies as diagnostic and management aids in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1983;6(1):26-33.
106. Birke JA, Patout CA, Foto JG. Factors associated with ulceration and amputation in the neuropathic foot. *J Orthop Sports Phys Ther* 2000;30(2):91-7.
107. Ellenberg M. Diabetic neuropathy. *Compr Ther* 1982;8(1):21-31.
108. Reiber GE, Lipsky BA, Gibbons GW. The burden of diabetic foot ulcers. *Am J Surg* 1998;176(2A Suppl):5S-10S.
109. Laing P. The development and complications of diabetic foot ulcers. *Am J Surg* 1998;176(2A Suppl):11S-9S.
110. Ertuğrul MB . Diyabetik ayak enfeksiyonları Türkiye Klinikleri Genel Cerrahi Özel 2010;3(1): 46-56.
111. Mutsaers SE, Bishop JE, McGrouther G, Laurent GJ. Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 1997;29(1):5-17.
112. Theoret CL. The pathophysiology of wound repair. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2005;21(1):1-13.
113. Armstron DG, Mery AJ. Wound healing and risk factors for non-healing [Internet]. <http://www.uptodate.com/contents/wound-healing-and-risk-factors-for-non-healing>. Wolters Kluwer. Erişim:15.02.2016.

114. Leibovich SJ, Ross R. The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum .Am J Pathol. 1975 Jan;78(1):71-100
115. Mor-Vaknin N, Punturieri A, Sitwala K, Markovitz DM. Vimentin is secreted by activated macrophages. Nat Cell Biol. 2003 Jan;5(1):59-63.
116. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. Front Biosci. 2004 Jan 1;9:283-9. Review.
117. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. Surg Clin North Am 1997;77(3):509-28.
118. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. Am J Surg 1993;165(6):728-37.
119. Lipscomb GH, Ling FG. Wound Healing, Suture Material, and Surgical Instrumentation. In: Rock JA, Jones HA, editor. TeLinde's Operative Gynecology. 9th edition. NewYork 2003. p. 233.
120. Çevikel MH, ÖzgünH, Bolu Ş. Yara iyileşmesi. İçinde: Gülay H, editor. Temel ve Sistemik Cerrahi. 1. İzmir: Güven Kitabevi; 2005. s. 227-38.
121. Altındaş M. Yara - açık yara İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Cilt Hastalıkları ve Yara Bakımı Sempozyumu. İstanbul: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 2001 s. 81-8.
122. Odland G, Ross R. Human wound repair. I. Epidermal regeneration. J Cell Biol 1968;39(1):135-51.
123. Darby IA, Hewitson TD. Fibroblast differentiation in wound healing and fibrosis. Int Rev Cytol 2007;257:143-79.
124. Engin A. Yara iyileşmesi. Genel Cerrahi Tanı ve Tedavi İlkeleri. 1.ed. Ankara: Atlas Yayıncılık; 2000. s. 132.
125. Haukipuro K. Synthesis of collagen types I and III in re-incised wounds in humans. Br J Surg 1991;78(6):708-12.
126. Dodson MK, Magann EF, Meeks GR. A randomized comparison of secondary closure and secondary intention in patients with superficial wound dehiscence. Obstet Gynecol 1992;80(3 Pt 1):321-4.
127. Walters MD, Dombroski RA, Davidson SA, Mandel PC, Gibbs RS. Reclosure of disrupted abdominal incisions. Obstet Gynecol 1990;76(4):597-602.
128. Brem H, Tomic-Canic M. Cellular and molecular basis of wound healing in diabetes. J Clin Invest 2007;117(5):1219-22.

129. Mills JL, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et. al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg* 2014;59(1):220-34.e1-2.
130. Fore J. A review of skin and the effects of aging on skin structure and function. *Ostomy Wound Manage* 2006;52(9):24-35; quiz 6-7.
131. Reddy M. Skin and wound care: important considerations in the older adult. *Adv Skin Wound Care* 2008;21(9):424-36; quiz 37-8.
132. Heinen MM, van Achterberg T, op Reimer WS, van de Kerkhof PC, de Laat E. Venous leg ulcer patients: a review of the literature on lifestyle and pain-related interventions. *J Clin Nurs* 2004;13(3):355-66.
133. Wilkinson EA. Oral zinc for arterial and venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD001273.
134. Freedman G, Cean C, Duron V, Tarnovskaya A, Brem H. Pathogenesis and treatment of pain in patients with chronic wounds. *Surg Technol Int* 2003;11:168-79.
135. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, et. al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012;54(12):e132-73.
136. Blakytyn R, Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabet Med* 2006;23(6):594-608.
137. Rasik AM, Shukla A. Antioxidant status in delayed healing type of wounds. *Int J Exp Pathol* 2000;81(4):257-63.
138. Hunt JV, Dean RT, Wolff SP. Hydroxyl radical production and autooxidative glycosylation. Glucose autooxidation as the cause of protein damage in the experimental glycation model of diabetes mellitus and ageing. *Biochem J* 1988;256(1):205-12.
139. Levin ME. The Diabetic Foot. In: Bardin CW, editor. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. 6 edition. St Louis: Mosby; 1997. p. 486-90.
140. Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 1994;331(13):854-60.

141. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report 2014. 2015. Erişim tarihi; 10.02.2017. Available from: <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/statsreport14/national-diabetes-report-web.pdf>
142. Stevens MJ, Goss DE, Foster AV, Pitei D, Edmonds ME, Watkins PJ. Abnormal digital pressure measurements in diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabet Med* 1993;10(10):909-15.
143. Pinzur MS, Kernan-Schroeder D, Emanuele NV, Emanuel M. Development of a nurse-provided health system strategy for diabetic foot care. *Foot Ankle Int.* 2001 Sep;22(9):744-6.
144. Wagner FW Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle.* 1981 Sep;2(2):64-122.
145. Schaper NC. Diabetic foot ulcer classification system for research purposes: a progress report on criteria for including patients in research studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004 May-Jun;20 Suppl 1:S90-5. Review.
146. Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds. *J Foot Ankle Surg.* 1996 Nov-Dec;35(6):528-31.
147. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, LeFrock JL, Lew DP, Mader JT, Norden C, Tan JS; Infectious Diseases Society of America.. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis.* 2004 Oct 1;39(7):885-910.
148. Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin LL, Butler EL. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg.* 1986 Sep;204(3):322-30.
149. Treece KA, Macfarlane RM, Pound N, Game FL, Jeffcoate WJ. Validation of a system of foot ulcer classification in diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2004 Sep;21(9):987-91.
150. Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, Basit A, Ali SM, Chohan F, Morbach S, Möllenberg J, Game FL, Jeffcoate WJ. Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents. *Diabetes Care.* 2008 May;31(5):964-7.
151. Oyibo SO, Jude EB, Tarawneh I, Nguyen HC, Harkless LB, Boulton AJ. A comparison of two diabetic foot ulcer classification systems: the Wagner and the

University of Texas wound classification systems. *Diabetes Care*. 2001 Jan;24(1):84-8.

152. Deveci M . Diyabetik ayak sendromu: Tanım, sınıflama, epidemiyoloji, risk faktörleri, maliyet. *Türkiye Klinikleri Genel Cerrahi Özel*. 2010 ;3(1):6-11

153. Bozkurt TR, Çelen MK, Ayaz C. Diyabetik ayak enfeksiyonlu hastalarda wagner sınıflaması ve kültür sonuçlarının değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2011;38 (1):31-34

154. Andros G. Diagnostic and therapeutic arterial interventions in the ulcerated diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004 May-Jun;20 Suppl 1:S29-33. Review.

155. Demir AB, Yeşil S. Diyabetik ayak ülserlerinin tanı ve tedavisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2007;21(1)63-70

156. Crane M, Werber B. Critical pathway approach to diabetic pedal infections in a multidisciplinary setting. *J Foot Ankle Surg*. 1999 Jan-Feb;38(1):30-3; discussion 82-3.

157. Faries PL, Teodorescu VJ, Morrissey NJ, Hollier LH, Marin ML. The role of surgical revascularization in the management of diabetic foot wounds. *Am J Surg*. 2004 May;187(5A):34S-37S. Review.

158. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet*. 2005 Nov 12;366(9498):1725-35. Review.

159. Snyder RJ, Kirsner RS, Warriner RA 3rd, Lavery LA, Hanft JR, Sheehan P. Consensus recommendations on advancing the standard of care for treating neuropathic foot ulcers in patients with diabetes. *Ostomy Wound Manage*. 2010 Apr;56(4 Suppl):S1-24.

160. Steed DL. Foundations of good ulcer care. *Am J Surg*. 1998 Aug;176(2A Suppl):20S-25S. Review.

161. Lipsky BA. Evidence-based antibiotic therapy of diabetic foot infections. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999 Dec;26(3-4):267-76.

162. Murray HJ, Young MJ, Hollis S, Boulton AJ. The association between callus formation, high pressures and neuropathy in diabetic foot ulceration. *Diabet Med*. 1996 Nov;13(11):979-82.

163. Armstrong DG, Lavery LA, Wu S, Boulton AJ. Evaluation of removable and irremovable cast walkers in the healing of diabetic foot wounds: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2005 Mar;28(3):551-4.

164. Burns P, Gough S, Bradbury AW. Management of peripheral arterial disease in primary care. *BMJ*. 2003 Mar 15;326(7389):584-8. Review.
165. Hobbs SD, Jones A, Wilmink AB, Bradbury AW. Near patient cholesterol testing in patients with peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003 Sep;26(3):267-71.
166. Hobbs SD, Wilmink AB, Adam DJ, Bradbury AW. Assessment of smoking status in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2005 Mar;41(3):451-6.
167. Jeffcoate WJ, Price P, Harding KG; International Working Group on Wound Healing and Treatments for People with Diabetic Foot Ulcers. Wound healing and treatments for people with diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004 May-Jun;20 Suppl 1:S78-89. Review.
168. Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW, et al; Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Jun;117(7 Suppl):212S-238S.
169. Rayman G, Rayman A, Baker NR, Jurgevicene N, Dargis V, Sulcaite R, Pantelejeva O, Harding KG, Price P, Lohmann M, Thomsen JK, Gad P, Gottrup F. Sustained silver-releasing dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. *Br J Nurs*. 2005 Jan 27-Feb 9;14(2):109-14.
170. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE, Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 24;(6):CD004123. doi: 10.1002/14651858.CD004123.pub4. Review
171. Li SF, Zhao JY, Liu JP. Effect of tangzu yuyang ointment on the outcome event of patients with chronic diabetic foot ulcers. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2011 Jun;31(6):775-9.
172. Siersma V, Thorsen H, Holstein PE, Kars M, Apelqvist J, Jude EB, et. al. Health-related quality of life predicts major amputation and death, but not healing, in people with diabetes presenting with foot ulcers: the Eurodiale study. *Diabetes Care* 2014;37(3):694-700.
173. Siersma V, Thorsen H, Holstein PE, Kars M, Apelqvist J, Jude EB, et. al. Importance of factors determining the low health-related quality of life in people presenting with a diabetic foot ulcer: the Eurodiale study. *Diabet Med* 2013;30(11):1382-7.
174. Gershater MA, Löndahl M, Nyberg P, Larsson J, Thörne J, Eneroth M, et. al. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and

neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study. *Diabetologia* 2009;52(3):398-407.

175. Akinci B, Yesil S, Bayraktar F, Kucukyavas Y, Yener S, Comlekci A, et. al. The effect of creatinine clearance on the short-term outcome of neuropathic diabetic foot ulcers. *Prim Care Diabetes* 2010;4(3):181-5.

176. Labovitz JM, Shofler DW, Ragothaman KK. The impact of comorbidities on inpatient Charcot neuroarthropathy cost and utilization. *J Diabetes Complications* 2016.

177. Harrington C, Zagari MJ, Corea J, Klitenic J. A cost analysis of diabetic lower-extremity ulcers. *Diabetes Care* 2000;23(9):1333-8.

178. Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu N, Reiber GE, et. al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(3):382-7.

179. Tennvall GR, Apelqvist J, Eneroth M. Costs of deep foot infections in patients with diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* 2000;18(3):225-38.

180. Habib SH, Biswas KB, Akter S, Saha S, Ali L. Cost-effectiveness analysis of medical intervention in patients with early detection of diabetic foot in a tertiary care hospital in Bangladesh. *J Diabetes Complications* 2010;24(4):259-64.

181. Gönen MS, Çakır M, Gönülalan G, Öztürk M, İpekçi SH, Köşker A, Karalezli MN et. al.. Diyabetik ayak enfeksiyonlarındaki problemler ve maliyet analizi. *Türk J Endocrinol Metab* 2012;16:10-3.

182. Erkan C. Diyabetik ayak yarasında hemşirelik bakımı. İçinde: Erdost ŞK, Çetinkale O, editörler. Yara Bakımı Ve Tedavisi. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Yara Bakımı Ve Tedavisi Sempozyum Dizisi No:67. İstanbul: Hünkar Ofset; 2008. s. 95-100.

183. Apelqvist J, Larsson J. What is the most effective way to reduce incidence of amputation in the diabetic foot? *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16 Suppl 1:S75-83.

184. Langer A, Rogowski W. Systematic review of economic evaluations of human cell-derived wound care products for the treatment of venous leg and diabetic foot ulcers. *BMC Health Serv Res* 2009;9:115.

185. Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, Speak K. Hydrocolloid dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD009099.

186. Vaseenon T, Thitiboonsuwan S, Cheewawattanachai C, Pimchoo P, Phanphaisarn A. Off-loading total contact cast in combination with hydrogel and

foam dressing for management of diabetic plantar ulcer of the foot. J Med Assoc Thai 2014;97(12):1319-24.

187. Morimoto N, Kakudo N, Matsui M, Ogura T, Hara T, Suzuki K, et. al. Exploratory clinical trial of combination wound therapy with a gelatin sheet and platelet-rich plasma in patients with chronic skin ulcers: study protocol. BMJ Open 2015;5(5):e007733.

188. Dumville JC, Soares MO, O'Meara S, Cullum N. Systematic review and mixed treatment comparison: dressings to heal diabetic foot ulcers. Diabetologia 2012;55(7):1902-10.

189. Wölfl U, Seelinger G, Schempp CM. Topical application of St. John's wort (*Hypericum perforatum*). Planta Med. 2014 Feb;80(2-3):109-20. doi: 10.1055/s-0033-1351019. Review.

190. Peşin İ. *Hypericum Perforatum* ve *Hypericum Scabrum* Bitkilerinin Yara İyileştirici ve Antiinflamatuvar Aktiviteleri Üzerine Çalışmalar. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü , Farmakognazi Anabilimdalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2007

191. Mukherjee PK, Verpoorte R, Suresh B. Evaluation of in-vivo wound healing activity of *Hypericum patulum* (Family: hypericaceae) leaf extract on different wound model in rats. J Ethnopharmacol. 2000 Jun;70(3):315-21.

192. Süntar I, Akkol EK, Keleş H, Oktem A, Başer KH, Yeşilada E. A novel wound healing ointment: a formulation of *Hypericum perforatum* oil and sage and oregano essential oils based on traditional Turkish knowledge. J Ethnopharmacol. 2011 Mar 8;134(1):89-96. doi: 10.1016/j.jep.2010.11.061.

193. Koeberle A, Rossi A, Bauer J, Dehm F, Verotta L, Northoff H, Sautebin L, Werz O. Hyperforin, an Anti-Inflammatory Constituent from St. John's Wort, Inhibits Microsomal Prostaglandin E(2) Synthase-1 and Suppresses Prostaglandin E(2) Formation in vivo. Front Pharmacol. 2011 Feb 18;2:7. doi: 10.3389/fphar.2011.00007.

194. Russo E, Scicchitano F, Whalley BJ, Mazzitello C, Ciriaco M, Esposito S, Patanè M, Upton R, Pugliese M, Chimirri S, Mammi M, Palleria C, De Sarro G. *Hypericum perforatum*: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug-drug interactions. Phytother Res. 2014 May;28(5):643-55. doi: 10.1002/ptr.5050. Review.

195. Final report on the safety assessment of *Hypericum perforatum* extract and *Hypericum perforatum* oil. Int J Toxicol. 2001;20 Suppl 2:31-9. Review.
196. Dila Ç. *Hypericum Perforatum* Bitkisinde Edilen Kantaron Yağının Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Deneyisel Olarak İncelenmesi. Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilimdalı, Sivas, 2015
197. Sinan D. Streptozotosin ile Diyabet Yapılmış Sıçanların Deri Yaraları Üzerine *Hypericum Perforatum* Merheminin Etkilerinin İncelenmesi. Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilimdalı, Kütahya, 2013.
198. Betül A-BF. Rat İskemik Yara Modelinde Topikal Clinoptilolite Zeolit Kullanımının Yara İyileşmesi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilimdalı, Ankara, 2012.
199. Pavelić K, Hadzija M, Bedrica L, Pavelić J, Dikić I, Katić M, Kralj M, Bosnar MH, Kapitanović S, Poljak-Blazi M, Krizanac S, Stojković R, Jurin M, Subotić B, Colić M. Natural zeolite clinoptilolite: new adjuvant in anticancer therapy. J Mol Med (Berl). 2001;78(12):708-20.
200. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. World Health Organ Tech Rep Ser 1980;646:1-80.
201. Miliauskasa G VP, Van Beek TA. Screening of radical scavenging activity of some medicinal and aromatic plant extracts. Food Chem 2004;85:231-7.
202. Boukhris M, Simmonds MS, Sayadi S, Bouaziz M. Chemical composition and biological activities of polar extracts and essential oil of rose-scented geranium, *Pelargonium graveolens*. Phytother Res 2013;27(8):1206-13.
203. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. J Nat Prod 2007;70(3):461-77.
204. Ben Slima A, Ali MB, Barkallah M, Traore AI, Boudawara T, Allouche N, et al. Antioxidant properties of *Pelargonium graveolens* L'Her essential oil on the reproductive damage induced by deltamethrin in mice as compared to alpha-tocopherol. Lipids Health Dis 2013;12:30.
205. Altıntaş A. Gül, Gülsuyu; Tarihte, Tedavide ve Gelenekteki Yeri. İstanbul: Tempo Matbaacılık; 2007.
206. Mahboubi M. *Rosa damascena* as holy ancient herb with novel applications. J Tradit Complement Med 2016;6(1):10-6.

207. Köse E, Sarsılmaz M, Taş U, Kavaklı A, Türk G, Dabak DÖ, Sapmaz H et. al. Rose oil inhalation protects against formaldehyde-induced testicular damage in rats. *Andrologia* 2012;44 (1):342-8.
208. Basim E, Basim H. Antibacterial activity of *Rosa damascena* essential oil. *Fitoterapia* 2003;74(4):394-6.
209. Boskabady MH, Kiani S, Rakhshandah H. Relaxant effects of *Rosa damascena* on guinea pig tracheal chains and its possible mechanism(s). *J Ethnopharmacol* 2006;106(3):377-82.
210. Mahmood N, Piacente S, Pizza C, Burke A, Khan AI, Hay AJ. The anti-HIV activity and mechanisms of action of pure compounds isolated from *Rosa damascena*. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;229(1):73-9.
211. Pitten FA, Kramer A, Herrmann K, Bremer J, Koch S. Formaldehyde neurotoxicity in animal experiments. *Pathol Res Pract* 2000;196(3):193-8.
212. Katsukawa M, Nakata R, Koeji S, Hori K, Takahashi S, Inue H. Citronellol and Geraniol components of rose oil, activate peroxisome proliferator-activated receptor α and γ and suppress Cyclooxygenase-2. *Expression Biosci, Biotechnol, Biochem* 2011;75(5):1010-2.
213. Deans S, Ritchie G. Antibacterial properties of plant essential oils. *Int J Food Microbiol* 1987;5:165–80.
214. Friedman M, Henika P, Mandrell R. Bactericidal activities of plant essential oils and some of their isolated constituents against *Campylobacter jejuni*, *Escherichiacoli*, *Listeria monocytogenes*, and *Salmonella enterica*. *J Food Protection* 2002;65:1545–60.
215. Umezu T. Anticonflict effects of plant-derived essential oils. *Pharmacol Biochem Behav* 1999;64:35–40.
216. Matkowski A, Patrycja T, Emilia S. Antioxidant activity of herb extracts from five medicinal plants from Lamiaceae, subfamily Lamioideae. *J Med Plant Res* 2008;11(8):321-30.
217. Latifi G, Ghannadi A, Minaian M. Anti-inflammatory effect of volatile oil and hydroalcoholic extract of *Rosa damascena* Mill. on acetic acid-induced colitis in rats. *Res Pharm Sci* 2015;10(6):514-22.
218. Swamy SR, Nandan SR, Kulkarni PG, Rao TM, Palakurthy P. Bio-friendly alternatives for Xylene - Carrot oil, Olive oil, Pine oil, Rose oil. *J Clin Diagn Res* 2015;9(11):ZC16-8.

219. Hajhashemi V, Ghannadi A, Hajiloo M. Analgesic and anti-inflammatory effects of *rosa damascena* hydroalcoholic extract and its essential oil in animal models. *Iran J Pharm Res* 2010;9(2):163-8.
220. Bayrak A, Akgül A. Volatile oil composition of Turkish Rose (*Rosa Damascena*). *J Sci Food Agric* 1994;64: 441-8.
221. Sarıbaş R, Aslancan H, Dağıstanlıoğlu C, Baydar H. Yağ gülü (*Rosa Damascena* Mill.)'nde çırpma budama yüksekliğinin gül yağı verim ve kalitesi üzerine etkileri. *SDÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2013;17(2).
222. Baydar H. Oil-Bearing rose (*Rosa damascena* Mill.) cultivation and rose oil industry in Turkey. *Euro Cosmetics* 2006;14:13-7.
223. Widrlechner MP. history and utilization of *rosa damascena*. *Economic Botany* 1981;35(1):42-58.
224. Weis EA. Essential oil crops. Centre for Agriculture and Biosciences (CAB) International, New York and United Kingdom 1997:24-50.
225. Baydar H, Erbaş S, Kineci S, Kazaz S. Yağ gülü (*Rosa damascena* Mill.) damıtma suyuna katılan tween-20'nin taze ve fermente olmuş çiçeklerin gül yağı verimi ve kalitesi üzerine etkisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi* 2007;2(1):15-20.
226. Ercişli Ş. Rose germplasm resources of Turkey. *Genetic Resources And Crop Evolution* 2005;52(*Rosa Spp*):787–95.
227. Altıntaş A. Tıbbi bitki araştırmalarında kaynak olarak eski tıp: 'kokulu gül' örneği. *Bitkilerle Tedavi Sempozyumu. Panel 3: Bitkilerle Tedavide Güncel Araştırmalar-2. Zeytinburnu. s:79. 5-6 Haziran 2010.*
228. Nikolova M, Petrova M, Zayova E, Vitkova A , Evstatieva L. Comparative study of in vitro, ex vitro and in vivo grown plants of *Arnica montana*–polyphenols and free radical scavenging activity. *Acta Bot Croat* 2013;72(1):13–22.
229. Soejima H, Zhao W, Mukai T. Epigenetic silencing of the MGMT gene in cancer. *Biochem Cell Biol* 2005;83(4):429-37.
230. Köse E, Sarsılmaz M, Ögetürk M, Kuş İ, Kavaklı A, Zararsız İ. Öğrenme davranışlarında gül esans yağ aromasının rolü: deneysel bir çalışma. *Fırat Tıp Dergisi* 2007;12(3):59-162.
231. Rasch B, Büchel C, Gais S, Born J. Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science* 2007;315(5817):1426-9.

232. Mohammadpour T, Hosseini M, Naderi A, Karami R, Sadeghnia HR, Soukhtanloo M, et. al. Protection against brain tissues oxidative damage as a possible mechanism for the beneficial effects of *Rosa damascena* hydroalcoholic extract on scopolamine induced memory impairment in rats. *Nutr Neurosci* 2015;18(7):329-36.
233. Awale S, Tohda C, Tezuka Y, Miyazaki M, Kadota S. Protective effects of *rosa damascena* and its active constituent on A β (25-35)-induced neuritic atrophy. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011;2011:131042.
234. Esfandiary E, Karimipour M, Mardani M, Alaei H, Ghannadian M, Kazemi M, et. al. Novel effects of *Rosa damascena* extract on memory and neurogenesis in a rat model of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2014;92(4):517-30.
235. Jazayeri SB, Amanlou A, Ghanadian N, Pasalar P, Amanlou M. A preliminary investigation of anticholinesterase activity of some Iranian medicinal plants commonly used in traditional medicine. *Daru* 2014;22(1):17.
236. Hoseinpour H, Peel SA, Rakhshandeh H, Forouzanfar A, Taheri M, Rajabi O, et. al. Evaluation of *Rosa damascena* mouthwash in the treatment of recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Quintessence Int* 2011;42(6):483-91.
237. Baytop T. Osmanlı imparatorluğu döneminde Anadolu'da yağ gülü yetiştirilmesi ve gül yağı. *Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Bülteni*. 1990; 4:8-10.
238. Biswas NR, Gupta SK, Das GK, Kumar N, Mongre PK, Halder D, et. al. Evaluation of Ophthacare eye drops--a herbal formulation in the management of various ophthalmic disorders. *Phytother Res* 2001;15(7):618-20.
239. Mitra SK, Sundaram R, Venkataranganna MV, Gopumadhavan S, Prakash NS, Jayaram HD, et. al. Anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial activity of Ophthacare brand, an herbal eye drops. *Phytomedicine* 2000;7(2):123-7.
240. Fahimi S, Abdollahi M, Mortazavi SA, Hajimehdipoor H, Abdolghaffari AH, Rezvanfar MA. Wound healing activity of a traditionally used poly herbal product in a burn wound model in rats. *Iran Red Crescent Med J*. 2015 Sep 22;17(9):e19960. doi: 10.5812/ircmj.19960.
241. Gholamhoseinian A, Shahouzehi B, Joukar S, Iranpoor M. Effect of *Quercus infectoria* and *Rosa damascena* on lipid profile and atherosclerotic plaque formation in rabbit model of hyperlipidemia. *Pak J Biol Sci* 2012;15(1):27-33.
242. Konaté K, Yomalan K, Sytar O, Zerbo P, Brestic M, Patrick VD, et. al. Free radicals scavenging capacity, antidiabetic and antihypertensive activities of

flavonoid-rich fractions from leaves of *trichilia emetica* and *opilia amentacea* in an animal model of type 2 diabetes mellitus. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014;2014:867075.

243. Moeina M, Karami F, Tavallali H, Ghasemi Y. Composition of the essential oil of *rosa damascena* mill. from South of Iran. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences* Winter 2010;6(1):59-62.

244. Sadraei H, Asghari G, Emami S. Inhibitory effect of *Rosa damascena* Mill flower essential oil, geraniol and citronellol on rat ileum contraction. *Res Pharm Sci* 2013;8(1):17-23.

245. Baydar H, Kazaz S, Erbaş S. Yağ gülü (*Rosa Damascena* Mill.)'nde morfojenetik, ontogenetik ve diurnal varyabiliteler. *Süleyman Demirel Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi* 2013;8(1):1-11.

246. Kerr J. The use of essential oils in healing wounds. *International Journal of Aromaterapy* 2002;12(4):202-6.

247. Boukhatem MN, Kameli A, Ferhat MA, Saidi F, Mekarnia M. Rose geranium essential oil as a source of new and safe anti-inflammatory drugs. *Libyan J Med* 2013;8:22520.

248. Boukhatem MN, Ferhat MA, Kameli A, Saidi F, Kebir HT. Lemon grass (*Cymbopogon citratus*) essential oil as a potent anti-inflammatory and antifungal drugs. *Libyan J Med* 2014;9:25431.

249. Dub AM, Dugani AM. Antithrombotic effect of repeated doses of the ethanolic extract of local olive (*Olea europaea* L.) leaves in rabbits. *Libyan J Med* 2013;8:20947.

250. Taher YA. Antinociceptive activity of *Mentha piperita* leaf aqueous extract in mice. *Libyan J Med* 2012;7:16205.

251. Mahdi EJ. Aspirin and its related non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Libyan J Med* 2013;8:21569.

252. Schmitt S, Schaefer UF, Doeblner L, Reichling J. Cooperative interaction of monoterpenes and phenylpropanoids on the in vitro human skin permeation of complex composed essential oils. *Planta Med* 2009;75(13):1381-5.

253. Mohamed HG, Gaafar A, Soliman AS. Antimicrobial activities of essential oil of eight plant species from different families against some pathogenic microorganism. *Research Journal of Microbiology* 2016;11(1):28-34.

254. Lourens AC, Reddy D, Başer KH, Viljoen AM, Van Vuuren SF. In vitro biological activity and essential oil composition of four indigenous South African *Helichrysum* species. *J Ethnopharmacol* 2004;95(2-3):253-8.
255. Tsukahara H, Shibata R, Ohshima Y, Todoroki Y, Sato S, Ohta N, et. al. Oxidative stress and altered antioxidant defenses in children with acute exacerbation of atopic dermatitis. *Life Sci* 2003;72(22):2509-16.
256. Grange PA, Chéreau C, Raingeaud J, Nicco C, Weill B, Dupin N, et. al. Production of superoxide anions by keratinocytes initiates *P. acnes*-induced inflammation of the skin. *PLoS Pathog* 2009;5(7):e1000527.
257. de Cássia da Silveira e Sá R, Andrade LN, de Sousa DP. A review on anti-inflammatory activity of monoterpenes. *Molecules* 2013;18(1):1227-54.
258. Panel CIRE. Final report of the safety assessment of Alcohol Denat., including SD Alcohol 3-A, SD Alcohol 30, SD Alcohol 39, SD Alcohol 39-B, SD Alcohol 39-C, SD Alcohol 40, SD Alcohol 40-B, and SD Alcohol 40-C, and the denaturants, Quassin, Brucine Sulfate/Brucine, and Denatonium Benzoate. *Int J Toxicol* 2008;27 Suppl 1:1-43.
259. Maruyama N, Sekimoto Y, Ishibashi H, Inouye S, Oshima H, Yamaguchi H, et. al. Suppression of neutrophil accumulation in mice by cutaneous application of geranium essential oil. *J Inflamm (Lond)* 2005;2(1):1.
260. Maruyama N, Ishibashi H, Hu W, Morofuji S, Inouye S, Yamaguchi H, et. al. Suppression of carrageenan- and collagen II-induced inflammation in mice by geranium oil. *Mediators Inflamm* 2006;2006(3):62537.
261. Gilpin S, Hui X, Maibach H. In vitro human skin penetration of geraniol and citronellol. *Dermatitis* 2010;21(1):41-8.
262. Su YW, Chao SH, Lee MH, Ou TY, Tsai YC. Inhibitory effects of citronellol and geraniol on nitric oxide and prostaglandin E₂ production in macrophages. *Planta Med* 2010;76(15):1666-71.
263. Marcuzzi A, Crovella S, Pontillo A. Geraniol rescues inflammation in cellular and animal models of mevalonate kinase deficiency. *In Vivo* 2011;25(1):87-92.
264. Abe S, Maruyama N, Hayama K, Ishibashi H, Inoue S, Oshima H, et. al. Suppression of tumor necrosis factor- α -induced neutrophil adherence responses by essential oils. *Mediators Inflamm* 2003;12(6):323-8.

265. Carnesecchi S, Bradaia A, Fischer B, Coelho D, Schöller-Guinard M, Gosse F, et al. Perturbation by geraniol of cell membrane permeability and signal transduction pathways in human colon cancer cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303(2):711-5.
266. Ibrahim SM, El-Denshary ES, Abdallah DM. Geraniol, alone and in combination with pioglitazone, ameliorates fructose-induced metabolic syndrome in rats via the modulation of both inflammatory and oxidative stress status. *PLoS One* 2015;10(2):e0117516.
267. Prasad SN, Muralidhara. Protective effects of geraniol (a monoterpene) in a diabetic neuropathy rat model: attenuation of behavioral impairments and biochemical perturbations. *J Neurosci Res.* 2014 Sep;92(9):1205-16. doi: 10.1002/jnr.23393.
268. Ji P, Si M, Podnos Y, Imagawa DK. Monoterpene geraniol prevents acute allograft rejection. *Transplant Proc* 2002;34(5):1418-9.
269. Cronin H, Draelos ZD. Top 10 botanical ingredients in 2010 anti-aging creams. *J Cosmet Dermatol* 2010;9(3):218-25.
270. Hunt KJ, Hung SK, Ernst E. Botanical extracts as anti-aging preparations for the skin: a systematic review. *Drugs Aging* 2010;27(12):973-85.
271. Maruyama N, Takizawa T, Ishibashi H, Hisajima T, Inouye S, Yamaguchi H, et al. Protective activity of geranium oil and its component, geraniol, in combination with vaginal washing against vaginal candidiasis in mice. *Biol Pharm Bull* 2008;31(8):1501-6.
272. Jayachandran M, Chandrasekaran B, Namasivayam N. Effect of geraniol, a plant derived monoterpene on lipids and lipid metabolizing enzymes in experimental hyperlipidemic hamsters. *Mol Cell Biochem* 2015;398(1-2):39-53.
273. Thirunavukkarasu V, Anitha Nandhini AT, Anuradha CV. Effect of alpha-lipoic acid on lipid profile in rats fed a high-fructose diet. *Exp Diabetes Res* 2004;5(3):195-200.
274. Durstine JL, Haskell WL. Effects of exercise training on plasma lipids and lipoproteins. *Exerc Sport Sci Rev* 1994;22:477-521.
275. Singh BK, Tripathi M, Chaudhari BP, Pandey PK, Kakkar P. Natural terpenes prevent mitochondrial dysfunction, oxidative stress and release of apoptotic proteins during nimesulide-hepatotoxicity in rats. *PLoS One* 2012;7(4):e34200.

276. Elmazar MM, El-Abhar HS, Schaalan MF, Farag NA. Phytol/Phytanic acid and insulin resistance: potential role of phytanic acid proven by docking simulation and modulation of biochemical alterations. PLoS One 2013;8(1):e45638.
277. Vozarova B, Stefan N, Lindsay RS, Saremi A, Pratley RE, Bogardus C, et. al. High alanine aminotransferase is associated with decreased hepatic insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. Diabetes 2002;51(6):1889-95.
278. Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, Makishima M, et. al. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. Diabetes 2003;52(7):1655-63.
279. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et. al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. Nat Med 2002;8(11):1288-95.
280. El-Bassossy HM, Elberry AA, Ghareib SA. Geraniol improves the impaired vascular reactivity in diabetes and metabolic syndrome through calcium channel blocking effect. J Diabetes Complications. 2016 Aug;30(6):1008-16. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.04.006.
281. Ohkawara S, Tanaka-Kagawa T, Furukawa Y, Nishimura T, Jinno H. Activation of the human transient receptor potential vanilloid subtype 1 by essential oils. Biol Pharm Bull 2010;33(8):1434-7.
282. Erfan G. Sıçanlarda Er: Yag ile oluşturulmuş yarada bitki ekstraktlarının karışımı topikal hemostatik bir ajanın yara iyileşmesine etkisi. S.B. İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Deri Ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2009.
283. Öntürk H, Özbek H. Deneysel diyabet oluşturulması ve kan şekeri seviyesinin ölçülmesi. Genel Tıp Derg 2007;17(4):231-6.
284. Özay Y. Streptozotosin (STZ) ile diyabet yapılmış sıçanların deri yaraları üzerine equisetum arvense bitki merheminin etkilerinin incelenmesi. Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Kütahya, 2008.
285. Gökalp E. Streptozotosin diyabetik ve Benfluoreks - C vitamini tedavili sıçanların mesane dokusunda histolojik incelemeler. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Ankara, 2008.
286. Koopmans SJ, Mroz Z, Dekker R, Corbijn H, Ackermans M, Sauerwein H. Association of insulin resistance with hyperglycemia in streptozotocin-diabetic pigs:

effects of metformin at isoenergetic feeding in a type 2-like diabetic pig model. *Metabolism* 2006;55(7):960-71.

287. İrer SV, Alper G. Deneyisel diyabet modelleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2004;2(3):127-36.

288. Marles RJ, Farnsworth NR. Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine* 1995;2(2):137-89.

289. Rao BK, Kesavulu MM, Giri R, Appa Rao C. Antidiabetic and hypolipidemic effects of *Momordica cymbalaria* Hook. fruit powder in alloxan-diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 1999;67(1):103-9.

290. Kameswara Rao B, Giri R, Kesavulu MM, Apparao C. Effect of oral administration of bark extracts of *Pterocarpus santalinus* L. on blood glucose level in experimental animals. *J Ethnopharmacol* 2001;74(1):69-74.

291. Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005;22(4):359-70.

292. Kohnert KD, Axcrona UM, Hehmke B, Klötting I, Sundler F, Ahrén B. Islet neuronal abnormalities associated with impaired insulin secretion in type 2 diabetes in the Chinese hamster. *Regul Pept* 1999;82(1-3):71-9.

293. Ejrnaes M, von Herrath MG, Christen U. Cure of chronic viral infection and virus-induced type 1 diabetes by neutralizing antibodies. *Clin Dev Immunol* 2006;13(1):67-77.

294. West E, Simon OR, Morrison EY. Streptozotocin alters pancreatic beta-cell responsiveness to glucose within six hours of injection into rats. *West Indian Med J* 1996;45(2):60-2.

295. Dorsett-Martin WA. Rat models of skin wound healing: a review. *Wound Repair Regen* 2004;12(6):591-9.

296. Oksuz E, Malhan S, Sonmez B, Numanoglu Tekin R. Cost of illness among patients with diabetic foot ulcer in Turkey. *World J Diabetes*. 2016 Oct 15;7(18):462-469.

297. Bao X, Yang C, Fang K, Shi M, Yu G, Hu Y. Hospitalization costs and complications in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus in Beijing, China. *J Diabetes*. 2017 Apr;9(4):405-411.

298. Singh R, Garcia-Gomez I, Gudehithlu KP, Singh AK. Bitter melon extract promotes granulation tissue growth and angiogenesis in the diabetic wound. *Adv Skin Wound Care*. 2017 Jan;30(1):16-26.

299. Racki S, Zaputović L, Vujčić B, Crncević-Orlić Z, Dvornik S, Mavrić Z. Comparison of survival between diabetic and non-diabetic patients on maintenance hemodialysis: a single-centre experience. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Feb;75(2):169-75.
300. Xue JL, Frazier ET, Herzog CA, Collins AJ. Association of heart disease with diabetes and hypertension in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2005 Feb;45(2):316-23.
301. Georgopoulos S, Filis K, Vourliotakis G, Bakoyannis C, Papapetrou A, Klonaris C, Papalambros E, Bastounis E. Lower extremity bypass procedures in diabetic patients with end-stage renal disease: is it worthwhile? *Nephron Clin Pract.* 2005;99(2):c37-41.
302. Klein R, Klein BE, Moss SE. Is obesity related to microvascular and macrovascular complications in diabetes? The wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Arch Intern Med.* 1997 Mar 24;157(6):650-6.
303. van der Worp HB, Howells DW, Sena ES, Porritt MJ, Rewell S, O'Collins V, Macleod MR. Can animal models of disease reliably inform human studies? *PLoS Med.* 2010 Mar 30;7(3):e1000245.
304. Kruse CR, Singh M, Sørensen JA, Eriksson E, Nuutila K. The effect of local hyperglycemia on skin cells in vitro and on wound healing in euglycemic rats. *J Surg Res.* 2016 Dec;206(2):418-426.
305. Tsai ML, Lin CC, Lin WC, Yang CH. Antimicrobial, antioxidant, and anti-inflammatory activities of essential oils from five selected herbs. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2011;75(10):1977-83.
306. Gadepalli R, Dhawan B, Sreenivas V, Kapil A, Ammini AC, Chaudhry R. A clinico-microbiological study of diabetic foot ulcers in an Indian tertiary care hospital. *Diabetes Care.* 2006 Aug;29(8):1727-32.
307. Zubair M, Malik A, Ahmad J. Incidence, risk factors for amputation among patients with diabetic foot ulcer in a North Indian tertiary care hospital. *Foot (Edinb).* 2012 Mar;22(1):24-30.
308. Maurya H, Semwal M, Dubey SK. Pharmacological evaluation of chrozophora tinctoria as wound healing potential in diabetic rat's model. *Biomed Res Int.* 2016;2016:7475124.
309. Landsman A, Agnew P, Parish L, Joseph R, Galiano RD. Diabetic foot ulcers treated with becaplermin and TheraGauze, a moisture-controlling smart dressing: a

randomized, multicenter, prospective analysis. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2010 May-Jun;100(3):155-60.

310. Ghazali NA, Elmy A, Yuen LC, Sani NZ, Das S, Suhaimi F, Yusof R, Yusoff NH, Thent ZC. Piper betel leaves induces wound healing activity via proliferation of fibroblasts and reducing 11β hydroxysteriod dehydrogenase-1 expression in diabetic rat. *J Ayurveda Integr Med.* 2016 Oct - Dec;7(4):198-208.

311. Keat EC, Razak SS, Fadil NM, Yusof FM, Chan LH, Chyi FK, Teoh SL, Das S, Latiff AA, Mazlan M. The effect of Piper betel extract on the wound healing process in experimentally induced diabetic rats. *Clin Ter.* 2010;161(2):117-20.

312. Demling RH, DeSanti L. Involuntary weight loss and the nonhealing wound: the role of anabolic agents. *Adv Wound Care.* 1999 Jan-Feb;12(1 Suppl):1-14; quiz 15-6. Review.

313. Itoi S, Terao M, Murota H, Katayama I. 11β -Hydroxysteroid dehydrogenase 1 contributes to the pro-inflammatory response of keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 Oct 18;440(2):265-70.

314. Traub O, Van Bibber R. Role of nitric oxide in insulin-dependent diabetes mellitus-related vascular complications. *West J Med.* 1995 May;162(5):439-45. Review.

315. Wang X, Zhao S, Su M, Sun L, Zhang S, Wang D, Liu Z, Yuan Y, Liu Y, Li Y. Geraniol improves endothelial function by inhibiting NOX-2 derived oxidative stress in high fat diet fed mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016 May 20;474(1):182-7.

316. Coleman JW. Nitric oxide in immunity and inflammation. *Int Immunopharmacol.* 2001 Aug;1(8):1397-406. Review.

317. Soneja A, Drews M, Malinski T. Role of nitric oxide, nitroxidative and oxidative stress in wound healing. *Pharmacol Rep.* 2005;57 Suppl:108-19.

318. Schäfer M, Werner S. Oxidative stress in normal and impaired wound repair. *Pharmacol Res.* 2008 Aug;58(2):165-71. Review.

319. Xu GX, Cui LJ, Lin Y, Wu YB. Protective effect of haliotidis on the oxidative damage in the human lens epithelial cells. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2013 Sep;49(9):817-21.

320. Gélœn A, Roy PE, Bukowiecki LJ. Regression of white adipose tissue in diabetic rats. *Am J Physiol.* 1989 Oct;257(4 Pt 1):E547-53.

321. Festa E, Fretz J, Berry R, Schmidt B, Rodeheffer M, Horowitz M, Horsley V. Adipocyte lineage cells contribute to the skin stem cell niche to drive hair cycling. *Cell*. 2011 Sep 2;146(5):761-71.
322. Schmidt BA, Horsley V. Intradermal adipocytes mediate fibroblast recruitment during skin wound healing. *Development*. 2013 Apr;140(7):1517-27. doi: 10.1242/dev.087593.
323. Aoki S, Toda S, Ando T, Sugihara H. Bone marrow stromal cells, preadipocytes, and dermal fibroblasts promote epidermal regeneration in their distinctive fashions. *Mol Biol Cell*. 2004 Oct;15(10):4647-57. Erratum in: *Mol Biol Cell*. 2015 Dec 1;26(24):4519.
324. Sugihara H, Toda S, Yonemitsu N, Watanabe K. Effects of fat cells on keratinocytes and fibroblasts in a reconstructed rat skin model using collagen gel matrix culture. *Br J Dermatol*. 2001 Feb;144(2):244-53.
325. Pierpont YN, Dinh TP, Salas RE, Johnson EL, Wright TG, Robson MC, Payne WG. Obesity and surgical wound healing: a current review. *ISRN Obes*. 2014 Feb 20;2014:638936. Review.
326. Kim BS, Rongisch R, Hager S, Grieb G, Nourbakhsh M, Rennekampff HO, Bucala R, Bernhagen J, Pallua N. Macrophage Migration Inhibitory Factor in Acute Adipose Tissue Inflammation. *PLoS One*. 2015 Sep 8;10(9):e0137366.
327. Kim BS, Tilstam PV, Springenberg-Jung K, Boecker AH, Schmitz C, Heinrichs D, Hwang SS, Stromps JP, Ganse B, Kopp R, Knobe M, Bernhagen J, Pallua N, Bucala R. Characterization of adipose tissue macrophages and adipose-derived stem cells in critical wounds. *PeerJ*. 2017 Jan 4;5:e2824.
328. Suga H, Matsumoto D, Eto H, Inoue K, Aoi N, Kato H, Araki J, Yoshimura K. Functional implications of CD34 expression in human adipose-derived stem/progenitor cells. *Stem Cells Dev*. 2009 Oct;18(8):1201-10.
329. Ritz U, Spies V, Mehling I, Gruszka D, Rommens PM, Hofmann A. Mobilization of CD34⁺-progenitor cells in patients with severe trauma. *PLoS One*. 2014 May 14;9(5):e97369. doi: 10.1371/journal.pone.0097369. Erratum in: *PLoS One*. 2014;9(8):e106165.
330. Liu Z, Benard O, Syeda MM, Schuster VL, Chi Y. Inhibition of prostaglandin transporter (PGT) promotes perfusion and vascularization and accelerates wound healing in non-diabetic and diabetic rats. *PLoS One*. 2015 Jul 31;10(7):e0133615.

331. Rogel MR, Soni PN, Troken JR, Sitikov A, Trejo HE, Ridge KM. Vimentin is sufficient and required for wound repair and remodeling in alveolar epithelial cells. *FASEB J*. 2011 Nov;25(11):3873-83.
332. Cheng F, Shen Y, Mohanasundaram P, Lindström M, Ivaska J, Ny T, Eriksson JE. Vimentin coordinates fibroblast proliferation and keratinocyte differentiation in wound healing via TGF- β -Slug signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Jul 26;113(30):E4320-7.
333. Li Y, Chen HJ, Zhang H, Wu JG, Hu YT, Ma ZZ. Effects of different sutures on fibrosis and wound healing in a rabbit model of corneal wounds. *Exp Ther Med*. 2016 Nov;12(5):2827-2834.
334. Otranto M, Sarrazy V, Bonté F, Hinz B, Gabbiani G, Desmoulière A. The role of the myofibroblast in tumor stroma remodeling. *Cell Adh Migr*. 2012 May-Jun;6(3):203-19.
335. Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C, Brown RA. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002 May;3(5):349-63.
336. Weng W, Zhao B, Lin D, Gao W, Li Z, Yan H. Significance of alpha smooth muscle actin expression in traumatic painful neuromas: a pilot study in rats. *Sci Rep*. 2016 Mar 29;6:23828.
337. Wall PD, Devor M, Inbal R, Scadding JW, Schonfeld D, Seltzer Z, Tomkiewicz MM. Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anaesthesia dolorosa. *Pain*. 1979 Oct;7(2):103-11.
338. Hinz B. The myofibroblast: paradigm for a mechanically active cell. *J Biomech*. 2010 Jan 5;43(1):146-55.
339. Chaivasut C, Sivamaruthi BS, Pengkumsri N, Keapai W, Kesika P, Saelee M, Tojing P, Sirilun S, Chaivasut K, Peerajan S, Lailerd N. Germinated thai black rice extract protects experimental diabetic rats from oxidative stress and other diabetes-related consequences. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016 Dec 28;10(1).
340. Valabhji J, McColl AJ, Richmond W, Schachter M, Rubens MB, Elkeles RS. Total antioxidant status and coronary artery calcification in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001 Sep;24(9):1608-13.
341. Gariballa S, Afandi B, Abu Haltem M, Yassin J, Alessa A. Effect of antioxidants and B-group vitamins on risk of infections in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*. 2013 Mar 5;5(3):711-24.

342. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Mar;27(3):813-23.
343. Price KD, Price CS, Reynolds RD. Hyperglycemia-induced ascorbic acid deficiency promotes endothelial dysfunction and the development of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2001 Sep;158(1):1-12.
344. Knaś M, Maciejczyk M, Daniszewska I, Klimiuk A, Matczuk J, Kołodziej U, Waszkiel D, Ładny JR, Żendzian-Piotrowska M, Zalewska A. Oxidative damage to the salivary glands of rats with streptozotocin-induced diabetes-temporal study: oxidative stress and diabetic salivary glands. *J Diabetes Res*. 2016;2016:4583742.
345. Soubh AA, Abdallah DM, El-Abhar HS. Geraniol ameliorates TNBS-induced colitis: Involvement of Wnt/ β -catenin, p38MAPK, NF κ B, and PPAR γ signaling pathways. *Life Sci*. 2015 Sep 1;136:142-50.
346. Khan AQ, Khan R, Qamar W, Lateef A, Rehman MU, Tahir M, Ali F, Hamiza OO, Hasan SK, Sultana S. Geraniol attenuates 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA)-induced oxidative stress and inflammation in mouse skin: possible role of p38 MAP Kinase and NF- κ B. *Exp Mol Pathol*. 2013 Jun;94(3):419-29.
347. de Carvalho KI, Bonamin F, Dos Santos RC, Périgo LL, Beserra FP, de Sousa DP, Filho JM, da Rocha LR, Hiruma-Lima CA. Geraniol-a flavoring agent with multifunctional effects in protecting the gastric and duodenal mucosa. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2014 Apr;387(4):355-65.
348. Forte M, Nocella C, De Falco E, Palmerio S, Schirone L, Valenti V, Frati G, Carnevale R, Sciarretta S. The pathophysiological role of NOX2 in hypertension and organ damage. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016 Dec;23(4):355-364.

EKLER

EK 1. Süleyman Demirel Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Laboratuvarı (HÜDAL) İçin Detaylı Çalışma Planı

ÇALIŞMA PLANI	
02.06.2016	Etik kurul izninin alınması
03.06.2016	Deney Hayvanlarının temin edilmesi tartılması ve özel kafeslere ayrılması
06.06.2016	Deney Hayvanlarının tartılması
07.06.2016	Deney hayvanlarından rastgele örnekleme seçilen 2 tanesi ile Diyabet modeli oluşturulması, geraniolün cilt reaksiyonu alerjik etkisinin test edilmesi
09.06.2016	Deney hayvanlarında Streptozotosin ile Diyabet modeli oluşturulması (kontrol grubu (n=8) için sadece sitrat tampon enjeksiyonu yapılacaktır).
12.06.2016	Ratlarda yara modellerinin oluşturulması (0. Gün) NOT:Bu tarihten itibaren deney grubundaki ratlara (n=24) her gün aynı saatte pansuman uygulaması yapılmaya başlanacaktır.
12.06.2016	Ratlarda oluşturulan yara modellerinin makroskopik izlemi,
15.06.2016	Ratlarda oluşturulan yara modellerinin makroskopik izlemi,
15.06.2016	Ratlarda diyabet modeli izlemi için kan şekeri takibi, kilo takiplerinin yapılması
17. 06.2016	Ratlarda oluşturulan yara modellerinin makroskopik izlemi, 5.gün 1.doku örneklerinin alınması
19.06.2016	Ratlarda diyabet modeli izlemi için kan şekeri takibi, kilo takiplerinin yapılması Ratlarda oluşturulan yara modellerinin makroskopik izlemi
22.06.2016	Ratlarda oluşturulan yara modellerinin makroskopik izlemi, 10.gün 2.doku örneklerinin alınması
22.06.2016	Ratlarda diyabet modeli izlemi için kan şekeri takibi, kilo takiplerinin yapılması
25.06.2016	Ratlarda diyabet modeli izlemi için kan şekeri takibi, kilo takiplerinin yapılması Ratlarda oluşturulan yara modellerinin makroskopik izlemi
27.06. 2016	Ratlarda oluşturulan yara modellerinin makroskopik izlemi, 15.gün 3.doku örneklerinin alınması
27.06.2016	Çalışmanın sonlandırılması- Ratların sakrifiye edilmesi
1.07.2016/ 30.09.2016	İstatistiksel analiz
1.10.2016/ 1.02.2017	Araştırma raporunun yazılması
2017	Tez raporunun tamamlanması

EK 2. Yara İzlem Formu

[illegible]

EK 3. Çalışma Etik Kurul İzni



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı

SAYI : 21438139 – 604.01.02- 52
KONU: Etik Kurul Kararı

02/06/2016

SAYIN
Prof. Dr. Aynur TÜREYEN
(Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi İç Hastalıkları A.D.)

“Diyabetik Ayak Bakımında İn Vivo Çalışma: Gül Yağmdan Elde Edilen Geraniol Pansumanının Diyabetik Ratlarda Yara İyileşmesine Etkisi” konulu projeniz Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından **02 HAZİRAN 2016** tarih ve **03** sayılı kararı ile uygun bulunmuştur. Kararın bir örneği ekte sunulmuştur.
Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. İbrahim BARUT
SDÜ-HADYEK Başkanı

Ek: HADYEK Kararı (1 Sayfa)

T.C
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı

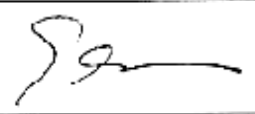
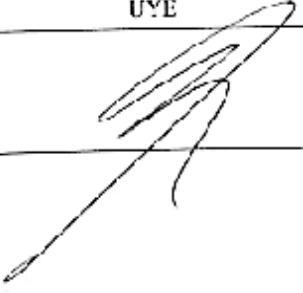
TOPLANTI TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR SAYISI
02.06.2016	07	03

Süleyman Demirel Üniversitesi Rektörlüğü Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 02 HAZİRAN 2016 tarihinde Saat 09:30'da toplanarak aşağıdaki kararları almıştır,

Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi İç Hastalıkları A.D. Öğretim Üyesi Prof. Dr. Aynur TÜREYEN'in yürütücüsü olduğu Öğr. Gör. Sıddıka ERSOY, Vet. Sağ. Tek. Duda DEMİRALAY'ın yardımıyla araştırmacı olarak yer aldığı, "Diyabetik Ayak Bakımında İn Vivo Çalışma: Gül Yağından Elde Edilen Geraniol Pansumanının Diyabetik Ratlarda Yara İyileşmesine Etkisi" başlıklı çalışma;

Deney Hayvanının	Türü	Cinsiyeti	Sayısı	Yaşı
	Sıçan (Sprague Dawley)	Erkek Dişi	20 + 20	3-6 ay / 200-300gr

Süleyman Demirel Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından oy birliği ile UYGUN görülmüştür

Prof. Dr. İbrahim BARUT BAŞKAN	Prof. Dr. Mustafa Çağrı SAVAŞ BAŞKAN YARDIMCISI	Prof. Dr. Ersin USKUN ÜYE
	KATILMADI	
Prof. Dr. Emel SESLİ ÇETİN ÜYE	Doç. Dr. Duygu KUMBUL DOĞUÇ ÜYE	Yrd. Doç. Dr. Müge ÇİNA AKSOY ÜYE
		KATILMADI
L. Doç. Dr. Ayşe KOCABIYIK ÜYE	Vet. Hekim Yaşar GÜNAYDIN ÜYE	Öğretmen Hasan Ali ÇETİN ÜYE
KATILMADI		

EK 4. Araştırmacı İçin Deney Hayvanları Kullanımı Sertifikası

Sertifika No: 2013/051

 **DEHATAM**
DENEY HAYVANLARI ve TIP ARAŞTIRMALARI
UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

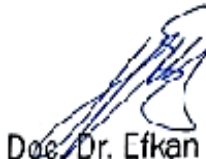
T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
(HADYEK)

**DENEY HAYVANLARI
KULLANIM SERTİFİKASI**

sayın, Sıddıka ERSOY

SDÜ - HADYEK'in Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurullarının Çalışma,
Usul ve Esaslarına Dair Yönetmeliğin 15. Maddesi ve 2007/11 sayılı
Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitim Programına Dair Genelgeye
uygun olarak araştırmacılar için düzenlediği
DENEY HAYVANLARI KULLANIM EĞİTİM PROGRAMI'nı
başarıyla tamamlamış ve bu belgeyi almaya hak kazanmıştır.

**16-23 Kasım 2013
İSPARTA**


Doç. Dr. Etkan UZ
HADYEK Başkanı


Prof. Dr. Hasan İBİCİOĞLU
SDÜ Rektörü

Kurs Konuları (Teorik ve Pratik Saatleri)

• Deney hayvanlarının anatomi, fizyoloji, histoloji ve biyokimyası (3 saat)	• Kan ve örnek alma teknikleri (3 saat)	• Hayvan deneyleri etiği (2 saat)
• Deney hayvanlarının üretilmesi (2 saat)	• Anestesi-Çıkarıcı teknikleri (3 saat)	• Alternatif yöntemler (4 saat)
• Deney hayvanlarının beslenmesi (1 saat)	• Laboratuvar işletmesi (1 saat)	• Tuluş teknikleri (3 saat)
• Hayvan hastalıkları (2 saat)	• Temel laboratuvar güvenliği ve temizlik (6 saat)	• İlaç verme ve enjeksiyon teknikleri (3 saat)
• İş sağlığı ve güvenliği (1 saat)	• Hayvan refahı ve davranış özellikleri (3 saat)	• Laboratuvar stajı (Uygulama, 40 saat)
	• Mevzuat (2 saat)	



Certificate No: 2013/051



REPUBLIC OF TURKEY
SÜLEYMAN DEMİREL UNIVERSITY
ETHICS COMMITTEE of EXPERIMENTAL ANIMAL USAGE

CERTIFICATE OF EXPERIMENTAL ANIMAL USAGE

Dear **Siddika ERSOY**

has successfully completed the course in Laboratory
Animal Science for Researchers

November 16-23, 2013
ISPARTA


Assoc. Prof. Efkân ÜZ, MD, PhD
Chairman of the Animal Ethics Committee


Prof. Hasan İBİCİOĞLU, PhD
Rector of the Suleyman Demirel University

Course Subjects (Type of course and hours)

- | | | |
|---|--|---|
| • Anatomy, histology, physiology and biochemistry of laboratory animals (3 hours) | • Drug administration and injection techniques (3 hours) | • Production of laboratory animals (2 hours) |
| • Legislation (2 hours) | • Bloodletting and sampling techniques (3 hours) | • Nutrition of laboratory animals (1 hour) |
| • Ethic of laboratory animals (2 hours) | • Anaesthesia-euthanasia techniques (3 hours) | • Disease of laboratory animals (2 hours) |
| • Alternative methods (4 hours) | • Management of laboratory (1 hour) | • Health and safety conditions of labourers (2 hours) |
| • Handling techniques (3 hours) | • Basic laboratory hygiene safety procedures (6 hours) | • Training in laboratory (Practice, 40 hours) |
| | • Welfare and behaviour of laboratory animals (3 hours) | |

The participant has been given a written examination, and all essential requirements have been achieved.

ÖZGEÇMİŞ

Sıddıka ERSOY, 01.01.1980'de Isparta'da doğdu. 2000 yılında İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu'ndan mezun oldu.

Aynı yıl içinde Türkiye Hastanesi acil serviste çalışmaya başladı. 2001 yılında Memorial Hastanesi Kardiyoloji Servisinde çalışmaya devam ederken, 2002 yılı Kasım ayı itibari ile İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Koroner Yoğun Bakım Ünitesine atandı. 2007- 2008 yıllarında Artvin Şavşat Devlet Hastanesinde çalıştı.

2008 yılında Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Hemşireliği Yüksek Lisans Programını tamamladı. 2008 yılında Isparta Gülkent Devlet Hastanesi Koroner Yoğun Bakım ve Genel Yoğun Bakım Ünitelerinde Servis Hemşiresi ve Sorumlu Hemşire olarak çalıştı.

2009 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalına Öğretim Görevlisi olarak atandı. 2010-2011 Eğitim Öğretim Yılında Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. Halen Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında Anabilimdalı Başkanı ve Öğretim Görevlisi olarak çalışmaya devam etmektedir.

e-posta; siddikaersoy@sdu.edu.tr