



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL DİYABET MODELİ OLUŞTURULMUŞ RATLARDA LAVANTA YAĞININ YARA İYİLEŞMESİNE ETKİSİ

Merve GÜLPAK
DOKTORA TEZİ

HEMŞİRELİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Özlem OVAYOLU

İKİNCİ DANIŞMAN
Prof. Dr. Atila YOLDAŞ

Gaziantep
2020



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL DİYABET MODELİ OLUŞTURULMUŞ RATLARDA LAVANTA YAĞININ YARA İYİLEŞMESİNE ETKİSİ

Merve GÜLPAK
DOKTORA TEZİ

HEMŞİRELİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Özlem OVAYOLU

İKİNCİ DANIŞMAN
Prof. Dr. Atila YOLDAŞ

Gaziantep
2020

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Merve GÜLPAK

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, akademik ve insani olarak rol model aldığım, pozitif yaklaşımı, desteği ve sabrıyla bana yol gösteren, değerli hocam ve danışmanım Sayın Prof. Dr. Özlem OVAYOLU'na,

Öğretici ve yönlendirici yaklaşımıyla doktora eğitimim boyunca desteğini hissettiğim, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, hem akademik hem de insani anlamda düzgün bireyler olmamıza önem veren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Nimet OVAYOLU'na,

Doktora tezimi 1002 Hızlı Destek Programı'ı kapsamında **218S820** numaralı proje olarak destekleyen TÜBİTAK'a,

Tez çalışmam boyunca bilgisini ve deneyimlerini esirgemeyen ikinci tez danışmanım Prof. Dr. Atila YOLDAŞ'a

Tez önerimden itibaren düşünce ve önerileri ile tezimin bugünkü şeklinde emeği ve katkılarda olan, her türlü tecrübe ve bilgisini aktararak değerli hocam Doç.Dr. Medet KORKMAZ'a,

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocam Doç.Dr. Sevgin SAMANCIOĞLU'na,

Yardımlarını ve manevi desteklerini sürekli hissettiğim değerli arkadaşlarım sayın Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Aslı OKTAY, Sema AYTAÇ ve Öğr. Gör. Uğur DOĞAN'a

Hep yanımda olduğu ve doktora sürecimde beni her zaman desteklediği için hayat arkadaşım Ferhat GÜLPAK'a ve varlığıyla hep gurur duyduğum oğlum Galip Emre'ye

Beni bugünlere getiren çok sevgili anneme, babama, kardeşlerime ve desteğini hep hissettiğim aileme,

KSÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi'nin idareci ve hemşirelik bölümü hocalarına,

Tez çalışmam boyunca desteklerini ve deneyimlerini esirgemeyen KSÜ Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında görev yapan tüm personellere,

Son olarak deneyde yer alan 48 adet wistar albino türü sıçana,

“Sonsuz teşekkür ederim”.

Merve GÜLPAK

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
RESİMLER DİZİNİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ	10
1. Problemin Tanımı ve Önemi.....	10
1.2.Araştırmanın amacı.....	13
2. GENEL BİLGİLER	14
2.1. Diyabetin Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	14
2.1.2. Tanı kriterleri	15
2.1.3. Diyabetin sınıflandırılması	15
2.1.3.1. Tip 1 diyabet	15
2.1.3.2. Tip 2 diyabet	16
2.1.3.3. Gestasyonel diyabet	16
2.1.3.4. Diğer durumlara bağlı diyabet tipleri.....	17
2.1.4. Diyabetin klinik belirti ve bulguları.....	18
2.1.5. Diyabetin komplikasyonları.....	18
2.1.5.1. Akut komplikasyonlar.....	19
2.1.5.2. Kronik komplikasyonlar	22
2.2. Diyabetik Ayak	25
2.2.1 Diyabetik Ayağın Patofizyolojisi.....	25
2.2.2. Diyabetik Ayağın Sınıflandırılması	26
2.2.3. Diyabetik Ayağın Değerlendirilmesi	28
2.2.4. Diyabetik Ayağın Tedavisi	28
2.2.5. Diyabetik Ayak Yönetiminde Hemşirenin Rolü.....	30
2.3. Yara İyileşmesi	32
2.4. Diyabet ve Yara İyileşmesi.....	36
2.5. Lavanta.....	36
2.6. Deneysel Diyabet Modelleri	38
2.7. Hemşirelikte Deneysel Çalışmaların Önemi.....	39
3.GEREÇ VE YÖNTEM	42

3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi	42
3.2. Araştırmanın Hipotezleri	42
3.3. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman	43
3.4. Araştırmada Yer Alan Deney Hayvanları.....	43
3.4.1. Örneklemenin Belirlenmesi	43
3.4.2. Çalışma Grupları.....	43
3.4.3. Randomizasyon.....	44
3.5. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri	45
3.6. Veri Toplama Yöntemi	45
3.6.1. Veri Toplama Araçları	45
3.6.2 Araştırmada Kullanılan Gereçler	46
3.6. 3 Araştırmanın Yürütülme Süreci.....	46
3.6.3.1. Deneysel Diyabet Modelinin Oluşturulması.....	46
3.6.3.2. Lavanta Yağının İrritan Etkisinin Değerlendirilmesi	47
3.6.3.3. Yara Oluşturulma Süreci	47
3.6.3.4. Pansuman uygulaması.....	50
3.6.3.5. Yara İyileşmesinin Değerlendirilmesi	50
3.6.3.6. Sakrifikasyon İşlemi	52
3.8. Araştırmanın Etik Boyutu	52
3.9. Verilerin Değerlendirilmesi	52
3.10. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	53
3.11. Süre ve Olanaklar.....	53
4. BULGULAR	54
4.1. Çalışmanın Tanımlayıcı Verileri	54
4.1.1. Plazma Glukoz Düzeyi	54
4.1.2. Vücut Ağırlığı.....	55
4.2. Makroskobik Bulgular	56
4.2.1. Gruplarda Zamana Göre Yara Alanı Küçülmesinin Dağılımının İncelenmesi.....	58
4.2.2. Deney ve Kontrol Gruplarında Günlere Göre Walker Formülü Yara İyileşme Yüzdesinin İncelenmesi	58
4.2.3. Deney ve Kontrol Gruplarında Günlere Göre İmage J Yara Alan Ölçümlerinin İncelenmesi	61
4.3. Mikroskobik Bulgular.....	62
4.3.1. Hemotoksin & Eozin Boyama Bulguları	67

4.3.2. İmmunohistokimya Bulguları	71
5. TARTIŞMA	74
5.1. Çalışma Modelinin ve Tanımlayıcı Verilerin Değerlendirilmesi	74
5.2. Makroskobik Bulguların Değerlendirilmesi	76
5.2.1. Deney ve Kontrol Gruplarında Günlere Göre Walker Formülü Yara İyileşme Yüzdesinin ve İmage J Yara Alan Ölçümlerinin İncelenmesi.....	76
5.3. Mikroskobik Bulguların Değerlendirilmesi	78
5.3.1. Hemotoksin& Eozin Boyama Bulgularının Değerlendirilmesi	78
5.3.2. İmmunohistokimya Bulgularının Değerlendirilmesi	83
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	88
6.1. Sonuçlar	88
6.2. Öneriler	88
7. KAYNAKLAR	90
8. EKLER	101
EK-1: Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası	101
EK-2: Etik Kurul İzni	102
Özgeçmiş	103

KISALTMALAR DİZİNİ

ADA	American Diabetes Association
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
DM	Diabetes Mellitus
EGF	Epidermal Growth Factor
FGF	Fibroblast Growth Factor
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
H-E	Hematoksilen-Eozin
HHd	Hiperozmolar Hiperglisemik Durum
IDF	International Diabetes Federation
KSÜ	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
PDGF	Platelet Derivated Growth Factor
SF	Serum Fizyolojik
STZ	Streptozosin
TGF-β	Transforming Growth Factor- β
TNF-α	Tümör Nekrozan Faktör Alfa
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Diyabet Tanı Kriterleri	15
Tablo 2.2. Wagner – Meggitt Sınıflandırma Sistemi.....	27
Tablo 2.3. Diyabetik Ayak Risk Gruplarına Göre Değerlendirme Sıklığı	28
Tablo 4.1: Diyabetik gruplarda zamana göre plazma glukoz düzeylerinin karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.2: Kontrol gruplarında zamana göre plazma glukoz düzeylerinin karşılaştırılması.....	55
Tablo 4.3: Grupların 0., 7. ve 14. günler arasındaki ağırlıklarının karşılaştırması.....	56
Tablo 4.4: Gruplarda zamana göre yara alanı küçülmesinin dağılımı (cm ²).....	58
Tablo 4.5: Deney ve kontrol gruplarında günlere göre Walker formülü yara iyileşme yüzdesinin karşılaştırılması.....	60
Tablo 4.6: Deney ve kontrol gruplarında günlere göre image j yara alan ölçümlerinin (cm ²) karşılaştırılması.....	62
Tablo 4.7: Gruplarda günlere göre inflamatuvar hücre infiltrasyon düzeyi	67
Tablo 4.8: Gruplarda günlere göre granülasyon dokusu oluşumu.....	68
Tablo 4.9: Gruplarda günlere göre anjiyogenezis düzeyi	69
Tablo 4.10: Gruplarda günlere göre reepitelizasyon düzeyi.....	70
Tablo 4.11: Gruplarda günlere göre immünohistokimya VEGFA düzeyi.....	71
Tablo 4.12: Gruplarda günlere göre immünohistokimya Kollajen-I düzeyi	72
Tablo 4.13: Gruplarda günlere göre immünohistokimya Kollajen-III düzeyi.....	73

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. Randomizasyon Şeması	45
Şekil 4.2. Gruplarda zamana göre yara iyileşmesi örnekleri	57
Şekil 4.3. Gruplarda zamana göre hematoksil-eozin boyaması örnekleri.....	63
Şekil 4.4. Gruplarda zamana göre VGFA immunohistokimya boyaması örnekleri	64
Şekil 4.5. Gruplarda zamana göre Kollajen-I immunohistokimya boyaması örnekleri .	65
Şekil 4.6. Gruplarda zamana göre Kollajen III immunohistokimya boyaması örnekleri	66

RESİMLER DİZİNİ

Resim 3.1. Sıçanların Sırt Bölgesinin Traşlanması	48
Resim 3.2. Yara modelinin oluşturulması	49
Resim 3.3. Doku örneklerinin alınması	49



ÖZET

Merve GÜLPAK

Doktora Tezi, Hemşirelik Anabilim Dalı

Tez danışmanı Prof. Dr. Özlem OVAYOLU

Kasım 2020, 108 sayfa

DENEYSEL DİYABET MODELİ OLUŞTURULMUŞ RATLARDA LAVANTA YAĞININ YARA İYİLEŞMESİNE ETKİSİ

Lavanta yağının, deneysel diyabet modeli oluşturulmuş ratlarda diyabetik yara iyileşmesine etkisinin belirlenmesi amacıyla, TÜBİTAK desteği alınarak 7 Ekim 2019-7 Şubat 2020 tarihlerinde 4-5 aylık, ağırlıkları 250-350gr, “Wistar Albino” türü 48 erkek sıçanla randomize kontrollü, deneysel olarak yapıldı. Çalışmaya üç diyabetik deney, üç kontrol grubu dahil edildi. Deney grubundaki sıçanlar 60mg/kg streptozotosinle indüklenerek diyabet modeli oluşturuldu. Sıçanların sırtına pannikulus karnosus kasını içeren 12mm biyopsi punch ile üçer yara açıldı. Grupların yaralarına lavanta yağı 0.5ml, pozitif kontrol 0.5gr madecassol pomad, negatif kontrol %0.9 serum fizyolojik(SF) uygulandı, yaralar açık bırakıldı. Yara iyileşmesinin makroskopik değerlendirilmesinde; üçüncü, beşinci, yedinci, 11, 14. günlerde yara çapı ölçülerek Walker formülüyle yara iyileşme yüzdesi, yaralar fotoğraflanarak Image J görüntü analizi programıyla yara alanları hesaplandı. Mikroskopik değerlendirmede; birinci, yedinci, 14. günlerde sıçanlardan ¼ doku örnekleri alındı. Doku örnekleri Hematoksilen-Eozin(H-E) ve Vascular Endothelial Growth Factor (VEGFA), kollajen-I, kollajen-III dağılımlarını belirlemek için indirekt immunoperoksidaz yöntemiyle boyandı. Diyabetik ve kontrol gruplarında ölçüm yapılan günlerde Walker iyileşme yüzdesinde en yüksek ve Image J ölçümlerinde en düşük yara alanının, lavanta yağıyla pansumanı yapılan gruplarda olduğu belirlendi. Mikroskopik incelenmesinde H-E boyamada lavanta yağının; ilk yedi günde inflamatuvar hücre infiltrasyonunu, yedi ve 14. günde anjiyogenezi arttırdığı, granülasyon doku oluşumu ve reepitelizasyonu hızlandığı saptandı. Yedinci günde VEGFA, kollajen-III, 14. günde kollajen-I düzeyi en yüksek lavanta yağı uygulanan gruplarda ölçüldü. Yara iyileşmesi açısından lavanta yağı-SF grupları arasında anlamlı farklılık saptanırken, madecassol-lavanta arasında anlamlı fark olmadığı belirlendi. Bu durum lavanta yağının pozitif kontrolle uyumlu sonuçlar verdiğini göstermektedir. Lavanta yağıyla pansumanın tüm gruplarda makroskopik ve mikroskopik olarak yara iyileşmesinde etkili olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik Ayak, Hemşirelik, Lavanta Yağı, Sıçan, Yara Bakımı

ABSTRACT

Ph.D. Thesis, Nursing Department

Thesis advisor Prof. Dr. Özlem OVAYOLU

November 2020, 108 pages

THE EFFECT OF LAVENDER OIL ON WOUND HEALING IN EXPERIMENTAL DIABETIC RATS

The study was conducted to determine the effect of lavender oil on diabetic wound-healing in rats with an experimentally-induced diabetes model. The study was conducted experimentally in randomized-controlled design by using 48 male “Wistar Albino” rats with an average weight of 250-350gr between 7 October 2019 and 7 February 2020 with TUBITAK support. The study was conducted with 3 diabetic groups and 3 control groups with eight rats in each group. The rats taken in the experimental group were induced for a diabetes model with 60mg/kg streptozotocin. Three wounds were induced to the back of the rats with 12mm biopsy punch containing panniculus carnosus muscle. The wounds were left open after applying 0.5ml lavender oil to the groups, 0.5 g madecassol pomade as positive control, and 0.9% normal saline for negative control purposes. The follow-up of wound-healing was evaluated macroscopically and microscopically. The wound diameter was measured on the 3rd, 5th, 7th, 11th and 14th days, and wound-healing percentage with Walker formula with image J Image Analysis Program, and wounds were photographed. During the microscopic evaluation of the study, ¼ tissue samples were taken from the rats in the 1st, 7th and 14th days, and were examined histopathologically. The tissue samples were stained with Hematoxylin-Eosin Staining, and indirect immunoperoxidase method to determine the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Collagen I and Collagen III distributions. Walker Recovery Percentage was highest and Image J measurements revealed that the lowest wound area was in groups dressing with lavender oil on all days of measurements in diabetic and control groups. In the microscopic examination of the study after H-E staining, it was found that lavender oil increased inflammatory cell infiltration on the first 7 days, increased angiogenesis on the 7th and 14th days, and accelerated granulation tissue formation and reepithelization. The VEGFA and Collagen-III were measured in groups with the highest level on the 7th day with Collagen-I levels of lavender oil on day 14. Significant differences were detected between lavender oil-SF groups in terms of wound-healing, and no significant differences were detected between madecassol-lavender. This shows that lavender oil has results that are consistent with positive control. Lavender oil dressing was found to be effective in wound healing macroscopically and microscopically in all groups.

Keywords: Diabetic Foot, Lavender Oil, Nursing, Rat, Wound Care

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1. Problemin Tanımı ve Önemi

Diabetes Mellitus (DM) kronik bir hastalık olup, insülin hormonunun yokluğu, yetersizliği ya da etkisizliği sebebiyle kan glikoz oranının yükselmesiyle ortaya çıkan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarındaki majör anomaliler ile yakından ilişkili, renal, oküler, nörolojik ve kardiyovasküler hastalıkların gelişmesine neden olan bir hastalıktır. Diyabette, çeşitli genetik ve çevresel faktörler pankreasın β -hücrelerinin progresif kaybına ve klinik olarak hiperglisemi gelişmesine neden olabilir (1,2). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF-International Diabetes Federation)'nın 2017 yılında yayınladığı raporda; dünya üzerinde 20-79 yaşları arasında 425 milyon diyabetli bireyin olduğu, 18-99 yaş aralığında ise bu sayının 451 milyona yükseldiği ve bu yükseliş hızının devam etmesi halinde, diyabetli birey sayısının 2045 yılında 20-79 yaşları arasında 629 milyon, 18-99 yaş aralığında 693 milyon olacağı belirtilmiştir (3,4). Ülkemizde diyabet epidemiyolojisine yönelik çalışmalar Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışma Grubu (TURDEP) tarafından 1998'de ve 2010 yılında TURDEP-II devam çalışması ile gerçekleştirilmiştir. TURDEP-I çalışmasında Tip 2 DM prevalansı %7.2, glikoz tolerans bozukluğu prevalansı ise %6.7 olarak belirlenmiş iken, TURDEP II'de diyabet sıklığının %13.7'ye ulaştığı saptanmış ve 12 yılda diyabetin %90 oranında artış gösterdiği belirtilmiştir (5,6). IDF verilerine göre ise ülkemizde 20-79 yaşları arasında 2019 yılında 6,592,400 diyabetli birey bulunmakta olup, bu oran ülkemizin %12'sini temsil etmektedir (7).

İlerleyici bir seyir gösteren DM, kontrol altına alınmadığı takdirde ciddi komplikasyonlarla birlikte morbidite ve mortalite artışına yol açarak birey ve toplum için büyük bir sağlık sorunu haline gelmektedir (8). Özellikle etkin yönetilemediğinde gelişme süresine göre akut ve kronik komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir. Birçok sistemi etkileyen kronik komplikasyonlar hastayı, yakınlarını ve toplumu, sosyal ve ekonomik açıdan ilgilendiren sonuçlar doğurmakta, hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu komplikasyonlardan biri de; nöropati, periferik arter hastalığı, enfeksiyon ve immün sistem bozukluklarının tek veya çoklu etkileriyle ortaya çıkan diyabetik ayaktır (9,10,11). Bu problem ayak ülserasyonlarına bağlı olarak, amputasyon riskine ve ekstremité kayıplarına neden olan, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip önemli bir sağlık sorunudur. Ayrıca bireyleri fiziksel, sosyal ve ekonomik yönlerden

olumsuz etkilemekte ve tedavi maliyetlerinin ciddi düzeyde yükselmesine neden olmaktadır (12,13,14). Diyabetli hastalarda ayak ülserlerinin yıllık insidansının yaklaşık %1-4 arasında olduğu tahmin edilmekte ve prevalansı %4-10 arasında değişmekte ve diyabetli hastalarda diyabetik ayak ülseri gelişimi için yaşam boyu riskin %15-25 oranında olduğu bildirilmektedir (14,15). Ayrıca travma dışı ayak amputasyonlarının, %50-70'inin diyabetik hastalarda yapıldığı ve diyabetli bireylerin en sık hastanede yatma nedeninin de diyabetik ayak olduğu vurgulanmaktadır. Ne yazık ki; %50'den fazla hastanın ilk amputasyondan sonraki 3-5 yılda, diğer ayağı için de amputasyon durumu gelişebilmektedir (16).

Günümüzde diyabetin yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkileri tam olarak açıklanamamakla beraber hipergliseminin; kollajen sentezi, fibroblast oluşumu ve büyüme faktörlerini azaltması, yara dokusundaki hücrelerin apoptozisi arttırması, anjiyojenez, granülasyon dokunun oluşumu, kemotaksis ve fagositozun azalmasına bağlı olarak enfeksiyon gelişim riskini arttırması gibi faktörler ile bu sürece katkı sağladığı düşünülmektedir (8,17,18). Ayrıca DM'li hastalarda vaskülarizasyon bozukluğu, doku rejenerasyonunda bozulma ve bağışıklık sisteminin zayıflaması gibi nedenlerle de yara iyileşme süreci bozulmakta, tıbbi veya cerrahi tedaviler gibi ilave tedaviler tarafından bu hastaların desteklenmeleri gerekmektedir. Çünkü bu faktörler, diyabetik ayak oluşumuna katkıda bulunmakta ve etkilenen ekstremitenin amputasyonuna ve kronik enfeksiyonuna sebep olmaktadır. Yara iyileşmesi, yaralanmadan sonra deri bütünlüğünü ve hemostazı sürdürmek için bir dizi doku etkileşimini içeren karmaşık ve dinamik bir biyolojik süreçtir. Bu sürecin yönetiminde, enfeksiyona karşı mücadele ve doku onarımı en önemli iki temel aşamadır. Günümüzde yara iyileşmesi için kullanılan tedaviler nekrotik dokunun debridmanı ve patojenlerin çoğalmasını önlemek için antimikrobiyal maddelerin uygulanmasını içermektedir. Bu tedaviler eş zamanlı olarak uygulanmakla birlikte, her iki tedavinin de etkileri kalıcı değildir (17). Özellikle yara iyileşmesi süreci ve dokuların oksidatif hasardan korunması için antioksidan içeren bileşiklerin topikal uygulanmasının faydalı olacağı da belirtilmektedir. Literatürde bazı bitkilerin akut yaraların, bazılarının ise kronikleşmiş yaraların tedavisinde kullanılabileceği belirtilmektedir (19). Tıbbi bitkiler ve elde edilen uçucu yağlar; sağlıklı bir yaşam, çeşitli hastalıkların tedavisi ve bakımı, duygusal veya psikolojik yönden rahatlama, uyku bozuklukları, stres ve ağrının giderilmesi gibi amaçlarla son yıllarda dünya genelinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca tıbbi ve aromatik bitkiler ülke ekonomisine etkisi ve yöre halkına sağladığı ek gelir açısından da

tarımsal üretimde önemli bir yere sahiptir. Günümüzde özellikle tıbbi bitkilerdeki etken maddelerin sentetik yolla elde edilenlerle karşılaştırıldığında, etkisinin çok yönlü olması, ilaç sanayi yanı sıra gıda, meşrubat, parfüm ve kozmetik endüstrisi gibi alanlarda kullanılması, bu bitkilerin tüketimini hızlandırmış ve üretim zorunluluğunu ortaya çıkartmıştır. Ülkemiz sahip olduğu ekolojik koşullar ve tıbbi bitkilerin tür çokluğu açısından dünyanın zengin ülkeleri arasında yer almaktadır. Bu bitkilerden biri olan lavanta; lamiaceae familyasına ait olup ülkemizde “*lavandula stoechas* ve *lavandula angustifolia*” olmak üzere iki tür ile temsil edilmektedir (8,20,21). Ülkemizde Isparta ilinde gülden sonra en fazla ekonomik öneme sahip ve kültürü yapılan tıbbi ve aromatik bitkinin lavanta olması 2016 yılında lavanta kokulu köy; kuyucak projesi ile lavanta üretimine dikkat çekilmesiyle birlikte üretimi önem kazanmaya başlamıştır (22). Lavanta, çeşitli terapötik, kozmetik amaçlarla yüzyıllar boyunca kurutulmuş veya esansiyel bir yağ olarak kullanılmıştır. Lavanta esansiyel yağının, yara iyileşmesi üzerinde antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve analjezik özellikleri ile yarar sağlayacak çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir. Lavanta kaynaklı çeşitli bitki özleri ve uçucu yağların, güçlü antiinflamatuvar, antibakteriyel ve antioksidan etkiler sergilediği çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, lavanta esansiyel yağında bulunan α -borin, α -terpinen, terpin-4-ol, α -terpineol, linalil asetat ve linalol gibi bileşenlerin doğrudan veya dolaylı olarak yara iyileşmesi sürecinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır (23,24,25). In vitro bir çalışmada, lavanta uçucu yağının ana bileşenleri olan linalol ve linalil asetat, sıçanlarda antiinflamatuvar özellik göstermiştir ve linalol, prostaglandin yoluna müdahale olmadan nitrik oksit üretimini ve salınımını azaltmıştır (26). Lavanta merheminin yara iyileşmesi üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada ise; lavanta merheminin topikal olarak uygulandığı sıçanlarda kontrol grubuna kıyasla, antioksidan enzim aktivitelerinin arttığı ve lavantanın yara kasılmasını ve deri dokularının rejenerasyonunu etkili bir şekilde uyardığı gösterilmiştir (24). Ayrıca lavanta yağının, granülasyon dokusunun oluşumunu hızlandırması, kollajen replasmanı ile dokunun yeniden şekillenmesini ve “Transforming Growth Faktörün (TGF- β)” etkisi ile erken dönemde yara kontraksiyonlarının gelişmesiyle yara iyileşmesini destekleme potansiyeline sahip olduğu belirlenmiştir (27). Ratlarda yara iyileşmesi üzerine yapılan bir çalışmada lavanta yağı ile tedavi edilen gruplarda, epidermal büyüme faktörü (EGF)’nün sekresyonunun artması ile reepitelizasyonun ve yara kapanmasının hızlandırıcı etki gösterdiği saptanmıştır (28).

Diyabetik yaraların iyileşme sürecinde ekip çalışması oldukça önemlidir. Ekip üyeleri içinde ise bakımın birincil profesyoneli olarak hemşireler önemli bir yer tutmaktadır (29). Günümüzde hemşirelik disiplini, sadece mevcut araştırma sonuçlarını kullanarak bakımı planlamak yerine, kanıt düzeyi yüksek araştırmalar ile bakıma ilişkin yeni kanıtlar ortaya koymaktadır. Bu doğrultuda hemşirelik alanında deney hayvanlarının kullanımı, kanıta dayalı hemşirelik bilgisini arttıran ve hemşirelik uygulamalarının gelişmesini sağlayan, hemşireliğe yenilik getiren araştırmaları oluşturmaktadır. Literatürde genellikle deney hayvanlarının ağrı, enfeksiyon, yara iyileşmesi, beslenme, barsak motilitesi, stres gibi hemşirelik bakım alanlarında sıkça karşılaşılan problemlerin çözümüne ve bilimsel bilgi birikimine katkı sağlayan kullanımları mevcuttur (30). Özellikle yara bakımının hemşirelerin öncelikli sorumluluklarından biri olması nedeniyle de temel bir araştırma konusu olduğu görülmektedir. Hemşirelerin araştırmacı rolü kapsamında yara bakımıyla ilgili yeni çalışmalar yapması, diyabetik yara bakımı konusunda da önemli gelişmeler sağlayacaktır. Ancak son yıllarda bitki özleri ve uçucu yağların potansiyel terapötik ve tıbbi etkileri üzerine giderek artan sayıda araştırma yapılmasına rağmen, ülkemizde yapılan literatür taramasında lavanta esansiyel yağının diyabetik yara iyileşmesi üzerine etkileri ve etki mekanizmaları ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu doğrultuda bu çalışmada lavanta yağının; yara iyileşmesinin aşamalarından olan hemostaz ve inflamasyon fazında salgılanan damar endoteli büyüme faktörü (VEGF-Vascular Endothelial Growth Factor)'ne, proliferasyon fazında yara bölgesindeki inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler ve büyüme faktörlerine cevap olarak fibroblastlardan sentezlenen Tip III kollajene, yeniden yapılanma-olgunlaşma fazında fibroblastların ortadan kaybolmaya başlamasıyla ve proliferasyon fazında depolanan Tip III kollajen ile yer değiştiren Tip I kollajen sentezine etkisi değerlendirilmiştir.

1.2.Araştırmanın amacı

Bu çalışmada deneysel diyabet modeli oluşturulmuş ratlarda, lavanta yağının diyabetik yara iyileşmesine etkisinin irdelenmesi amaçlanmıştır. Bu araştırmanın diğer bir hedefi ise; ülkemizde üretimi önem kazanmış tıbbi bir bitkiden elde edilen yağ ile diyabetik yaraların ilerlemesinin önlenmesi ve iyileşmesinin hızlandırılması açısından daha ekonomik, kolay ve etkin bir bakımın sağlanması için yeni bir materyalin literatüre kazandırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetin Tanımı ve Epidemiyolojisi

Diyabet hastalığı insülin hormonunun yokluğu, yetersizliği ya da etkisizliği sebebiyle kan glikoz düzeyinin yükselmesiyle ortaya çıkan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormallikler ile yakından ilişkili ve birçok sistem üzerinde değişikliklere sebep olan kronik bir hastalıktır (1,29). Son yıllarda şehirleşme hızının artması, beklenen yaşam süresinin uzaması, sanayileşme, karbonhidrat bakımından zengin hiperkalorik diyet tüketimi, nüfusun kentsel alanlara yönelmesi, yaşam biçimindeki değişiklikler, fiziksel hareketsizlik ve obezite gibi çeşitli faktörlerin etkisiyle diyabet tanısı alan hasta sayısında artış görülmektedir. (2,3,31). IDF 2017 yılında yayınladığı 8. Diyabet Atlası kitabında; 2017 ve 2045 yılları için diyabetin yaygınlığı ve yükü ile ilgili tahminler ve öngörüler yer almaktadır. Bu rapora göre 2017 yılında dünya üzerinde 20-79 yaş aralığında 425 milyon insanın diyabetik olduğu, yaş aralığı 18-99 arasına çekildiğinde bu sayının 451 milyona yükseldiği, bu bireylerin yaklaşık %79'unun düşük ve orta gelir düzeyine sahip olan ülkelerde yaşadığı bildirilmiştir. Bu yükseliş hızının devam etmesi halinde, diyabetli birey sayısının 2045 yılında 20-79 yaş aralığında 629 milyon, 18-99 yaş aralığında 693 milyon olacağı öngörülmektedir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde diyabet görülme sıklığının daha hızlı arttığı, yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerde diyabetli bireylerin %87-91'inin Tip 2 DM, %7-12'sinin Tip 1 DM, %1-3'ünün ise diğer tiplerde diyabetli olduğu bildirilmektedir (3,4). Ülkemizde ise diyabet epidemiyolojisi çalışmaları TURDEP tarafından 1998 yılında ve 2010 yılında TURDEP-II devam çalışması ile gerçekleştirilmiştir. TURDEP-I çalışmasında Tip 2 DM prevalansı %7.2, Glukoz Tolerans Bozukluğu prevalansı ise %6.7 olarak açıklanmıştır. TURDEP II çalışmasında elde edilen verilere göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7' ye çıktığı görülmüş olup, 12 yılda diyabet sıklığı %90 oranında artış göstermiştir (5,6). IDF verilerine göre ise ülkemizde 20-79 yaşları arasında 2019 yılında 6,592,400 diyabetli birey bulunmakta olup, bu oran ülkemizin %12'sini temsil etmektedir (7).

2.1.2. Tanı kriterleri

Günümüzde diyabet tanısı, dünyada ve ülkemizde kabul gören Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association- ADA) tarafından belirlenen tanı kriterleri ile konulmaktadır. Bu kriterler tablo 1’de verilmiştir (2,16,32).

Tablo 2. 1: Diyabet Tanı Kriterleri

Açlık Plazma Glukozu ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) (8 saat ya da daha uzun açlıktan sonra)
Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) 2. Saat Plazma glukozu (75 gr Glukoz ile) ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L)
Rastlantısal Plazma glukozu ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) (Hiperglisemi ve hiperglisemik kriz semptomları ile birlikte)
HbA1c ≥ 6.5 (48 mmol/mol)

2.1.3. Diyabetin sınıflandırılması

Hiperglisemi, tüm diyabet tiplerinin tanımlayıcı ortak özelliği olmasına rağmen, etiyolojik, patojenik mekanizmalar ve tedavi yöntemleri diyabet tipleri için farklılık göstermektedir. Bu yüzden tüm diyabet tiplerinin, diyabet tipine özgü özellikleri tanımlanarak sınıflandırması yapılmıştır. Bununla birlikte, bazı diyabet tiplerinin sınıflandırılması zordur (33). Günümüzde ADA tarafından en son 2019 yılında yayınlanan sınıflandırma yaygın olarak kullanılmaktadır. DM bu sınıflandırmaya göre tip 1, tip 2, gestasyonel ve diğer nedenlerden kaynaklanan spesifik diyabet olarak dört kategoride toplanmış olup, ülkemizde de bu sınıflandırma kullanılmaktadır (2).

2.1.3.1. Tip 1 diyabet

Tip 1 diyabet, tüm diyabet olgularının yaklaşık %5-10'unu oluşturur ve genellikle otoimmün β -hücre yıkımı sonucunda mutlak insülin eksikliğine yol açarak ortaya çıkar. Hastaların %90'ında otoimmün durum, %10 kadarında ise β -hücre yıkımı mevcuttur. Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres gibi) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β -hücre hasarı başlar. Hücre rezervi %80-90 oranında azaldığında klinik diyabet semptomları görülmeye başlar (2,16). β -hücresinin harabiyet süresi oldukça değişken olup, bazı kişilerde (çoğunlukla bebekler ve çocuklar) hızlıdır ve bazılarında (çoğunlukla yetişkinler)

yavaştır. Genellikle 30 yaşından önce başlar ve okul öncesi, puberte ve geç adolesan dönemi olarak üç pik şeklinde ortaya çıkar. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda insülin sekresyonunun yavaş kaybı ile karakterize “latent otoimmün diyabet” tipinin, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 diyabete daha yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir (2,16,34). Çocuklar ve gençlerde, hastalığın ilk belirtisi olarak Diyabetik Ketoasidoz (DKA) ortaya çıkabilir. Hiperglisemiye bağlı olarak; “ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk” gibi diyabet belirti ve bulguları aniden gelişebilir. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır (16,32).

2.1.3.2. Tip 2 diyabet

Daha önce “insüline bağımlı olmayan diyabet” veya “erişkin başlangıçlı diyabet” olarak adlandırılan Tip 2 DM, özellikle düşük ve orta gelir düzeyine sahip ülkelerde tüm diyabetlerin %90-95'ini oluşturmaktadır. Özellikle yaşlanan nüfus ve plansız kentleşmenin artması, kültürel, ekonomik ve sosyal değişimler, işlenmiş gıdaların, şekerli içeceklerin tüketimi ve diyet değişiklikleri, obezite, sedanter yaşam ve sağlıksız yaşam tarzı ile birlikte gelişen yaygın ve ciddi küresel bir sağlık sorunudur. Tip 2 DM'nin gelişmesinde insülin direnci ya da insülin sekresyonunda azalma önemli rol oynamaktadır. Çoğunlukla vakalar 30 yaş sonrası ortaya çıkmakla beraber, özellikle son 10-15 yılda obezitenin görülme sıklığındaki artışa paralel olarak çocukluk veya adolesan çağlarında görülen tip 2 DM vakaları da artmaya başlamıştır. Tip 2 DM'si olan çoğu kişi aşırı kilolu veya obez olup, beden kütle indeksine göre obez veya fazla kilolu olmayan diyabet hastaları ise, genel olarak abdominal bölgeye dağılmış olan vücut yağ yüzdesine sahiptir. Ayrıca yaş, sağlıksız yaşam tarzı, hareketsizlik ve gestasyonel diyabet öyküsü gibi durumlar da tip 2 DM görülme riskini arttırmaktadır (2,16,33). Tip 2 DM'de insülin sekresyonunun bozulmasına karşın, yağların yıkımı ve dolayısı ile keton cisimlerinin oluşumunu önleyecek kadar yeterli insülin bulunmaktadır. Bu nedenle tip 2 diyabette DKA meydana gelmemektedir. Nadiren enfeksiyon gibi başka bir hastalığın etkisiyle veya bazı ilaçların kullanımıyla (örneğin, kortikosteroidler, atipik antipsikotikler gibi) ortaya çıkabilmektedir. Kontrolsüz tip 2 DM'de ise genellikle hiperozmolar hiperglisemik durum gelişebilmektedir (1,2,33).

2.1.3.3. Gestasyonel diyabet

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), diyabeti olmayan kadınlarda gebelik döneminde kronik hipergliseminin geliştiği ciddi bir gebelik komplikasyonudur. Başka bir ifadeyle

ilk kez gebelik sırasında gelişen glukoz tolerans bozukluğudur. Genellikle gebeliğin ikinci veya üçüncü trimestrinde ortaya çıkmaktadır. Hiperglisemi “insülin direncine neden olan büyüme hormonu, kortikotropin relasing hormon, progesteron ve insan plasenta laktojeni gibi plasenta hormonlarının” etkisiyle gelişmektedir. IDF 2017 tahminlerine göre, GDM dünya çapında gebeliklerin yaklaşık %14’ünü etkilemekte ve bu değer yılda yaklaşık 18 milyon doğumu göstermektedir. Risk faktörleri arasında aşırı kilo/obezite, diyet, ileri anne yaşı, ailede insülin direnci ve/veya diyabet öyküsü ve önceden dört kg üzerinde iri bebek doğurma yer almaktadır. Bu risk faktörlerine sahip olan gebelerin 24-28. haftalar arasında OGTT yaptırılmaları gerekmektedir. Gestasyonel diyabet hastalarında doğumdan altı hafta sonra OGTT testleri tekrar edilmeli ve glukoz tolerans bozukluğunun düzeyi belirlenmelidir. GDM’ye bağlı olarak, annede kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet riski artmakta, bebekte ise makrozomi ve doğum komplikasyonları gelişebilmektedir. Ayrıca çocukta uzun sürede gelişebilecek olan obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riski de mevcuttur. Ne yazık ki, GDM olan bireylerde mevcut olan insülin direncine bağlı olarak sınırlı etkinliği olan, yaşam tarzı değişiklikleri (diyet ve egzersiz) ve glisemik kontrolün sağlanamadığı durumlarda insülin tedavisi dışında, yaygın olarak kabul edilmiş bir tedavi veya önleme stratejisi yoktur (1,3,4,35).

2.1.3.4. Diğer durumlara bağlı diyabet tipleri

Tip 1 ve 2 diyabetle ilişkili olmayan ve etiyolojileri bilinen diyabet tipleri bu başlık altında incelenmektedir. Bu diyabet tipleri aşağıdaki gibidir;

- Monogenik diyabet sendromları (β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti söz konusudur),
- Ekzokrin pankreas hastalıkları (pankreatit, travmalar, ameliyatlar, tümörler, hemokromatoz, kistik fibroz gibi) ve ilaç endokrin bozuklukları (cushing sendromu, akromegali, hiperaldesteronizm gibi)
- İlaç-kimyasal kaynaklı diyabet (glukokortikoid kullanımı gibi)
- İnsülin sekresyonunun genetik kusurları
- Diğer genetik sendromlar (down, klinefelter, turner sendromları gibi),
- Enfeksiyonlara bağlı görülen diyabet (2,33,34).

2.1.4. Diyabetin klinik belirti ve bulguları

Diyabetin klinik belirti ve bulguları, hastalığın kronik ve progresif bir seyir göstermesi nedeniyle birçok kişi tarafından göz ardı edilmektedir. Birçok hastalıktan farklı olarak hipergliseminin sonuçlarının hemen ortaya çıkmamasından kaynaklı bireyler hastalığı ciddi bir sorun olarak görmemektedir. Ancak bu kişiler hastalık belirtilerinin fark edilmesinden yıllar önce hasarın başlayabileceğinin ayırıcında da değildir (36). Bununla birlikte klinik olarak tüm diyabet tiplerinde 3P belirtisi olarak geçen poliüri, polidipsi ve polifaji gibi klasik diyabet belirtileri vardır. Ayrıca pruritis, ağız kuruluğu, açıklanamayan kilo kaybı, yorgunluk ve halsizlik de diyabetin yaygın belirtileri arasında yer almaktadır. Poliüri gelişimine bağlı vücuttan fazla miktarda sıvı-elektrolit kaybı meydana gelebilir. Bu kaybın yerine konulabilmesi için polidipsi gelişir. Polifaji ise insülin yetersizliğine bağlı kullanılamayan karbonhidratların yerine protein ve yağların kullanılması nedeniyle ortaya çıkar. Dokular için yeterli enerji sağlanamamasından kaynaklı yorgunluk ve halsizlik meydana gelir. Bu klasik belirtilerin dışında görme bozuklukları, immün sistemin baskılanması sonucunda enfeksiyonlara yatkınlık, yara iyileşmesinde gecikme, nöropati sebebiyle el ve ayaklarda uyuşma, yanma, karıncalanma ve his kaybı gibi belirtiler de ortaya çıkabilir (1,32,36).

2.1.5. Diyabetin komplikasyonları

Diyabet komplikasyonları tip 1 veya tip 2 diyabet hastaları arasında yaygın görülmele beraber aynı zamanda önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Komplikasyonlar gelişme süresine göre akut ve kronik olmak üzere iki şekilde sınıflandırılır. Hipoglisemi, DKA, hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD) ve laktik asidoz diyabetin akut ve yaşamı tehdit edici komplikasyonlarıdır. Diyabetin kronik komplikasyonları ise genel olarak mikrovasküler ve makrovasküler olarak iki grupta ele alınmaktadır. Mikrovasküler komplikasyonlar arasında nöropati, nefropati ve retinopati bulunurken, makrovasküler komplikasyonlar arasında; kardiyovasküler hastalık, inme ve periferik arter hastalığı yer alır. Diyabetik ayak ise genellikle başlı başına bir komplikasyon olarak ele alınmakta ve periferik nöropati, vasküler yetersizlik, enfeksiyon ve immün sistem bozukluklarının tek veya çoklu etkileri ile ortaya çıkmaktadır. Birçok sistemi etkileyen kronik komplikasyonlar hastayı, yakınlarını ve toplumu ilgilendiren sosyal ve ekonomik yönden sonuçlar doğurmakta ve hastanın

yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. (1,9,10,16).

2.1.5.1. Akut komplikasyonlar

Diyabetin akut komplikasyonları oldukça hızlı gelişmekte ve hayatı tehdit edici bir seyir göstermektedir (10,37).

2.1.5.1.A. Hipoglisemi

Diyabet ve antidiyabetik tedavinin yaşamı tehdit eden ve en sık görülen akut komplikasyonudur. Birden fazla risk faktörü ve karmaşık patofizyoloji ile karakterizedir. Bu komplikasyon hem ayaktan tedavi alan hem de yatan hastalarda istenilen glisemik kontrol seviyelerine ulaşılmasında büyük bir engel oluşturmaktadır. Ayrıca hastane ortamında, diyabet öyküsü olmayan hastalar arasında da hipoglisemi ortaya çıkabilmektedir. Şiddetli hipoglisemi, Tip1 DM'li hastaların %30-40'ında ve insülinle tedavi edilen tip 2 DM'li hastaların %10-30'unda görülmektedir. Özellikle küçük çocuklar ve ergenler hipoglisemi açısından daha yüksek risk altındadır. Plazma glukoz düzeyinin 70 mg/dL altına düştüğü durum hipoglisemi, 50 mg/dL altına düştüğü durumlar ise şiddetli hipoglisemi olarak tanımlanmaktadır. Öğün atlanması, insülin dozu hatası ve intramüsküler enjeksiyon veya enjeksiyondan sonra sıcak duş nedeniyle hızlı insülin Emilimi, çok fazla egzersiz yapma ya da yetersiz enerji alımı gibi faktörler hipogliseminin yaygın nedenleri arasında yer almaktadır. Hipoglisemi tablosunun sonuçları hafif bilişsel bozulmadan komaya, nöbet ve ani ölüme kadar değişkenlik göstermektedir. Hipoglisemide sıklıkla ilk belirtiler; açlık hissi, soğuk terleme, titreme ile başlar ve orta şiddetli hipoglisemide solukluk, çarpıntı, baş ağrısı, konuşmada zorluk ve sinirlilik görülür. Eğer sürece müdahale edilmez ise; bulanık görme, konsantrasyon bozukluğu, şuur bulanıklığı ve hatta şuur kaybı gelişebilir. Bu tablo genellikle uzun süredir diyabet hastası olanlarda, çok sık hipoglisemi yaşayanlarda ve yaşlı diyabetiklerde görülür. Bu nedenle özellikle bu kişilerin daha sık aralıklarla kan şekeri ölçümlerini yaparak ağır hipoglisemi ataklarını önlemeleri gerekmektedir (1,10,37,38)

2.1.5.1.B. Diyabetik ketoasidoz

İnsülin yokluğuna bağlı olarak özellikle tip 1 diyabetli bireylerde sık görülen ve hayatı tehdit eden önemli bir komplikasyondur. Tip 1 diyabetli bireylerde hastalığın başlangıç dönemi olması, insülin dozunun atlanması, enfeksiyon sırasında yetersiz insülin dozu, gastrointestinal hastalık, travma ve stres gibi durumlar DKA gelişmesine neden olabilir. Tip 2 diyabetli bireylerde ise daha az oranda akut bir hastalık sırasında veya insülin

kullanımına geçiş sırasında ortaya çıkabilmektedir. DKA tablosunda dolaşımdaki insülinin azlığı ya da yokluğu ve karşıt düzenleyici hormonların (adrenalin, glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonları gibi) seviyesinde artış gözlenir. Bu durum karbonhidrat, yağ ve proteinin metabolizmasında katabolik değışikliklere yol açmakta ve yağların parçalanması ile keton cisimleri ortaya çıkmaktadır. Karaciğer ve böbrekler tarafından bozulmuş glikoz kullanımı ve artan glikoz üretimi, hiperglisemi ile sonuçlanmaktadır. Hiperglisemi, serum ozmolaritesinde bir artışa neden olur; ozmotik diürez gelişir. Osmotik diürece bağlı olarak elektrolit anormallikleri ortaya çıkar. Serbest yağ asitleri ve keton cisimciklerinin birikmesi de metabolik asidoza neden olur. Özetle, DKA'da klinik seyir sırasıyla; hiperglisemi, ketonemi ve asidoz şeklindedir. Genellikle DKA 24 saatten daha kısa sürede gelişebildiğinden erken tanı oldukça önemlidir. Belirtileri arasında; taşikardi, fazla miktarda idrar çıkışı, taşipne, bulantı, kusma ve karın ağrısı yer alır. Fizik muayenede dehidratasyon belirtileri, mental durumda değışiklikler, hipotermi ve hastanın nefesinde aseton kokusu görülür. Ciddi metabolik asidoz gelişen hastalarda kussmaul solunum gözlenir. DKA tedavisinde amaç hiperglisemi, elektrolit bozukluğu ve asidoz durumunun düzeltilmesidir. Bunun için yoğun insülin tedavisi ve sıvı-elektrolit replasmanı yapılmalıdır. Tedavi ile klinik düzeldikten sonra DKA'yı başlatan olay araştırılmalı ve tedavi edilmelidir (1,10,37,38).

2.1.5.1.C. Hiperozmolar hiperglisemik durum

Çoğunlukla tip 2 diyabetli ve yaşlı hastalarda ortaya çıkan, ciddi hiperglisemik acil bir durumdur. Tam insidansı bilinmemekle birlikte diyabetli bireylerde hastane başvurularının %1'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir. Tip 2 diyabetli bireylerde akut insülin ihtiyacının arttığı durumlar, enfeksiyon, serebrovasküler olaylar, miyokard enfarktüsü gibi eşlik eden hastalıkların varlığı, travma, cerrahi girişim, insülin veya diğer antidiyabetik ilaçların ihmali gibi nedenlerden dolayı HHD gelişmektedir. Bu durum ketoasidoz yokluğunda ciddi hiperglisemi, hiperosmolalite ve dehidrasyon ile karakterize bir sendromdur. Mevcut tanı kriterleri, glukozun >600 mg/dl, serum ozmolaritesinin >310 mosm/kg olması, asidozun olmaması ve serum bikarbonatının >15 mEq/L olmasıdır. Bu metabolik düzensizlikler, insülin eksikliği ve karşıt düzenleyici hormonların normalden fazla salgılanmasından kaynaklanmaktadır. İnsülin yetersizliği ve karşıt hormonların artışı ile glukoneogenezis ve glikojenoliz artmakta ve glukozun periferik dokularda kullanımı azalarak hiperglisemi ortaya çıkmaktadır. Hiperglisemi

serum ozmolaritesini arttırarak, ozmotik diürez gelişmesine neden olmaktadır. Glomerüler filtrasyon başlangıçta glukozüri ve ozmotik diürezden kaynaklı olarak artış gösterir. Glomerüler filtrasyon hızı normal olduğu sürece ciddi hiperglisemi gelişimini önler. Bununla birlikte, kötüleşen hiperglisemi ile devam eden ozmotik diürez, glomerüler filtrasyon hızında düşüşe yol açar ve hipovolemi ortaya çıkar. HHD’de ilk başlarda hiperglisemi belirti bulguları, poliüri, polidipsi, halsizlik ve güçsüzlük gözlenirken ilerleyen zamanlarda dehidratasyon bulguları olan cilt ve mukozada kuruluk, deri turgorunda azalma, göz kürelerinin çökük olması, ortostatik hipotansiyon, taşikardi, takipne gibi belirti ve bulgular ortaya çıkar ve şiddeti artar. Tedavisi, hiperozmolalite, hiperglisemi ve elektrolit bozukluklarının ve dehidratasyonun düzeltilmesinin yanı sıra metabolik düzensizlikleri hızlandıran altta yatan nedenin de tedavisine yöneliktir (10,37,38,39).

2.1.5.1.D. Laktik asidoz

Laktik asidoz, ketoasidoz olmaksızın asidoz gelişmesiyle ($\text{pH} < 7.3$), vücuttaki laktik asitin 5.0 mEq/L ’nin üzerine çıkmasıyla ortaya çıkmaktadır (10). Laktik asit vücutta karaciğer ve böbrek tarafından glikoza çevrilerek enerji olarak kullanılabilir ya da metabolize edilerek su ve karbondioksit dönüştürülerek atılır. Laktat birikimi, vücutta artmış üretim ya da azalmış atılım metabolizması nedeniyle ortaya çıkar. Bu durumda denge bozulur ve kişide belirtiler ortaya çıkmaya başlar. Genellikle tip 2 diyabetli kişileri etkileyen nadir ortaya çıkan önemli bir komplikasyondur. Özellikle diyabete eşlik eden kardiyovasküler, renal ve hepatik hastalıklar ve ileri yaş durumlarında bazı oral antidiyabetik ilaçların kullanılması ve hipoksemi, şok, sepsis, karbon monoksit zehirlenmesi gibi bozulmuş oksijenasyon koşulları laktik asidoz tablosunun gelişimini hızlandıran faktörler arasında yer almaktadır. Hastada asidotik solunum, değişken özellikli bilinç bozukluğu, karın ağrısı, bulantı, nörolojik bozukluklar ve ağır koma durumları görülebilir. Yüksek laktik asit seviyeleri ile ilişkili olarak laktik asidoz kaynaklı ölüm oranları yüksektir ve genellikle beklenmedik ve yıkıcı hipoksik olaylarla ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. Diyabetik hastalarda glikoz kontrolü ve diğer risk faktörlerinin iyileştirilmesi, kardiyovasküler hastalık veya sepsisin uzun süreli önlenmesi laktik asidoz insidansını azaltabilir. Tedavisindeki amaç, doku oksijenasyonunun iyileştirilmesiyle laktik asit üretiminin kesilmesidir. Şok veya miyokard enfarktüsü gibi altta yatan durumların tedavisi, sıvı-elektrolit dengesinin

sağlanması, kalp fonksiyonlarının iyileştirilmesi, sepsisin tedavisi, hipergliseminin düzeltilmesi ve asidoz için bikarbonat uygulanması tedavi basamaklarını oluşturmaktadır (1,10).

2.1.5.2. Kronik komplikasyonlar

Hiperglisemi, diyabetin komplikasyon riskini arttıran ayırt edici özelliğidir. Hiperglisemi kontrolünün yetersizliği veya diyabetin yetersiz tedavi edilmesi, makrovasküler komplikasyonlara ve mikrovasküler komplikasyonlara neden olmaktadır (11). Makrovasküler komplikasyonlar arasında kardiyovasküler hastalık, inme ve periferik arter hastalığı bulunurken, mikrovasküler komplikasyonlar arasında nöropati, nefropati ve retinopati yer almaktadır. Diyabetik ayak sendromu ise nöropati, periferik arter hastalığı ve enfeksiyonla ilişkili ayak ülseri varlığı olarak tanımlanmıştır ve alt ekstremitte amputasyonunun ana nedenidir. Birçok yaşamsal sistemi etkileyen kronik komplikasyonlar; hasta ve yakınlarını, çevreyi ve toplumu ilgilendiren sosyoekonomik sonuçlar doğurmakta ve hastanın yaşam kalitesini olumsuz bir şekilde etkilemektedir. Bu nedenle diyabetik bireylerin erken tanısı, metabolik kontrolün sağlanmasıyla kronik dejeneratif komplikasyonların primer ve sekonder önlenmesi son derece önemlidir (1,9,29).

2.1.5.2.A. Makrovasküler komplikasyonlar

Diyabetik bireylerde hiperglisemi, uzun süreli kontrol altına alınamadığında vücuttaki birçok dokunun, özellikle de vasküler sistemin yapısını ve fonksiyonunu bozmaktadır. Bilindiği gibi koroner arter hastalığı, inme ve periferik arter hastalığı diyabetik hastalarda sık görülür ve yüksek mortalite ve morbidite riskine sebep olur. Makrovasküler komplikasyonlarda temel patolojik mekanizma, arter duvarının daralmasına neden ateroskleroz sürecidir. (9, 40, 41, 42). Diyabetli bireylerin %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. Tip 2 diyabetli bireylerde koroner arter hastalığı riski diyabetik olmayanlara göre 2-4 kat daha yüksektir. Diyabette ateroskleroz tablosu daha erken yaşlarda ortaya çıkmakta olup, multisegmenter tutulum göstermekte ve yaygın görülmektedir. Ayrıca bu komplikasyonlar diyabetin maliyetini doğrudan ve dolaylı olarak arttırmaktadır (16). Bu nedenle ADA tarafından yayınlanan Diyabetlilerde Standart Bakım Kılavuzu'nda, prediyabetik bireylerde artmış kardiyovasküler hastalık riski nedeniyle, değiştirilebilir risk faktörlerinin taranması ve

tedavisi önerilmektedir. (43). Diyabet ayrıca serebrovasküler hastalık riskinin güçlü bir bağımsız belirleyicisi olup, tip 2 diyabetli hastalarda inme riski de oldukça yüksektir. Diyabetli hastalarda inme ile ilişkili demans riski ve inme ile ilişkili mortalite oranı da yüksektir (42).

2.1.5.2.B. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.1.5.2.B.1 Nefropati

Diyabetik nefropati, glomerüler endotel hücre bariyerinin ve glomerüler bazal membranın morfolojik hasarına bağlı, böbrek fonksiyonlarının ilerleyici şekilde bozulmasıyla gelişen diyabetin mikrovasküler bir komplikasyonudur. Diyabetli bireylerde genetik yatkınlık, kötü glisemik kontrol, hipertansiyon, sigara kullanımı ve dislipidemi gibi faktörlerin etkisiyle nefropati gelişme riski artış göstermektedir. Özellikle kontrolsüz tüm diyabetik hastaların yaklaşık üçte birinde diyaliz ile sonuçlanan diyabetik nefropati gelişmekte olup, son dönem böbrek yetersizliğinin en sık nedenidir. Başlangıçta mikroalbuminüri ile ortaya çıkan tablo; proteinüri, hipertansiyon ve glomerüler filtrasyon hızının azalması, kan üre nitrojeni ve kreatinin seviyelerinin yükselmesi ile devam etmekte ve böbrek hasarı gelişmektedir. Bu ilerleyiş hem tip 1 hem de tip 2 diyabette görülebilmektedir. Her ne kadar hipoglisemik ajanlar, antihipertansif ilaçlar ve renin-anjiyotensin gibi çeşitli terapötik yaklaşımlar ile nefropatinin ilerlemesi yavaşlatılmaya çalışılsa da hasta sayısı, diyabet sıklığı ile artmaya devam etmektedir. Bu nedenle, diyabetik nefropati gelişme riski olan hastaların erken teşhisi ve uygun tedavinin başlatılması, hasta sonuçlarının iyileştirilmesi açısından oldukça önemlidir (12,40,42,44).

2.1.5.2.B.2. Retinopati

Diyabetik retinopati, hem tip 1 hem de tip 2 diyabetin oldukça spesifik bir nörovasküler komplikasyonu olup, 20-74 yaşları arasındaki erişkinlerde görme kaybının önde gelen nedenlerinden biridir. Ayrıca glokom, katarakt ve diğer görme bozuklukları da diyabetli bireylerde daha erken yaşlarda ve sık oranlarda görülmektedir. Diyabetik retinopati gelişiminde kapiller geçirgenlikte, viskozitede ve trombosit agregasyonunda artış oldukça önemli faktörlerdir. Bu faktörlerin etkisiyle retinada mikrovasküler lezyonlar ve

iskemik alanlar oluşmakta ve tedavi edilmez ise görme kaybına yol açmaktadır. Retinopatinin prevalansı, hem diyabet süresi hem de glisemik kontrol seviyesiyle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Ayrıca hiperglisemi, hipertansiyon, nefropati ve dislipidemi retinopati riskini arttıran faktörler arasında yer almaktadır. Bu risk faktörlerinin tanımlanmasının ve kontrolünün retinopatinin başlamasını ve ilerlemesini önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca retinopatiden korunmada, tip 1 diyabetli hastalarda diyabet tanısından sonraki beş yıl içinde, tip 2 diyabetlilerde ise tanı sırasında ve yılda bir kontrol ile kapsamlı bir göz muayenesi önerilmektedir (16,40,43,45,46,47).

2.1.5.2.B.3 Nöropati

Nöropati, uzun süre devam eden hiperglisemiye bağlı olarak ortaya çıkan çeşitli klinik belirtilere sahip heterojen bir bozukluk olup, diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonlarından biridir. Hem periferik hem de otonom sinirleri etkiler ve çeşitli klinik bulgularla ortaya çıkar. Diyabetli hastada nöropatinin erken tanılanması ve uygun tedavisi önemlidir.

Periferik nöropati: DM’li hastaları etkileyen en önemli komplikasyonlardan biridir. Özellikle diyabetin kontrolsüz olduğu hastalarda ayak ülseri ve amputasyon riskini arttıran duyuşal veya motor nöropatilere yol açabilmektedir. Hiperglisemiden kaynaklanan periferik sinirlerde gelişen hasar henüz tam olarak açıklanamamakla birlikte kronik hiperglisemiye bağlı olarak artmış poliyol yolağı aktivitesinin, nörol dokulara kan akımının ve koruyucu nitrik oksit oluşumunun azalmasının ve oksidatif stresin kötüleşmesinin nörodejenerasyonun hızlanmasına yol açtığı düşünülmektedir. Nöropati belirtileri ilgili duyuşal liflerin sınıfına göre değişmektedir. En sık rastlanan erken semptomlar, küçük liflerin katılımıyla ağrı ve rahatsız edici yanma ve karıncalanma hissini içerir. Büyük liflerin katılımı ise uyuşukluğa ve koruyucu duyu kaybına neden olabilir. Bu durum distal sensorimotor polinöropatinin varlığını gösterir ve diyabetik ayak ülseri için ciddi bir risk faktörüdür. Bu yüzden tip 1 diyabetli bireylerde tanı konulduktan beş yıl sonra, tip 2 diyabetlilerde ise tanı anından itibaren başlanılarak, her yıl nöropatiye yönelik tarama yapılması önerilmektedir.

Otonomik Nöropati: Otonom nöronları etkiler (parasempatik, sempatik veya her ikisi) ve bölgeye özgü semptomlar ile ortaya çıkar. Bu yüzden otonom disfonksiyonun belirti ve bulguları tıbbi öykü ve fizik muayene sırasında dikkatlice değerlendirilmelidir. Diyabetlilerde otonomik nöropatinin başlıca klinik belirtileri arasında; hipoglisemi

bilinçsizliği, istirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon, gastroparezi, kabızlık, diyare, dışkı inkontinansı, nörojenik mesane, erektil disfonksiyon ve artmış veya azalmış terleme yer alır. Her ne kadar tip 1 diyabetli yeni tanı alan hastalarda otonomik nöropati sıklığı çok düşük olsa da her iki diyabet tipinde de prevalansı, diyabet süresi ile büyük oranda artmaktadır (16,40,43,47,48).

2.2. Diyabetik Ayak

Diyabetik ayak, nöropati ve/veya periferik arter hastalığının bir sonucu olarak gelişen ayak ülserasyonlarına bağlı, amputasyon riskine ve ekstremitte kayıplarına neden olan, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip önemli bir sağlık sorunudur. Ayrıca bireyleri fiziksel, sosyal ve ekonomik yönlerden olumsuz etkilemekte ve tedavi maliyetlerinin ciddi düzeyde yükselmesine sebep olmaktadır. Diyabeti olan hastalarda ayak ülserlerinin yıllık insidansının yaklaşık %1-4 arasında olduğu ve prevalansının %4-10 arasında değiştiği bildirilmektedir. Diyabetik ayak ülserleri için başlıca risk faktörleri arasında; periferik nöropati, periferik vasküler hastalık, zayıf glisemik kontrol, ayak deformiteleri, sigara içme, ayak ülseri veya amputasyon öyküsü, görme bozukluğu ve nefropati (özellikle diyaliz hastaları) yer almaktadır (12,13,14,15).

2.2.1 Diyabetik Ayağın Patofizyolojisi

Diyabetik ayağın patofizyolojisi birçok faktörün bir arada bulunduğu karmaşık bir süreç olup, periferik nöropati, periferik arter hastalığı, ayak deformiteleri, immün sistem bozuklukları, enfeksiyon ve travma gibi faktörlerin tek veya kombine etkisi ile meydana gelmektedir. Ancak diyabette periferik nöropati, ayak ülserlerinin başlıca nedenlerinden biri olup, diyabetik hastaların %66'sı alt ekstremitede periferik nöropati riski ile karşı karşıyadır. Diyabetik hastalarda nöropati, sinir sisteminin motor, otonom ve duysal bölümlerinde kendini gösterir. Motor nöropati gelişmesine bağlı olarak ayak deformitesinin oluşum süreci başlar. Başlangıçta ayağın intrinsik kaslarında paralizisi, sonrasında atrofi ve fibrozis gelişir. Bu olayların etkisiyle fleksör ve ekstansör kaslar arasında bir dengesizlik olur ve parmaklarda pençeleşme, çekiç parmak ve charcot deformitesi gelişmesine neden olur. Duysal nöropati ise ekstremitelerde bulunan duysal sinirlerin yıkımına neden olur. İlk başta parestezilerle başlayan durum ilerleyen aşamalarda disestezilerle devam eder ve son aşamada tam duyu kaybı gelişir. Duyu kaybı yaşanan ayaktaki tekrarlanan yaralanmalar, travmalar ve ısıya maruziyet hissedilemediğinden ve önlem alınamadığından cilt bütünlüğü bozulmaya başlar ve

ülserasyonlara neden olur. Ayrıca ileri evrelerde kronik ülser gelişen iyileşmemiş yaralar enfeksiyon ajanlarına uygun bir ortam sağlar. Otonom nöropati gelişimine bağlı olarak, ter ve sebasöz bezlerinin fonksiyonlarında kayıp olur, ayakta terleme ve ısı regülasyon mekanizmaları bozulur. Sonuç olarak, ayağın doğal nemlendirme yeteneği kaybolur, deride kurumaya ve çatlaklara yatkınlık artar, deride fissürler oluşur ve ayak enfeksiyon gelişimine karşı daha savunmasız hale gelir. Duyu kaybının da etkisiyle; bu hasarların fark edilmesi geciktiğinden erken dönemde koruyucu ve tedavi edici girişimler yapılamaz ve yara oluşum süreci hız kazanır.

Periferik arter hastalığı ise alt ekstremitelerde aterosklerotik değişikliklere yol açan diyabette önemli bir risk faktörüdür. Ayak ülseri gelişen vakaların yaklaşık %50'sinde etkili olan önemli bir nedendir. Diyabeti olan hastalarda ateroskleroz, kılcal damarların bazal membranlarının kalınlaşması, damar duvarının sertleşmesi ve endotel proliferasyonu insidansı daha yüksektir. Özellikle femoropopliteal ve aortoiliak damarlar gibi büyük ve orta büyüklükteki arterlerin aterosklerotik tıkanmaları, akut veya kronik iskemiye yol açar. Ayrıca azalan arter perfüzyonu periferik nabızların zayıf hissedilmesine neden olur. Periferik arter hastalığı ile birlikte yetersiz kan akışı nedeniyle ülserler gelişir. Ayrıca kan lipid seviyesinin yüksek olması, hipertansiyon, sigara içme ve hipergliseminin periferik arter hastalığına bağlı ayak ülseri gelişim sürecini etkileyen önemli risk faktörlerinden olduğu da belirtilmektedir.

Diyabetik ayak ülserlerinin gelişiminde rol oynayan bir diğer faktör ise enfeksiyonlardır. Zayıf glisemik kontrol, bozulmuş lökosit aktivitesi ve immünolojik işlev bozukluğu invaziv doku enfeksiyonunun gelişimini kolaylaştırır. Ayrıca hasar görmüş veya kötü perfüze cilt ve yumuşak dokuların varlığında da, fasya derinlerine hızlı bakteri penetrasyonu meydana gelebilir, bu durum ayağı tehdit eden enfeksiyon ve sepsis gelişimine neden olur. Vakaların %30-40'ında polimikrobiyal (stafilokoklar, streptokoklar, enterokoklar, escherichia coli ve diğer gram-negatif bakteriler) enfeksiyonlar ve antibiyotiğe dirençli bakteri suşlarının, özellikle metisiline dirençli staphylococcus aureus'un enfeksiyonları mevcuttur. Diyabetik ayak enfeksiyonları ne yazık ki, sıklıkla tekrarladığında veya uzun süreli antibiyotik kullanımına bağlı dirençli bakteri suşları içerdiğinde amputasyon riskini arttırmaktadır (1,16,49,50,51,52).

2.2.2. Diyabetik Ayağın Sınıflandırılması

Diyabetik ayağın tespiti ve değerlendirilmesi için, ülserin farklı özelliklerini kapsayacak şekilde çeşitli sınıflandırma sistemleri kullanılmaktadır. Boyut, derinlik, görünüm,

nöropati varlığı, enfeksiyon ve iskemi gibi ülser özelliklerini içeren sınıflandırmalar, erken evrelerde etkin bir bakım için doğru tedavinin seçilmesi ve etkinliğinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Sınıflandırma yapılırken ülserin etiyojisi belirlenmeli ve lezyonun nöropatik, iskemik veya nöro-iskemik olup olmadığı tespit edilmelidir. Etkin sınıflandırma için sıklıkla tartışmalı yönleri olmakla birlikte, “Wagner-Meggitt Diyabetik Ayak Sınıflandırma” sistemi tercih edilmektedir. Disvasküler ayak için formüle edilmiş olsa da 1981 yılından beri kullanılmaktadır. Ülser derinliğini, gangren varlığını ve doku nekroz derecesini dikkate alan altı evreli bir sınıflandırma sistemidir. Bu sistemde ayak lezyonları derece 0'dan başlayarak, beşinci dereceye kadar altı sınıfa ayrılır (Tablo 2). Ancak yaygın olarak kullanılan bu sınıflandırmanın en önemli dezavantajı iskemi, nöropati ve diğer komorbid faktörler gibi önemli klinik parametreleri dikkate almamasıdır (49,50,51,53).

Tablo 2.2: Wagner – Meggitt Sınıflandırma Sistemi

Evre	Semptomlar
Evre 0	Risk grubu: Sağlam deri ile birlikte kemik çıkıntısı ya da kallus oluşumu
Evre 1	Derin dokulara yayılmayan yüzeysel ülser
Evre 2	Tendon, kemik, ligament veya eklemi içeren derin ülser
Evre 3	Apse ya da osteomyeliti içeren derin ülser
Evre 4	Parmakları veya metatarsı kapsayan gangren
Evre 5	Kurtarılamayacak düzeyde ve amputasyon gerektiren topuk veya ayağın bütününün

Ayrıca Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu tarafından 2004 yılında geliştirilen PEDİS (p=perfüzyon, e=extent/yaygınlık/büyüklik, d=depth/derinlik/doku kaybı, i=infection/infeksiyon s=sensation/duyu) sınıflandırması da mevcuttur. Bu sınıflandırmada perfüzyon, genişlik, doku kaybı derinliği, enfeksiyon ve duyu kaybı gibi beş temel faktör değerlendirilmektedir. Bu sistemde yer alan parametrelerin daha güvenilir olduğu ve diyabetik ayak prognozuna ilişkin daha belirleyici bulgular sunduğu bildirilmektedir. Bir diğer sınıflandırma sistemi ise 1998’de geliştirilen lezyon derinliği ve iskemisini içeren Texas Üniversitesi (UTSA – University of Texas San Antonio) sınıflandırmasıdır. Aslında wagner sisteminin bir modifikasyonudur ve wagner sisteminin her bir derecesi, enfeksiyon, iskemi veya her ikisinin kombinasyonunun varlığına göre evrelere ayrılır. Bu sistem, wagner sistemi ile kıyaslandığında prognozu tahmin etmede daha üstündür. Ancak iskemi ve nöropatiyi ayırt etmek zor olabilir; bu nedenle ayrıntılı bir değerlendirme önemlidir (49,50,51,53).

2.2.3. Diyabetik Ayağın Değerlendirilmesi

Diyabetik hastaların ilk değerlendirilmesi ayrıntılı bir anamnez ile başlayıp, her iki ayağın muayenesi, risk değerlendirmesi, yara alanı değerlendirmesi ve yara alanı ya da sistemik enfeksiyon değerlendirmesini içermelidir. Ayak değerlendirmesi yapılırken duyu kaybı, ülser, deformite ve charcot ayağı varlığına göre muayene aralığının tablo 3'de belirtilen sıklıkta olması önerilmektedir (16).

Tablo 2.3: Diyabetik Ayak Risk Gruplarına Göre Değerlendirme Sıklığı

Risk grubu	Klinik muayene	Muayene sıklığı
0	Duyu kaybı yok	Yılda bir
1	Duyu kaybı var	6 Ayda bir
2	Duyu kaybı var + Ülser var	2-3 Haftada bir
3	Duyu kaybı var + Ülser var + Deformite var	1-2 Haftada bir
4	Charcot ayağı deformitesi var	Ayda bir

Diyabetik ayak gelişmiş olan hastanın; yaranın süresi, genişliği, derinliği, kokusu, osteomyelit varlığı ve aldığı tedaviler göz önüne alınarak dikkatlice değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca ülsera yol açan nedenin belirlenmesi için nörolojik muayene ve periferik arter muayenesi yapılmalıdır. Nöropatinin maskeleyen etkisi ve ayak bakımı eğitimi eksikliği nedeniyle hastalar genellikle ciddi ayak problemlerinden habersizdir. İdeal olarak basit nöropatik değerlendirme için; iğne batması hissi, hafif dokunuş, titreşim, ayak bileği refleksleri ve basınç hissi gibi değerlendirmeler yapılabilir. Periferik arter muayenesi ve dolaşımın değerlendirilmesi için; ayak bileği ve parmak arteriyel basınçlarının ölçümü, doppler incelemeleri, ayak bileği-brakial indeksi, transkutanöz oksijen basıncı ölçümleri ve anjiyografi gibi yöntemler uygulanabilir (1,16,50).

2.2.4. Diyabetik Ayağın Tedavisi

Diyabetik ayağın gelişiminin önlenmesi ve etkin tedavisini sağlayabilmek için multidisipliner bir ekip yaklaşımı gerekmektedir. Bu yaklaşım, hastaların hastanede yatış süresini, amputasyon oranlarını ve tedavi maliyetlerini azaltmakta etkilidir.

Diyabetik ayak tedavisinin temel amaçları; öncelikli olarak doku bütünlüğünün korunması, gelişebilecek yeni ülser odaklarının önüne geçilmesi, doku yıkımı gelişmiş ise daha fazla yıkımın ve enfeksiyon gelişiminin önlenmesi ve en iyi yara bakımı ile yaranın hızlı bir şekilde iyileşmesinin sağlanması şeklindedir. Diyabetik ayakta genel tedavi ilkeleri; ülser varsa yara debridmanı veya amputasyonun düşünülmesi, enfeksiyonun kontrolü, iyileşme sağlanana kadar ayağın basınçtan kurtarılması, hipergliseminin kontrol altına alınması, nöropatinin ve periferik arter hastalığının tedavisi, sigaranın bırakılması, beslenmenin düzenlenmesi gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile eşlik eden hastalıkların tedavisini içermektedir. Ayrıca bazı lokal büyüme faktörleri, biyolojik yara örtüleri, negatif basınçlı yara tedavisi ve hiperbarik oksijen tedavileri gibi spesifik yardımcı tedavilerinde ülser/yara iyileşmesine yardımcı olduğu gösterilmiştir (1,14,16,52).

Yara Debridmanı

Diyabetik ayak yaralarının debridmanı, yaranın yönetiminin başlangıcında önemli bir adımdır. Debridman ile nekrotik ve canlı olmayan dokuların çıkarılması, sağlıklı bir granüler yara yatağının sağlanması dahil olmak üzere çeşitli yararlar elde edilebilir. Ayrıca debridman, iyileşen yara kenarlarında büyüme faktörlerinin salınmasını da teşvik etmektedir. İskemi gelişme şüphesi varsa ülser değerlendirilmesinde dikkatli olunmalıdır. Çünkü debridman gerçekleştirilmeden önce ekstremiteye revaskülarizasyon müdahalesi gerekli olabilir. Yara debridmanı için çeşitli yöntemler kullanılır.

Cerrahi debridman: Diyabetik ayak ülserasyonunun debridmanında altın standart bir yöntemdir. Genellikle büyük miktarda nekrotik ve ölü dokulara sahip ülserler için yapılır. Optimal sonuçlar elde etmek için sağlıklı doku kaybı en aza indirilmeli, ayak fonksiyonu korunmalı ve ülserlerin tekrarını hızlandırabilecek deformiteler önlenmelidir.

Enzimatik debridman: Topikal ajanların ülser üzerine genellikle günde bir kez uygulanması esasına dayanır. Etkileri, streptokinazlar, tripsin, papain, fibrinolizin, kollajenaz, papainurea ve streptodornaz gibi proteolitik sindirim enzimlerini kullanarak nekrotik doku bozulmasına dayanır.

Mekanik debridman: Basit ve ucuz bir araç olmasına rağmen, hem canlı hem de cansız dokuları çıkarabilmekte ve hassas ayakta ağrıya neden olabilmektedir. Islak gazlı bez sargısı yara yatağına uygulanır ve daha sonra kurumaya bırakılır. Gazlı bez içine

gömülmüş nekrotik döküntü, gazlı bez çıkarıldığında mekanik olarak yara yatağından çıkarılmış olur.

Biyolojik debridman (Kurtçuk= Maggot tedavisi): Son zamanlarda kurtçuk tedavisi, nekrotik doku debridmanında, bakteri yükünün azaltılmasında ve yara iyileşmesinin uyarılmasında yarar gösterdiğinden kullanılmaya başlamıştır (14).

Basının kaldırılması

Hastanın yatak istirahatine alınması, koltuk değneği kullanması, tam temas alçısı, içi hava yastıklı özel botlar ve kısa bacak yürüteç ve yarım ayakkabı gibi özel ortopedik cihazların kullanımı, yaranın üzerindeki basıyı kaldırarak iyileşmeye önemli katkı sağlar. Özellikle charcot ayağı olan hastaların tedavisi başlangıçta konservatiftir. Bu hastalarda ayağın, deri sıcaklığı normalleşinceye kadar alçıya alınarak, kesin istirahatin sağlanması gerekir. Ek olarak ayak bileğini de kavrayan özel tabanlıkları ve destekli ayakkabılar kullanılmalıdır (14,16).

Enfeksiyon tedavisi

Diyabetik ayak yaraları patojenler için bir giriş yolu görevi gördüğünde enfeksiyon varlığı yaygın bir bulgu olarak karşımıza çıkar. Enfeksiyonlar yara iyileşmesini geciktirebilir veya önleyebilir ya da diyabetik ülserlerin cerrahi olarak kapanmasını engelleyebilir. Bu yüzden hızla teşhis edilip, tedavisi sağlanmalıdır. Diyabetik ayak enfeksiyonlarının çoğu aerobik gram pozitif olan polimikrobiyal ajanlar olup, stafilokoklar ve streptokoklar en yaygın nedensel mikroorganizmalardır. Yumuşak doku veya kemik enfeksiyonu kanıtı olmayan yaralar, genellikle antibiyotik tedavisi gerektirmez. Antibiyotik tedavileri, doku kültürü ve antibiyogram sonuçlarına göre planlanmalı ve hastanın klinik yanıt durumuna ve antibiyotik duyarlılığına göre değiştirilebilir olmalıdır. Osteomyelitin gelişmediği durumlarda antibiyotik tedavisi 7-14 gün sürdürülürken, osteomyelit varlığında en az dört hafta olmalıdır (1,12,14,16).

2.2.5. Diyabetik Ayak Yönetiminde Hemşirenin Rolü

Diyabetik ayağın yönetimi multidisipliner ekip yaklaşımı gerektiren ve uzun süreli tedaviyi içeren bir süreçtir. Bu ekip içerisinde hemşireler genellikle birincil temas noktasıdır ve hastalar tarafından bilgi kaynağı olarak görülürler. Hemşirelerin bu ekip içerisindeki rollerini yerine getirebilmeleri için diyabetik ayak bakımı yönetimi hakkında bilgi sahibi olmaları ve bu bilgileri hastaya aktarmaları gerekmektedir. Bu aşamada diyabet hemşirelerine önemli roller düşmektedir. Diyabetik ayak yönetiminde

hemşirelik uygulamalarının amaçları arasında; sağlığın teşviki ve geliştirilmesi, diyabetik ayak gelişiminin önlenmesi, hasta merkezli bakım ile hastanın bakımı ve aile bireylerinin eğitimi yer almaktadır. Hemşireler sağlık hizmeti vererek, bakımı planlayarak, eğitim ve danışmanlık yaparak, lider olarak, araştırmalar yaparak ve hasta haklarını savunarak bu hedeflere ulaşmada hayati rol oynamaktadır.

Diyabet hemşireleri diyabetik ayak yönetiminde hastaları ve ailelerini; ayak muayenesi, günlük ayak bakımı, yara bakımı ve izlem konusunda bilgilendirmelidir. Özellikle diyabetik ayak problemlerinin erken saptanması, risk altında olanların tanımlanması ve ülser riskini azaltmak için diyabetik ayağa yönelik tarama yapılması bakımın önemli bir parçasıdır. Ayak muayenesinde dolaşımın durumu, sinir hasarı, cilt değişimi ve deformite kontrolleri yapılmalıdır. Günlük ayak bakımının hastalara öğretilmesi de hemşirenin rollerinden biridir. Bu doğrultuda hemşireler diyabetik bireylere aşağıdaki önerilerde bulunmalıdır;

- Ayaklar her gün renk değişikliği, şişme, cilt çatlakları, ağrı veya hissizlik açısından değerlendirilmelidir.
- Günlük ayak bakımı yapılmalıdır (yıkama, ardından özellikle parmak aralarını dikkatlice kurutma)
- Ayaklarda kuruluğu önlemek için cilt nemlendirilmelidir (parmak araları hariç)
- Çıplak ayakla dolaşmaktan veya çorapsız ayakkabı giymekten kaçınılmalıdır.
- Ayağı saran, rahat ve tam boy ayakkabı kullanılmalıdır.
- Tırnaklar düz kesilmelidir.
- Ayak bölgesindeki çatlaklar veya yaralar kritik kabul edilmeli ve acil tedavi edilmelidir.

Ayak bakımı dışında, diyabetik ayak gelişiminin en önemli nedenlerinden biri, kan şekerinin yetersiz kontrolüdür. Çünkü kan şekerinin yükselmesi, enflamatuvar yanıtların baskılanması ve enfeksiyona karşı konakçı yanıtının azalmasına sebep olmaktadır. Bu nedenle hemşireler kan şekeri kontrolünün önemi konusunda bireylerin ve ailelerinin eğitimlerini sağlayarak, belirli aralıklarla kan şekeri izlemini yaparak komplikasyonların önlenmesinde önemli roller üstlenmektedir. Diyabetik ayak tedavisinde ise hemşireler ülser tipine uygun pansuman seçiminde ekip üyeleri ile işbirliği içinde bakıma katılmalıdır. Çünkü yaranın türüne uygun pansuman seçimi, yarayı temiz tutarken ve yara nemini korurken, debridmana yardımcı olur ve bakteri sayısını azaltır. Bu nedenle alandaki hemşireler, güncel uygulamaları ve materyalleri takip etmeli, farkındalık

oluşturmalıdır. Ayrıca hemşireler diyabetik ayak ülseri olan veya bu sebeple amputasyon yapılan hastaların rehabilitasyon aşamasında da roller üstlenmektedir. Bu durum özellikle ayağını kaybeden hastalar için hayati önem taşır. Hemşireler hastaları yardımcı cihazlar kullanma konusunda teşvik etmeli ve cihaz kullanımını öğretmelidir. Sonuç olarak, hemşirelerin diyabetik hastaların sağlığını geliştirmeye yönelik etkili hizmet sunabilmeleri açısından, diyabetik ayak bakımı ile ilgili son gelişmeleri takip etmesi, araştırmalar yapması ve konuya özgü eğitimlere katılması oldukça önemlidir (54,55,56,57).

2.3. Yara İyileşmesi

Cilt, deri altı yağ veya dermal adiposit tabakaları da dahil olmak üzere epidermis ve dermis tabakalarında oluşan karmaşık bir yapıdır. Bilindiği gibi deri çevresel etkenlere, güneşten gelen zararlı ultraviyole ışınlarının nüfuz etmesine, zararlı patojenlerin istilasına ve suyun buharlaşmasını önlemede bir savunma bariyeri oluşturmaktadır. En önemli görevlerinden biri de iç organları korumaktır. Ancak vücudu dış ortamlardan koruyan bir kalkan olan deri, potansiyel yaralanmalara maruz kalma riskini de taşımaktadır. Bu nedenle yara iyileşmesi, organizmaların yaşaması için hayati bir süreçtir (58). Yara iyileşme süreci, birçok hücre ve ürünlerinin işbirliği sonucunda oluşan önemli bir fizyolojik süreçtir. Yaralanmalar fonksiyonel dokuların fiziksel devamlılığını bozan fiziksel, kimyasal, elektrik veya termal etkenleri içeren travmalar nedeniyle veya belirli bir patolojik durumdan kaynaklanabilmektedir. Ayrıca, lezyonlar spesifik organellere veya bir bütün olarak hücrelere zarar verebilir. Yaralanma sonrası doku rejenerasyonu ve onarım işlemleri gerçekleşmeye başlar. Yara iyileşmesi sürecinde yağ dokusu, lenfosit, trombosit hücreleri önemli rol oynar. Ayrıca doku onarımı ve rejenerasyonda, EGF, Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF-Platelet Derivated Growth Factor), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF – Fibroblast Growth Factor), İnterlökin-1, İnterlökin-2, İnterlökin-6, VEGF, TGF- β ve Tümör Nekrozan Faktör Alfa (TNF- α), Temel Fibroblast Büyüme Faktörü başta olmak üzere büyüme faktörleri ve sitokinler de hücre proliferasyonuna neden olur (59,60,61).

Yara iyileşme süreci bir zaman sürekliliği içinde gerçekleşmesine rağmen, sürecin aşamalara bölünmesi değerlendirme açısından kolaylık sağlar. Bu yüzden yara iyileşmesindeki hücresel ve biyokimyasal olaylar temel olarak; hemostaz- inflamasyon fazı (1-3 gün), proliferasyon fazı (4-21 gün) ve yeniden modelleme ve olgunlaşma fazı (21 gün–1 yıl) olarak üç fazda gerçekleşmektedir. Bu fazlar birbirini takip eder ve sıra

ile birbirleri arasında geçişler gösterir. Her faz, yara kapanmasının başarısı için kritik öneme sahiptir ve normalden sapmalar gecikmiş veya anormal yara iyileşmesine sebep olabilir. Sonuçta kişiye ve topluma sağlık ve ekonomik açıdan artan bir yük doğurur (60,62,63,64).

Hemostaz- inflamasyon fazı

Yaralanma vasküler endotelin bozulmasına yol açar ve kan bileşenlerinin ekstrasvazasyonu ve eşzamanlı trombosit aktivasyonu ile sonuçlanır. Trombositler yaralanma alanında birikerek kan kaybını azaltmak için vazokonstriksiyonu tetikler. Fibrin yapılarının oluşması ve trombosit agregasyonu yara yatağını doldurur ve damar lümenini onarmada geçici iskelet yapıyı oluşturur. Fibrin ağı homeostazı yeniden sağlamak ve mikroorganizmaların istilasına karşı bir bariyer oluşturarak cildin bütünlüğünü korumak ve hücre göçü için gerekli geçici alanı oluşturmak için gereklidir. Çünkü hemostaz sağlanmadan iyileşme süreci devam edemez. Vazokonstriksiyon 5-10 dakikalık bir süre devam ettikten sonra kan damarları genişler. Trombositlerin ortaya çıkması, enflamatuvar hücreleri uyaran ve bakterileri öldüren kompleman sistemini aktive eder. Ayrıca, bu aşamada yarada pıhtılaşma faktörleri ve yara çevresindeki dokulardan çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri (PDGF, VEGF, FGF, EGF, TGF- β) salınır. Hemostaz sağlandığında, inflamatuvar hücreler yara alanına doğru hareket etmeye başlar ve ilk bir-iki gün içinde polimorfonükleer lökositlerin yol açtığı enflamatuvar faz oluşur. Enflamatuvar fazda, esas olarak doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonunu içeren nötrofiller ve monositler hızla yaralanan alana göç eder. Nötrofiller, monositler, fibroblastlar ve endotelyal hücreler, fibrin iskele üzerinde birikir ve yara iyileşmesi için hayati öneme sahiptir. Enflamasyon lezyon tarafından ortaya çıkan organizmayı kan kaybına karşı korumak, yabancı madde invazyonunu önlemek ve yarayı onarıma hazır hale getirmek için gelişen koruyucu bir doku cevabıdır. Normal olarak, hücre yanıtı ilk 24 saat içinde belirlenir ve iki güne kadar uzayabilir. Lezyonun başlamasından 48 saat sonra, lezyon bölgesinde sızan monositlerin makrofajlara dönüşür. Enflamasyonun erken fazında nötrofiller baskın hücrelerken, proliferatif faza geçerken çoğalan makrofajlar ve T lenfositler, nötrofillerin sayılarını hızla düşürmektedir. Yaralanmadan yaklaşık üç gün sonra, monositler yaralanma bölgesine alınır ve burada makrofajlara dönüşür ve iyileşmeyi destekler. Makrofajlar, yara iyileşmesi sırasında inflamatuvar-proliferatif faz geçişini kolaylaştırmada önemlidir. Çünkü makrofajlar fagositozunun yanı sıra, lezyonlu bölgede yeni dokunun tetiklenmesi ve yayılması için yaygın olarak gerekli olan PDGF

ve VEGF gibi büyüme faktörlerinin üretim ve salımını yerine getirir. Ayrıca, makrofajlar, kemotaktik faktörleri salgıladıktan sonra, yara bölgesine diğer enflamatuar hücreleri çeker. Yara alanında inflamasyonun klinik belirtileri olan lokalize ödem, ağrı, kızarıklık, ısı artışı da olur (60,63,64,65).

Proliferasyon fazı

Enflamasyon fazı geriledikçe proliferasyon fazı, epitelizasyon, anjiyogenezis, granülasyon doku oluşumu ve kollajen birikimi üzerine odaklanan önemli bir faz haline gelir. Proliferatif fazın amacı, kasılma ve fibroplazi ile lezyon doku alanını azaltmak ve keratinositleri aktive etmek için canlı bir epitel bariyeri oluşturmaktır. Epitelizasyon, yara kenarında bulunan keratinositlerin yanı sıra saç folikülleri, ter ve yağ bezleri gibi dermal uzantılarda da başlar. Bu faz, ilk 48 saat içinde lezyonun mikro ortamında başlar ve lezyonun başlamasından sonraki 21. güne kadar ortaya çıkabilir. Proliferasyon fazında, hemostaz sırasında oluşan geçici yara matriksinin yerini, yaralı cildin yapısını ve fonksiyonunu kısmen düzelten, fibroblast, granülosit, makrofaj, kan damarı, kompleks kollajen demetleri ile oluşan granülasyon dokusu alır. Granülasyon dokusu lezyondan yaklaşık olarak dört gün sonra oluşmaya başlar. Olgun bir bağ dokusu skarının ana bileşeni kollajendir. Bu ilk onarım aşamasında, tip III kollajen baskındır ve granülasyon dokusunda fibroblastlar tarafından sentezlenir. Epidermis-dermis arasında sağlam bir bazal membran oluşumu, bütünlüğünün ve işlevinin yeniden oluşturulması için gereklidir. Kollajen üretimi için yeterli besin ve oksijen kaynağı gereklidir. Bu yüzden yeni kan damarı oluşum süreci olan anjiyogenezis vasküler yeniden yapılanmanın sağlanmasında önemlidir. Anjiyogenez, endotelial hücrelerel çoğalmayı, bazal membranın yırtılmasını, yeniden düzenlenmesini ve perivasküler hücrelerin alımını içeren koordineli bir süreçtir. Vaskülarizasyon, yukarıda belirtilen fibroblastik aşamaya eşlik eder. Yaranın sınırlarının iyi kanlanması, yeterli miktarda besin ve oksijen ile bağışıklık hücrelerinin beslenmesini sağladığından yara iyileşmesi için önemlidir. Anjiyogenezis sürecinde etkili olan büyüme faktörleri ise VEGF, PDGF, Temel Fibroblast Büyüme Faktörü ve proteaz trombinidir. Proliferasyon fazında gelişen tüm olayların hepsi granülasyon dokusunun kritik unsurlarıdır ve son aşama olan yeniden modelleme ve olgunlaşma fazı için temel oluşturmaktadır (60,63,64,65).

Yeniden modelleme ve olgunlaşma fazı

Yara iyileşmesinin üçüncü aşaması olan yeniden modellenme ve olgunlaşma fazı, granülasyon dokusu gelişimi sonrasında yani lezyonun başlamasından iki-üç hafta sonra başlar ve bir yıl veya daha uzun süre devam edebilir. Uygun yara olgunlaşması genellikle hızlı iyileşen ve minimal olarak görülebilir bir yara ile sonuçlanırken, bu fazın uzaması veya normal süreçten sapması, hipertrofik veya keloid yara izlerine, kronik, iyileşmeyen yaralara neden olabilir. Yara iyileşmesinin bu son aşamasında, normal doku yapısını geri kazanma girişimi gerçekleşir ve granülasyon dokusu yavaş yavaş şekillenir, epitelizasyon tamamlanır, kapiller yoğunluğunun azalmasıyla yara alanının rengi soluklaşır, yara gerilim direncinin artar, kollajen lif konsantrasyonu kademeli bir artış gösterir ve sonuçta iyileşmiş skar dokusu oluşur. Bu fazda kan damarlarının, fibroblastların ve enflamatuar hücrelerin çoğu, göç süreçleri, apoptoz veya diğer bilinmeyen hücre ölümü mekanizmaları nedeniyle yara alanından kaybolur. Tip III kollajen başlangıçta granülasyon dokusu matriksinin yüzde 30'unu içerirken, zamanla tip III kollajen oranı azalır ve daha yüksek bir gerilme direncine sahip ancak birikmesi daha uzun süren tip I kollajen oranı artar. Yara gücü arttıkça 4-5 hafta boyunca tip I kollajen oluşumunda genel bir artış görülür. Kollajen sentezinin düzenlenmesi, TGF- β ve FGF gibi geniş bir büyüme faktörü yelpazesi tarafından kontrol edilir. Yaranın gücü nihayetinde kollajenin kalitesi ve miktarı ile belirlenir. Ek olarak yaradaki iyileşmeye paralel şekilde metabolik ihtiyacın azalması nedeniyle kapiller ağ gerilemeye başlar ve yara alanının rengi soluklaşır. Sonuç olarak bazı cilt bileşenleri (saç kökleri ve ter bezleri gibi) ciddi yaralanmalardan sonra geri kazanılamayabilir ve iyileşmiş skar dokusunun gerilim gücü zamanla artsa bile orijinal dokunun gerilim gücünün ancak %80'ine ulaşabilir (60,63,64,65).

Özetle; yara iyileşmesi hem yaralı dokunun hem de hastanın optimal işlevini geri kazanmasını sağlamak açısından hücresel iletişimi içeren karmaşık bir süreçtir. Bu süreçteki herhangi bir patofizyolojik kesinti, yara iyileşmesini bozabilir ve gecikmiş veya durmuş iyileşme ile sonuçlanabilir. Yara iyileşmesini bozan faktörler arasında eşlik eden hastalıklar (diyabet, obezite, malnütrisyon gibi), bazı ilaçlar (steroidler, non-steroid antienflamatuar ilaçlar gibi), radyasyon, kemoterapi, sigara ve alkol kullanımı sayılabilir. Bu yüzden yaranın başarılı bir şekilde tedavisi için hastanın tıbbi öyküsünün, psikososyal alışkanlıklarının, teşhis edilmemiş bozuklukların ve kullandığı ilaçların değerlendirilmesi gerekir (66).

2.4. Diyabet ve Yara İyileşmesi

Diyabetin yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkileri tam olarak açıklanamamakla birlikte, özellikle hiperglisemi, kronik inflamasyon, mikro ve makro dolaşım bozukluğu, hipoksi, otonom ve duyuşal nöropati gibi durumlar diyabetik bireylerde yara iyileşme sürecini etkilemektedir (18). Yüksek kan glikoz düzeyinin “kollajen sentezi, fibroblast oluşumu ve büyüme faktörlerini azaltması, yara dokusunda apoptozisi arttırması, anjiyojenez, granülasyon dokusu oluşumu, kemotaksi ve fagositozu azaltmasına” bağlı olarak yara iyileşmesini olumsuz etkilemekte olduğu düşünülmektedir. Kollajen sentezinin azalması sonucunda, yaranın kapanma süresi uzamaktadır. Ek olarak hiperglisemi, lökosit fonksiyonunu bozarak nötrofil ve makrofajların yara alanına yetersiz göçüne neden olmakta ve bu hücreşel değışiklikler yarada enfeksiyona yatkınlığı arttırmaktadır (8,17). Ayrıca normal yara iyileşme sürecinde inflamatuvar aşama kısa sürede başlarken, diyabetik bireylerde travma sonrası inflamasyon süreci daha geç başlamaktadır. Diyabetik yaralar üzerine yapılan çalışmalar, proinflamatuvar sitokinlerden olan İnterlökin-1, İnterlökin-6 ve TNF- α 'nın arttığını ancak anti-inflamatuvar özellikte olan interlökin-10 düzeyinin azaldığını göstermektedir. DM'li hastalarda vaskülerizasyon bozukluğuna bağlı olarak periferik iskemi de gelişmektedir. Bunun sonucunda ülserasyon alanına kan akışı azalmakta, doku perfüzyonu bozulmakta, yaranın oksijenlenmesi ve beslenmesi bozularak yara iyileşmesinin gecikmesi gerçekleşmektedir. Yukarıda belirtilen tüm bu bilgiler doğrultusunda diyabette yara iyileşmesinin tüm fazları, farklı nedenler ile etkilenmekte ve iyileşmesinin uzamasına neden olmaktadır. Bu yüzden diyabetik bireylerde gelişen yaralar dikkatle değerlendirilmeli ve kronikleşmesi önlenmelidir (8,17,18,66).

2.5. Lavanta

Sağlıklı bir yaşam, çeşitli hastalıkların tedavisi ve bakımı, uyku bozuklukları, stres ve ağrı gibi semptomların giderilmesi gibi amaçlarla tıbbi bitkilerin kullanımı son yıllarda dünya genelinde hızlı bir artış göstermiştir. Ayrıca tıbbi ve aromatik bitkiler yöre halkına sağladığı ek gelir ve ülke ekonomisine olan katkıları açısından da tarımsal üretimde özel bir yere sahiptir. Ülkemiz sahip olduğu ekolojik koşulları ve tür çokluğu açısından dünyanın en zengin ülkeleri arasında yer almaktadır. Tıbbi bitkilerdeki etken maddelerin etkisinin sentetik yolla elde edilenlere göre; çok yönlü olması, ilaç sanayi dışında gıda, meşrubat, parfüm ve kozmetik gibi pek çok alanlarda kullanılması bu

bitkilerin tüketimini hızlandırmış ve üretim zorunluluğu ortaya çıkmıştır (8,20). Bu bitkilerden biri olan lavanta; lamiaceae familyasına ait olup en yaygın olarak kullanılan türleri “lavandul angustifolia, lavandul latifolia, lavandul stoechas ve lavandul x intermedia”dır. Bu türler genel olarak benzer etnobotanik özelliklere ve ana kimyasal bileşenlere sahiptir (23,67). Ülkemizde “lavandula stoechas ve lavandula angustifolia” olmak üzere iki tür ile temsil edilmektedir. Ayrıca Isparta ilinde gülden sonra en fazla ekonomik öneme sahip olan bu bitki ile, 2016 yılında “Lavanta Kokulu Köy; Kuyucak Projesi” ile lavanta üretimine dikkat çekilmiştir. Bu doğrultuda 2012 yılında 123 ton lavanta üretimi yapıyorken, 2015 yılında bu rakamın 400 tona ulaştığı bildirilmiştir (20).

Uçucu yağlar farklı aromatik bileşiğin karmaşık karışımlarıdır. Lavanta yağının bileşimi esas olarak her bir çeşidin genetik yapısı ile belirlenirken genel olarak benzer içeriktedir. Lavanta yağının iki ana bileşeni linalool ve linalil asetat olup, bunlara ek olarak; 1,8-sineol, β -okimen, α -borin, α -terpinen, terpin-4-ol ve α -terpineol de içermektedir. Bununla birlikte bileşimi, bitki materyalinin coğrafi kökenine ve koşullarına, iklim ve mevsimsel değişimler gibi çevresel faktörlere, bitkinin büyüme aşamasına, yağın ekstraksiyon ve tespit yöntemlerine bağlı olarak da değişebilir (24,25,67,68). Lavandula angustifolianın, antikonvülsan, anksiyolitik, antioksidan, antienflamatuar, antimikrobiyal, antifungal ve analjezik gibi birçok terapötik özelliklere ve biyolojik aktivitelere sahip olduğu bilinmektedir (23,24,25,69). Lavanta esansiyel yağında bulunan bu bileşiklerin doğrudan veya dolaylı olarak yara iyileşmesi sürecinde aktivitelere sahip olabileceği düşünülmektedir. Lavanta merheminin topikal olarak uygulandığı sıçanlarda kontrol grubuna kıyasla, antioksidan enzim aktivitelerini arttırdığı, yara kasılmasını ve deri dokularının rejenerasyonunu etkili bir şekilde uyardığı gösterilmiştir (24). In vitro bir çalışmada, lavanta uçucu yağının ana bileşenleri linalol ve linalil asetat, sıçanlarda anti-inflamatuvar özellik göstermiştir ve linalol, prostaglandin yoluna müdahale olmadan nitrik oksit üretimini ve salınımını azaltmıştır (26). Ayrıca lavanta yağının, granülasyon dokusunun oluşumunun hızlanması, kollajen replasmanı ile dokunun yeniden şekillenmesi ve TGF- β etkisi ile erken dönemde yara kontraksiyonlarının gelişmesiyle yara iyileşmesini destekleme potansiyeline sahip olduğu belirlenmiştir (27). Koca Kutlu ve arkadaşlarının ratlarda yara iyileşmesi üzerine yaptıkları bir çalışmada, lavanta yağı ile tedavi edilen gruplarda, EGF sekresyonunun artması ile reepitelizasyonun ve yara kapanmasının hızlandırıcı etki gösterdiği belirlenmiştir (28). Sonuç olarak uçucu yağlar sadece inhalasyon yoluyla

değil, aynı zamanda bu yağların topikal uygulamasıyla da etkili olmaktadır. Bu doğrultuda yara iyileşmesi, uçucu yağların topikal uygulanmasının beklenen hedeflerinden biri haline gelmiştir (27).

2.6. Deneysel Diyabet Modelleri

Deneylerde hayvanların kullanımı 17. yüzyılda başlamış olup özellikle tıp biliminin gelişmesiyle birlikte 18. ve 19. yüzyıllarda artış göstermiştir. Günümüzde çeşitli hastalıklara tanı konulması, patofizyolojisinin anlaşılması, hastalıklardan korunma ve tedavi olanaklarının belirlenebilmesi amacıyla deneysel hayvan modellerinin kullanımı yaygınlaşmıştır. Araştırmalarda deney hayvanlarının kullanımının bazı olumlu ve olumsuz yönleri bulunmakta olup, insan deneylerine ve klinik uygulamalara geçmeden önce önemli bir basamak oluşturmaktadır. İnsanlarda denenemeyen ve etik açıdan zorlu pek çok girişim hayvan modelleri üzerinde çevre şartları kontrol altına alınarak denenebilmektedir. Bu hayvan modellerinden biri olan deneysel diyabet modelleri, insan deneklerde gereksiz ve etik açıdan zorlayıcı çalışmalardan kaçınmamıza yardımcı olan önemli bir araçtır. Günümüzde diyabetin indüklenebileceği birçok yöntem mevcuttur. Bunlar genel olarak kimyasal ajanla modelleme, cerrahi modelleme ve genetik spontan diyabet modelleme olmak üzere üç başlık altında toplanabilmektedir (30,70,71).

Kimyasal ajanla modelleme: Streptozosin (STZ) ve alloksan deneysel diyabet modeli oluşturmak için daha sık kullanılan kimyasal ajanlardır. Bu ajanların intraperitoneal, subkutan, intravenöz olarak parenteral yolla verilmesiyle diyabet modeli oluşturulabilir. Bu kimyasallar pankreasta langerhans adacıklarındaki beta hücrelerine zarar vererek, diyabet benzeri “hipoinsülinemik ve hiperglisemik” duruma neden olurlar. Alloksan, ürik asit türevi, antineoplastik bir ajandır ve diyabet oluşturacak dozu oldukça dardır. Hafif yüksek dozları bile mortaliteye sebep olabilir. Hayvanlar belli bir süre aç bırakıldıktan sonra uygulanmaktadır. Alloksanın sıçanlarda intravenöz dozu 65 mg/kg iken intraperitoneal veya subkutan yolla uygulanacak ise etkin dozun daha yüksek tutulması gerekmektedir. Çünkü intraperitoneal doz 150 mg/kg altında tutulduğunda diyabet modeli oluşturulamayabilir. STZ ise 2-Deoksi-2-(3-Metil-3-Nitrozoüreido)-D-Glukopiranoz’dur. 1950 yılında streptomyces achromogenes mantarından izole edilmiştir. Antitümöral, karsinojenik ve diyabetojenik etkileri olan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Pankreas hücreleri üzerine doğrudan toksik etkiye sahiptir ve -20 °C’de ışıktan korunarak muhafaza edilmelidir. Çözeltisi uygulamadan hemen önce, pH 4.5,

0.1mol olan sitrat tampon içinde hazırlanmalı, ışıktan korunarak hemen kullanılmalıdır. İşlem öncesi aç bırakılan sıçanlara STZ uygulandıktan iki saat sonra kan glikoz düzeyinde artış olur ve altı saat sonrasında ise kandaki insülin düzeyindeki yükselmeye bağlı hipoglisemi gelişir. Son aşamada ise insülin düzeyindeki azalmaya bağlı gelişen hiperglisemi durumu ile STZ'nin diyabetojenik etkileri ortaya çıkar. STZ, insülin bağımlı olan tip I ve insülin bağımlı olmayan tip II diyabet modelleri için yaygın olarak kullanılmaktadır. STZ'nin diyabet oluşturacak doz aralığı alloxan kadar dar değildir. Sıçanlarda diyabet modeli için en çok tercih edilen doz intraperitoneal yolla 60-80 mg/kg olup daha yüksek dozlar da kullanılabilir. STZ uygulandıktan iki gün sonra kuyruk veninden ölçülen kan glukoz seviyesi 200-300 mg/dL'den büyükse diyabetik model oluşturulmuş kabul edilir. Bu iki kimyasal model içerisinde alloxanın böbrek toksisitesi ve böbrek yetmezliğine neden olması nedeni ile daha yüksek mortaliteye sahip olmasından dolayı modellemede sıklıkla STZ tercih edilmektedir (70,71,72,73,74).

Cerrahi modelleme: Diyabet modeli oluşturmada kullanılan diğer bir yöntem ise pankreasın total rezeksiyonudur. Cerrahi girişim gerektirmesi ve malabsorbsiyon oluşturması nedeniyle riskli ve zor bir tekniktir. Ayrıca hayvanın öldürücü insülin yetmezliğinden korunması gerekir. Bu sebeplerden dolayı sık tercih edilen bir modelleme değildir (70,71).

Genetik spontan diyabet modelleme: Diyabetik olmayan Wistar türü sıçanlardan seçilerek üretilen Goto-Kakizaki sıçanları, hiperglisemik yapıda olup genetik spontan modellenen diyabetik sıçanlardır. Tip 2 diabetes mellitus modeli olarak kullanılabilir. Ayrıca spontan tek gen mutasyonu ile oluşmuş ve otozomal resesif kalıtmımlı tip 2 diyabetik sıçanlardaki modelleme yapılabilir. Diğer modellemelere göre zor ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle daha az tercih edilen bir yöntemdir (70,71).

2.7. Hemşirelikte Deneysel Çalışmaların Önemi

Tarihsel olarak, hayvanlar bilim insanları tarafından insan anatomisi, fizyolojisi, hastalık patolojilerinin daha iyi anlaşılması gibi birçok biyomedikal araştırmalarda kullanılmıştır. Hayvan deneyleri ile insanlarda meydana gelebilecek olan durumlar için karşılaştırılabilir fizyolojik süreçler modellenebilmekte ve insanlarda araştırılmayan spesifik biyolojik sorunlar açıklanabilmektedir. Günümüzde ise hayvan araştırmalarının

temel amacı hastalıkların daha iyi anlaşılması, tedavilerin geliştirilmesi ve yeni genetik teknolojilerin uygulanması yoluyla insan sağlığını ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu amaç hemşirelik biliminin hedefleriyle de tutarlıdır. Bu nedenle hemşirelik biliminde, klinik öncesi ve klinik araştırmaları içeren konularda çeşitli hayvan araştırmalarının yapılması oldukça önemlidir. Günümüzde hemşirelik biliminde; klinik öncesi hayvan modellerinin kullanımı nispeten yeni bir alan olmakla birlikte, umut verici, büyüyen bir araştırma alanını temsil etmektedir. Özellikle, hayvan modellerinin hemşirelik bilimini iletirmek için nasıl uygulanabileceğine ve nihayetinde hemşirelik uygulamasına nasıl aktarılabilmesine yönelik ilgi artmıştır. Çünkü hemşireler hayvan modellerini kullanarak, insanlarda ele alınması etik olmayan uygulamaların klinik araştırmalara dönüştürülmeden önce güvenlik ve etkinliğini değerlendirebilir.

Bilindiği gibi klinik öncesi hayvan modellerin kullanılmasının iki önemli avantajı vardır. Bunlardan birincisi deney grupları arasındaki değişkenliğin azaltılması iken, ikincisi kesin olarak kontrol edilebilen deneysel maruziyetlerin oluşturulabilmesidir. Ayrıca standartlaştırılmış bakım, diyet ve çevrenin etkilerinin kontrol edilmesiyle de, genetik farklılıkların karıştırıcı etkileri önemli ölçüde azaltılabilmektedir. Ancak hayvan modellerinin kullanımı hemşirelik dahil diğer sağlık disiplinlerinin bilgi tabanını geliştirmede önemli bir rol oynarken, bazı sınırlılıkları da vardır. Yaygın kullanılan hayvan modelleriyle insanlar arasında önemli benzerlikler olmasına rağmen, klinik öncesi hiçbir model karmaşık insan yapısını tüm yönleri ile mükemmel bir şekilde temsil edememektedir. Ayrıca deney modeli için kullanılan hayvanın yanlış ve yönlendirilmiş seçimi, araştırma sorusunu yeterince değerlendirmeyi engelleyebilir. Hayvan modelini indüklemek için kullanılan çeşitli teknikler de hastalığın patofizyolojik ve davranışsal sonuçlarının bazı yönlerini oluştururken diğer yönlerini güvenilir bir şekilde oluşturmaz. Diğer bir sınırlılık ise hayvan araştırmalarındaki yüksek derecede kontrolden kaynaklanmaktadır. Titiz kontrol, karıştırıcı etkilerin azaltılmasına yardımcı olurken, çoğu hayvan çalışmasının kontrol özelliği klinik araştırmalarda görülenlerden çok daha farklıdır. Bu nedenle, klinik öncesi araştırmanın genellenebilirliği sınırlıdır ve kanıt birikimini gerektirmektedir. Bu sınırlılıkların dışında hayvan araştırmalarının bazı spesifik kısıtlamaları da söz konusudur. Hayvan deneyleri için özel laboratuvarlar ve ekipmanların yanı sıra hayvanlarla güvenli ve etik olarak nasıl çalışılacağı konusunda eğitilmiş personel gerekmektedir. Uygulamalara ne kadar dikkat edilse de, hayvana zarar verme veya hayvanın acı çekme potansiyeli vardır. Benzer şekilde, hayvanlarla çalışmak, test hayvanının taşıdığı zoonotik bir hastalığa

veya ısırılma maruziyeti de dahil olmak üzere araştırmacı için doğal bir risk oluşturmaktadır (30,75,76,77).

Hemşirelik biliminde hayvan modellerinin kullanıldığı araştırma alanları genel olarak fizyoloji ve hastalık patofizyolojilerinin değerlendirilmesi, sağlık ve hastalığın genomik temellerinin incelenmesi, girişimsel müdahaleler ve çevrenin sağlık sonuçları üzerindeki etkileri şeklindedir. Ayrıca hemşirelik literatüründe ağrı, enfeksiyon, yara iyileşmesi, beslenme ve stres gibi hemşirelik bakım alanlarında sıkça karşılaşılan problemlerin çözümüne ve bilimsel bilgi birikimine katkı sağlayan deney hayvanları çalışma alanları mevcuttur (30). Özellikle bitkilerin köklerinden, yapraklarından ya da çiçeklerinden elde edilen ekstraların, yara bakımında kullanılması ve yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisini gösteren bilimsel çalışmalar bulunmaktadır. Bu bitki ekstraları antibakteriyel, kollajen sentezini artırıcı, proliferasyonu ve fibroblastları uyarıcı, antimikrobiyal ve antioksidan etkileri ile yara iyileşmesinde görev almaktadır (78).

Sonuç olarak, hemşirelik açısından hayvan modellerinin, insan sağlığı bakımına katkı potansiyeli göz önünde bulundurulduğunda oldukça önemli olduğu vurgulanmaktadır. Çünkü hayvan çalışmalarının bulguları, insan sağlığı çalışmalarındaki müdahalelerin test edilmesi için bir temel sağlamaktadır (30,75,76,77).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı ve Tipi

Bu çalışmanın amacı deneysel diyabet modeli oluşturulmuş ratlarda lavanta yağının diyabetik yara iyileşmesine etkisini belirlemektir. Araştırma diyabetik yaraların ilerlemesini önlemek ve yavaşlatmak, iyileşmesini hızlandırmak amacıyla planlanmış in vivo düzeyde randomize kontrollü bir çalışmadır. Bu araştırma ile diyabetik yaraların bakımında kullanımı için yeni bir materyalin literatüre kazandırılmasının sağlanması amaçlanmaktadır.

3.2. Araştırmanın Hipotezleri

Diyabetik yara bakımında lavanta yağı ile yapılan pansumanın yara iyileşmesine etkisinin değerlendirildiği bu araştırmanın hipotezleri aşağıda verilmiştir.

Hipotez 1: Diyabet modeli oluşturulan deney grubunda, lavanta yağı ile yapılan yara pansumanıyla serum fizyolojik (SF) ile yapılan yara pansumanı arasında fark vardır.

Hipotez 2: Diyabet modeli oluşturulan deney grubunda lavanta yağı ile pansumanları yapılan yaralar, SF’le pansumanı yapılan yaralara göre daha hızlı iyileşmiştir.

Hipotez 3: Kontrol grubunda lavanta yağı ile pansumanları yapılan yaralar, SF ile pansumanı yapılan yaralara göre daha hızlı iyileşmiştir.

Hipotez 4: Diyabet modeli oluşturulan deney grubunda lavanta yağı ile yapılan yara pansumanıyla referans ilaç ile yapılan yara pansumanı arasında fark vardır.

Hipotez 5: Diyabet modeli oluşturulan deney grubunda lavanta yağı ile pansumanları yapılan yaralar, referans ilaç ile pansumanı yapılan yaralara göre daha hızlı iyileşmiştir.

Hipotez 6: Kontrol grubunda lavanta yağı ile pansumanları yapılan yaralar, referans ilaç ile pansumanı yapılan yaralara göre daha hızlı iyileşmiştir.

Hipotez 7: Yara iyileşmesi diyabet grubunda kontrol grubuna göre daha yavaştır.

3.3. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Araştırma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında, 7 Ekim 2019-7 Şubat 2020 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

3.4. Araştırmada Yer Alan Deney Hayvanları

Araştırmada; KSÜ Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarından temin edilen 4-5 aylık, ağırlıkları ortalama 250-350 gr olan, laboratuvarında üretimi yapılan tek tür olan “Wistar Albino” erkek sıçanlar kullanıldı. Çalışmada sıçanların sırt bölgesine 3 adet 12 mm çapında yara açılacağından daha geniş yüzey alanı elde etmek adına erkek sıçan kullanılması tercih edildi.

3.4.1. Örneklem Belirlenmesi

Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda örneklem sayısı belirlenirken Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun çalışma ilkelerinde yer alan “Deney için en uygun hayvan türü ve yöntemin seçilmesini ve bilimsel olarak anlamlı sonuç verebilecek en az sayıda hayvan kullanılmasını sağlamak” maddesi göz önünde bulundurulmaktadır. Bu ilke ışığında araştırmanın örneklem belirlenmede yapılan istatistiksel güç analizinde 1. Tip Hata Alfa: 0.05, çalışmanın gücü 0.80 (power) olarak kabul edildiğinde araştırma için gerekli olan minimum örneklem sayısı 48 (her grupta 8 sıçan olmak üzere) olarak belirlendi.

Çalışmaya toplam 48 sıçan ile başlanılmış olup öncelikle sıçanlar her grupta 8 tane olmak üzere randomize olarak altı gruba ayrıldı. Diyabetik olmayan ve diyabet modeli oluşturulan grupta yara açılması sürecinde anestezi komplikasyonuna bağlı olarak birer sıçan kaybedildi. Sonrasında ise yedinci günde doku alınmasından sonra her iki grupta da iki tane olmak üzere dört sıçan kaybı yaşandı ve çalışma 42 sıçanla tamamlandı.

3.4.2. Çalışma Grupları

Çalışma diyabetik üç grup, non-diyabetik üç grup olmak üzere toplamda altı gruptan oluşmaktadır. Gruplar aşağıdaki gibidir:

1. Grup (Negatif Kontrol- Serum Fizyolojik (SF) Uygulanan, n=8): Bu gruba cerrahi yara oluşturulduktan sonra, hiçbir tedavi uygulanmadı ve her gün %0,9 NaCl (Normal Salin- Eczacıbaşı/Baxter) solüsyonu ile yara pansumanı yapıldı.

2. Grup (Kontrol- Lavanta Yağı, n=8): Bu gruba cerrahi yara oluşturulduktan sonra, her gün düzenli olarak 0,5 ml lavanta yağı ile pansuman yapıldı.

3. Grup (Pozitif Kontrol- Madecassol®, n=8): Bu gruba cerrahi yara oluşturulduktan sonra pozitif kontrol amacıyla her gün düzenli olarak 0,5 gr Madecassol® (Bayer) pomad ile pansuman yapıldı.

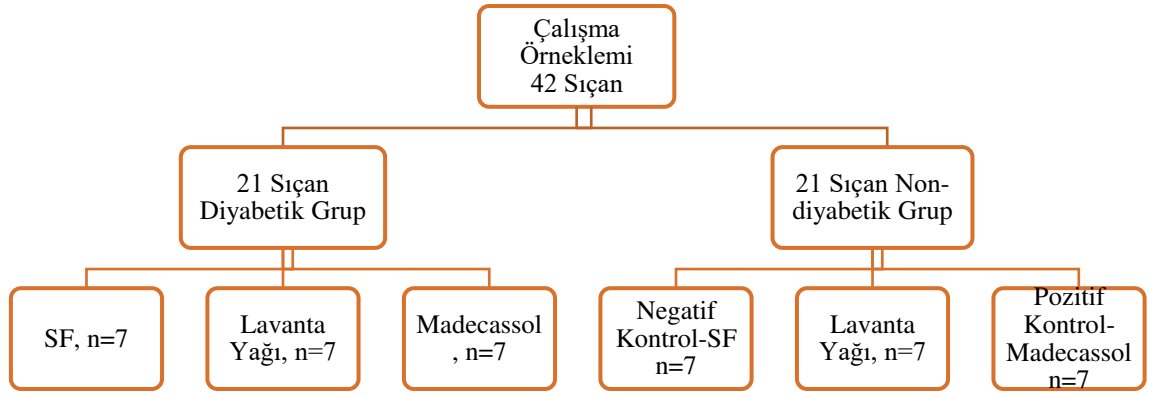
4. Grup (Diyabetik Sıçan-SF Uygulanan, n=8): Bu grupta deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda cerrahi yara oluşturulduktan sonra, hiçbir tedavi uygulanmayarak her gün %0,9 NaCl solüsyonu ile pansuman yapıldı.

5. Grup (Diyabetik Sıçan-Lavanta Yağı, n=8): Bu grupta deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda cerrahi yara oluşturulduktan sonra, her gün 0,5 ml lavanta yağı ile pansuman yapıldı.

6. Grup (Diyabetik Sıçan-Madecassol®, n=8): Deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda cerrahi yara oluşturulduktan sonra, her gün 0,5 gr Madecassol® pomad ile pansuman yapıldı.

3.4.3. Randomizasyon

Sıçanların gruplara atanmasında <https://www.randomizer.org/> sitesinden yararlanılarak tam randomizasyon tekniği kullanıldı. Çalışmaya alınmış olan sıçanların bulundukları kafeslerin üzerine birden 48'e kadar sayılar verildi. Bilgisayarda oluşturulmuş altı randomizasyon dizisi, bire bir olarak uygulandı. Bu sistemde bazı sayıların altı gruba da atandığı gözlendi. Bu durumu yönetmek için, aynı rakamı karşılayan altı sıçanın atanmasında rakam hangi grupta ilk önce yer aldı ise sıçan, o rakamı karşılayan gruba, sonraki sıçan ise atanmayan ilk sayı numarası ile bir sonraki gruba atandı.



Şekil 3.1: Randomizasyon Şeması

Diyabetik olmayan ve diyabet modeli oluşturulan grupta anestezi komplikasyonuna bağlı olarak yara açılması sürecinde bir sıçan, yedinci günde doku alınmasından sonra da iki tane olmak üzere her iki grupta toplam 6 sıçan kaybedildi. Çalışma 42 tane sıçanla tamamlandı.

3.5. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri

Bağımlı Değişken: Sıçanlarda diyabetik yaralarda iyileşmeyi gösteren tüm makroskobik ve mikroskobik değişkenler.

Bağımsız Değişkenler: Lavanta yağı, Madecassol® ve SF.

3.6. Veri Toplama Yöntemi

Araştırma verileri, sıçanlarda diyabet modeli oluşturulduktan sonra yara oluşturulan günden (0. gün) başlanılıp, çalışmanın tamamlandığı güne (14. gün) kadar elde edildi. Çalışmada yara iyileşmesi verileri makroskobik ve mikroskobik olarak toplandı.

3.6.1. Veri Toplama Araçları

Makroskobik incelemede; oluşturulan tüm yaralarda iyileşmenin seyrini değerlendirmek için, sıçanların tespitinin sağlanmasından sonra üçüncü, beşinci, yedinci 11. ve 14. günlerde dijital kumpas yardımı ile yara ölçümleri yapılmış ve Walker formülü ile iyileşme yüzdesi hesaplanmıştır. Ayrıca dijital fotoğraf makinası kullanılarak fotoğraflanmış ve Image J görüntü analizi programı kullanılarak yara alan ölçümü yapılmıştır.

Mikroskopik inceleme için tüm gruplarda yer alan sıçanların yaralarından birinci, yedinci ve 14. günlerde ¼ doku örnekleri alınmıştır ve seri kesitlerin bir kısmı Hematoksilen-Eozin (H-E) boyaması ile, diğer kesitler ise VEGF, kollajen I ve kollajen III dağılımlarını belirlemek için indirekt immunoperoksidaz yöntemi ile boyanmış ve histopatolojik olarak değerlendirilmiştir.

3.6.2 Araştırmada Kullanılan Gereçler

- Araştırmada yara bakım ürünü olarak Lavanta yağı, Madecassol® ve %0.9 NaCl (SF) kullanıldı.
- Araştırmada kullanılan Lavanta yağı; 25 °C’de 0.879 g/mL yoğunlukta olup (Lavandula Angustifolia L., Natural formu) Sigma-Aldrich firmasından temin edildi. Firmadan gelen lavanta yağının hazır formu ratların yara bölgelerine lokal olarak araştırmacı tarafından uygulandı. Stabilite ve miktar tayin testleri ilgili firma tarafından gerçekleştirildi.
- Deney hayvanlarında yara iyileşmesi üzerine yapılmış çalışmalar doğrultusunda pozitif kontrol amacıyla referans ilaç olarak Madecassol pomade (Bayer) 0,5gr olarak kullanıldı (79,80,81,82,83). Madecassol (Bayer), bağ dokusu oluşumunu hızlandırmak ve yara izlerinin oluşmasını engellemek için, tıbbi bir bitki olan centella asiatica’nın özünden elde edilen bir merhemdir. 1 g merhem 10 mg centella asiatica’nın titre edilmiş ekstresini içermektedir (84).
- Negatif kontrol solüsyonu olarak; Eczacıbaşı firması tarafından piyasaya sunulan SF (%0.9 NaCl-Normal Salin) solüsyonu kullanıldı.

3.6.3 Araştırmanın Yürütülme Süreci

3.6.3.1. Deneysel Diyabet Modelinin Oluşturulması

Araştırmada gruplar diyabetik ve non-diyabetik olarak ayrıştırıldıktan sonra diyabetik grupta deneysel diyabet modeli oluşturuldu. Modelin oluşturulmasında izlenen aşamalar aşağıda sıralanmıştır;

- Literatür doğrultusunda belirlenen deneysel diyabet modelini oluşturmak için STZ, Sigma- Aldrich firmasından temin edildi (71,74).
- STZ kullanılacağı güne kadar ışık görmeyen koşullarda -20C°’de saklandı.

- STZ kullanılmadan önce oda ısısında bir saat bekletilip ısınması sağlandı.
- 1000 mg STZ 100 ml 1 mol 4.5 pH sodyum sitrat ile tamponlandı.
- Literatür doğrultusunda sıçanlarda deneysel diyabet modeli oluşturmak için 18 saatlik açlık sonrası STZ intraperitoneal yol ile 60 mg/kg dozunda uygulandı (71,74). Bu ajan pankreasta beta hücrelerini tahrip ederek, hipoinsülinemik ve hiperglisemik bir duruma neden olmaktadır.
- İndüklemekten 48 saat sonra kuyruk veninden ölçülen kan glikoz seviyesi 250 mg/dL'den büyük bu sıçanlar diyabetik olarak kabul edildi (71,73) .
- Kontrol gruplarına herhangi bir işlem uygulanmadı.

3.6.3.2. Lavanta Yağının İritan Etkisinin Değerlendirilmesi

Araştırmaya başlamadan önce deri irritasyonunu değerlendirmek için; rastgele üç adet sıçan belirlenip, sırt bölgesi tıraş edildikten sonra 0,5 ml lavanta yağı sırtta belirli bir alana topikal olarak uygulandı. Daha sonra uygulanan alanın etrafı işaretlenerek 24., 48. ve 72. saatlerde kızarıklık, eritem, ödem ve diğer alerjik-irritan bulgular yönünden gözlemlendi. Lavanta yağının uygulandığı bölgelerde herhangi bir alerjik ya da irritan bir bulgu saptanmadı.

3.6.3.3. Yara Oluşturulma Süreci

- Sıçanların çalışma ortamına ve araştırmacıya uyumunu sağlamak ve ortam değişikliğine bağlı çevresel strese maruz kalmasını önlemek amacı ile sıçanlar araştırmadan bir hafta önce çalışmada tutulacakları kafeslere konuldu. Deney süresince sıçanlar 12 saat aydınlık/karanlık ışıklandırılması, 22 ± 2 °C ısısı, %45-50 nemi ayarlanmış odalarda barındırılarak, şehir şebeke suyu ve standart pellet yem ile beslendi.
- Diyabetik ve non-diyabetik sıçanlarda yara modelinin oluşturulabilmesi için Xylazine 10 mg/kg ve Ketamin 50 mg/kg intraperitoneal yolla anestezi uygulandı.
- Sıçanların sırt tüyleri elektrikli tıraş makinası ile cilde hasar vermeden tıraşlanarak ve povidon iodin ile temizlendi.
- Sıçanların sırt orta hattına her biri arasında en az 15 mm boşluk olacak şekilde üç adet 12 mm çapında pannikulus karnosus kasını içeren tam kat deri defekti yara oluşturuldu. Yara oluşumu için 12 mm çapında punch biyopsi kullanıldı.

- İşlemler sırasında asepti-antisepsi kurallarına uyuldu.
- Uygulama sırasında sıçanların idrar ve dışkı çıkarması halinde uygulanan ilk dozun üçte bir kadarı anestetik ajan verilerek anestezi altında kalmaları sağlandı.
- Yaraların oluşturulduğu gün uygulamanın 0. gün kabul edildi ve 14 gün boyunca yaraların bakımı sağlandı.



Resim 3.1: Sıçanların Sırt Bölgesinin Traşlanması



Resim 3.2: Yara modelinin oluşturulması



Resim 3.3: Doku örneklerinin alınması

3.6.3.4. Pansuman uygulaması

Sıçanların her gün aynı saatte pansumanı yapıldı. Lavanta yağı ile pansuman uygulaması yapılacak DM ve kontrol gruplarına; firmadan gelen lavanta yağının hazır formu 0,5ml olarak yara üzerine steril spanç ile lokal olarak uygulandı. Pozitif kontrol amacıyla referans ilaç uygulanan DM ve kontrol gruplarına 0,5gr Madecassol pomade (Bayer) yara yüzeyini kapatacak şekilde steril spanç ile topikal olarak uygulandı. Negatif kontrol amacıyla %0.9 NaCl (SF) DM ve kontrol gruplarındaki sıçanların yaralarının üzerine damlatılarak uygulandı. Uygulama sonrasında yaralar açık bırakıldı.

3.6.3.5. Yara İyileşmesinin Değerlendirilmesi

Yara iyileşmesinin izlemi makroskobik ve mikroskobik olmak üzere iki düzeyde değerlendirildi. Makroskobik incelemede sıçanların tespitinin sağlanmasından sonra üçüncü, beşinci, yedinci, 11. ve 14. günlerde dijital kumpas yardımı ile yara ölçümleri yapıldı ve Walker formülü ile iyileşme yüzdesi hesaplandı.

Walker formülü:

$$\% \text{ yara alanı} = (X. \text{ günde yara alanı} / 0. \text{ günde yara alanı}) \times 100$$

$$X. \text{ günde yara alanı kapanma yüzdesi} = \%100 - \% \text{ kapanmamış yara alanı}$$

Ayrıca yara iyileşmesinin morfolojik değerlendirmesi için yara alanı, sıçanların tespitinin sağlanmasından sonra üçüncü, beşinci, yedinci, 11. ve 14. günlerde dijital fotoğraf makinası kullanılarak fotoğraflandı ve Image J görüntü analizi programı kullanılarak yara ölçümü yapıldı (27).

İmage J Programı: Image J kamu yararına kullanılan Java görüntü işleme programıdır. Java 1.5 veya sonraki sürümlerine sahip herhangi bir bilgisayarda çevrimiçi bir uygulama olarak indirilebilir bir uygulama olarak çalışır. Kullanıcı tanımlı seçimlerin alan ve piksel istatistiklerini hesaplayabilir, mesafeleri ve açıları ölçebilir. Yoğunluk histogramları ve çizgi grafikleri oluşturabilir. Kontrast değiştirme, keskinleştirme, yumuşatma, kenar algılama ve medyan filtreleme gibi standart görüntü işleme işlevlerini destekler. Ayrıca ölçüm yapılacak alandan elde edilen bir görüntü üzerinde morfolojik yapı ve doku özelliklerini saptamak amacıyla tanımlanmış parametreleri sistematik komut sistemiyle hesaplama olanağı da sağlar. Programın yaptığı

hesaplamalar ve sonuçları uluslararası değerlendirmelerde kabul görmektedir ve bilimsel çalışmalarda kullanılabilir. Image J görüntü analiz programında, her formatta ve renkteki görüntü üzerinde çalışılabilir. Açık erişim olup internetten ücretsiz olarak <https://imagej.nih.gov/ij/download.html> adresinden indirilmekte ve çalışma kılavuzuna ulaşılmaktadır (85,86,87).

Çalışmanın mikroskopik incelemesi; KSÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalındaki bir öğretim üyesi tarafından yapıldı. Yara iyileşme sürecinin ilk gününü takiben birinci, yedinci ve 14. günlerde diyabetik ve nondiyabetik gruplarda yer alan sıçanlardan ¼ doku örnekleri alındı ve histopatolojik olarak incelendi. Sıçanlar 14. günün sonunda sakrifiye edildi. Işık mikroskopik inceleme için alınan doku örnekleri %10 formalin ile tespit edildi ve rutin parafin takip işleminden sonra alınan seri kesitlerin bir kısmı H-E boyaması ile, diğer kesitler ise VEGF, kollajen I ve kollajen III dağılımlarını belirlemek için indirekt immunoperoksidaz yöntemi ile boyandı.

Hematoksilen-Eozin Boyaması

Sıçanların yara bölgelerinden alınan dokuların, tamponlanmış nötral %10'luk formalin solüsyonu içerisinde 48 saat süre ile tespitinden sonra rutin doku takip işlemine tabi tutuldu. Dokular bloklanarak 5 µm'lik kesitler alındı ve preparatlar ışık mikroskopunda incelemek amacıyla H-E boyaması yapıldı. Histopatolojik incelemede her doku; inflamatuvar hücre infiltrasyonu, granülasyon doku artışı, reepitelizasyon ve anjiyogenezis düzeylerini içeren parametreler dikkate alınarak yorumlandı. Histopatolojik incelemede yara iyileşmesini değerlendirmek için belirlenen parametrelerin skorlaması daha önce gerçekleştirilmiş olan çalışmalarda kullanılan Galeano ve arkadaşlarının metodu kullanılarak yapıldı (81,88,89).

İndirekt Immunoperoksidaz Boyaması

İmmunhistokimyasal inceleme için 5 µm kalınlığında yara bölgesinden alınacak olan doku kesitleri polilizin kaplı lamlara yerleştirilerek, alınan doku kesitleri immunhistokimyasal boyama için 1 saat 60°C etüvde bekletildikten sonra 30'ar dakika iki değişim ksilen ile şeffaflaştırma, azalan derecede alkol serileri ile rehidratasyonları sağlanarak distile suda 10 dakika bekletildi. Dakopen solüsyonu içinde oda sıcaklığında 15 dakika tutulan kesitlere, doku endojen peroksidazını inhibe etmek amacıyla 5 dakika %3'lük H₂O₂ uygulandı. Üç defa beşer dakika fosfat buffer salin ile yıkanacak olan kesitler 10 dakika bloklama solüsyonu ile muamele edildi. Bloklama solüsyonu

dokudan uzaklaştırıldıktan sonra primer antikorlar VEGF, Kollajen I ve Kollajen III antikorları ile bir gece inkübe edildi, ertesi gün fosfat buffer salin ile üç defa yıkanan kesitler, VEGF, Kollajen I ve Kollajen III ikincil antikor ile 30'ar dakika boyandı. Yine üç defa beşer dakika fosfat buffer salin ile yıkanan kesitler, oluşturulan immunohistokimyasal reaksiyonun görünürlüğünü saptamak amacıyla 3 amino 9 etil karbazol ile beş dakika boyandı. Zemin boyaması Mayer's hematoksilen ile yapıldıktan sonra distile su ile 10 dakika yıkanan kesitler kapatma medyumuna ile kapatıldı. İndirekt immunohistokimya işleminden sonra örnekler histolog tarafından değerlendirilerek, immunoreaktiviteler bulgu yok (-) "0" puan, kısmi/az (+) "1" puan, tamamlanmış fakat immatür ya da hafif (++) "2" puan, tamamlanmış ve matür/orta derecede (+++) "3", belirgin (+++++) "4" puan olarak derecelendirildi (88,89).

3.6.3.6. Sakrifizasyon İşlemi

Çalışma sonunda sıçanlar yüksek doz anestezi ile sakrifiye edildi.

3.8. Araştırmanın Etik Boyutu

Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ve 06.07.2006 tarih ve 26220 sayılı "Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına İlişkin Yönetmelik" gereği "Deney Hayvanları ile Uğraşacak Personelin Eğitimi" başlığı altında 15. madde doğrultusunda araştırmacı 28 haziran-7 temmuz 2017 tarihleri arasında KSÜ Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı tarafından düzenlenmiş olan Deney Hayvanı Kullanım Kursuna katılarak "Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası" aldı (EK-1) Araştırmanın uygulanabilmesi için; KSÜ Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan 06.06.2018 tarihinde onay alındı (oturum no: 2018/08 karar no:05) (EK-2).

3.9. Verilerin Değerlendirilmesi

Bu araştırmadan elde edilen verilerin değerlendirmesi normal dağılım varsayımlarının sağlandığında parametrik testlerle, sağlanmadığında ise nonparametrik testlerle analiz edildi. Parametrik testlerin sonuçları ortalama ve standart sapma değerleri ile, nonparametrik testlerin sonuçları ise medyan, minimum ve maksimum değerleri ile belirtildi. Normallik testi sonucuna göre, iki grup arasında farklılık incelenirken Student T testi, Mann Whitney U Testi kullanıldı. Çoklu grupların karşılaştırılmasında varyans analizi, verilerin normal dağılmadığı durumda Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi ve ikili karşılaştırmalarda post hoc testi uygulandı. Yara değişimleri hesaplanırken temel

alınan zamana göre % farklar hesaplanarak yara alanlarındaki büyüme ve küçülme yüzdeleri belirlendi. İstatistiki analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

3.10. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma prelinik aşamada yer almaktadır. Deney hayvanlarından alınan çalışma sonuçları insanda yara iyileşmesinde lavanta yağının etkinliğine dair öngöründe bulunabilmesine karşın, doğrudan insan sonuçlarını temsil etmemektedir. İnsanlar üzerinde kullanımının gerçekleştirilebilmesi için çalışma sonuçlarının baz alınarak insanlarda klinik araştırmaların planlanması gerekmektedir. Araştırma diyabetik sıçanlarda tam kat deri defekti ile oluşturulan akut yaralarda gerçekleştirilmiş olduğundan, sonuçlar diyabetik akut yarayı temsil etmektedir. Çalışma sonuçları akut yara ile sınırlandırılmıştır.

3.11. Süre ve Olanaklar

- Araştırmanın hazırlık aşamaları Şubat–Aralık 2018 tarihleri arasında yapılmış, literatür tarama araştırmanın tüm aşamaları boyunca devam etmiştir.
- Araştırmacı 28 Haziran-7 Temmuz 2017 tarihleri arasında KSÜ Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı tarafından düzenlenmiş olan Deney Hayvanı Kullanım Kursuna katılarak “Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası” almıştır.
- Araştırmanın uygulanabilmesi için; KSÜ Deney Hayvanları Etik Kurulu’ndan 06.06.2018 tarihinde onay alınmıştır (oturma no: 2018/08 karar no:05).
- Araştırma giderlerinin karşılanması için; TÜBİTAK 1002 Hızlı Destek Programı’na 06.11.2018 tarihinde proje başvurusu yapılmıştır. Başvuru 12.07.2019 tarihinde onaylanmıştır ve 01.09.2019 tarihinde proje başlatılmıştır.
- Projenin onaylanma sürecinden sonra araştırmada kullanılacak malzemelerin temini yapılmıştır.
- Araştırmanın uygulama aşaması 07.10.2019-07.02.2020 tarihleri arasında yapılmış olup, Şubat-Ağustos 2020 tarihleri arasında veri analizleri yapılmış, Eylül-Kasım 2020 tarihleri arasında ise tez raporu yazılmıştır.

4. BULGULAR

Araştırmadan elde edilen veriler tanımlayıcı veriler (4.1), makroskobik bulgular (4.2) ve mikroskobik bulgular (4.3) olmak üzere üç başlık altında verildi.

4.1. Çalışmanın Tanımlayıcı Verileri

Çalışmada tanımlayıcı veriler plazma glukoz düzeyi ve vücut ağırlık takibi olarak değerlendirildi.

4.1.1. Plazma Glukoz Düzeyi

Çalışmanın 0., 7. ve 14. günlerinde sıçanların kuyruk veninden kan alınarak plazma glukoz düzeyi takibi yapıldı ve kayıt edildi. Diyabetik gruplarda ortalama plazma glukoz düzeyinin 358.71 mg/dL ile 435.28 mg/dL arasında değiştiği saptandı. Diyabetik gruplarda plazma glukoz düzeyinin deneysel diyabet modelinin oluşması için alt sınır kabul edilen 250 mg/dL'nin altında düşmediği belirlendi. Diyabetik gruplarda plazma glukoz düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı (0. gün $p=0.222$, 7. gün $p=0.493$, 14. gün $p=0.843$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Diyabetik gruplarda zamana göre plazma glukoz düzeylerinin karşılaştırılması

Günler	DM-SF (n=7) $\bar{X} \pm SS$	DM-Madecassol (n=7) $\bar{X} \pm SS$	DM-Lavanta (n=7) $\bar{X} \pm SS$	Test/ p Değeri
0.	382.4 $\pm$ 19.1	358.7 $\pm$ 19.2	385.5 $\pm$ 44.9	1.641/0.222
7.	405.1 $\pm$ 31.8	390.7 $\pm$ 17.6	402.0 $\pm$ 17.9	0.735/0.493
14.	415.0 $\pm$ 71.8	423.8 $\pm$ 50.2	435.2 $\pm$ 70.3	0.172/0.843

Diyabetik olmayan kontrol gruplarında ise 0. 7. ve 14. günlerde ortalama plazma glukoz değerinin 156.5 mg/dL ile 164.1 mg/dL arasında değiştiği belirlendi. Kontrol gruplarında ortalama plazma glukoz düzeyi diyabet modeli için alt sınır kabul edilen 250 mg/dL'nin üzerine çıkmadığı gözlemlendi. Kontrol gruplarında plazma glukoz

düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı belirlendi (0. gün $p=0.151$, 7. gün $p=0.923$, 14. gün $p=0.392$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Kontrol gruplarında zamana göre plazma glukoz düzeylerinin karşılaştırılması

Günler	Kontrol-SF (n=7) $\bar{X} \pm SS$	Kontrol-Madecassol (n=7) $\bar{X} \pm SS$	Kontrol-Lavanta (n=7) $\bar{X} \pm SS$	Test/ p Değeri
0.	161.0 $\pm$ 4.8	156.5 $\pm$ 2.7	158.0 $\pm$ 4.5	F=2.106/0.151
7.	158.5 $\pm$ 5.9	157.8 $\pm$ 5.4	157.5 $\pm$ 2.1	F=0.081/0.923
14.	159.8 $\pm$ 4.4	160.8 $\pm$ 7.8	164.1 $\pm$ 5.0	F=0.986/0.392

4.1.2. Vücut Ağırlığı

Araştırmanın 0., 7. ve 14. günlerinde sıçanlar hassas terazi ile tartıldı ve sonuçlar kayıt edildi.

Çalışmanın başlangıcında diyabetik gruplarda vücut ağırlığı ortalamasının 364.4 gram iken, çalışmanın sonunda 322.1 grama düştüğü saptandı. Çalışmanın başlangıcında diyabetik olmayan kontrol gruplarında ise vücut ağırlığı ortalaması 362.2 gram olarak saptanırken, çalışmanın sonunda 371.4 grama çıktığı tespit edildi

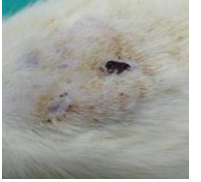
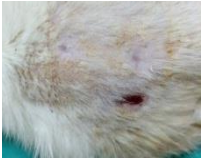
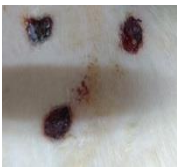
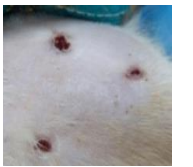
Grupların haftalık olarak kilo takibi sonuçları incelendiğinde; diyabetik gruplarda bulunan sıçanların kilo verdiği, diyabetik olmayan kontrol gruplarındaki sıçanların kilo aldığı belirlendi. Çalışmanın başlangıcı olan 0. günde gruplardaki ağırlık ortalamalarının 360.5 ile 368.0 arasında değiştiği belirlenmiş olup, gruplar arasında kilo açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.950$). Ancak 7. ve 14. günlerde gruplar arasında ağırlık ortalamaları açısından anlamlı farklılık tespit edildi. Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda bu farkın diyabetik gruplardan kaynaklandığı belirlendi ($p<0.001$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Grupların 0., 7. ve 14. günler arasındaki ağırlıklarının karşılaştırması

Günlere göre ağırlık	Gruplar	$\bar{X} \pm SS$	Test /p
0.	DM-SF	364.7 $\pm$ 14.1	F=0.224/ p=0.950
	DM-Madecassol	360.5 $\pm$ 19.6	
	DM-Lavanta	368.0 $\pm$ 14.2	
	Kontrol-SF	360.7 $\pm$ 14.4	
	Kontrol -Madecassol	362.2 $\pm$ 16.1	
	Kontrol -Lavanta	363.7 $\pm$ 14.9	
7.	DM-SF	345.1 $\pm$ 11.7	F=3.588/ p=0.001
	DM-Madecassol	336.2 $\pm$ 11.7	
	DM-Lavanta	348.4 $\pm$ 20.7	
	Kontrol-SF	361.0 $\pm$ 13.5	
	Kontrol -Madecassol	360.5 $\pm$ 15.6	
	Kontrol -Lavanta	365.0 $\pm$ 18.2	
14.	DM-SF	330.4 $\pm$ 10.2	F=76.405/ p=0.001
	DM-Madecassol	317.5 $\pm$ 5.5	
	DM-Lavanta	318.5 $\pm$ 7.2	
	Kontrol-SF	370.4 $\pm$ 9.0	
	Kontrol -Madecassol	371.5 $\pm$ 8.9	
	Kontrol -Lavanta	372.4 $\pm$ 7.9	

4.2. Makroskobik Bulgular

Çalışmanın makroskobik incelemesinde sıçanların tespitinin sağlanmasından sonra 3., 5. 7., 11. ve 14. günlerde dijital kumpas yardımı ile yara ölçümleri yapılarak Walker formülü ile iyileşme yüzdesi hesaplandı. Ayrıca aynı günlerde morfolojik değerlendirme için yara alanı, dijital fotoğraf makinası kullanılarak fotoğraflandı ve Image J görüntü analizi programı kullanılarak yara ölçümü yapıldı (Şekil 2).

	3.Gün	5.Gün	7.Gün	11.Gün	14.Gün
DM-SF					
DM-Madecassol					
DM-Lavanta					
Negatif Kontrol-SF					
Pozitif Kontrol-Madecassol					
Kontrol – Lavanta					

Şekil 4.2: Gruplarda zamana göre yara iyileşmesi örnekleri

4.2.1. Gruplarda Zamana Göre Yara Alanı Küçülmesinin Dağılımının İncelenmesi

Çalışmanın üçüncü gününde en yüksek yara alanı ortalaması 0.86 cm² ile DM-madecassol grubunda, en düşük yara alanı ortalaması DM-Lavanta ve çok yakın yara alanı ile Kontrol-Lavanta grubundadır.

Çalışmanın sonunda en düşük yara alanı 0,0723 cm² ile Kontrol-Lavanta grubunda iken, en yüksek yara alanı ortalaması 0.11 cm² ile DM-SF ve Kontrol-SF grubundadır. Diyabetik grup içerisinde çalışma sonunda yara alanları en düşüğe doğru sırası ile; DM-Lavanta, DM-Madecassol ve DM-SF grubundadır. Kontrol gruplarındaki sıralama ise Kontrol-Lavanta, Kontrol-Madecassol ve Kontrol-SF grubu şeklindedir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Gruplarda zamana göre yara alanı küçülmesinin dağılımı (cm²)

Gruplar	3.gün	5.gün	7.gün	11.gün	14.gün
DM-SF	0.8554	0.7606	0.5547	0.3244	0.1126
DM-Madecassol	0.8600	0.7587	0.5271	0.3286	0.1040
DM-Lavanta	0.7983	0.6969	0.4994	0.2867	0.0749
Kontrol-SF	0.8001	0.6820	0.5610	0.3000	0.1124
Kontrol -Madecassol	0.8287	0.6754	0.5109	0.2803	0.1049
Kontrol -Lavanta	0.8004	0.6586	0.4864	0.2440	0.0723

4.2.2. Deney ve Kontrol Gruplarında Günlere Göre Walker Formülü Yara İyileşme Yüzdesinin İncelenmesi

Deney gruplarında Walker formülü ile hesaplanan yara iyileşme yüzdelерinin üçüncü günde DM-SF grubunda %15.98, DM-Madecassol grubunda %16.89, DM-Lavanta grubunda %17.92 olduğu belirlendi. Yedinci günde en yüksek yara iyileşme yüzdesinin DM-Lavanta grubunda %44.51 olduğu saptandı. Çalışmanın 14. gününe gelindiğinde yara iyileşme yüzdeleri DM-SF grubunda %93.44, DM-Madecassol grubunda %95.61, DM-Lavanta grubunda %96.43 olarak hesaplandı (Tablo 5). Deney grupları arasında beş, yedi, 11. ve 14. günlerde Walker formülü ile hesaplanan yara iyileşme yüzdeleri arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır. Gruplar arasındaki farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla yapılan istatistiksel analizde; beş,

yedi ve 11.günlerde fark DM-SF & DM-Lavanta, 14.gün DM-SF & DM Lavanta ve DM SF& DM-Madecassol grupları arasında anlamlı fark olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Kontrol gruplarında ise yara iyileşme yüzdeleri üçüncü günde SF grubunda %16.27, Madecassol grubunda %15.94 ve Lavanta grubunda %16.44 şeklinde idi. Yedinci günde en yüksek yara iyileşme yüzdeleri ise Lavanta grubunda %45.46 olarak saptandı. Çalışmanın 14. gününe gelindiğinde ise en yüksek yara iyileşme yüzdesi Lavanta grubunda %97.24 olarak belirlendi. Kontrol grupları arasında beş, 11. ve 14. günlerde Walker formülü ile hesaplanan yara iyileşme yüzdeleri arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır. Bu farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla yapılan ileri istatistiksel analiz ile SF ve Lavanta grupları arasında anlamlı farkın olduğu belirlendi ($p<0.05$). Deney ve kontrol grupları arasında tüm günlerde anlamlı farklılık olduğu saptanmış olup, bu farkın diyabetik gruplarda yara iyileşmesinin daha yavaş olmasından kaynaklandığı belirlendi ($p<0.05$) (Tablo 4.5)

Tablo 4.5: Deney ve kontrol gruplarında günlere göre Walker formülü yara iyileşme yüzdesinin karşılaştırılması

Walker Formülü Yara iyileşme yüzdesi	Deney Grubu				Kontrol Grubu				Test/p
	DM-SF $\bar{X} \pm SS$	DM- Madecassol $\bar{X} \pm SS$	DM- Lavanta $\bar{X} \pm SS$	Test/p	Kontrol-SF $\bar{X} \pm SS$	Kontrol- Madecassol $\bar{X} \pm SS$	Kontrol- Lavanta $\bar{X} \pm SS$	Test/p	
3. Gün	15.9±1.6	16.8± 1.3	17.9±1.0	KW=5.813 /0.055	16.2±1.0	15.9±0.9	16.4±1.4	KW=1.509 /0.47	KW=11.511 / 0.042
5.Gün	28.7±1.8	32.4±1.1	34.0±1.0	KW=14.606 /0.001	29.2±1.0	29.9±0.9	31.4±1.4	KW=8.742 /0.013	KW=30.049 /0.001
7.Gün	40.2±3.6	42.3±1.5	44.5±1.4	KW=7.073 /0.029	42.8±1.7	43.3±2.9	45.4±1.5	KW=5.513/ 0.06	KW=16.018 /0.007
11.Gün	76.4±1.8	80.6±0.6	82.9±1.0	KW=17.865 /0.0001	78.0±1.6	82.7±1.9	85.6±1.4	KW=16.590 /0.001	KW=35.59/ 0.001
14.Gün	93.4±1.3	95.6±1.0	96.4±1.3	KW=9.887 /0.007	94.2±1.8	95.4±1.5	97.2±1.3	KW=7.526 /0.023	KW=17.886 / 0.003

4.2.3. Deney ve Kontrol Gruplarında Günlere Göre İmage J Yara Alan Ölçümlerinin İncelenmesi

Deney gruplarında İmage j programı ile ölçülen yara alanları (cm²) üçüncü günde DM-SF grubunda 0.86±0.10, DM-Madecassol grubunda 0.86±0.07, DM-Lavanta grubunda 0.80±0.05 olarak ölçüldü. Yedinci günde ise en küçük yara alanı DM-Lavanta grubunda 0.50±0.03 olduğu saptandı. Çalışmanın 14. gününde en küçük yara alanı DM-Lavanta grubunda 0.08±0.01 olarak ölçüldü. Deney grupları arasında yedi, 11. ve 14. günlerde yara alanları açısından anlamlı farklılık olduğu saptandı. Gruplar arasındaki farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla yapılan ileri analizlerde yedinci günde DM-SF ve DM-Lavanta, 11. ve 14. günlerde DM-SF, DM-Lavanta ve DM-Madecassol, DM-Lavanta grupları arasında anlamlı fark olduğu belirlendi (Tablo 4.6) (p<0.05).

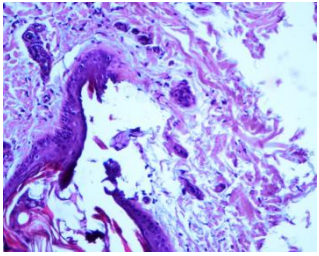
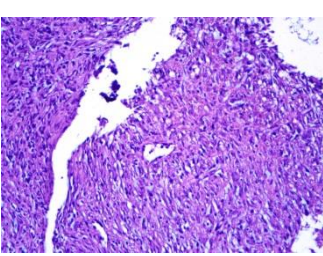
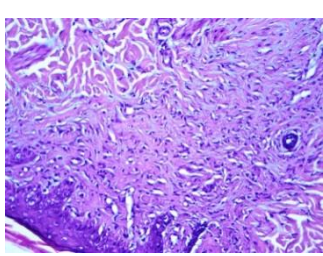
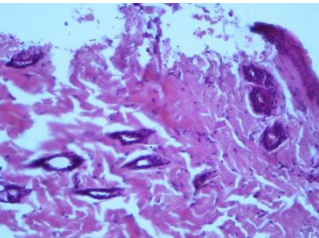
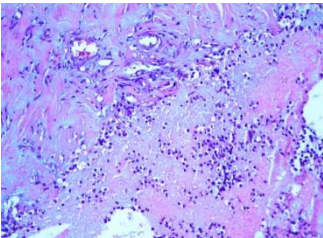
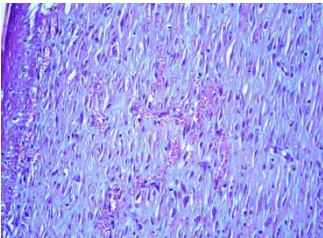
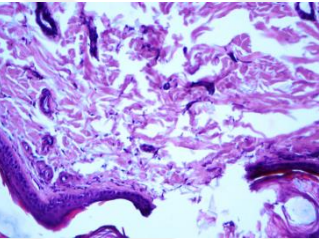
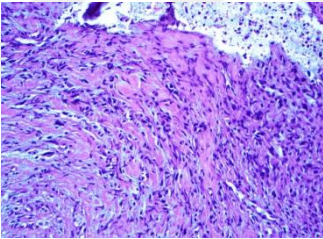
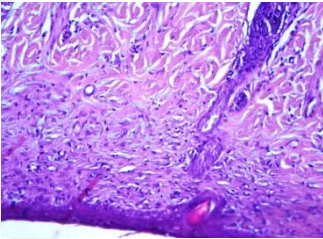
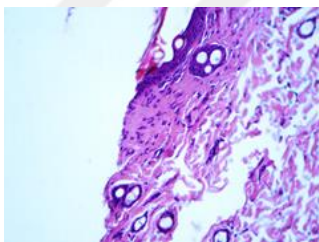
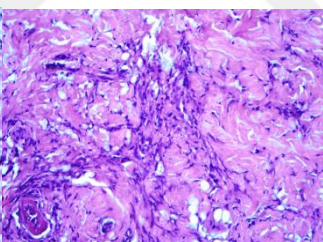
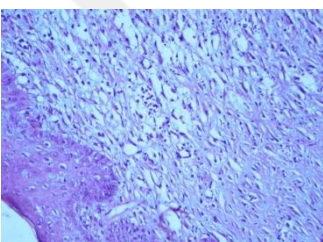
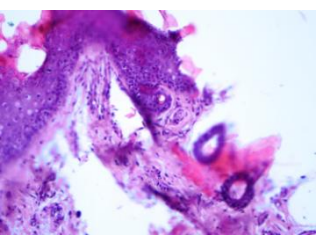
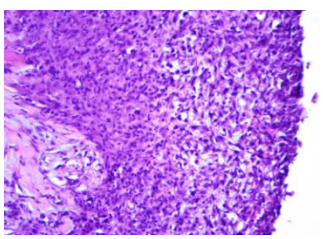
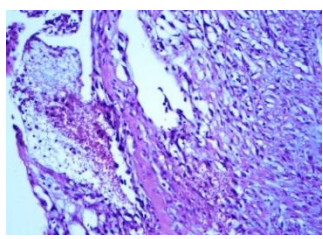
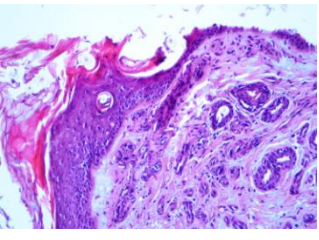
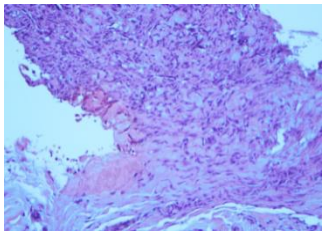
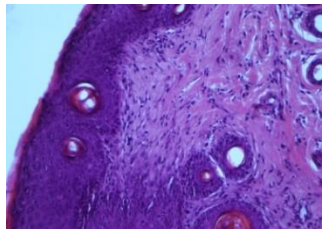
Kontrol gruplarında ise Image j programı ile ölçülen yara alanları (cm²) üçüncü günde Kontrol-SF grubunda 0.80±0.12, Kontrol-Madecassol grubunda 0.83±0.06 ve Kontrol-Lavanta grubunda 0.80±0.10 olarak saptandı. Yedinci günde en küçük yara alanı Kontrol-Lavanta grubunda 0.49±0.04 şeklinde idi. Çalışmanın 14. gününe gelindiğinde en küçük yara alanı Kontrol-Lavanta grubunda 0.07±0.01 olarak ölçüldü. 14. günde Kontrol-Lavanta grubundaki ratların en az yara alanına sahip oldukları belirlendi. Kontrol grupları arasında yedi, 11. ve 14. günlerde ölçülen yara alanları açısından anlamlı farklılık olduğu tespit edildi. Bu farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla yapılan ileri istatistiksel analizde; yedinci gün Kontrol-SF ve Kontrol-Lavanta grupları arasında, 11. ve 14. günlerde Kontrol-SF ve Kontrol-Lavanta ve Kontrol-Madecassol ve Kontrol-Lavanta anlamlı farkın olduğu belirlendi (Tablo 4.6) (p<0.05).

Tablo 4.6: Deney ve kontrol gruplarında günlere göre image j yara alan ölçümlerinin (cm²) karşılaştırılması

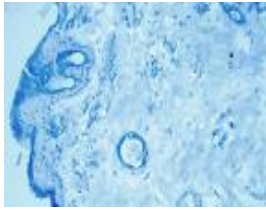
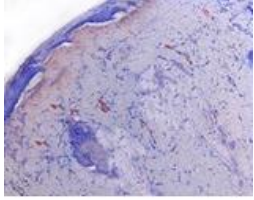
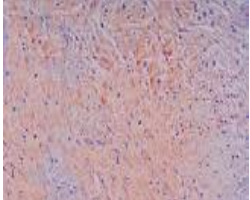
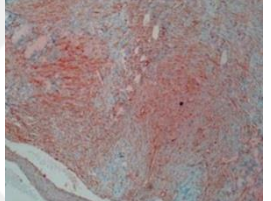
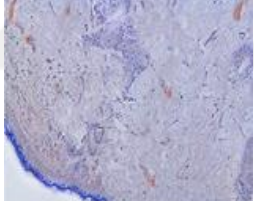
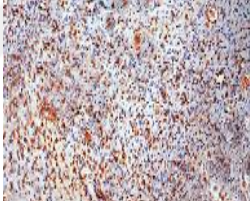
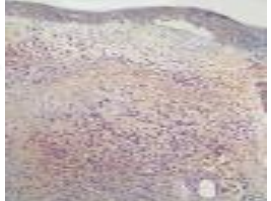
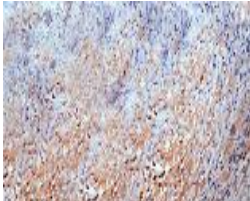
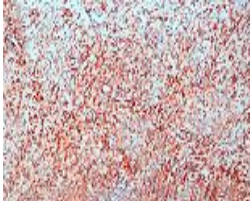
Image J Yara Alanı Ölçümleri	Deney Grubu				Kontrol Grubu				Test/p
	DM-SF $\bar{X} \pm SS$	DM-Madecassol $\bar{X} \pm SS$	DM-Lavanta $\bar{X} \pm SS$	Test/p	Kontrol-SF $\bar{X} \pm SS$	Kontrol-Madecassol $\bar{X} \pm SS$	Kontrol-Lavanta $\bar{X} \pm SS$	Test/p	
3. Gün	0.86±0.10	0.86±0.07	0.80±0.05	F=1.490 /0.252	0.80±0.12	0.83±0.06	0.80±0.10	F=0.214 /0.809	F=0.798 /0.558
5.gün	0.76±0.09	0.76±0.06	0.70±0.05	F=1,852 /0.186	0.68±0.07	0.68±0.04	0.66±0.05	F=0.375 /0.693	F=3.491 /0.011
7.gün	0.55±0.05	0.53±0.02	0.50±0.03	F=4.230 /0.031	0.56±0.05	0.51±0.05	0.49±0.04	F=4.316 /0.029	F=3.497 /0.011
11.gün	0.32±0.03	0.33±0.03	0.29±0.03	F=3.937 /0.038	0.30±0.02	0.28±0.02	0.24±0.01	F=16.701 /0.0001	F= 10.682 /0.001
14.gün	0.11±0.02	0.10±0.01	0.08±0.01	F=19.870 /0.0001	0.11±0.01	0.10±0.01	0.07±0.01	F=32.756 /0.0001	F= 20.169 /0.001

4.3. Mikroskopik Bulgular

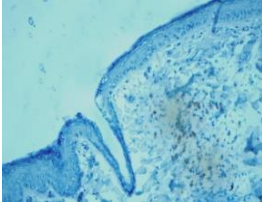
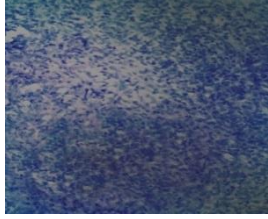
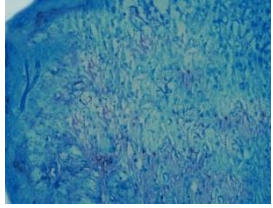
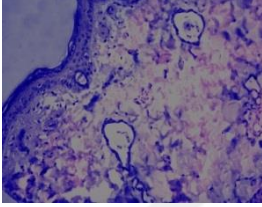
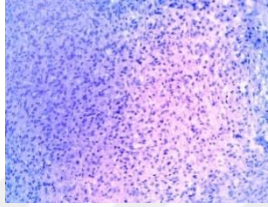
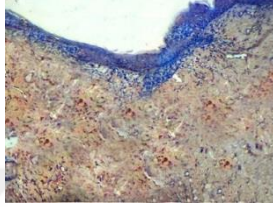
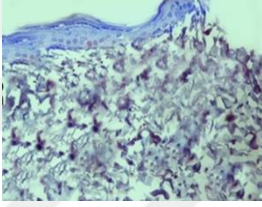
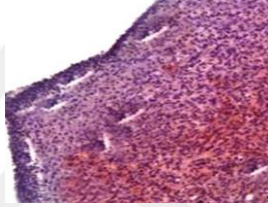
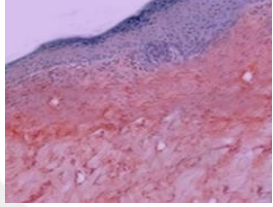
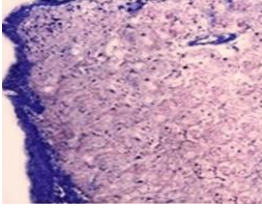
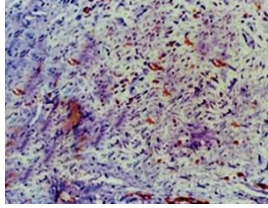
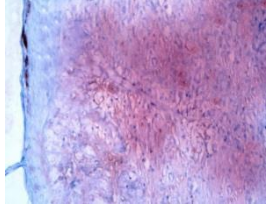
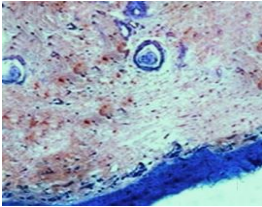
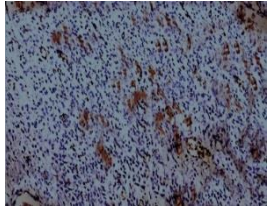
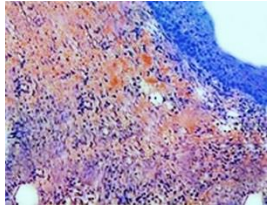
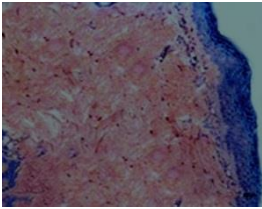
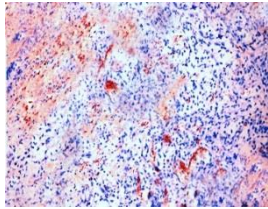
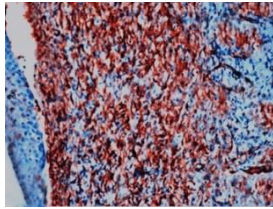
Çalışmanın mikroskopik incelemesi; KSÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalındaki bir öğretim üyesi tarafından yapıldı. Yara iyileşme sürecinin ilk gününü takiben birinci, yedinci ve 14. günlerde diyabetik ve kontrol gruplarında yer alan sıçanlardan ¼ doku örnekleri alındı ve histopatolojik olarak incelendi. Sıçanlar 14. günün sonunda kurban edildi. Işık mikroskopik inceleme için alınan doku örnekleri %10 formalin ile tespit edildi ve rutin parafin takip işleminden sonra alınan seri kesitlerin bir kısmı H-E ile (Şekil 3), diğer kesitler ise immunohistokimya VEGF, kollajen I ve kollajen III dağılımlarını belirlemek için indirekt immunoperoksidaz yöntemi (Şekil4) ile boyandı.

	1.Gün	7.Gün	14.Gün
DM-SF			
DM-Madecassol			
DM-Lavanta			
Kontrol - SF			
Kontrol-Madecassol			
Kontrol-Lavanta			

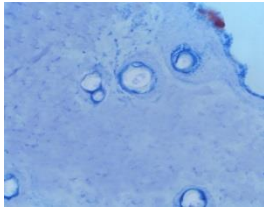
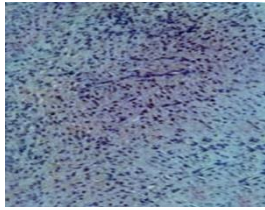
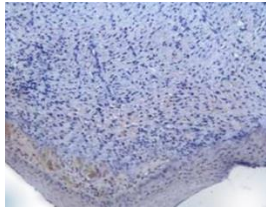
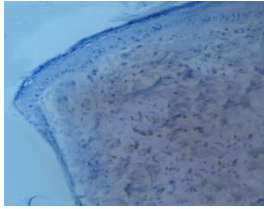
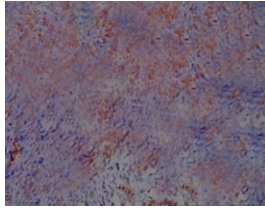
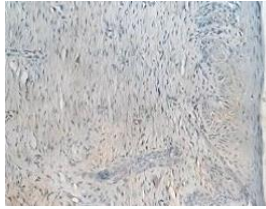
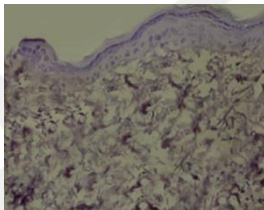
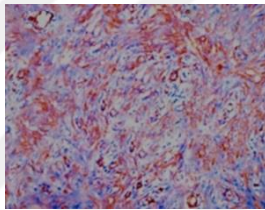
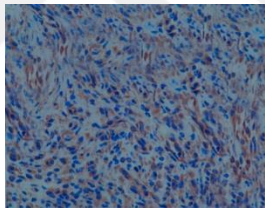
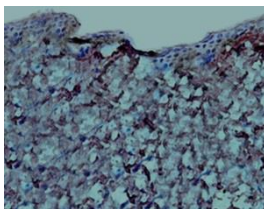
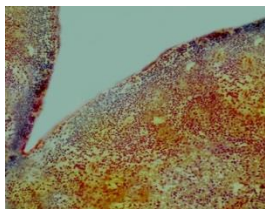
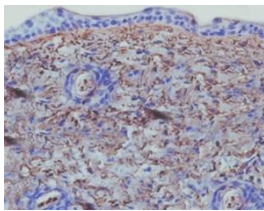
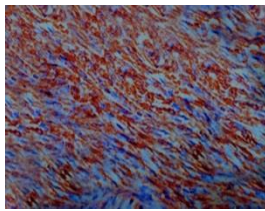
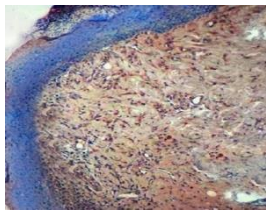
Şekil 4.3: Gruplarda zamana göre hematoksilen-eozin boyaması örnekleri

VEGFA	1.Gün	7.Gün	14.Gün
DM-SF			
DM-Madecassol			
DM- Lavanta			
Kontrol - SF			
Kontrol-Madecassol			
Kontrol- Lavanta			

Şekil 4.4: Gruplarda zamana göre VEGFA immunohistokimya boyaması örnekleri

Kollajen-I	1.Gün	7.Gün	14.Gün
DM-SF			
DM-Madecassol			
DM- Lavanta			
Kontrol - SF			
Kontrol-Madecassol			
Kontrol- Lavanta			

Şekil 4.5. Gruplarda zamana göre Kollajen-I immunohistokimya boyaması örnekleri

Kollajen III	1.Gün	7.Gün	14.Gün
DM-SF			
DM-Madecassol			
DM- Lavanta			
Kontrol - SF			
Kontrol-Madecassol			
Kontrol- Lavanta			

Şekil 4.6.Gruplarda zamana göre Kollajen III immunohistokimya boyaması örnekleri

4.3.1. Hemotoksin & Eozin Boyama Bulguları

Histopatolojik incelemede her doku; inflamatuvar hücre infiltrasyonu, granülasyon doku artışı, anjiyogenezis ve reepitelizasyon düzeylerini içeren parametreler dikkate alınarak yorumlandı.

Deney ve kontrol gruplarında birinci, yedinci ve 14. günlere göre yaradan alınan dokularda inflamatuvar hücre infiltrasyon düzeyleri karşılaştırıldı. Birinci günde deney ve kontrol gruplarında en yüksek ortalama lavanta ile pansumanı yapılan gruplarda ölçülürken, yedinci günde ise madecassol ile pansumanı yapılan gruplarda ölçüldü. 14. günde ise en düşük puan ortalamaları deney grubunda lavanta yağı ile pansumanı yapılan grupta, kontrol grubunda ise madecassol ile pansumanı yapılan grupta ölçüldü. Gruplar arasında birinci ve 14. Günde anlamlı farklılıklar saptandı (Tablo 4.7) ($p<0.05$).

Tablo 4.7: Gruplarda günlere göre inflamatuvar hücre infiltrasyon düzeyi

Gruplarda günlere göre inflamatuvar hücre infiltrasyon düzeyi	Deney Grubu			Kontrol Grubu			Test/p	Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar
	DM-SF $\bar{X}\pm SS$	DM-Madecassol $\bar{X}\pm SS$	DM-Lavanta $\bar{X}\pm SS$	Kontrol SF $\bar{X}\pm SS$	Kontrol Madecassol $\bar{X}\pm SS$	Kontrol Lavanta $\bar{X}\pm SS$		
1. gün	0.86±0.69	0.86±0.69	1.14±0.69	1.57±0.53	2.29±1.11	2.43±0.98	KW=16.999/ 0.005	DM-SF/ K. Madecassol p= 0.009 DM-SF/ K-Lavanta p=0.003
7.gün	1.71±0.76	2.43±0.98	1.86±0.69	2.71±1.11	2.86±0.69	2.71±0.76	KW=10.109/ 0.07	***
14.gün	1.86±0.69	1.57±0.53	0.43±0.53	1.71±0.49	0.29±0.49	0.43±0.53	KW=26.563 / 0.001	DM-SF/ K. Madecassol p= 0.01 DM-SF/ K-Lavanta p=0.03 Kontrol SF/ K. Madecassol p=0.01 Kontrol SF/ K. Lavanta p=0.01 DM-Lavanta/ DM-SF p=0.03 DM-Lavanta/ DM-Madecassol p=0.005

*** Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar da fark yoktur.

Deney ve kontrol gruplarında birinci, yedinci ve 14. günlere göre yaradan alınan dokularda granülasyon dokusu oluşumu düzeyleri karşılaştırıldı. Tüm gruplarda birinci günde granülasyon dokusunun oluşumu gözlenmedi. Yedinci günde deney grubunda 1.57 ± 0.98 ve kontrol gruplarında 2.57 ± 1.13 ile en düşük puan ortalaması SF ile pansumanı yapılan gruplarda ölçüldü. 14. günde ise deney grubunda en yüksek puan ortalaması madecassol ve lavanta gruplarında ölçülürken, kontrol grubunda lavanta ile pansumanı yapılan grupta saptanmıştır. Yedinci ve 14. günde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü (Tablo 4.8) ($p < 0.05$).

Tablo 4.8: Gruplarda günlere göre granülasyon dokusu oluşumu

Gruplarda günlere göre yara alanında granülasyon dokusu oluşum düzeyi	Deney Grubu			Kontrol Grubu			Test/p	Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar
	DM-SF $\bar{X} \pm SS$	DM-Madecassol $\bar{X} \pm SS$	DM-Lavanta $\bar{X} \pm SS$	Kontrol SF $\bar{X} \pm SS$	Kontrol Madecassol $\bar{X} \pm SS$	Kontrol Lavanta $\bar{X} \pm SS$		
1. Gün	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	KW=0.000/ 0.10	***
7.Gün	1.57±0.98	3.00±0.82	3.00±0.82	2.57±1.13	3.71±0.49	3.71±0.49	KW=18.545/ 0.002	DM-SF/ K. Madecassol p= 0.005 DM-SF/ K-Lavanta p=0.005 DM-SF / DM-Lavanta / p=0.01 DM-SF / DM-Madecassol p=0.01
14.Gün	1.57±0.53	2.86±0.90	2.86±0.90	2.71±1.11	2.86±0.69	3.14±0.69	KW=12.209/ 0.03	DM-SF/ Kontrol SF p=0.02 DM-SF/ K. Madecassol p= 0.01 DM-SF/ K-Lavanta p=0.02 DM-SF / DM-Lavanta / p=0.01 DM-SF / DM-Madecassol p=0.01

*** Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar da fark yoktur.

Deney ve kontrol gruplarında birinci, yedinci ve 14. günlere göre yara alanında anjiyogenezis düzeyleri karşılaştırıldı. Tüm gruplarda birinci günde yara alanında anjiyogenezis gözlenmedi. Yedinci günde deney grubunda 1.57 ± 0.53 ve kontrol grubunda 1.71 ± 0.49 ile en yüksek puan ortalaması lavanta yağı ile pansumanı yapılan gruplarda ölçüldü. 14. günde ise deney grubunda 0.71 ± 0.49 , kontrol grubunda 2.14 ± 0.69 ile en düşük puan ortalaması SF ile pansumanı yapılan gruplarda saptandı. Yedinci ve 14. günde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu belirlendi (Tablo 4.9) ($p < 0.05$).

Tablo 4.9: Gruplarda günlere göre anjiyogenezis düzeyi

Gruplarda günlere göre anjiyogenezis düzeyi	Deney Grubu			Kontrol Grubu			Test/p	Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar
	DM-SF	DM-Madecassol	DM-Lavanta	Kontrol SF	Kontrol Madecassol	Kontrol Lavanta		
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$		
1. Gün	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	KW=0.00/ 0.10	***
7.Gün	0.71 $\pm$ 0.49	0.86 $\pm$ 0.69	1.57 $\pm$ 0.53	1.57 $\pm$ 0.53	1.57 $\pm$ 0.53	1.71 $\pm$ 0.49	KW=14.652/ 0.01	DM-SF/ Kontrol SF p=0.01 DM-SF/ K. Madecassol p= 0.01 DM-SF/ K-Lavanta p=0.004 DM-SF / DM-Lavanta / p=0.01 DM-Lavanta / DM-Madecassol p=0.04
14.Gün	0.71 $\pm$ 0.49	2.29 $\pm$ 1.11	2.43 $\pm$ 0.98	2.14 $\pm$ 0.69	3.29 $\pm$ 0.76	3.29 $\pm$ 0.95	KW=21.755/ 0.001	DM-SF/ Kontrol SF p=0.03 DM-SF/ K. Madecassol p= 0.001 DM-SF/ K-Lavanta p=0.001 DM-SF / DM-Lavanta / p=0.01 DM-SF / DM-Madecassol p=0.02 Kontrol SF/ K. Madecassol p=0.02 Kontrol SF/K. Lavanta p=0.02

*** Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar da fark yoktur.

Deney ve kontrol gruplarında birinci, yedinci ve 14. günlere göre yara alanında reepitelizasyon düzeyleri karşılaştırıldı. Tüm gruplarda birinci günde yara alanında reepitelizasyon gözlenmedi. Yedinci günde deney grubunda 1.29 ± 0.76 ve kontrol grubunda 1.43 ± 0.53 ile en yüksek puan ortalaması lavanta yağı ile pansumanı yapılan gruplarda ölçüldü. 14. günde ise deney grubunda en yüksek puan ortalaması 3.29 ± 0.76 madecassol ve lavanta gruplarında ölçülürken, kontrol grubunda 3.71 ± 0.49 ile lavanta grubunda saptandı. Yedinci ve 14. günde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu tespit edildi (Tablo 4.10) ($p < 0.05$).

Tablo 4.10: Gruplarda günlere göre reepitelizasyon düzeyi

Gruplarda günlere göre reepitelizasyon düzeyi	Deney Grubu			Kontrol Grubu			Test/p	Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar
	DM-SF $\bar{X} \pm SS$	DM-Madecassol $\bar{X} \pm SS$	DM-Lavanta $\bar{X} \pm SS$	Kontrol SF $\bar{X} \pm SS$	Kontrol Madecassol $\bar{X} \pm SS$	Kontrol Lavanta $\bar{X} \pm SS$		
1. Gün	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	KW=0.000/ 0.10	***
7.Gün	0.14±0.38	0.86±0.69	1.29±0.76	0.86±0.69	0.86±0.69	1.43±0.53	KW=13.657/ 0.01	DM-SF/ Kontrol SF p=0.04 DM-SF/ K. Madecassol p= 0.04 DM-SF/ K-Lavanta p=0.01 DM-SF / DM-Lavanta / p=0.01
14.Gün	1.57±0.79	3.29±0.76	3.29±0.76	2.43±0.53	3.43±0.53	3.71±0.49	KW=22.195/ 0.0001	DM-SF/ K. Madecassol p= 0.01 DM-SF/ K-Lavanta p=0.001 DM-SF / DM-Lavanta / p=0.01 DM-SF / DM-Madecassol p=0.014 Kontrol SF/ K. Madecassol p=0.01 Kontrol SF/K. Lavanta p=0.001

*** Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar da fark yoktur.

4.3.2. İmmünohistokimya Bulguları

İndirekt immunoperoksidaz ile boyanan dokularda VEGF, Kollajen I ve Kollajen III düzeyleri değerlendirildi.

Deney ve kontrol gruplarında birinci, yedinci ve 14. günlere göre VEGFA düzeyleri belirlendi. DM-SF ve Kontrol-Lavanta grubunda VEGFA oluşumu gözlenmedi. Yedinci günde ise en yüksek puan ortalaması deney grubunda 2.43 ± 0.98 , kontrol grubunda 4.00 ± 0.0 lavanta ile pansumanı yapılan gruplarda ölçüldü. 14. Günde ise en yüksek puan ortalaması deney grubunda 2.43 ± 0.5 , kontrol grubunda 3.14 ± 0.90 olarak lavanta gruplarında saptandı. Yedinci ve 14. günde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu belirlendi (Tablo 4.11) ($p < 0.05$).

Tablo 4.11: Gruplarda günlere göre immünohistokimya VEGFA düzeyi

Gruplarda günlere göre VEGFA düzeyi	Deney Grubu			Kontrol Grubu			Test/p	Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar
	DM-SF $\bar{X} \pm SS$	DM-Madecassol $\bar{X} \pm SS$	DM-Lavanta $\bar{X} \pm SS$	Kontrol SF $\bar{X} \pm SS$	Kontrol Madecassol $\bar{X} \pm SS$	Kontrol Lavanta $\bar{X} \pm SS$		
1. Gün	0.0 $\pm$ 0.0	0.14 $\pm$ 0.38	0.29 $\pm$ 0.49	0.14 $\pm$ 0.38	0.29 $\pm$ 0.49	0.0 $\pm$ 0.0	KW:4.556/ 0.472	***
7.Gün	0.14 $\pm$ 0.38	2.29 $\pm$ 1.11	2.43 $\pm$ 0.98	3.57 $\pm$ 0.53	3.71 $\pm$ 0.49	4.00 $\pm$ 0.0	KW:30.225/ 0.001	DM-SF/ Kontrol SF p=0.003 DM-SF/ K. Madecassol p= 0.001 DM-SF/ K-Lavanta p=0.001 DM-SF/ DM-Lavanta p=0.007 DM-SF/ DM-Madecassol p=0.003 DM-Lavanta/K.Lavanta p=0.009
14.Gün	0.14 $\pm$ 0.38	2.00 $\pm$ 0.82	2.43 $\pm$ 0.53	2.71 $\pm$ 0.76	3.00 $\pm$ 0.82	3.14 $\pm$ 0.90	KW:23.129/ 0.001	DM-SF/ Kontrol SF p=0.01 DM-SF/ K. Madecassol p=0.001 DM-SF/ K-Lavanta p=0.001 DM-SF/ DM-Madecassol p=0.02 DM-SF/ DM-Lavanta p=0.004

*** Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar da fark yoktur.

Deney ve kontrol gruplarında birinci, yedinci ve 14. günlere göre Kollajen-I düzeyi değerlendirildi. Birinci ve yedinci günlerde deney ve kontrol gruplarında en yüksek puan ortalaması lavanta ile pansumanı yapılan gruplarda ölçüldü. 14. günde ise en yüksek puan ortalaması deney grubunda 2.71 ± 0.49 , kontrol grubunda 3.71 ± 0.49 ile lavanta gruplarında olduğu belirlendi. Birinci, yedinci ve 14. günlerde gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (Tablo 4.12) ($p < 0.05$) .

Tablo 4.12: Gruplarda günlere göre immünohistokimya Kollajen-I düzeyi

Gruplarda günlere göre Kollajen-I düzeyi	Deney Grubu			Kontrol Grubu			Test/p	Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar
	DM-SF	DM-Madecassol	DM-Lavanta	Kontrol SF	Kontrol Madecassol	Kontrol Lavanta		
	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$		
1. Gün	0.14 ± 0.38	0.71 ± 0.76	0.86 ± 0.69	1.14 ± 0.38	1.14 ± 0.69	1.43 ± 0.53	KW:15.279/ 0.009	DM-SF/ Kontrol SF p=0.005 DM-SF/ K. Madecassol p=0.006 DM-SF/ K-Lavanta p=0.001
7.Gün	0.43 ± 0.53	1.57 ± 0.53	1.71 ± 0.76	1.43 ± 0.53	1.71 ± 0.76	1.86 ± 0.69	KW:14.537/ 0.01	DM-SF/ Kontrol SF p=0.02 DM-SF/ K. Madecassol p=0.003 DM-SF/ K-Lavanta p=0.001 DM-SF/ DM-Madecassol p=0.007 DM-SF/ DM-Lavanta p=0.003
14.Gün	1.00 ± 0.58	2.29 ± 0.49	2.71 ± 0.49	2.14 ± 0.69	2.86 ± 0.90	3.71 ± 0.49	KW:26.551/ 0.0001	DM-SF/ K. Madecassol p=0.01 DM-SF/ K-Lavanta p=0.001 DM-SF/ DM-Madecassol p=0.02 DM-SF/ DM-Lavanta p=0.001 Kontrol.Sf/K.Lavanta p=0.005

*** Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar da fark yoktur.

Deney ve kontrol gruplarında birinci, yedinci ve 14. günlere göre Kollajen-III düzeyleri karşılaştırıldı. Birinci günde en düşük Kollajen-III düzeyi SF ile pansumanı yapılan gruplarda ölçüldü. Yedinci günde ise deney grubunda 3.00 ± 0.58 ve kontrol grubunda 3.71 ± 0.49 ile en yüksek puan ortalaması lavanta ile pansumanı yapılan gruplarda ölçüldü. 14. günde ise en düşük puan ortalaması deney grubunda 0.43 ± 0.53 , kontrol grubunda 1.43 ± 0.53 ile SF gruplarında olduğu belirlendi. Yedinci ve 14. günlerde gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu belirlendi (Tablo 4.13) ($p < 0.05$).

Tablo 4.13: Gruplarda günlere göre immünohistokimya Kollajen-III düzeyi

Gruplarda günlere göre Kollajen-III düzeyi	Deney Grubu			Kontrol Grubu			Test/p	Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar
	DM-SF $\bar{X} \pm SS$	DM-Madecassol $\bar{X} \pm SS$	DM-Lavanta $\bar{X} \pm SS$	Kontrol SF $\bar{X} \pm SS$	Kontrol Madecassol $\bar{X} \pm SS$	Kontrol Lavanta $\bar{X} \pm SS$		
1. Gün	0.29 ± 0.49	0.29 ± 0.49	0.43 ± 0.79	0.43 ± 0.53	1.00 ± 0.82	1.14 ± 0.69	KW:9.902/ 0.07	***
7.Gün	0.71 ± 0.76	2.57 ± 0.79	3.00 ± 0.58	2.14 ± 0.69	3.00 ± 0.82	3.71 ± 0.49	KW:25.835/ 0.001	DM-SF/ K. Madecassol p=0.01 DM-SF/ K-Lavanta p=0.0001 DM-SF/ DM-Lavanta p=0.001 DM-SF/ DM-Madecassol p=0.02 Kontrol.SF /K.Lavanta p=0.04
14.Gün	0.43 ± 0.53	1.71 ± 0.76	1.57 ± 0.53	1.43 ± 0.53	1.71 ± 0.76	1.86 ± 0.69	KW:14.537/ 0.01	DM-SF/ Kontrol SF p=0.02 DM-SF/ K. Madecassol p=0.003 DM-SF/ K-Lavanta p=0.001 DM-SF/ DM-Lavanta p=0.02 DM-SF/ DM-Madecassol p=0.01

*** Gruplar Arası İkili Karşılaştırmalar da fark yoktur.

5. TARTIŞMA

Diyabette yara iyileşme sürecinin evreleri farklı nedenler ile etkilenmekte ve yara iyileşmesi uzamaktadır. Hipergliseminin etkisiyle mikro ve makro düzeyde dolaşım bozukluğu, nöropati, kronik inflamasyon ve hipoksi gibi durumlar yara iyileşme sürecini bozmaktadır. Ayrıca diyabetli bireylerde; yaraların enfeksiyonlara daha yatkın hale gelmesi ve diyabetik yaralara bağlı olarak doku ve etkilenen ekstremitenin amputasyonuna sebep olabileceğinden dolayı yara bakımı daha fazla önem kazanmaktadır. Bu nedenle yara iyileşmesini hızlandıran, yara alanını küçülten, maliyet etkin ve ulaşılabilirliği kolay yara bakım materyalinin geliştirilmesi önemlidir.

Türkiye’de hemşirelikte deney hayvanlarında diyabetik yara bakımı üzerine bitki ekstrelerinin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur. Bu araştırmalarda diyabetik yara bakımı zeytin yaprağı ekstresi, hypericum perforatum ekstresi, gülyağından elde edilen Geraniol ve Allicin gibi bitkilerden elde edilen yeni materyaller denenmiş ve bitki ekstrelerinden elde edilen pansuman materyallerinin, kontrol materyallerine oranla yara iyileşmesi üzerinde daha etkili olduğu bulunmuştur (90,91,92,93). Ayrıca yapılan çalışmalarda lavanta yağının yara iyileşmesi üzerine etkileri değerlendirilmiş ancak diyabetik yara üzerine etkisi incelenmemiştir (8,24,26,27,28,78). Ülkemizde yapılan literatür taramasında lavanta esansiyel yağının diyabetik yara iyileşmesi üzerine etkileri ve etki mekanizmaları ile ilgili yapılan herhangi bir çalışmaya da rastlanılmamıştır. Günümüzde yapılan çalışmalarda diyabetli bireylerde yara bakım ürünü arayışları devam etmektedir. Bu amaç ile planlanan bu çalışmada ülkemizde üretimi önem kazanmış tıbbi bitkilerden olan lavantadan elde edilen yağ ile diyabetik yaraların ilerlemesinin önlenmesi ve iyileşmesinin hızlandırılması açısından daha ekonomik, kolay ve etkin bir bakımın sağlanması için yeni bir materyalin literatüre kazandırılması amaçlanmıştır.

5.1. Çalışma Modelinin ve Tanımlayıcı Verilerin Değerlendirilmesi

DeneySEL diyabet modelinin uygulandığı çalışmalarda sıklıkla deney hayvanı olarak fare ve sıçan tercih edilmekte ve kimyasal ajanlar ile diyabet oluşturmak için Alloxan ve STZ bu amaçla kullanılmaktadır. Alloxan ile oluşturulan diyabet modelinde ketozis insidansı ve mortalite oranının yüksek olması nedeniyle en sık kullanılan kimyasal

modelin STZ olduğu bildirilmektedir. STZ uygulamasında uygun doz aralığı yetişkin sıçanlarda tek doz 40-60 mg/kg kullanımı tercih edilmekle birlikte, daha geniş bir aralıktaki dozlar da (35-80mg/kg) kullanılabilir (71,73,74). Bu çalışmada diyabet modeli oluşturmak için 18 saatlik açlık sonrası sıçanlara STZ intraperitoneal yol ile 60 mg/kg dozunda uygulanmıştır ve kullanılan deneysel diyabet modeli literatür ile uyum göstermektedir.

Bu çalışmada indüklemeye 48 saat sonra kuyruk veninden ölçülen kan glikoz seviyesinin 250 mg/dL'nin üzerinde olduğu saptanmıştır. Sıçanlarda haftalık olarak plazma glukoz düzeyi takibi gerçekleştirilmiş ve diyabetik gruplarda plazma glukoz düzeyi 300 mg/dL'nin altına düşmezken, diyabetik olmayan kontrol gruplarında da ise 300 mg/dL üzerine çıkmamıştır. Literatürde plazma glukoz düzeyi sınırının STZ uygulandıktan 48 saat sonra kuyruk veninden ölçülen kan glukoz seviyesi 200-300 mg/dL'den büyük olması ile deneysel diyabet modelin oluşturulmuş olduğunun kabul edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Çalışmada ölçülen plazma glukoz sonuçları diyabet modeli tayininde kullanılan plazma glukoz düzeyi alt sınırı yönünden literatür ile uyum göstermektedir (70,71,72,73) (Tablo 4.2).

Deney hayvanlarında yara iyileşmesi üzerine gerçekleştirilen çalışmalarda farelere oranla geniş bir cilt alanı sağlayan sıçanlar daha sık tercih edilmektedir (94). Yara iyileşmesi üzerine yapılan çalışmaların değerlendirildiği derleme bir makalede ise yara modeli oluşturmak için yenidoğan sıçandan, 19-36 aylık sıçana kadar ve sıklıkla ağırlıkları 250-300 gram olan sıçanların kullanıldığı belirtilmektedir (95). Ayrıca lavanta yağı ve yara iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalarda da erişkin 200-300 gr ağırlığında olan sıçanların kullanıldığı saptanmıştır (24,27,28,96). Bu çalışmada da yer alan sıçanlar da 4-5 aylık, ortalama 250-350 gram ağırlığındadır. Çalışma yaş ve ağırlık açısından literatürde bulunan yara çalışmaları ile uyum göstermektedir.

Çalışma sürecinde grupların haftalık olarak kilo takibi sonuçları incelendiğinde; diyabetik sıçanlarda kilo kaybı gözlemlenirken, diyabetik olmayan sıçanlarda kilo alımı gözlenmiştir. Bilindiği gibi diyabetin genel belirti ve bulguları arasında yer alan kilo kaybı, hiperglisemiye bağlı ozmotik diürez ve katabolizma artışı nedeniyle gerçekleşmektedir (16,36). Çalışmada diyabetik gruptaki kilo kaybının literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür. Diyabetik olmayan grupta gözlenen kilo alımının ise sıçanların gelişim süreci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmanın başlangıcı olan

0. günde gruplar arasında kilo açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı, ancak 7. ve 14. günlerde gruplar arasında ağırlık ortalamaları açısından diyabetik gruplardan kaynaklanan anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$) (Tablo 4.3).

5.2. Makroskobik Bulguların Değerlendirilmesi

5.2.1. Deney ve Kontrol Gruplarında Günlere Göre Walker Formülü Yara İyileşme Yüzdesinin ve İmage J Yara Alan Ölçümlerinin İncelenmesi

Diyabette özellikle hiperglisemi, kronik inflamasyon, mikro ve makro düzeyde dolaşım bozukluğu, hipoksi, otonom ve duysal nöropati gibi durumlar yara iyileşme sürecini olumsuz yönde etkilemekte ve geciktirmektedir. Hiperglisemi lökosit fonksiyonunu bozarak nötrofil ve makrofajların yara alanına yetersiz göçüne neden olmakta ve yarada enfeksiyona yatkınlığı arttırmaktadır (8,17,18). Bu çalışmada diyabetik deney ve kontrol gruplarında üçüncü, beşinci, yedinci, 11. ve 14. günlerde Walker formülü ile yara iyileşme yüzdeleri hesaplandı. En yüksek yara iyileşme yüzdesi lavanta yağı ile pansumanı yapılan gruplarda ölçüldü (Tablo 4.5). İmage j programı ile üçüncü, beşinci, yedinci, 11. ve 14. günlerde ölçülen yara alanları (cm^2) deney ve kontrol gruplarında en düşük yara lavanta yağı ile pansumanı yapılan gruplarda ölçüldü (Tablo 5.6). Ayrıca deney ve kontrol grupları arasında Walker yara iyileşme yüzdesi ve image J yara alanı ölçümleri açısından tüm günlerde anlamlı farklılık olduğu ve bu farkın diyabetik gruplardan kaynaklandığı belirlendi. Çalışma sonuçları literatürü destekler nitelikte olup diyabetik deney gruplarında kontrol gruplarına göre yara iyileşmesi daha yavaş meydana gelmiştir.

Ratlarda 14 günlük bu süreçte yara iyileşmesinin inflamatuvar fazı başlayıp ve sonlanmakta, proliferatif faz başlamakta ve yedinci günden sonra ise yeniden modellenme ve olgunlaşma fazı başlamaktadır (95). Bu yüzden lavanta yağı, SF ve madecassol ile gruplara 14 gün boyunca yara pansumanları yapılmıştır. 14. günün sonunda ratlar kurban edilmiştir.

Lavanta yağının antikonvülsan, anksiyolitik, antioksidan, antienflamatuvar, antimikrobiyal, antifungal ve analjezik gibi birçok terapötik özelliklere sahip olduğu ve bu etkileri ile doğrudan veya dolaylı olarak yara iyileşmesi sürecinde etkili olduğu düşünülmektedir (23,24,25,69). Yapılan çalışmalarda lavanta esansiyel yağın antioksidan enzim aktivitelerini artırarak yara kasılmasını ve deri dokularının

rejenerasyonunu uyardığı, yara kapanmasını hızlandırdığı ve yağın ana bileşenleri linalol ve linalil asetat, sıçanlarda antiinflamatuvar özellik gösterdiği saptanmıştır (26,27). Başka bir çalışmada ise lavanta yağının topikal uygulamasıyla ile tedavi edilen sıçanların yara alanlarının daha hızlı kapandığı ve yara alanlarının 4., 6., 8. ve 10. günde yapılan ölçümlerinde kontrol gruplarına kıyasla önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır. Ayrıca lavanta yağının granülasyon dokusunun gelişiminin hızlandırdığı, kollajen replasmanı ile dokunun yeniden şekillenmesi ve TGF- β etkisi ile erken dönemde yara kontraksiyonlarının gelişmesiyle yara iyileşmesini destekleme potansiyeline sahip olduğu belirlenmiştir (27). Lavanta yağı EGF sekresyonunu artırarak reepitelizasyonun ve yara kapanmasının hızlandırıcı etki gösterdiği saptanmıştır (28). Lavanta yağının köpeklerde yara iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirildi bir çalışmada ise lavanta ile tedavi edilen yaralarda diğer yağlara göre yara kasılma yüzdesinde önemli artış ile yara boyutlarında önemli düşüş gözlenmiş ve skar dokusu oluşmadan diğer gruplara oranla daha hızlı bir iyileşme meydana gelmiştir (97). Lavanta yağının bu özellikleri ile yara iyileşme sürecini hızlandırdığı düşünülmektedir. Bu çalışmada lavanta yağı ile yara bakımları yapılan diyabetik deney gruplarında ve diyabetik olmayan kontrol gruplarında 14 günlük süreçte yara iyileşme yüzdelerinin daha yüksek ve yara alanlarının daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Deney grupları arasında yara iyileşme yüzdesi açısından beş, yedi ve 11. günlerde DM-SF ve DM-Lavanta grupları arasında, 14.gün DM-SF- DM Lavanta ve DM SF-DM Madecassol grupları arasında anlamlı fark olduğu belirlendi ($p<0.05$). Kontrol grupları arasında beş, 11. ve 14. günlerde SF ve lavanta grupları arasında anlamlı farkın olduğu belirlendi (Tablo 4.5) ($p <0.05$).

Deney grupları arasında İmage j programı ile ölçülen yara alanları (cm^2) açısından yedinci günde DM-SF ve DM-Lavanta, 11. ve 14. günlerde DM-SF & DM-Lavanta ve DM-Madecassol & DM-Lavanta grupları arasında anlamlı fark olduğu belirlendi ($p<0.05$). Kontrol grupları arasında ise yedinci gün SF ve lavanta grupları arasında 11. ve 14. günlerde SF & Lavanta ve Madecassol & Lavanta grupları arasında anlamlı farkın olduğu belirlendi (Tablo 4.6) ($p<0.05$). Bu sonuçlar doğrultusunda lavanta yağının yara iyileşme sürecini hızlandırdığı, çalışma sonuçlarının da literatürü desteklediği düşünülmektedir.

5.3. Mikroskopik Bulguların Değerlendirilmesi

5.3.1. Hemotoksin& Eozin Boyama Bulgularının Değerlendirilmesi

Yara iyileşmesi enflamasyon, proliferasyon, granülasyon dokusunun oluşumu, anjiyogenezis, reepitelizasyon ve yaranın yeniden şekillenmesini içeren karmaşık bir süreçtir (59). Bu çalışmada yara bölgesinden alınan dokuların bir kısmı histopatolojik inceleme için H-E boyama ile boyanmıştır. Boyanan dokular; inflamatuvar hücre infiltrasyonu, granülasyon doku artışı, reepitelizasyon ve anjiyogenezis düzeylerini içeren parametreler dikkate alınarak yorumlanmıştır.

Yara iyileşmesi süreci, doku hasarının başlangıcından sonra meydana gelen bir dizi moleküler olay ve hücrel cevaptan oluşmaktadır. Bu hücrel cevapta keratinositler, fibroblastlar, endotelial hücreler, makrofajlar ve plateletler yer almaktadır. Yara iyileşmesinin ilk aşamasında olan 1-3 günlük inflamatuvar fazda platelet agregasyonunu takiben, nötrofil, monositler ve T-lenfositlerin yara alanına göçü meydana gelmektedir. Doku hasarının başlamasından 48 saat sonra, proliferatif faza geçerken monositlerin makrofajlara farklılaşır ve T lenfositleri ile birlikte, nötrofillerin sayılarını hızla düşürmektedir. Makrofajlar, yara bölgesinde yeni dokunun tetiklenmesi ve yayılması için gerekli olan PDGF ve VEGF gibi büyüme faktörlerini serbest bırakır ve yara iyileşmesi sırasında inflamatuvar-proliferatif faz geçişini kolaylaştırma da önemli bir rol oynar. Yara iyileşmesinin üçüncü fazında ise inflamatuvar hücrelerin çoğu, hücre ölümü mekanizmaları nedeniyle yara alanından kaybolmaktadır (60,63,64). Bu çalışmada deney ve kontrol gruplarında birinci, yedinci ve 14. günlere göre yaradan alınan dokularda, inflamatuvar hücre infiltrasyon düzeyleri karşılaştırıldı. Birinci günde artmaya başlayan inflamatuvar hücre infiltrasyonu, yedinci güne kadar artmaya devam etmiştir. Ancak 14. günde azalma göstermiş olup yara iyileşmesi süreci ile uyum göstermektedir (Tablo 4.7).

Diyabette yüksek kan şekeri seviyesi, lökosit fonksiyonunu olumsuz etkilemekte, nötrofil ve makrofajların yara alanına yetersiz göçüne neden olmakta ve yara iyileşmesini bozmaktadır. Ayrıca normal yara iyileşme sürecinde inflamatuvar aşama kısa sürede başlarken, diyabetik bireylerde doku hasarından sonra inflamasyon süreci daha geç başlamaktadır (8,17). Bu çalışmada inflamatuvar hücre infiltrasyon düzeyinin yüksek olmasını beklediğimiz birinci ve yedinci günlerde diyabetik gruplarda kontrol gruplarına oranla inflamatuvar hücre infiltrasyon düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır.

14. günde ise diyabetik gruplarda kontrole göre inflamatuvar hücre infiltrasyon düzeyinin yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.7). Bu sonuçlar diyabete bağlı inflamatuvar sürecin geç başladığını göstermekte ve literatürü desteklemektedir.

İnflamatuvar hücrelerin yara infiltrasyonu özellikle inflamatuvar fazın kısılması ve yara iyileşmesinin hızlanması açısından önemlidir. Diyabetli bireylerde inflamatuvar hücrelerin azalması yarada enfeksiyona yatkınlığı arttırmakta ve inflamatuvar fazın uzaması yara iyileşmesini geciktirdiği için daha da önem kazanmaktadır (8,17). Mori ve arkadaşları (2016) lavanta yağı ile topikal olarak tedavi edilen yara lezyonlarında lavanta yağının inflamasyonu indüklediğini belirtmiştir (27). Koca Kutlu ve arkadaşlarının ratlarda yara iyileşmesi üzerine yaptıkları bir çalışmada lavanta yağı ile pansumanı yapılan gruplarda lokal enfeksiyon belirtisinin görülmediği tespit edilmiştir (28). Köpeklerde lavanta yağının yara iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, lavanta ile pansumanı yapılmış yaralarda, hücresel infiltrasyon önemli bir artış olduğu ve inflamatuvar fazın erken başlangıç gösterdiği saptanmıştır (97). Ancak diyabetik yarada lavanta yağının etkisi üzerine herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada birinci günde tüm gruplarda inflamatuvar hücre infiltrasyon düzeyi en yüksek lavanta yağı, yedinci günde madecassol ile pansumanı yapılan gruplarda ölçüldü. Ancak yedinci günde gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık saptanmadı. 14. günde ise en düşük puan ortalamaları deney grubunda lavanta yağı, kontrol grubunda ise madecassol ile pansumanı yapılan ratlarda ölçüldü. Ayrıca 14. günde DM-Lavanta ile DM-SF ve DM-Madecassol ve Kontrol-SF ile Kontrol Lavanta ve Madecassol grupları arasında anlamlı farklılık olduğu saptandı (Tablo 4.7) ($p < 0.05$). Bu sonuçlar lavanta yağının pozitif kontrol ile benzer etki gösterdiğini ve literatür bilgisi doğrultusuna inflamatuvar hücre infiltrasyonu üzerinde etkisi olduğunu göstermektedir.

Yara iyileşmesinin proliferasyon aşamasında, hemostaz fazında oluşan geçici yara alanı yeri, fibroblast, granülosit, kollajen makrofaj ve kan damarlarından oluşan granülasyon dokusu ile değiştirir. Granülasyon dokusu oluşumu sırasında fibroblastlar, dermal defekti doldurmak için kollajen üretimini gerçekleştirir. Granülasyon epidermis-dermis arasında sağlam bir bazal membran oluşturur ve deri bütünlüğünün ve işlevinin yeniden oluşturulması için gereklidir. Granülasyon dokusu lezyondan yaklaşık dört gün sonra oluşmaya başlar ve adını yeni oluşan dokunun granüler görünümünden alır.

Granülasyon dokusunun oluşumu son aşama olan yeniden modelleme ve olgunlaşma fazı için temel oluşturmaktadır. Granülasyon dokusu yavaş yavaş yeniden modellenerek daha az inflamatuvar hücrel ve vasküler olan, kollajen liflerinin konsantrasyonu giderek artış gösterdiği skar dokusu oluşturulur (60,64,98,99). Bu araştırmada deney ve kontrol gruplarında birinci, yedinci ve 14. günlere göre yaradan alınan dokularda granülasyon dokusu oluşumu düzeyleri değerlendirilmiştir. Granülasyon dokusu oluşum proliferatif fazda başladığından birinci günde tüm gruplarda granülasyon dokusu oluşumu gözlemlenmemiştir. Araştırmanın yedinci gününde granülasyon düzeyi tüm gruplarda artış göstermiş olup, 14. günde azalarak devam etmiştir. Araştırma sonuçları yukarıda verilen literatür bilgilerini desteklemektedir (Tablo 4.8).

Yüksek kan glikoz düzeyi fibroblast oluşumu ve kollajen sentezini bozmakta ve zayıf granülasyon dokusu oluşumuna neden olmaktadır. Zayıf granülasyon dokusunun oluşumunun bağlı olarak diyabetik bireylerde yara iyileşmesi bozulmakta ve yaranın kapanma süresi uzamaktadır (8,17,66). Bu araştırmada yedinci ve 14. günlerde diyabetik gruplarda kontrol gruplarına oranla granülasyon dokusu oluşum düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır. Özellikle DM-SF ve kontrol grupları arasında yedinci ve 14. günlerde anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.8) ($p < 0.05$). Bu sonuçlar diyabetin granülasyon oluşum sürecini etkilediğini belirten literatür bilgisi ile uyum göstermektedir.

Lavanta yağının yara üzerine topikal uygulandığı bir çalışmada, erken evrede granülasyon dokusu oluşumunu hızlandırarak, kollajen replasmanı ile doku yeniden şekillenmesini sağladığı ve yara iyileşmesini destekleme potansiyeline sahip olduğu belirtilmektedir (27). Köpeklerde lavanta yağının yara iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada ise, lavanta ile pansumanı yapılmış yaralarda, proliferatif fazın erken başlangıç gösterdiği ve lavanta yağı ile tedavi edilen yaralarda diğer gruplara oranla granülasyon dokusu oluşumu ve kollajen birikiminin daha fazla olduğu saptanmıştır (97). Ancak diyabetik yarada lavanta yağının etkisi üzerine herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Araştırmada lavanta yağının granülasyon dokusu oluşumu üzerine etkisi değerlendirilmiştir ve granülasyon doku oluşumunun artış gösterdiği yedinci günde deney ve kontrol gruplarında en yüksek ortalama lavanta yağı ve madecassol gruplarında ölçülmüştür. Yedinci ve 14. günlerde DM-SF & DM-Lavanta ve DM-SF & DM Madecassol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 4.8) ($p < 0.05$). Lavanta yağının pozitif kontrol amacıyla kullanılan madecassol ile

benzer sonuçlar vermesi çalışmamız açısından olumlu kabul edilmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda lavanta yağının granülasyon dokusu oluşumunu hızlandırdığı düşünülmektedir.

Anjiyogenezis olarak da bilinen yeni kan damarı oluşumu süreci, endotelial hücreler çoğalmayı, bazal membranın yırtılmasını, yeniden düzenlenmesini ve perivasküler hücrelerin alımını içeren, yara iyileşmesinin proliferasyon fazında meydana gelen koordineli bir süreçtir. Anjiyogenezis yaranın sınırlarının iyi kanlanması, yeterli miktarda besin ve oksijen ile bağışıklık hücrelerinin beslenmesini sağladığından yara iyileşmesi için önemlidir. Yara iyileşmesinin proliferasyon fazı yaralanmanın dördüncü gününde başlayan bir süreçtir (60,63). Çalışmada da günlere göre anjiyogenezis düzeyleri değerlendirilmiş olup, birinci günde yara bölgesinden alınan dokularda anjiyogenezis oluşumu meydana gelmemiştir. Anjiyogenezis yedinci günde oluşmaya başlamış, 14. günde en yüksek düzeye ulaşmıştır (Tablo 4.9).

Diyabetik bireylerde yüksek kan şekeri seviyesi anjiyogenezis sürecini bozmakta ve yara iyileşmesinin gecikmesine sebep olmaktadır. Bu durum diyabetik ayak gelişiminde önemli rol oynamaktadır (66,100,101). İn vivo bir çalışmada, yüksek glukoz konsantrasyonuna maruz kalan endotel hücrelerinde bütünlük kaybı, ayrılma ve kan dolaşımına duyarlılığın artmasına neden olduğundan dolayı anjiyogenezde bozukluk olacağını ortaya konulmuştur (58). Bu çalışmada diyabetik gruplarda kontrol gruplarına oranla anjiyogenezis düzeyinin düştüğü saptanmıştır. Özellikle DM-SF ve diyabetik olmayan kontrol grupları arasında yedinci ve 14. günlerde anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.9) ($p < 0.05$). Çalışma sonuçlarımız, diyabetin anjiyogenezis üzerindeki olumsuz etkilerini desteklemektedir.

Anjiyogenezis, yara iyileşme sürecindeki en önemli adımlarından birini oluşturmaktadır. Bu nedenle özellikle diyabetik ayak yaraları olmak üzere diyabetik cilt ülserinin gelişimini kolaylaştıran diyabetin neden olduğu anjiyogenezisde ki bozulmanın azaltılması gerekmektedir. Bu yüzden çalışmamızda literatüre yeni bir pansuman materyalini kazandırmak amacıyla lavanta yağının anjiyogenezis süreci üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Deney ve kontrol gruplarında yedinci ve 14. günlerde en yüksek anjiyogenezis düzeyi lavanta yağı ile pansumanı yapılan gruplarda değerlendirilmiştir. Yedinci günde diyabetik gruplarda DM-SF&DM-Lavanta ve DM-Lavanta & DM-Madecassol grupları arasında anlamlılık saptanmıştır. 14. günde ise DM-SF&DM-

Lavanta ve DM-SF &DM Madecassol grupları arasında, kontrol grubunda ise Kontrol-SF ile Kontrol Lavanta ve Madecassol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$). Ayrıca 14. günde Lavanta yağı ve pozitif kontrol madecassol grupları arasında farklılık görülmemiştir (Tablo 4.9). Bu durum lavanta yağının pozitif kontrol ile uyumlu sonuçlar verdiğini ve anjiyogenezis üzerine etkili olduğunu göstermektedir.

İnsan vücudunun en dış tabakası olan epidermis, çeşitli yaralanmalara maruz kalmaktadır. Yaralı cildin yeniden epitelize edilememesi durumu, derinin bariyer işlevinin kaybına, dehidratasyona, enfeksiyona ve hatta ölüme neden olabilmektedir. Bu nedenle, epitel hücrelerinin göçü ve proliferasyonu ile yara bölgesinin hızlı bir şekilde kapanması ve epidermisin bariyer fonksiyonunu sağlaması organizmanın hayatta kalması için hayati öneme sahiptir (58). Reepitelizasyon, cilt epidermisinin ana hücre tipi olan keratinositler tarafından yara kenarlarından ve/veya cilt uzantılarının kalıntılarından epidermisin yeniden oluşmasını ifade etmektedir. Temel olarak yara iyileşmesinin proliferatif fazında meydana gelen reepitelizasyon keratinosit hücrelerin yaralanmadan 24 saat sonra yara alanına göç etmesiyle başlar. Bu hücrelerin göçü ve çoğalması, yara boşluğunun yeniden epitelleşmesi ve kapanması için anahtar rol oynar. Reepitelizasyon süreci 21. güne kadar ortaya çıkabilmekte ve yara yüzeyinin tamamen kaplanması ile sona ermektedir (63,102). Bu çalışmada birinci günde epitelizasyon hücrelerinin yara alanında göç etme süreci yeni başladığından, tüm gruplarda reepitelizasyon gözlenmedi. Tüm gruplarda yedinci günde reepitelizasyon düzeyinin artmaya başladığı ve bu artışın 14. günde devam ettiği saptanmış olup, bu durum literatür ile uyum göstermektedir (Tablo 4.10).

Reepitelizasyon sürecinde sistemik faktörlerin de ele alınmasını gerekmektedir. Yeniden epitelizasyon için iyi damarlanmış bir yara yatağı, dokunun yeterli oksijenlenmesi ve beslenmesine, diabetes mellitus gibi sistemik hastalıkların kontrolünün ve tedavisinin sağlanması gerekmektedir. Çünkü diyabet, proliferatif fazda, hücre dışı matrisden keratinosit göçünün durmasına ve reepitelizasyonun gecikmesine neden olur (66,103). Çalışmada diyabetik ratlarda kontrol gruplarına oranla reepitelizasyon düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır. Özellikle DM-SF grubu ile diyabetik olmayan kontrol grupları arasında yedinci ve 14. günlerde anlamlı farklılık görülmüştür (Tablo 4.10) ($p < 0.05$). Çalışma sonuçları diyabetin reepitelizasyon sürecini geciktirdiğini desteklemektedir.

Reepitelizasyon süreci EGF, FGF, TGF- β büyüme faktörleri tarafından uyarılır ve yara bölgesinin hızlı bir şekilde kapanması için önemlidir (63). Koca Kutlu ve arkadaşlarının (2013) ratlarda yara iyileşmesi üzerine yaptıkları bir çalışmada, lavanta yağı ile tedavi edilen gruplarda, EGF sekresyonunun artması ile reepitelizasyonun ve yara kapanmasının hızlandırıcı etki gösterdiği belirlenmiştir (28). Çalışmada yedinci ve 14. günde lavanta yağı ile pansumanı yapılan gruplarda reepitelizasyon düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. Yedinci günde DM-SF&DM-Lavanta, 14.günde ise DM-SF&DM-Lavanta ve DM-SF &DM Madecassol grupları arasında anlamlı farklılık belirlenmiştir. Kontrol grubunda ise 14. günde Kontrol-SF ile Kontrol Lavanta ve Madecassol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Lavanta yağı ve pozitif kontrol amacıyla kullanılan madecassol grupları arasında farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.10) (p <0.05). Bu durum lavanta yağının literatürde kullanılan kontrol ile uyumlu sonuçlar verdiğini ve reepitelizasyon üzerine etkisi ile yara iyileşmesini hızlandığını göstermektedir. Lavanta yağının yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileri, geleneksel tedavinin yanı sıra yeni bir pansuman materyali olarak kullanım olasılığını arttırabilir.

5.3.2. İmmünohistokimya Bulgularının Değerlendirilmesi

Yara iyileşme süreci sitokinler ve büyüme faktörleri gibi çok sayıda düzenleyici moleküllü içeren, enflamasyon, granülasyon dokusu oluşumu ve yeniden modelleme aşamaları ile karmaşık ve iyi organize edilmiş bir biyolojik yanıt olarak kabul edilmektedir. Sitokin veya büyüme faktörü ekspresyonundaki düzensizlikler normal yara iyileşme sürecini etkilemektedir. Bu büyüme faktörlerinden biri de VEGF'dir. VEGF yara iyileşmesi sürecinde damar geçirgenliğini düzenleyen, yara bölgesinin revaskülarizasyonu ve yeni granülasyon dokusu oluşumuna katkı sağlayan önemli bir anjiyojenik büyüme faktördür. Bu yeni kan damarları hasarlı dokulara kan akışının düzenler, hücrelerin büyümesini ve işlevini desteklemek için gerekli oksijen ve besinleri sağlar (104,105). Ayrıca granülasyon dokusu gelişimi ve epitelizasyon süreci için temel oluşturduğundan VEGF'nin salınımındaki hatalar yara iyileşmesinde gecikmelere sebep olmaktadır. VEGF'nin ayrıca daha sonra skar dokuya dönüşen kolajen liflerinin oluşumunu düzenlemeye yardımcı olduğu belirtilmektedir. VEGF ailesi yapısal olarak beş üyeden oluşur; VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD ve Plasenta büyüme faktörüdür. VEGF araştırma çalışmalarında genellikle en yaygın ve en iyi çalışılan üye olan VEGFA üzerinedir (106,107,108). Çalışmada yara bölgesinden alınan dokularda VEGFA düzeyi değerlendirilmiştir.

Yaralanmadan hemen sonra, VEGF transkripsiyonu ve sekresyonu tam kalınlıkta yaralarda 3. ve 7. günde yükselip zirveye ulaşırken, yüzeysel yaralarda 2-3. günde zirve yapmaktadır (108,109). Çalışmada deney ve kontrol gruplarında özellikle yedinci günde en yüksek VEGFA düzeyleri değerlendirilmiştir.

Diyabetik yaralarda, lokal yara bölgesinde VEGF seviyesinin, kılcal damar yoğunluğunun ve kollajen I içeriğinin düşük olduğu belirtilmektedir. Bu nedenler yara iyileşmesinin gecikmesine ve kötü iyileşmeye yol açmaktadır. Streptozotosin ile indüklenen diyabetik farelerin yaralarında, VEGF dahil olmak üzere çeşitli büyüme faktörlerinin sentezinin azalmış olduğu gösterilmiştir (110). Obez olmayan diyabetik farelerde VEGF'nin azaltılmış ekspresyonunun anjiyogenezis sürecini düşürdüğü ve VEGF ekspresyonunun artmasının anjiyogenezisi arttırabileceği saptanmıştır. Ayrıca VEGF mRNA düzeyleri, normal farelere kıyasla diyabetik farelerin yaralarında azalmıştır (108). Özetle diyabetik hastalarda düşük VEGF seviyeleri damar yoğunluğunu ve granülasyon dokusu oluşumunu azaltır, sonunda yara kapanmasını geciktirmektedir (105, 106, 107). Araştırmada diyabetik gruplarda kontrol gruplarına oranla VEGFA ortalamalarının düştüğü saptanmıştır. Özellikle DM-SF ve kontrol grupları arasında yedinci ve 14. günlerde anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (Tablo 4.11). Çalışma sonuçları literatür bilgileri ile uyum göstermekte ve diyabetin VEGFA düzeyi üzerine olumsuz etkisini desteklemektedir.

Yapılan çalışmalarda yara bölgesinde VEGF düzeyinin artması diyabetik yaralarda anjiyogenezi geliştirip kan perfüzyonunu artırarak yara iyileşmesini, kolajen birikimi, anjiyogenezis ve yeniden epitelizasyon dahil olmak üzere çoklu aktiviteler yoluyla yara iyileşmesini destekleyebileceği belirtilmektedir (111, 112). Bu çalışmada diyabetik ve kontrol gruplarında en yüksek VEGFA düzeyinin lavanta yağı ile pansuman yapılan ratlarda olduğu saptanmıştır. Ayrıca diyabetik gruplarda yedinci ve 14. günlerde DM-SF&DM-Lavanta ve DM-SF&DM Madecassol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Ancak Lavanta yağı ve pozitif kontrol madecassol grupları arasında farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.11). Bu durum lavanta yağının pozitif kontrol ile uyumlu sonuçlar verdiğini göstermektedir. Lavanta yağı ile pansuman uygulaması VEGFA düzeyini arttırarak yara iyileşmesi üzerine olumlu etki göstermiştir.

Yara iyileşme sürecinde fibroblastlar tarafından, yaraya yapı sağlayan, cildin bütünlüğünü geri kazandıran ve bağ dokularının iyileşmesi sırasında skar oluşumunda

rol oynayan kolajen üretilmektedir. Kollajen, hücre dışı matrisin ana proteini olup dermisin kuru ağırlığının %70-80'ini oluşturur. Bugüne kadar 28 kollajen türü tanımlanmış olup yara onarımında iki baskın kollajen tipi kolajen I ve III'tür. Kollajen I daha yüksek gerilme mukavemetinden sorumluyken, kolajen III esas olarak erken yara iyileşme evrelerinde bulunur ve sağlıklı ciltte belirli bir oranı korurlar. Yara iyileşmesinin erken dönemlerine ilk olarak tip III kollajen ortaya çıkar, skar oluşumu ilerledikçe, yeniden modellenme aşamasında mekanik strese karşı daha iyi düzenlenmiş tip I kollajenin oranı artar. Yaralanmadan üç hafta sonra normal cilt maksimum %70 gücüne ulaşır ve yaranın gerilme mukavemetinin artmasına katkıda bulunur (113,114,115,116,117). Çalışma bulgularımızda tüm gruplar da diğer günlere oranla Kollajen III seviyesi yedinci günde daha yüksek bulunurken, kollajen I seviyesinin 14. gün yara iyileşmesinin yeniden modellenme aşamasında daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.12-Tablo 4.13) ($p<0.05$). Bu bulgular yedinci günde yüksek olan kollajen III'ün, 14. günde yüksek seviyeye ulaşan kollajen I ile yer değiştirmesiyle yeniden modellenme sürecinin meydana geldiğini göstermektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda çalışma sonuçları literatür bulgularını desteklemektedir.

Diyabet hastalığının bağ dokusu metabolizmasında çeşitli değişikliklerle sebep olduğu bilinmektedir. Diyabette yüksek kan şekeri seviyesi büyüme faktörlerinin düzeylerinde önemli bir azalmaya neden olur ve fibroblastların çoğalmasını engelleyerek normal kollajen üretimini inhibe ederek anormal sert kollajen oluşumuna veya yeni sentezlenen kollajenin katabolizmasının artmasına neden olur (66,113,118,119). Bunun sonucunda diyabetik bireyler yara iyileşmesi problemiyle karşı karşıyadır. Bu çalışmada diyabetik gruplarda kontrol gruplarına oranla Kollajen I ve Kollajen III puan ortalamaları daha düşük bulunmuştur. DM-SF grubu ile kontrol grupları arasında birinci, yedinci ve 14 günlerde diyabetik olmayan kontrol grupları arasında Kollajen I puan ortalamaları arasında anlamlı farklılık vardır. Ek olarak DM-SF grubu ile kontrol grupları arasında yedinci ve 14. günlerde diyabetik olmayan kontrol grupları arasında Kollajen III puan ortalamaları arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır (Tablo 4.12- Tablo 4.13) ($p<0.05$). Çalışma sonuçları diyabetin kollajen sentezini etkilediğini gösteren literatür bilgilerini desteklemektedir.

Yara iyileşme süreci, yeni kolajenin düzenlenmiş sentezine ve birikmesine bağlıdır. Ancak yara iyileşme sürecinde, aşırı dermal kollajen birikimi ile sonuçlanan kollajen sentezinin bozulması veya dengesizliği skar komplikasyonlarına yol açabilmektedir

(116,117). Bu yüzden yaralanma bölgesinde kollajen sentezi önem kazanmaktadır. Mori ve arkadaşlarının sıçanlarda yara iyileşmesi üzerine yaptıkları çalışmada lavanta yağı ile topikal olarak tedavi edilen yaralarda kontrol gruplarına kıyasla, kollajen sentezleyen fibroblastları sayısının arttığını belirtmişlerdir. Ayrıca yaralanmadan dört gün sonra, lavanta yağı ile topikal olarak tedavi edilen yaralar da yara iyileşmesinin erken evresinde granülasyon dokusunun oluşumu için etkili olan kollajen III ve yeniden modellenme evresinde etkili olan kollajen I düzeyi kontrol solüsyonu ile tedavi edilenlere kıyasla önemli ölçüde artmıştır (27). Bu çalışmada da birinci, yedinci ve 14. günlerde ratların yara bölgesinden alınan dokularda Kollajen I ve Kollajen III düzeyleri değerlendirilmiştir. Tüm günlerde kollajen düzeyleri lavanta yağı ile pansumanı yapılan deney ve kontrol gruplarında yüksek bulunmuştur. Kollajen III düzeyi en fazla yedinci günde artış gösterirken, Kollajen I düzeyi 14. günde artış göstermiştir (Tablo 4.12- Tablo 4.13) ($p<0.05$). Çalışma sonuçları Mori ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumluluk göstermektedir. Diyabetik ratlarda da lavanta yağı ile pansuman yapılması kollajen I ve III düzeyini artırmış olmasına rağmen literatürde diyabetik ratlarda yara iyileşmesinde lavanta yağının kullanımına ilişkin çalışmaya rastlanmadığından kıyaslama yapılamamıştır.

Gruplar arasındaki farklar değerlendirildiğinde; diyabetik gruplarda kollajen I düzeyi açısından yedinci ve 14. günde DM-SF ile DM-Lavanta ve DM Madecassol grupları arasında ve kontrol grubunda ise 14. günde Kontrol-SF& Kontrol-Lavanta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Kollajen III düzeyi açısından özellikle artış gösterdiği yedinci günde DM-SF ile DM-Lavanta ve DM Madecassol ve Kontrol-SF & Kontrol- Lavanta grupları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. 14. günde ise DM-SF ile DM-Lavanta ve DM-Madecassol grupları arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.12- Tablo 4.13) ($p<0.05$). Pozitif kontrol madecassol ile lavanta grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum lavanta yağının pozitif kontrol ile uyumlu sonuçlar verdiğini ve kollajen sentezi üzerine etkili olduğunu göstermektedir.

Hemşirelik alanında deney hayvanlarının kullanımı, hemşirelik bakımına sağlayacağı katkılar göz önünde bulundurulduğunda büyük bir öneme sahip olduğu belirtilmektedir. Çünkü hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar, insan sağlığına yönelik yapılacak çalışmaları için bir temel oluşturmaktadır (30,75,76,77). Ayrıca hemşireler çalışmalarında deney hayvan modellerini kullanarak, insanlarda yapılması

etik olmayan uygulamaları klinik çalışmalara dnştrlmeden önce hayvanlarda pre-klinik çalışmasını yaparak güvenlik ve etkinliğini değerlendirebilmektedir (30). Günümüzde klinik öncesi hayvan modellerinin kullanımı hemşirelik biliminde yeni bir alan olmakla beraber, kanıta dayalı hemşirelik biliminin gelişimine katkı sağlayan bir araştırma alanını temsil etmektedir. Bu alışma ile hemşirelik disiplinde deney hayvanlarının kullanımına ve kanıt temelli bir yaklaşımla klinik öncesi deneyler yapılarak yeni bir pansuman materyali olarak lavanta yağının literatüre kazandırılmasına katkı sağlanmaya çalışılmıştır. Klinik ncesi olan bu çalışma sonuçları doğrultusunda insan çalışmalarının da yapılması önerilmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Diabetes mellitusu indüklediğimiz bu deneysel modelde;

- Diyabet modeli oluşturulan deney grubunda, lavanta yağı ile yapılan yara pansumanıyla, SF ile yapılan yara pansumanı arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır. Bu sonuca göre H_1 hipotezi kabul edilmiştir.
- Diyabet modeli oluşturulan deney grubunda lavanta yağı ile pansumanları yapılan yaralar, SF ile pansumanı yapılan yaralara göre daha hızlı iyileşmiştir. Bu sonuca göre H_2 hipotezi kabul edilmiştir.
- Kontrol grubunda lavanta yağı ile pansumanları yapılan yaralar SF ile pansumanı yapılan yaralara göre daha hızlı iyileşmiştir. Bu sonuca göre H_3 hipotezi kabul edilmiştir.
- Diyabet modeli oluşturulan deney grubunda lavanta yağı ile yapılan yara pansumanıyla referans ilaç ile yapılan yara pansumanı arasında fark yoktur. Bu sonuca göre H_4 hipotezi red edilmiştir.
- Diyabet modeli oluşturulan deney grubunda lavanta yağı ile pansumanları yapılan yaralar, referans ilaç ile pansumanı yapılan yaralara göre daha hızlı iyileşmiştir. Gruplar arasında fark bulunamamış olup lavanta yağı ile pansumanı yapılan gruplar en az yara alanına sahip oldukları saptanmıştır. Bu sonuca göre H_5 hipotezi kabul edilmiştir.
- Kontrol grubunda lavanta yağı ile pansumanları yapılan yaralar, referans ilaç ile pansumanı yapılan yaralara göre daha hızlı iyileşmiştir. Gruplar arasında fark bulunamamış olup 14. günde yara iyileşme yüzde lavanta yağı ile pansumanı yapılan gruplarda en yüksek yüzdeye sahip oldukları saptanmıştır. Bu sonuca göre H_6 hipotezi kabul edilmiştir.
- Yara iyileşmesi diyabet grubunda kontrol grubuna göre daha yavaştır. Bu sonuca göre H_7 hipotezi kabul edilmiştir.

6.2. Öneriler

- Lavanta yağının yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileri, geleneksel tedavinin yanı sıra yeni bir pansuman materyali olarak kullanım olasılığını arttırabilir.

- Diyabetik yaraların iyileşmesinde lavanta yağının kullanımı umut vericidir. Bu sonuçlar lavanta yağının ülkemizde üretiminin önem kazanmasından dolayı maliyet etkin bakım ürünü olarak diyabetik yaralarda kullanılabileceğini düşündürmektedir.
- Diyabetik yaraların bakımında lavanta yağı uygulaması için randomize kontrollü klinik çalışmaların planlanması ve,
- Lavanta yağının iyileştirici etkisinin içeriğinde bulunan hangi maddeden kaynaklandığının araştırılmasına dair çalışmaların planlanması önerilmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Samancıoğlu S. Endokrin sistem hastalıkları ve hemşirelik yönetimi. Ovayolu N, Ovayolu Ö (Editörler). Temel İç Hastalıkları Hemşireliği ve Farklı Boyutlarıyla Kronik Hastalıklar, Adana: Çukurova Nobel Tıp Kitapevi, 2017: s189-213.
2. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes 2019. Diabetes Care 2019; 42 (Suppl. 1): 13-28.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. 8th edn. Brussels. Belgium: 2017. <http://www.diabetesatlas.org> Erişim Tarihi: 02.07.2019.
4. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW and Malanda B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Research And Clinical Practice. 2018; 138: 271–281.
5. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinççag N, Karsıdag K, Kalaça S, Özcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002; 25(9): 1551-1556.
6. Satman I, Omer B, Tütüncü Y, Kalaca S, Gedik S, Dinççag N, Karsıdag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yılmaz T, Cakir B, Tuomilehto J. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European Journal of Epidemiology. 2013; 28(2):169-180.
7. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019. <https://idf.org/our-network/regions-members/europe/members/163-turkey.html> Erişim Tarihi: 03.02.2020.
8. Berk A, Dokumacı AH, Kaymaz MB. Yara iyileşmesi ve diyabetik yara tedavisinde kullanılan tıbbi bitkiler. Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences). 2015; 24 (3):185-192.
9. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M and Edmonds M. Complications of diabetes 2017. Journal of Diabetes Research. 2018: 1-4.

10. Rewers A. Acute metabolic complications in diabetes. National Institutes of Health. Diabetes in America. 3rd edn. NIH Pub. 2017; (Chapter 17): 1-19.
11. Adhikari S, Shrestha S, Shakya R, Koirala N. Prevalance of chronic complications and drug utilization pattern of type II diabetes mellitus. Mathews Journal of Diabetes & Obesity. 2017; 2(1): 1-8.
12. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes 2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl. 1): 105-118.
13. Jeffcoate WJ, Vileikyte L, Boyko EJ, Armstrong DG, Boulton AJM. Current challenges and opportunities in the prevention and management of diabetic foot ulcers. Diabetes Care. 2018; 41: 645–652.
14. Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the “foot at risk” to the novel diabetic ulcer treatment modalities. World Journal of Diabetes. 2016;7(7): 153-164.
15. Betiel K, Fesseha BK, Abularrage CJ, Hines KF, Sherman R, Frost P, Langan S, Canner J, Likes KC, Hosseini SM, Jack G, Hicks CW, Yalamanchi S, Mathioudakis N. Association of hemoglobin A1c and wound healing in diabetic foot ulcers. Diabetes Care. 2018; 41: 1478-85.
16. TEMD Diyabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. TEMD Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2019. Güncellenmiş 12. Baskı. Nisan 2019. Ankara. ISBN: 978-605-4011-38-4
17. Lai JCY, Lai HY, Rao NK, Ng SF. Treatment for diabetic ulcer wounds using a fern tannin optimized hydrogel formulation with antibacterial and antioxidative properties. Journal of Ethnopharmacology. 2016; 189: 277–289.
18. Baltzis D, Eleftheriadou I, Veves A. Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: New insights. Adv Ther. 2014; 31:817–836.
19. Faydaoğlu E, Sürücüoğlu MS. Tıbbi ve aromatik bitkilerin antimikrobiyal, antioksidan aktiviteleri ve kullanım olanakları. Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2013;6(2): 233-265.
20. Bozkıran S, Handan Giray F. Isparta’da lavanta üretimi ve pazarlaması. XI. Ulusal Tarım Ekonomisi Kongresi. 3-5 Eylül 2014, Samsun. 1365-1368.
21. Temel M, Tınmaz AB, Öztürk M ve Gündüz O. Dünyada ve Türkiye’de tıbbi-aromatik bitkilerin üretimi ve ticareti. KSÜ Tarım ve Doğa Dergisi. 2018;21(Özel Sayı): 198-214.

22. Tarım ve Kırsal Kalkınmayı Destekleme Kurumu. “E-Bülten/ Lavanta Kokulu Köy:Kuyucak”.
https://www.tkd.gov.tr/Content/File/EBulten/Tkd2016_agustos_EBulten_131153920629675343.pdf Erişim Tarihi: 07.08.2019.
23. Cavanagh HMA, Wilkinson JM. Lavender essential oil: a review. *Australian Infection Control*. 2005;10(1): 35-37.
24. Ben Djemaa FG, Bellassoued K, Zouari S, El Feki A, Ammar E. Antioxidant and wound healing activity of lavandula aspic l. ointment. *Journal of Tissue Viability*. 2016;25: 193-200.
25. Da Silva GL, Luft C, Lunardelli A, Amaral RH, Da Silva Melo DA, Donadio MVF, Nunes FB, De Azambuja MS, Santana JC, Moraes CMB, Mello RO, Cassel E, De Almeida Pereira MA, De Oliveira JR. Antioxidant, analgesic and anti-inflammatory effects of lavender essential oil. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2015;87 (2 Suppl.): 1397-1408.
26. Peana AT, D’aquila PS, Panin F, Serra G, Pippia P, Moretti MD. Anti-inflammatory activity of linalool and linalyl acetate constituents of essential oils. *Phytomedicine*. 2002;9: 721-726.
27. Mori HM, Kawanami H, Kawahata H, Aoki M. Wound healing potential of lavender oil by acceleration of granulation and wound contraction through induction of TGF- β in a rat model. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2016;16: 144-155.
28. Koca Kutlu A, Çeçen D, Gürgen SG, Sayın O, Çetin F. A comparison study of growth factor expression following treatment with transcutaneous electrical nerve stimulation, saline solution, povidone-iodine, and lavender oil in wounds healing. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013: 1-9.
29. Olgun N ve Eti Aslan F. Diyabetes mellitus. Karadakovan A, Eti Aslan F (Editörler). *Dahiliye ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım*, Adana; Nobel Kitabevi, 2010: s.829-864.
30. Özsoy S, Yıldırım JG. Hemşirelikte hayvan araştırmaları. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*. 2012;1: 56-69.
31. Pontarolo R, Sanches ACC, Wiens A, Perlin CM, Tonin FS, Borba HHL, Lenzi L, Penteado STS. Pharmacological treatments for type 2 diabetes. In: Croniger C (Ed). *Treatment of Type 2 Diabetes*. Intech Open.

- <https://www.intechopen.com/books/treatment-of-type-2-diabetes/pharmacological-treatments-for-type-2-diabetes-> Erişim Tarihi: 02.07.2019.
32. TURKDİAB. Diyabet tanı ve tedavi rehberi-2018. Nisan 2018. İstanbul. ISBN 978-975-98038-2-7
33. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus 2019. <https://www.who.int/health-topics/diabetes> ISBN 978-92-4-151570-2 Erişim Tarihi: 02.07.2019.
34. Roden M. Diabetes mellitus-definition, klassifikation und diagnose. 2016; 128 (Suppl2): 37–40.
35. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. International Journal of Molecular Sciences. 2018;19 (11): 3342.
36. Ramachandran A. Know the signs and symptoms of diabetes. Indian J Med Res. 2014; 140(5): 579–581.
37. Umpierrez G, Korytkowsk M. Diabetic emergencies- ketoacidosis. hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Nat Rev Endocrinol. 2016; 12(4): 222-32.
38. Palk LE. Assessing and managing the acute complications of diabetes mellitus. Nursing Standard. 2019; 34(1): 59-66.
39. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: A historic review of the clinical presentation. diagnosis. and treatment. Diabetes Care. 2014; 37(11): 3124-3131.
40. Lotfy M. Adeghate J. Kalasz H. Singh J, Adeghate E. Chronic complications of diabetes mellitus: A mini review. Current Diabetes Reviews. 2017;13(1): 3-10.
41. Rao GHR. Type-2 diabetes-related chronic complications. Clinical Journal of Diabetes Care and Control. 2018;1(2): 1-4.
42. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. MD Clinical Diabetes. 2008;26 (2): 77-82.
43. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2019 abridged for primary care providers. Clinical Diabetes. 37(1). 11-34.
44. John S. Complication in diabetic nephropathy. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2016;10 (4): 247–249.

45. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, Vander Beek BL, Wykoff CC, Gardner TW. Diabetic retinopathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40: 412–418.
46. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy. diabetic macular edema and related vision loss. *Eye and Vision*. 2015; 2(17): 1-25.
47. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum?. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2016;20(4): 546-551.
48. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic neuropathy: A position statement by the american diabetes association. *Diabetes Care*. 2017; 40: 136-154.
49. Noor S, Zubair M, Ahmad J. Diabetic foot ulcer—A review on pathophysiology. classification and microbial etiology. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2015; 9: 192–199.
50. Ahmad J. The diabetic foot. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2016;10: 48–60.
51. Noor S, Khan RU, Ahmad J. Understanding diabetic foot infection and its management. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2017; 11: 149–156.
52. Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology evaluation and treatment. *Seminars in Vascular Surgery*. 2018;31: 43-48.
53. Game F. Classification of diabetic foot ulcers. *Diabetes/Metabolism Research And Reviews*. 2016;32(Suppl. 1): 186–194.
54. Davis M. Nurses' Role in diabetic foot prevent and care: A healthcare challenge. *Texila International Journal of Nursing*. 2017; 3(1):1-9.
55. Hindi N, Chabuck Z, Hindi S. A review on role of nurses in diabetic foot ulcer prevention and care. *European Journal of Nursing*. 2014; 1 (1): 22-26.
56. Aalaa M, Malazy OT, Sanjari M, Peimani M, Mohajeri-Tehrani MR. Nurses' role in diabetic foot prevention and care; A review. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2012; 11(24):1-6.
57. Kaya Z, Karaca A. Evaluation of nurses' knowledge levels of diabetic foot care management. *Nursing Research And Practice*. 2018: 1-12.

58. Takeo M, Lee W, Ito M. Wound healing and skin regeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5(a023267): 1-12.
59. Gould L, Abadir P, Brem H, Carter M, Conner-Kerr T, Davidson J, DiPietro L, Falanga V, Fife C, Gardner S, Grice E, Harmon J, Hazzard WR, High KP, Houghton P, Jacobson N, Kirsner RS, Kovacs EJ, Margolis D, McFarland Horne F, Reed MJ, Sullivan DH, Thom S, Tomic-Canic M, Walston J, Whitney JA, Williams J, Zieman S, Schmader K. Chronic wound repair and healing in older adults: Current status and future research. *Wound Repair and Regeneration.* 2015; 23(1): 1-13.
60. Gonzalez ACDO, Costa TF, Andrade ZDA, Medrado ARAP. Wound healing - A literature review. *An Bras Dermatol.* 2016;91(5): 614-20.
61. Martin P, Nunan R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *British Journal of Dermatology.* 2015;173: 370–78.
62. Dreifke MB, Jayasuriya AA, Jayasuriya AC. Current wound healing procedures and potential care. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2015; 48: 651-662.
63. Janis JE, Harrison B. Wound healing: Part I. basic science. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2016;138 (3S): 9-17.
64. Landén NX, Li D, Ståhle M. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2016;73(20): 3861-3885.
65. Yazar H, Karaca İR. Yumuşak dokuda yara iyileşmesi, etkileyen faktörler ve skar revizyonu. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* 2016;15: 152-161.
66. Anderson K, Hamm RL. Factors that impair wound healing. *Journal of the American College of Clinical Wound Specialists.* 2014;4: 84–91.
67. Cavanagh HMA, Wilkinson JM. Biological activities of lavender essential oil. *Phytotherapy Research.* 2002;16: 301–308.
68. Sanna MD, Les F, Lopez V, Galeotti N. Lavender (*Lavandula angustifolia* Mill.) essential oil alleviates neuropathic pain in mice with spared nerve injury. *Frontiers in Pharmacology.* 2019;10 (472): 1-13.
69. Cardia GFE, Silva-Filho SE, Silva EL, Uchida NS, Cavalcante HAO, Cassarotti LL, Salvadego VEC, Spironello RA, Bersani-Amado CA, Cuman RKN. Effect of lavender (*Lavandula angustifolia*) essential oil on acute inflammatory

- response. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2018;1-10.
70. İrer S, Alper G. Deneysel diyabet modelleri. Türk Klinik Biyokimya Dergisi. 2004; 2(3): 127-36.
71. Erbaş O. Deneysel diyabet modelleri. FNG & Bilim Tıp Dergisi. 2015;1(1): 40-42.
72. Radenković M, Stojanović M, Prostran M. Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin: The current state of the art. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 2016; 78; 13–31.
73. Öntürk H, Özbek H. Deneysel diyabet oluşturulması ve kan şeker seviyesinin ölçülmesi. Genel Tıp Derg. 2007;17(4): 231-36.
74. Kurçer Z, Karaoğlu D. Deneysel diyabet modellerinde alloksan ve streptozotosin kullanımı. Turkish Journal of Endocrinology & Metabolism. 2012; 16 (2): 34-40.
75. Osier ND, Pham L, Savarese A, Sayles K, Alexander SA. Animal models in genomic research: Techniques, applications and roles for nurses. Applied Nursing Research. 2016;32: 247-256.
76. Page GG. The importance of animal research to nursing science. Nursing Outlook. 2004; 52(2): 102-107.
77. Rowsey PJ. Using animals in nursing research: bridging gaps between bench. bedside. and practice. Western Journal of Nursing Research. 2015; 37(12): 1515–1516
78. Sançar B, Canbulat Ş, İlhan SE. Yara bakımında kullanılan bitkisel yöntemler ve hemşirelik. Türkiye Klinikleri Internal Medicine Nursing-Special Topics. 2017;3(2): 116-24.
79. Uyar A, Akyol T, Yaman T, Keleş ÖF. A histopathological and biochemical investigation of the wound healing and oxidative stress effect on the wound model of the achillea millefolium in rats. Van Veterinary Journal. 2017;28 (3): 157-163.
80. Tosun A, Süntar İ, Keleş H, Özenoğlu Kiremit H, Asakawa Y, Küpeli Akkol E. Wound healing potential of selected liverworts growing in Turkey. Turk J Pharm Sci. 2016; 13(3): 285-291.

81. Ayla Ş, Günal MY, Sayın Şakul AA, Biçeroğlu Ö, Özdemir EM, Okur ME, Polat DÇ, Üstündağ Okur N, Bilgiç BE. Effects of *prunus spinosa* L. Fruits on experimental wound healing. *Medeniyet Medical Journal*. 2017; 32(3): 152-158.
82. Ayla Ş, Okur ME, Günal MY, Özdemir EM, Çiçek Polat D, Yoltaş A, Biçeroğlu Ö, Karahüseyinoğlu S. Wound healing effects of methanol extract of *Laurocerasus officinalis* roem. *Biotechnic & Histochemistry*. 2019; 94(3); 180-188.
83. Imtara H, Al-Waili N, Bakour M, Al-Waili W, Lyoussi B. Evaluation of antioxidant. diuretic. and wound healing effect of Tulkarm honey and its effect on kidney function in rats. *Veterinary World*. 2018; 11(10). 1491-1499.
84. https://www.bayer.com.tr/static/documents/kt/madecassol_kt.pdf
85. Bayırlı M. "ImageJ" Yazılım Programı ile Morfolojik Görüntülerin Belirlenmesi. <https://ab.org.tr/ab13/bildiri/63.pdf> Erişim Tarihi: 02.10.2019.
86. Ferreira T, Rasband W. ImageJ User Guide. Last updated: 2012/10/02. <https://imagej.nih.gov/ij/docs/guide/user-guide.pdf> Erişim Tarihi: 02.10.2019.
87. Image Processing and analysis in Java (IMAGE). <https://imagej.nih.gov/ij/download.html>
88. Galeano M, Altavilla D, Bitto A, Minutoli L, Calò M, Lo Cascio P, Polito F, Giugliano G, Squadrito G, Mioni C, Giuliani D, Venuti FS, Squadrito F. Recombinant human erythropoietin improves angiogenesis and wound healing in experimental burn wounds. *Crit Care Med*. 2006; 34: 1139- 1146.
89. Galeano M, Altavilla D, Cucinotta D, Russo GT, Calò M, Bitto A, Marini H, Marini R, Adamo EB, Seminara P, Minutoli L, Torre V, Squadrito F. Recombinant human erythropoietin stimulates angiogenesis and wound healing in the genetically diabetic mouse. *Diabetes*. 2004; 53: 2509 –2517.
90. Samancıoğlu S, Esen A, Ercan G, Mansoub NH, Vatansever S, Ince I. A new dressing material in diabetic wounds: Wound healing activity of oleuropein-rich olive leaf extract in diabetic rats. *Gaziantep Medical Journal*. 2016; 22(1): 14-21.
91. Gökçe S, Tureyen A, Gökçimen A. Effects of *hypericum perforatum*, clinoptilolite and hydrocolloid dressing on wound healing in diabetic rats. *Wound Medicine*. 2018; (22): 14-22.
92. Ersoy S. Diyabetik Ayak Bakımında İn Vivo Çalışma: Gülyağından Elde Edilen Geraniol Pansumanının Diyabetik Yara İyileşmesine Etkisi. 2017, Ege

Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 203 sayfa, İzmir, (Prof. Dr Aynur Türeyen, Yard. Doç. Dr. Ayşe Kocabıyık)

93. Toygar I, Tureyen A, Demir D, Cetinkalp S. Effect of allicin on wound healing: an experimental diabetes model. *Journal of Wound Care*. 2020; 29(7): 388-392.
94. Grada A, Mervis J, Falanga V. Research techniques made simple: Animal models of wound healing. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018;138: 2095-2105.
95. Kumar V, Khan AA, Nagarajan K. Animal models for the evaluation of wound healing activity. *Int Bull Drug Res*. 2013; 3(5): 93-107.
96. Lusby PE, Coombes AL, Wilkinson JM. A comparison of wound healing following treatment with lavandula x allardii honey or essential oil. *Phytotherapy Research*. 2006; 20: 755–757.
97. Nada AM, Abu-Ahmed HM, Khafaga AF, El-Kammar MH. Clinical and histopathological evaluation of the effectiveness of lavender oil compared with black seed oil, ostrich oil and cod liver oil on the second intention wound healing in dogs. *Alexandria Journal for Veterinary Sciences*. 2015; 46(1): 57-67.
98. Werner S, Krieg T, Smola H. Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007; 127(5): 998–1008.
99. Dekoninck S, Blanpain C. Stem cell dynamics, migration and plasticity during wound healing. *Nature Cell Biology*. 2019; 21(1): 18-24.
100. Kolluru GK, Bir SC, Kevil CG. Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing. *International Journal of Vascular Medicine*, 2012. 2012:1-30.
101. Piconi L, Quagliaro L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Zuodar G, Ceriello A. Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2006; 22(3): 198-203.
102. Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, Ramirez H, Aron G, Nusbaum AG, Sawaya A, Patel SB, Khalid L, Isseroff RR, Tomic-Canic M. Epithelialization in wound healing: a comprehensive review. *Advances In Wound Care*. 2014; 3(7): 445–464.
103. Powers JG, Higham C, Broussard K, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds: Chronic wound care and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016; 74(4): 607-625.

104. Khalaf AA, Hassanen EI, Zaki AR, Tohamy AF, Ibrahim MA. Histopathological, immunohistochemical, and molecular studies for determination of wound age and vitality in rats. *International Wound Journal*. 2019; 16(6): 1416-1425.
105. Johnson KE, Wilgus TA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the regulation of cutaneous wound repair. *Advances in Wound Care*. 2014; 3(10): 647-661.
106. Ong HT, Dilley RJ. Novel non-angiogenic role for mesenchymal stem cell-derived vascular endothelial growth factor on keratinocytes during wound healing. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2018; 44: 69-79.
107. Piśula M, Langa P, Kosikowska P, Trzonkowski P. Stem cells and growth factors in wound healing. *Postępy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej (Online)*. 2015; 69: 874-885.
108. Zhou K, Ma Y, Brogan MS. Chronic and non-healing wounds: the story of vascular endothelial growth factor. *Medical Hypotheses*. 2015; 85(4): 399-404.
109. Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko MS, Ehrlich HP, Brem H. The role of vascular endothelial growth factor in wound healing. *Journal of Surgical Research*. 2009; 153(2): 347-58.
110. Tsui HY, Liu YC, Yan X, Lin Y, Xu Y, Tan Q. Combined effects of artificial dermis and vascular endothelial growth factor concentration gradient on wound healing in diabetic porcine model. *Growth Factors*. 2017; 35(6): 216-224.
111. Onodera H, Ikeuchi D, Nagayama S, Imamura M. Weakness of anastomotic site in diabetic rats is caused by changes in the integrity of newly formed collagen. *Digestive Surgery*. 2004; 21(2): 146-151.
112. Yan X, Chen B, Lin Y, Li Y, Xiao Z, Hou X, Tan Q, Dai J. Acceleration of diabetic wound healing by collagen-binding vascular endothelial growth factor in diabetic rat model. *Diabetes Research And Clinical Practice*. 2010; 90(1): 66-72.
113. Rangaraj A, Harding K, Leaper D. Role of collagen in wound management. *Wounds uk*. 2011; 7(2): 54-63.
114. Xue M, Jackson CJ. Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring. *Advances in Wound Care*. 2015; 4(3): 119-136.

115. Adams DH, Shou Q, Wohlmuth H, Cowin AJ. Native Australian plant extracts differentially induce Collagen I and Collagen III in vitro and could be important targets for the development of new wound healing therapies. *Fitoterapia*. 2016; 109: 45-51.
116. Guo SA, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J. Dent. Res.* 2010; 89(3): 219–229.
117. Wang T, Gu Q, Zhao J, Mei J, Shao M, Pan Y, Liu F. Calcium alginate enhances wound healing by up-regulating the ratio of collagen types I/III in diabetic rats. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2015; 8(6): 6636-6645.
118. Blakytyn R, Jude E. The molecular biology of chronic wounds and delayed healing in diabetes. *Diabet. Med.* 2006; 23: 594–608.
119. Shao Y, Dang M, Lin Y, Xue F. Evaluation of wound healing activity of plumbagin in diabetic rats. *Life Sciences*. 2019; 231:1-15.

8. EKLER

EK-1: Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası



CamScanner ile tarandı

EK-2: Etik Kurul İzni

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU						
BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	Deneysel Diyabet Modeli Oluşturulmuş Ratlarda Lavanta Yağının Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi				
	Başvuru Tarihi	21.05.2018				
	Protokol No	26				
DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Dil				
	Başvuru Formu	Türkçe				
KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2018/08	Karar No: 05	Tarih: 06.06.2018			
	Öğr. Gör. Merve GÜLPAK'ın sunumunda yapılmış planların ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.					
K.S.Ü. TIP FAKÜLTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Doç.Dr.Akif Hakan KURT				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Araştırma ile ilgili (*)	Katılım (**)	İmza	
Doç. Dr. Akif Hakan KURT Başkan	Tıbbi Farmakoloji	KSU Tıp Fakültesi	☐ E ☐ H ☒ E ☐ H	☒ E ☐ H		
Prof. Dr. Fatma İNANCI EROL Üye	Tıbbi Biyokimya	KSU Tıp Fakültesi	☐ E ☐ H ☒ E ☐ H	☒ E ☐ H		
Prof. Dr. Mehmet İBİŞBAK Üye	Üroloji	KSU Tıp Fakültesi	☐ E ☐ H ☒ E ☐ H	☒ E ☐ H	İZİNLI	
Doç. Dr. İzzet ÖRMEZ Üye	KİBH	KSU Tıp Fakültesi	☐ E ☐ H ☒ E ☐ H	☒ E ☐ H		
Doç. Dr. Nispettin ACIPATAM Üye	Kalp Damar Cerrahi	KSU Tıp Fakültesi	☐ E ☐ H ☒ E ☐ H	☒ E ☐ H		
Doç. Dr. Ayhan YILDIZ Üye	Anestesi	KSU Tıp Fakültesi	☒ E ☐ H ☒ E ☐ H	☒ E ☐ H	ARAŞTIRMACI	
Doç. Dr. İbrahim ALTUN Üye	Dişeri ve Sineri Cerrahisi	KSU Tıp Fakültesi	☐ E ☐ H ☒ E ☐ H	☒ E ☐ H		
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa HENDİR Üye	Anestesi	KSU Tıp Fakültesi	☐ E ☐ H ☒ E ☐ H	☒ E ☐ H		
Dr. Öğr. Üyesi Güneş GÜL Üye	Anestesi ve Biliş	KSU Tıp Fakültesi	☐ E ☐ H ☒ E ☐ H	☒ E ☐ H		
Dr. Öğr. Üyesi Emine ERGEN Üye	İç Hastalıkları (Nefroloji)	KSU Tıp Fakültesi	☐ E ☐ H ☒ E ☐ H	☒ E ☐ H		
Yrd. Doç. Dr. Faruk YILMAZ Üye	Yeniçeri	KSU Tıp Fakültesi	☐ E ☐ H ☒ E ☐ H	☒ E ☐ H		
Sezgin ÖZKAN GÜMÜŞTAŞ Üye	Avukad	Serbest	☐ E ☐ H ☒ E ☐ H	☒ E ☐ H		
Mazrafa CANNARAN Üye	Mikrobiyoloji	Tarım İl Müdürlüğü	☐ E ☐ H ☒ E ☐ H	☒ E ☐ H		
SEHİ (VARSÄ)						

*Araştırma ile ilgili
**Katılım durumu

Özgeçmiş

1987 yılında Kahrmanmaraş'ta doğdu. İlköğretim ve lise eğitimini burada tamamladı. 2005-2009 yılları arasında Kahrmanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümünde lisans, 2009-2011 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Hemşirelik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programında yüksek lisans eğitimini tamamladı. 2010-2011 yılları arasında özel bir hastanede klinik hemşiresi, 2011-2012 yılları arasında Gaziantep Çocuk Hastalıkları Hastanesinde Hemşire olarak çalıştı. Daha sonra 2012 yılı kasım ayında KSÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik bölümünde Öğretim Görevlisi olarak çalışmaya başladı ve halen aynı kurumda görev yapmaktadır. 2016 yılında Gaziantep Üniversitesi Hemşirelik Anabilim dalında doktora eğitimine başlamıştır. Evlidir ve Galip Emre'nin annesidir.