

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI**

**DIYABETİK YARA TEDAVİSİ İÇİN ELEKTRİKSEL
STİMÜLASYON CİHAZI TASARIMI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BATUHAN AKILLI

DENİZLİ, ARALIK - 2021

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI**



**DIYABETİK YARA TEDAVİSİ İÇİN ELEKTRİKSEL
STİMÜLASYON CİHAZI TASARIMI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BATUHAN AKILLI

DENİZLİ, ARALIK - 2021

Bu tez çalışması Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 2020FEBE036 nolu proje ile desteklenmiştir.

Bu tezin tasarımı, hazırlanması, yürütülmesi, araştırmalarının yapılması ve bulgularının analizlerinde bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini; bu çalışmanın doğrudan birincil ürünü olmayan bulguların, verilerin ve materyallerin bilimsel etiğe uygun olarak kaynak gösterildiğini ve alıntı yapılan çalışmalara atfedildiğine beyan ederim.

BATUHAN AKILLI

ÖZET

**DİYABETİK YARA TEDAVİSİ İÇİN ELEKTRİKSEL STİMÜLASYON
CİHAZI TASARIMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ
BATUHAN AKILLI
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. AHMET KOLUMAN)**

DENİZLİ, ARALIK - 2021

Tüm dünya’da kronik hastalıklar büyük bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Bu kronik hastalıklar arasında diyabet ve diyabetik yaralar günden güne artan sağlık sorunları arasındadır. Diyabetik yaraların tedavisi zor ve tedavi süreci çok uzundur. Diyabetik yara tedavilerinin süresinin kısalması hastaların yaşam kalitesine daha hızlı kavuşmasına imkân oluşturmaktadır. Elektriksel stimülasyon yönteminin diyabetik yara tedavisinde kullanılabileceği ve diyabetik yara tedavi süresinin kısalttığı bildirilmiştir. Elektriksel stimülasyon cihazları küçük, taşınabilir ve kolay kullanılabilir oldukları için teletıp kavramı içinde evde sağlık hizmeti kapsamında hastanın evinden çıkmadan tedavi alması öngörülebilir. Bu kapsamda diyabetik yara bulunan bölgenin geleneksel yara bakım ve tedavi yöntemlerine ek olarak elektriksel stimülasyon yönteminin uygulanması yara üzerindeki kan dolaşımını olumlu etkiler ve hücreleri uyararak yaranın tedavisinde ek bir fayda sağlayabilecektir.

ANAHTAR KELİMELER: Diyabet, Diyabetik yara, Elektriksel stimülasyon, Yara iyileşmesi

ABSTRACT

ELECTRICAL STIMULATION DEVICE DESIGN FOR DIABETIC WOUND TREATMENT

MSC THESIS

BATUHAN AKILLI

PAMUKKALE UNIVERSITY INSTITUTE OF SCIENCE

BIOMEDICAL ENGINEERING DEPARTMENT

(SUPERVISOR:PROF. DR. AHMET KOLUMAN)

DENİZLİ, DECEMBER 2021

Chronic diseases are becoming a major health problem all over the world. Among these chronic diseases, diabetes and diabetic wounds are among the health problems that are increasing day by day. Diabetic wounds are difficult to treat and the treatment process is very long. Shortening the duration of diabetic wound treatments allows patients to regain their quality of life faster. It has been reported that the electrical stimulation method can be used in the treatment of diabetic wounds and shortens the duration of diabetic wound treatment. Since electrical stimulation devices are small, portable and easy to use, it can be envisaged that the patient receives treatment without leaving his home within the scope of home health care within the concept of telemedicine. In this context, in addition to the traditional wound care and treatment methods of the diabetic wound area, the application of the electrical stimulation method will positively affect the blood circulation on the wound and stimulate the cells to provide an additional benefit in the treatment of the wound.

KEYWORDS: Diabetes, Diabetic wound, Electrical Stimulation, Wound healing

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ÖNSÖZ.....	vii
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Diyabet Hastalığı.....	1
1.1.1 Diyabet Hastalığının Küresel Dağılımı.....	3
1.1.2 Diyabet Hastalığının Tedavisi	4
1.2 Diyabetik Yara Oluşum Mekanizmaları.....	5
1.2.1 Diyabetik Yara İyileşmesinde Uygulanan Geleneksel Yöntemler ..	6
1.2.2 Diyabetik Yara İyileşmesinde Uygulanan Alternatif Yöntemler ..	8
1.2.2.1 Negatif Basıncılı Yara Tedavisi	8
1.2.2.2 Hiperbarik Oksijen Tedavisi	11
1.2.2.3 Maggot Tedavisi.....	15
1.2.2.4 Büyüme Faktörü Tedavisi.....	18
1.2.2.5 Işık Yayan Diyot (LED) Tedavisi	21
2. ELEKTRİKSEL STİMÜLASYON TEDAVİSİ.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1 Gereç	38
3.1.1 Hücre Kültürü	38
3.1.2 Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler	38
3.1.2.1 Fetal Bovine Serum (FBS) (HyClone).....	38
3.1.2.2 Penicilin Streptomysin (Pen Strep) (Gibco).....	38
3.1.2.3 Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) (HyClone) ..	39
3.1.2.4 Trypsin – EDTA (0.25%) (With Phenol Red)	40
3.1.2.5 Phosphate Buffer Saline (PBS)	40
3.1.3 Elektronik Devre İçin Kullanılan Malzemeler.....	40
3.1.3.1 Arduino UNO ve Arduino NANO	40
3.1.3.2 16x2 LCD Ekran	42
3.1.3.3 5V Tek Kontak Röle	43
3.2 Yöntem	44
3.2.1 Hücre Kültürü Adımları.....	44
3.2.2 Devre Tasarımı	46
3.2.2.1 Devre Bağlantıları	46
3.2.2.2 Yazılım.....	49
3.2.3 Elektriksel Stimülasyon Uygulaması.....	49
4. BULGULAR	56
4.1 Elektriksel Stimülasyon Uygulamasının Test Sonuçları	56
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	65
7. KAYNAKLAR.....	67
8. EKLER.....	74
EK A Arduino UNO ve Arduino NANO Yazılımı	74

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1: Dünya genelinde toplam diyabetli yetişkin sayısı (International Diabetes Federation, 2019)	3
Şekil 1.2: Tahmini diyabet prevalansı (International Diabetes Federation, 2019)4	
Şekil 1.3: Negatif basınçlı yara tedavisinde kullanılan cihaz (Özkayın ve diğ. 2017).....	9
Şekil 1.4: Fransız Paul Bert, hiperbarik tedavinin erken tarihinde önemli bir rol oynadı. Burada hiperbarik ve hipobarik oluşturmak için kullanılan ikiz odasında Dr. Bert gösterilmektedir (Sheridan ve Shank 1999).....	12
Şekil 1.5: Orville Cunningham, endüstriyel sponsorlukla hiperbarik bir bina inşa etti. Bu şimdiye kadar yapılmış en büyük hiperbarik tesisti (Sheridan ve Shank 1999).....	13
Şekil 1.6: Günümüz kullanılan hiperbarik odaların prototipi. Stabil olmayan hastanın takibi hiperbarik odada zor olabilmektedir (Sheridan ve Shank 1999).....	14
Şekil 1.7: <i>Lucilia sericata</i> 'nın yaşam döngüsü (Grassberger ve diğ. 2013).....	16
Şekil 1.8: LED ışıkların renklerine göre insan vücuduna gericilikleri (Sorbellini ve diğ. 2018)	24
Şekil 2.1: Doğru akım	29
Şekil 2.2: Alternatif akım grafiği	29
Şekil 2.3: Monofazik ve darbeli (kesikli) akımlara ait grafikler (Kaçoğlu ve Kale 2015).....	30
Şekil 2.4: Bifazik akıma ait grafik (Kaçoğlu ve Kale 2015).....	31
Şekil 2.5: Monofazik, bifazik ve darbeli (kesikli) akımların farklı dalga formlarının grafiği (Kaçoğlu ve Kale 2015).	32
Şekil 2.6: Elektriksel stimülasyon cihazlarında akım özellikleri (Kloth 2014) 33	
Şekil 3.1: Elektriksel stimülasyon cihazı	46
Şekil 3.2: Elektriksel stimülasyon cihazının petri kabının kapağına sabitlenen elektrotları	47
Şekil 3.3: Elektriksel stimülasyon cihazı devre şeması	48
Şekil 3.4: Akış Şeması	49
Şekil 3.5: Petri kaplarına ekilen hücreler	52
Şekil 3.6: Elektrik stimülasyon cihazının hücre hatları üzerine uygulanması ..	53
Şekil 3.7: Elektrik stimülasyon cihazının hücre hatları üzerine uygulanması ..	53
Şekil 3.8: Hücreleri saymak için eppendorf tüpe hazırlanan karışımlar	54
Şekil 3.9: Hücre sayımı için thoma lamına aktarılan karışımın görüntüsü	54
Şekil 3.10: Thoma lamı üzerinde bulunan kareler	55
Şekil 4.1: Yapılan bütün elektriksel stimülasyon uygulamalarının genel grafiği57	
Şekil 4.2: 1.Elektriksel stimülasyon uygulamasının hücre sayısı ölçüm sonuçları grafiği	57
Şekil 4.3: 2.Elektriksel stimülasyon uygulamasının hücre sayısı ölçüm sonuçları grafiği	58

Şekil 4.4: 3.Elektriksel stimülasyon uygulamasının hücre sayısı ölçüm sonuçları grafiği	58
Şekil 4.5: 4.Elektriksel stimülasyon uygulamasının hücre sayısı ölçüm sonuçları grafiği	59
Şekil 4.6: 5. Elektriksel stimülasyon uygulamasının hücre sayımı ölçüm sonuçları grafiği	59
Şekil 4.7: 6.Elektriksel stimülasyon uygulamasının hücre sayısı ölçüm sonuçları grafiği	60
Şekil 4.8: 7.Elektriksel stimülasyon uygulamasının hücre sayısı ölçüm sonuçları grafiği	60
Şekil 4.9: 8.Elektriksel stimülasyon uygulamasının hücre sayısı ölçüm sonuçları grafiği	61

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1.1: Wagner sınıflaması	7
Tablo 1.2: Ülkemizde yaygın olarak kullanılan NBYT cihazları (Özkayın ve diğ. 2017).....	10
Tablo 1.3: Yara iyileşmesinde meydana gelen aşamalar	19
Tablo 1.4: Büyüme faktörleri ve görevleri (Öztopalan ve diğ. 2017).....	20
Tablo 1.5: LED ışıkların renklerine göre insan vücudundaki etkileri (Sorbellini ve diğ. 2018)	25
Tablo 2.1: Yüksek voltajlı darbeleri (kesikli) akım (HVPC) çalışmaları ve sonuçları	34
Tablo 2.2: Çeşitli elektriksel stimülasyon çalışmaları ve sonuçları	35
Tablo 3.1: Penicilin ve Streptomysin	39
Tablo 3.2: Dulbecco's modified eagle's medium (DMEM) içeriği.....	39
Tablo 3.3: Arduino UNO teknik özellikleri	41
Tablo 3.4: Arduino NANO teknik özellikleri	42
Tablo 3.5: LCD Ekran teknik özellikleri.....	42
Tablo 3.6: LCD Ekran bacak bağlantıları	43
Tablo 3.7: 5V Tek kontak röle teknik özellikleri	43
Tablo 3.8: Flasklara eklenen kimyasallar ve miktarları	46
Tablo 3.9: Elektriksel stimülasyon cihazının modları.....	48
Tablo 3.10: Kontrol grupları parametreleri	50
Tablo 3.11: Keratinosit hücrelere düşük yoğunluklu doğru akım uygulama parametreleri.....	50
Tablo 3.12: Fibroblast hücrelere düşük yoğunluklu doğru akım uygulama parametreleri.....	50
Tablo 3.13: Keratinosit hücrelere düşük yoğunluklu darbeleri doğru akım uygulama parametreleri.....	51
Tablo 3.14: Fibroblast hücrelere düşük yoğunluklu darbeleri doğru akım uygulama parametreleri.....	51
Tablo 4.1: Elektriksel stimülasyon uygulamaları ve ölçüm sonuçları	56

ÖNSÖZ

Küresel sağlık sorunları arasında diyabet hastalığı önemli bir yerdedir. Diyabet hastalığı günden güne artan ve beraberinde diyabetik yaraların oluşmasına sebep olan kronik bir hastalıktır. Diyabetik yaraların tedavi süreci oldukça zordur ve hem hasta hem de hasta yakınları için oldukça yıpratıcıdır. Bu bağlamda hem sağlık kuruluşlarındaki hasta yükünün ve yoğunluğunun azalması hem de tedavi sürecinin kısalması bakımından elektriksel stimülasyon cihazı önemli yere sahiptir. Elektriksel stimülasyon cihazı sayesinde özellikle COVID-19 virüsünden kaynaklı insan hayatının kısıtlanmasının sonucu aksayan sağlık hizmetleri teletıp konsepti kullanılarak hastanın evde kendi kendine tedavi sürecini yürütebileceği öngörülebilir. Elektriksel stimülasyon uygulaması için sağlık kuruluşlarında hasta yükünün ve yoğunluğunun azalabileceği ve tedavi maliyetlerinin düşebileceği öngörülebilir.

Bu tez çalışmasında düşük maliyetli, taşınabilir ve kolay kullanılabilir bir elektriksel stimülasyon cihazı tasarımı yapılmıştır. Bu cihazla yapılan testlerden olumlu sonuçlar alınmıştır.

Bu tez çalışmasında, lisans ve yüksek lisans eğitimlerim süresince yanımda olan ve desteğini benden esirgemeyen danışmanım Sayın Prof. Dr. Ahmet KOLUMAN'a, tez çalışmamın uygulama aşamasında yardımcı olan Prof. Dr. Gülçin ABBAN METE, Arş. Gör. Mücahit SEÇME ve arkadaşım Betül ŞAHİN'e, her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

1. GİRİŞ

1.1 Diyabet Hastalığı

Ülkemizde ve bütün dünyada diyabet hastalığı genel bir sağlık sorunudur. Diyabet hastalığı, halk arasında “şeker hastalığı” olarak bilinmektedir. Literatür de “diabetes mellitus” olarak adlandırılan diyabet hastalığının Yunanca anlamı şekerli idrar demektir. Kelimenin anlamında da anlaşılacağı üzere diyabet hastalığı, pankreas tarafından üretilen insülin hormonunun eksikliği veya vücut tarafından etkili bir şekilde kullanılmaması sonucu ortaya çıkan ve kan şekerinin yüksek seviyede seyretmesine neden olan kronik ve tedavi edilmediği müddetçe hastaya ciddi sağlık sorunları açan çok önemli bir hastalıktır. Vücudumuz aldığı besinleri enerji olarak kullanır. Vücudumuzun en temel enerji kaynağı glikozdur yani şekerdir. Vücut besinlerden glikoz elde ettikten sonra bunları hücrelere kan yoluyla taşımaktadır. Pankreasın ürettiği insülin hormonu burada devreye girmektedir. Glikoz kanda hücrelere taşınırken insülin hormonu glikozu daha küçük parçalar haline getirerek glikozun hücre zarından hücre içerisine girmesine yardımcı olur. İnsülin hormonunun yeteri kadar bulunmadığı veya bulunan insülin hormonunun etkili şekilde kullanılmaması glikozun hücre içerisine girememesine neden olur. Bu yüzden de kan şekeri seviyesi olması gereken düzeyden yüksek seyretmektedir. Kanda şeker seviyesinin olması gereken düzeyin üzerinde seyretmesi normalde şeker içermemesi gereken idrarda şekere rastlanmasına sebebiyet vermektedir. Sağlıklı insanlarda açlık halinde kan glikoz düzeyi 70-100 mg/dL aralığındadır. Kandaki şeker seviyesinin bu aralığın üzerine çıkması, genellikle diyabet hastalığının göstergesidir (Tanrıverdi ve diğ. 2013).

Diyabet hastalığının farklı türleri bulunmaktadır. Bu türlerin tedavileri temelde benzerlik gösterse de tedavi sürecinde ufak farklılıklar bulunmaktadır. Diyabet hastalığının temel olarak 2 türü bulunmaktadır. Bu türler “Tip-1” ve “Tip-2” olarak adlandırılmaktadır.

- Tip-1 Diyabet: Diyabet hastalığının bu türü genellikle genetik faktörler tarafından meydana gelmektedir. Genetik bir bozukluk nedeniyle veya virüslerin ve vücudun immün sisteminin etkili bir şekilde çalışmaması sonucunda insülin üretmesi gereken pankreas insülin üretimini yapamamaktadır ve kan şekeri düzeyi olması gereken seviyenin üzerine çıkmaktadır.
- Tip-2 Diyabet: Diyabet hastalığının bu türü en sık görülen türüdür. Bu diyabet hastalığı türünde pankreas üretmesi gereken insülin hormonunu üretmektedir fakat vücut üretilen insülini etkili bir şekilde kullanamamaktadır.

Diyabet hastalığının nedenlerini aşağıdaki sıralanmaktadır;

1. Genetik faktörler
2. Obezite ve aşırı kilo
3. Beslenme alışkanlığındaki bozukluklar
4. Yüksek stresli yaşam
5. Hareketsizlik
6. Çok sık gebe kalmak

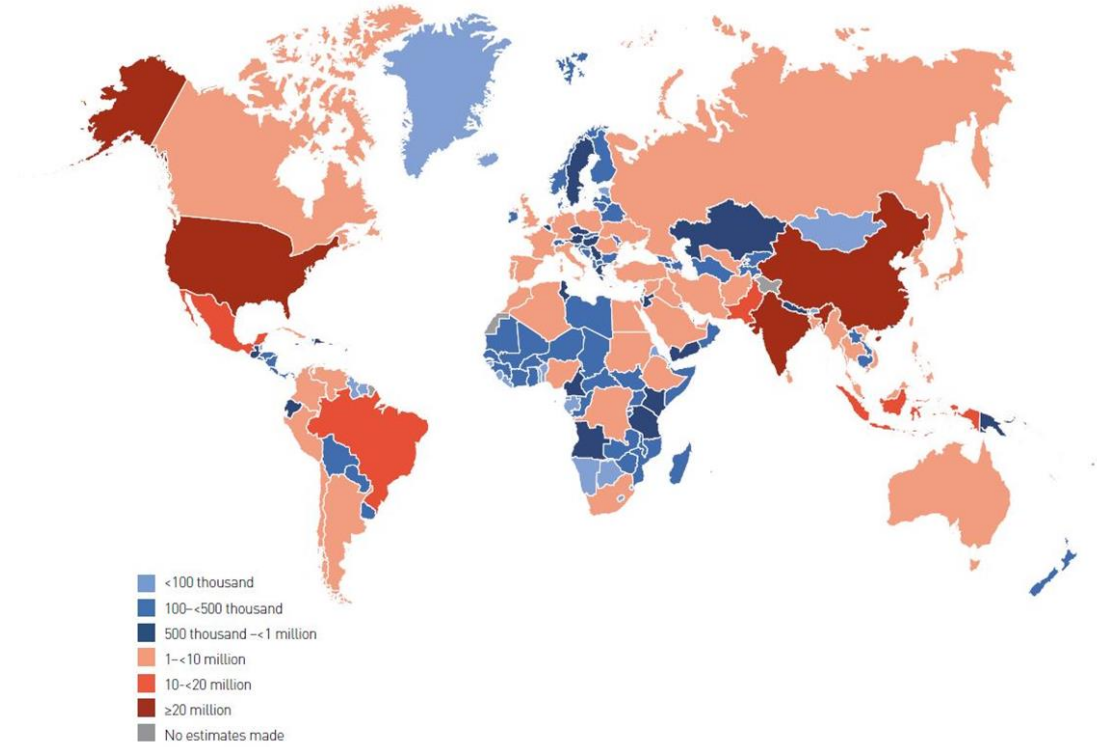
Temel diyabet hastalığı türleri dışındaki diyabet hastalığı türleri;

- Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): Bireyin ilerleyen yaşlarında görülen immün sistemindeki çalışma bozukluğu nedeniyle vücudun kendi kendine zarar vermesinin sonucu Tip 1 diyabet benzeri diyabet hastalığı türüdür (Furlanos ve diğ. 2005).
- Maturity Onset Diabetes (MODY): Bireyin erken yaşlarında görülen Tip 2 diyabet benzeri diyabet türüdür (Thanabalasingham ve Owen 2011).
- Gestasyonel Diyabet: Gebelik sırasında hormonların etkisiyle insülin etkinliğinin kısıtlanması sonucu gelişen diyabet hastalığı türüdür (Özkaya ve Köse 2014).
- Pre-diyabet: Halk arasında bilinen adı ile gizli şeker, aslında tam anlamıyla bir diyabet türü sayılmamaktadır fakat Tip 2 diyabet tanısı öncesindeki kandaki glikozun düzeyinin normalden az miktar yüksek

olması sonucu oluşan bir ara dönemdir (Tabák ve diğ. 2012, Bansal 2015).

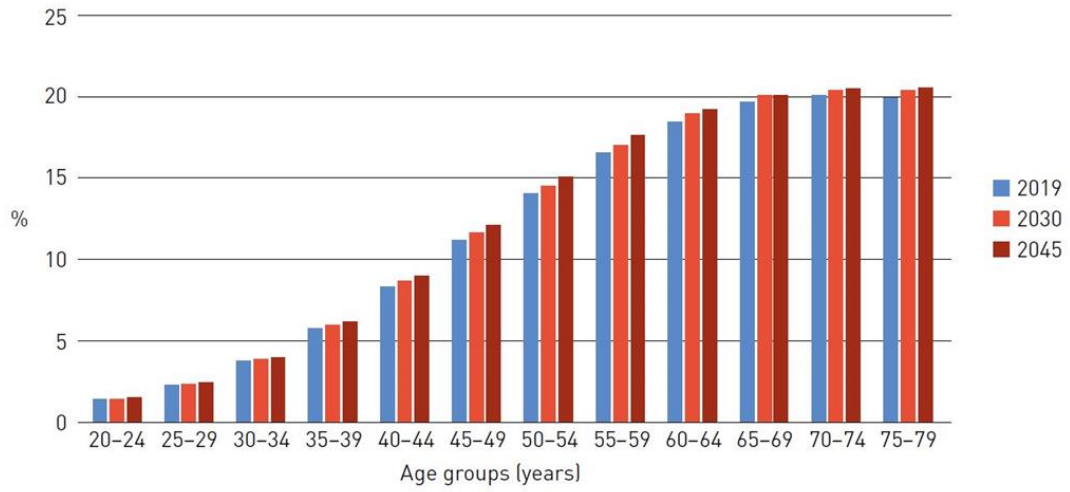
1.1.1 Diyabet Hastalığının Küresel Dağılımı

Ülkemizde ve bütün dünyada diyabet hastalığı oldukça sık görülen bir hastalıktır ve diyabet hastası sayısı gün geçtikçe artmaktadır. IDF (Uluslararası Diyabet Federasyonu) (Anonim, 2019) verileri incelendiğinde; dünya çapında 20-79 yaşları arasında olduğu tahmin edilen 463 milyon yetişkin (bu yaş grubundaki tüm yetişkinlerin yaklaşık 9,3%'ü) diyabet hastasıdır. Diyabet hastalarının 79,4%'ünün düşük ve orta gelirli ülkelerde ikamet ettiği tahmin edilmektedir. 2019 yılındaki verilere göre, 2030'a kadar tahmini 578,4 milyon yetişkin ve 2045'e kadar 20-79 yaşlarındaki 700,2 milyon yetişkin diyabetle yaşayacağı tahmin edilmektedir. Ülkemizde diyabetli yetişkin hasta sayısı yaklaşık 6,6 milyondur (International Diabetes Federation, 2019). IDF verilerine göre tahmini toplam diyabetli yetişkin kişilerin sayısı aşağıda Şekil 1.1'de verilmiştir.



Şekil 1.1: Dünya genelinde toplam diyabetli yetişkin sayısı (International Diabetes Federation, 2019)

IDF verilerine göre 2019, 2030 ve 2045'te yetişkinlerde (20–79 yaş) yaş grubuna göre tahmini diyabet prevalansı aşağıda Şekil 1.2’de verilmiştir.



Şekil 1.2: Tahmini diyabet prevalansı (International Diabetes Federation, 2019)

1.1.2 Diyabet Hastalığının Tedavisi

Günümüzde diyabet hastası olan bireyler maalesef tamamen tedavi edilememektedir. Bu yüzden diyabet hastalığına sahip bireylerin hayatlarının her anında bilinçli olmaları ve bu hastalıkla birlikte yaşamayı öğrenmeleri gerekmektedir. Diyabet hastalığı şu an da tamamen tedavisi mevcut olmayan bir hastalık olmasına rağmen diyabetli kişilerin bilmesi, öğrenmesi ve uygulaması gereken önlemler vardır. Bu önlemlere uymak ve bu önlemler ışığında hayatlarını sürdürmek diyabet hastaları için çok önemlidir (Tanrıverdi ve diğ. 2013, Atmaca ve diğ. 2015).

Diyabet hastalığının tamamen tedavisi mevcut olmasa da uygulanması gereken tıbbi yöntemler vardır. Tip 1 diyabet hastalığına sahip bireylere insülin tedavisi ile birlikte tıbbi beslenme tedavisi uygulanmalıdır. Hasta bireyin diyeti doktor eşliğinde önerilen insülin dozu ve planına göre diyetisyen hekim tarafından hazırlanmalıdır. Hasta bireyin diyetindeki besinlerin içerdiği karbonhidrat miktarına bağlı olarak insülin dozunun ayarlanabildiği karbonhidrat sayımı uygulaması yapılarak Tip 1 diyabetli bireylerin hayatı oldukça kolaylaştırılabilmektedir. Tip 2 diyabet hastalığına sahip bireylerde hastalığın tedavisi başlangıç olarak düzenli

beslenmenin sağlanması yanında genellikle bireyin hücrelerin insülin hormonuna duyarlılığını arttırmaya veya doğrudan insülin hormonu salınımını arttırmaya yönelik oral antidiyabetik ilaçların kullanılması yöntemlerini içermektedir (Tanrıverdi ve diğ. 2013, Atmaca ve diğ. 2015).

1.2 Diyabetik Yara Oluşum Mekanizmaları

Diyabet hastalığının en sade ve en açık tanımı kandaki glikoz seviyesinin nominal değerlerinin çok üzerinde olması durumu olarak tanımlanabilmektedir. Kandaki glikoz seviyesinin nominal değerlerinin çok üzerinde seyretmesi vücudu kötü etkilemektedir ve vücuda kötü etkisi olan diyabet hastalığı, başka hastalıklara da sebep olmaktadır (Tanrıverdi ve diğ. 2013). Bu hastalıklardan bazıları aşağıda sıralanmaktadır.

- Angiopati (Tıkayıcı damar hastalığı)
- Nöropati (Sinirlerin tahribatı)
- Nefropati (Böbrek fonksiyon bozukluğu)
- Retinopati (Görme bozukluğu)

Diyabet hastalığının bireyin vücudunda sebep olduğu diğer hastalıklardan angiopati ve nöropati en önemlileri olarak kabul edilebilmektedir. Vücutta hücrelere yeterince kan ulaşmadığı zaman hücreler beslenememektedir yeterince beslenemeyen hücreler de vücuda yarar sağlamak yerine vücuda zarar vermeye başlamaktadır. Angiopati ve nöropati vücutta birlikte bulunduğu daha zararlı bir hal almaktadır. Vücutta yeterince beslenemeyen hücreler zamanla yara oluşumuna sebebiyet vermektedir (Saltoğlu ve diğ. 2015). Vücutta oluşan bu yaralar sinir hücrelerinin harabiyete uğraması nedeniyle bireyler tarafında hissedilmediği için oluşan yaralara zamanında müdahale yapılamamaktadır. Zamanında müdahale yapılamadığı için oluşan yaralar gün geçtikçe büyümeye ve daha fazla alanı işgal etmeye başlamaktadır. Yaranın vücutta kapladığı alan genişlediğinde yaranın enfekte olma olasılığı artmaktadır. Diyabet hastalarında bu şekilde oluşan yaralara diyabetik yara denilmektedir. Diyabet hastalığına sahip bireyler genelde vücutlarındaki yaraları enfekte olduktan sonra fark etmektedir. Enfekte yaraların tedavisi ve bakımı enfekte olmayan yaralara göre daha zordur ve tedavi süresi daha uzundur. Diyabetik yaralar

kolay enfekte olabilen yaralar oldukları için tedavi süreleri uzun, uğraştırıcı, maliyeti yüksek ve yorucu olmaktadır (Demir ve diğ. 2007). Diyabetik yaraların tedavi süresinin uzun olması nedeni ile hasta ve hasta yakınları psikolojik olarak yıpranabilmektedir. Hasta ve hasta yakınları psikolojik açıdan desteklenme ihtiyacı duyabilmektedir. Enfekte olmuş diyabetik yaralar hastayı amputasyona hatta ölüme kadar götürebilmektedir. Bu yüzden diyabetik yaralara erken müdahale etmek oldukça önemlidir. Diyabetik yaralar, çözümü güç tıbbi sorunların yanında toplumsal, ekonomik, sosyal ve insani boyutu olan bir konudur. Alt ekstremitte amputasyonlarının 40-70%'i diyabet hastalığına bağlıdır. Alt ekstremitte amputasyonlarının yaklaşık 85%'inde diyabetik ayak ülseri vakası görülmektedir (Kalkan ve diğ. 2015). Diyabetik yaraların çok büyük bir kısmı diyabetik ayak yaralarından oluşmaktadır. Bu yüzden diyabetik yara tedavisi kısmı diyabetik ayak üzerinden anlatılmaktadır.

1.2.1 Diyabetik Yara İyileşmesinde Uygulanan Geleneksel Yöntemler

Diyabetik ayak yaralarının tedavisi üç temel öğeden oluşmaktadır.

1. Lokal yara bakımı
2. Off loading (travma ve yükü hafifletme-kaldırma)
3. Antibiyotik tedavisi

Bu üç unsurun aynı anda ve titizlikle yerine getirilmesi tedavinin olumlu sonuçlanması için büyük önem taşımaktadır. Bunlardan herhangi birinin bile tam olarak uygulanmaması veya eksik uygulanması diğer ikisinin olumlu etkisini boşa çıkarmaktadır ve başarı şansını tamamen yok etmektedir. Diyabetik ayak ülserleri için, bugüne kadar tanımlanmış sınıflamaların en çok bilineni Wagner tarafından yapılmış olanıdır. Wagner sınıflaması aynı zamanda tedaviye de yön vermektedir (Demir ve diğ. 2007, Kalkan ve diğ. 2015). Wagner sınıflaması aşağıda Tablo 1.1'de verilmektedir.

Tablo 1.1: Wagner sınıflaması

Wagner Sınıflaması	Bakım Adımları
Wagner 0. Derece; Açık ülser yoktur, risk faktörü yüksektir. Zedelenme, incinme vardır.	<ul style="list-style-type: none">• Diyabetik ayak eğitimi yoğun ve aralıklı şekilde verilmelidir.• Nörolojik ve periferik arter muayene/tetkikleri yapılmalıdır.• Podografi ile ayak basınçları değerlendirilmeli, buna göre basit tabanlıklar yapılmalıdır.
Wagner 1. Derece; Yüzeysel ülser var, enfeksiyon yok	<ul style="list-style-type: none">• Ülser bölgesinin temizliği yapılmalıdır.• Uygun antiseptik uygulanmalıdır.• Enfeksiyonlardan korumak amacıyla temiz sargı ile pansuman yapılmalıdır.• Ülser üzerinde vücut ağırlığını kaldıracak yardımcı ekipmanlar kullanılabilir.
Wagner 2. Derece; Tendon, ligament ve yumuşak doku tutulumu var.	<ul style="list-style-type: none">• Debridman, ölü dokunun temizliği yapılmalıdır.• Uygun antiseptik ile pansuman yapılmalıdır.• Enfeksiyon varsa uygun antibiyotik tedavisi yapılmalıdır.• Ayağa işlevsel pozisyonda atel uygulanmalıdır.• İstirahat sağlanmalıdır.
Wagner 3. Derece; Derin enfeksiyon, osteomyelit var.	<ul style="list-style-type: none">• Önceki tedavi yaklaşımları uygulanmalıdır.• Radyografi çekilmelidir.• Antibiyograma uygun antibiyotik tedavisi yapılmalıdır.• Gerekirse cerrahi girişim uygulanmalıdır.• Ayağa işlevsel pozisyonda atel uygulanmalıdır.• İstirahat sağlanmalıdır.• Enfeksiyon kontrol altına alındıktan sonra kemiğe küretaj yapılabilir.
Wagner 4. Derece; Ayağın ön bölümünde nekroz vardır.	<ul style="list-style-type: none">• Önceki tedavi yaklaşımları uygulanmalıdır.• Nekrotik alana yönelik cerrahi tedavi yapılmalıdır.
Wagner 5. Derece; Ayağın tamamında nekroz oluşmuştur	<ul style="list-style-type: none">• Önceki tedavi yaklaşımları uygulanmalıdır.• Ampütasyon yapılmalıdır.• Olabiliyorsa ampütasyonlarda topuğu koruyucu yaklaşımlarda bulunulmalı, ancak ilerlemiş olgularda diz altı ampütasyon yapılmalıdır.

Wagner sınıflamasına göre önce diyabetik ayağın hangi derecede olduğuna karar verilir. Sınıflandırdıktan sonra da uygun tedavi ve bakım adımları uygulanmaktadır. Geleneksel yara bakım ve tedavi yöntemi olarak Wagner

sınıflamasına göre yaralara tedavi ve bakım işlemi uygulanmasına rağmen istenilen sonuçlar alınamamaktadır.

1.2.2 Diyabetik Yara İyileşmesinde Uygulanan Alternatif Yöntemler

Günümüzde geleneksel yara tedavi ve bakım prosedürlerine ek alternatif tedavi prosedürleri az da olsa uygulanmaktadır. Geleneksel yara bakım ve tedavi yöntemlerine ek alternatif tedavi yöntemleri aşağıda verilmektedir.

- Negatif basınçlı yara tedavi
- Hiperbarik oksijen tedavisi
- Maggot tedavisi
- Büyüme faktörü tedavisi
- Işık yayan diyot (LED) tedavisi
- Elektriksel stimülasyon tedavisi

1.2.2.1 Negatif Basınçlı Yara Tedavisi

Yara iyileşmesini desteklemek amacıyla yara bölgesine subatmosferik/negatif basınç uygulanması esasına dayanan girişimsel olmayan bir yara tedavi yöntemidir. Vakum yardımcı kapama yöntemi (Vacuum Assisted Closure) olarak da adlandırılan sistem modern tıpta yeni bir gelişme olarak görülse de kökleri en eski uygarlıklara kadar dayanmaktadır.

İlk olarak Charker ve arkadaşları tarafından 1989 yılında “insizyonel ve kutanöz fistüllerde drenaj sistemi” olarak tanımlanan NBYT (Negatif Basınçlı Yara Tedavisi) kullanılmaya başlanmıştır. Fleischmann ve arkadaşları 1993 yılında ilk kullanılan sisteme benzer farklı bir sistem icat etmişlerdir. Bu yeni sistem negatif basınç üreten poliüretan sünger kullanarak açık kırıkların tedavisinde olumlu sonuçlar alınmasında yardımcı olmuştur. Geleneksel tedavi yöntemlerinin haricinde bulunan biyomedikal tedavi yöntemleri arasında NBYT kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalara ve çoğu klinisyene göre, yaranın enfeksiyonunun azaltılmasında ve yaranın tedavi süresinin kısalmasında NBYT geleneksel tedavi yöntemlerine göre

daha başarılı sonuçlar vermektedir. NBYT yöntemi gün geçtikçe daha çok popüler olmaya başlasa da maliyeti nedeniyle yaygın kullanılan ve önerilen bir yara tedavi yöntemi değildir (Özkayın ve diğ. 2017, Miller ve diğ. 2006).

NBYT sisteminin çalışma şekillerine, kullandığı sünger tipine, kalitesine, yıkamalı veya yıkamasız olmasına bağlı olarak çeşitli türleri mevcuttur. Bu sistemin kullanım alanlarına göre farklı türleri mevcut olsa da genel olarak bütün NBYT sistemlerinde üzerinde porlar bulunan sünger, yarı geçirgen olan bir yara kapatma materyali ve negatif basınç yaratan bir pompa bulunmaktadır. Aşağıda Şekil 1.3'de bir NBYT cihazını görüntüsü bulunmaktadır.



Şekil 1.3: Negatif basınçlı yara tedavisinde kullanılan cihaz (Özkayın ve diğ. 2017)

NBYT sadece yara tedavisi için geliştirilen bir sistemdir. Bu sistemde yaranın yüzeyine steril bir sünger veya bez konularak üzeri hava geçirmez bir bant ile kapatılmaktadır. Bir pompa yardımıyla vakum oluşturularak yara yüzeyine emme kuvveti uygulanmaktadır. Bu uygulamanın sonucunda akıntı ortadan kaldırılır ve enfeksiyona karşı az da olsa bir etki de sağlanmış olmaktadır. Yaranın yüzeyinde hızlı bir gelişme sağlanır ve yara yüzeyi büzüşmeye başlayarak genişliği azalma başlamaktadır. Bu uygulamada sırasında dikkat edilmesi gereken en önemli kısım yara etrafında hava kaçağının oluşmamasıdır. Eğer yara etrafında hava kaçağı oluşursa uygulama tam olarak gerçekleşmez ve yara iyileşmesi görülmez. Tablo 1.2'de ülkemizde sıklıkla kullanılan NBYT cihazları verilmiştir.

Tablo 1.2: Ülkemizde yaygın olarak kullanılan NBYT cihazları (Özkayın ve diğ. 2017)

VAC®	<ul style="list-style-type: none">• Yıkamalıdır. Yara yerine instilasyon ile lokal antibiyoterapi ve asepsi yapılabilir.• Diğer vakum cihazlarına göre pahalıdır. Ancak etkinliği ve yarada yarattığı çabuk iyileşme özelliği yönüyle tercih edilebilmektedir.
SMITH&NEPHEW® (tıkanmayan portlu)	<ul style="list-style-type: none">• Yıkamalı değildir. Portunda tıkanma olmaması önemli özelliğindedir. Uyarı sistemleri mevcuttur.
TRU-VAC®	<ul style="list-style-type: none">• Yıkamalı değildir. İlk ikisine göre fiyatı uygundur. Uygun endikasyonlarda önerilir.
TOPIVAC®	<ul style="list-style-type: none">• Yıkamalı değildir. İlk ikisine göre fiyatı uygundur. Uygun endikasyonlarda önerilir.
CONFORT®	<ul style="list-style-type: none">• Yıkamalı değildir. İlk ikisine göre fiyatı uygundur. Uygun endikasyonlarda önerilir.

Morykwas ve arkadaşlarının (1997) yürüttüğü hayvan modeli çalışmasında, negatif basınç 125 mmHg seviyesinde uygulandığında hücrelerin üreme hızında ciddi bir artış olduğu gözlemlenmiştir. Bu hücre üreme hızınının, 5 dakika negatif basınç uygulanıp 2 dakika ara verildiğinde daha da arttığı görülmüştür. “Aralıklı negatif basınç” uygulamasında, kan akışının da hızlandığı gözlemlenmiştir. Sürekli negatif basınç uygulaması sonrasında 63%, aralıklı negatif basınç uygulaması sonrasında 103% oranında granülasyon dokusu artışı gözlemlenmiştir. NBYT yöntemi ile tedavi edilen yaralar aşağıda verilmiştir.

- Açık kırık yaraları,
- Travmatik yaralar,
- Diyabetik ayak yarası,
- Bası yarası,
- Cerrahi yaralar da dâhil pek çok akut ve kronik yara türünde
- Açık karın yönetimi

Son 20 yılda giderek kullanımını artan NBYT yönteminin fazlasıyla olumlu etkileri olsa da bazı durumlarda bu yöntem kullanılamamaktadır. Aşağıda NBYT yönteminin kullanılmadığı durumlar verilmiştir.

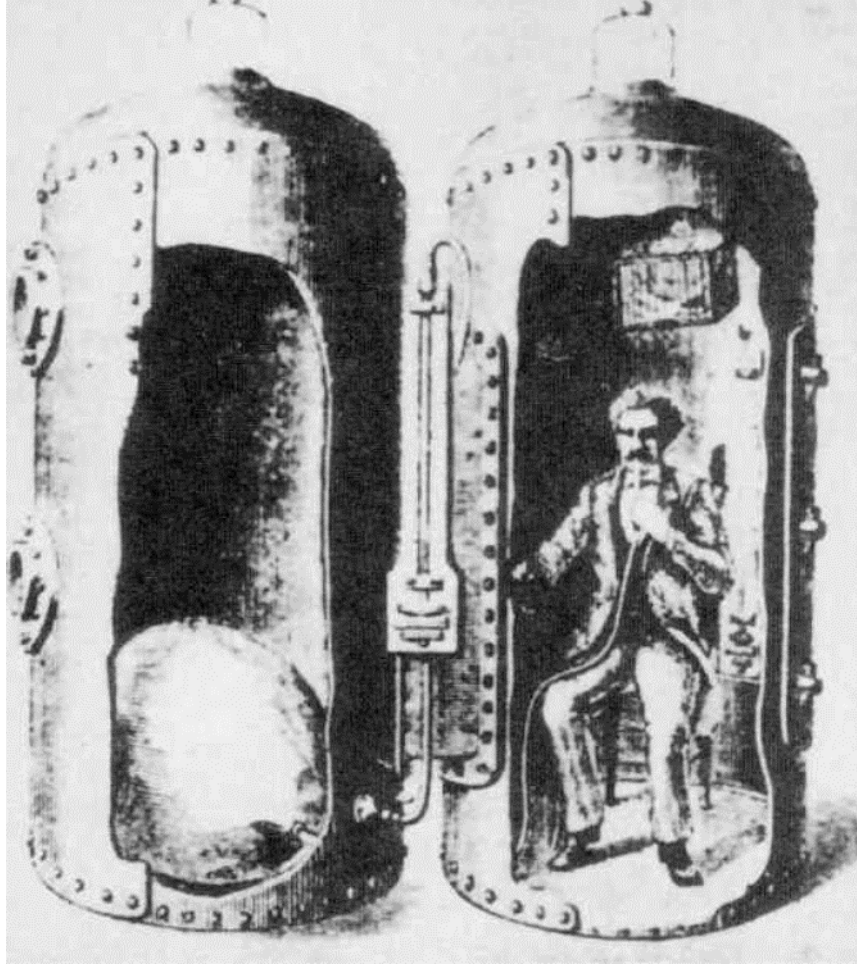
- Enfeksiyon; debridman yapılmadan uygulanmamalıdır.
- Kanama; varsa uygulanmamalıdır.
- Malignite; tümör olan bölgelere uygulanmamalıdır.
- Alerji; uygulama sırasındaki herhangi bir materyale alerjisi olan kişilere uygulanmamalıdır.
- İskemik yaralara
- Nekrotik dokular; debridman yapılmadan uygulanmamalıdır.

NBYT sistemi belirtildiği gibi bazı durumlarda uygulanamasa da genel olarak çok avantajlı bir sistemdir. Bu sistemler üzerine yapılmış çok sayıda olumlu sonuç veren çalışma bulunmaktadır. Geleneksel tedavi yöntemlerinin yanında NBYT yönteminin kullanımı da ülkemizde ve dünyada gün geçtikçe artmaktadır (Vikatmaa ve diğ. 2008, Ferreira ve diğ. 2009)

1.2.2.2 Hiperbarik Oksijen Tedavisi

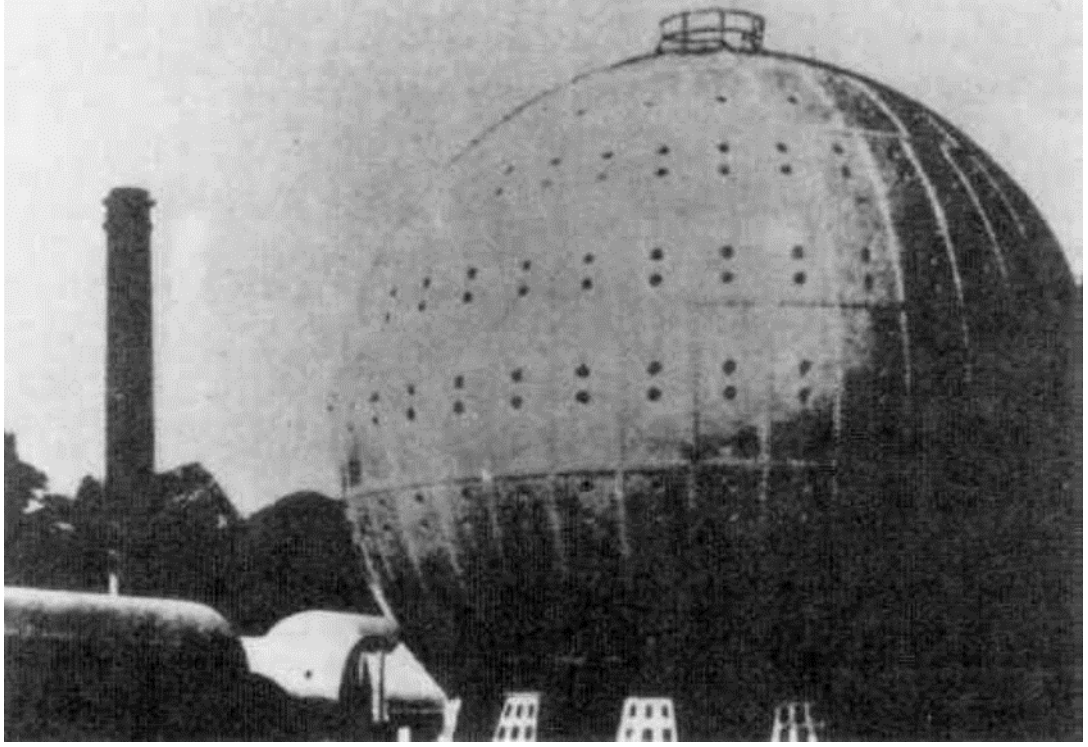
Yara iyileşmesini hızlandırmak için hastaya atmosferik basınçtan daha yüksek bir basınç altında saf oksijen verilmesi yöntemidir. Hasta veya hastalar basınçlı havayı tutabilecek yapıda olan odanın içerisine girerler ve atmosferik basınçtan daha yüksek bir basınçta oksijen hastalara verilir ve bu sayede hastaların yaralarının iyileşmesi beklenmektedir. Ülkemizde de dünyada da son yıllarda daha da popüler olarak kullanılan bu yara iyileşmesi yöntemi aslında çok eski tarihlere dayanmaktadır.

17. yüzyılda ilk defa Jacobson ve ark. (1965) ve Kindwall (1994) İngiltere’de insanların içerisine girebileceği ve atmosferik basınçtan daha yüksek basınçta oksijeni içerisinde tutabilecek kadar dayanıklı metal odalar tasarladılar ve bu odalarda ilk kez hiperbarik oksijen tedavisi çeşitli tıbbi rahatsızlığı bulunan kişiler üzerinde kullanıldı. Tarihsel sürecin devamında köprü yapımında çalışan işçilerde dekompresyon (keson) hastalığı ortaya çıkmaya başlamıştır. O dönemlerde tam olarak anlaşılabilen bu rahatsızlık için hiperbarik oksijen tedavisi kullanılmıştır (Sheridan ve Shank 1999).



Şekil 1.4: Fransız Paul Bert, hiperbarik tedavinin erken tarihinde önemli bir rol oynadı. Burada hiperbarik ve hipobarik oluşturmak için kullanılan ikiz odasında Dr. Bert gösterilmektedir (Sheridan ve Shank 1999).

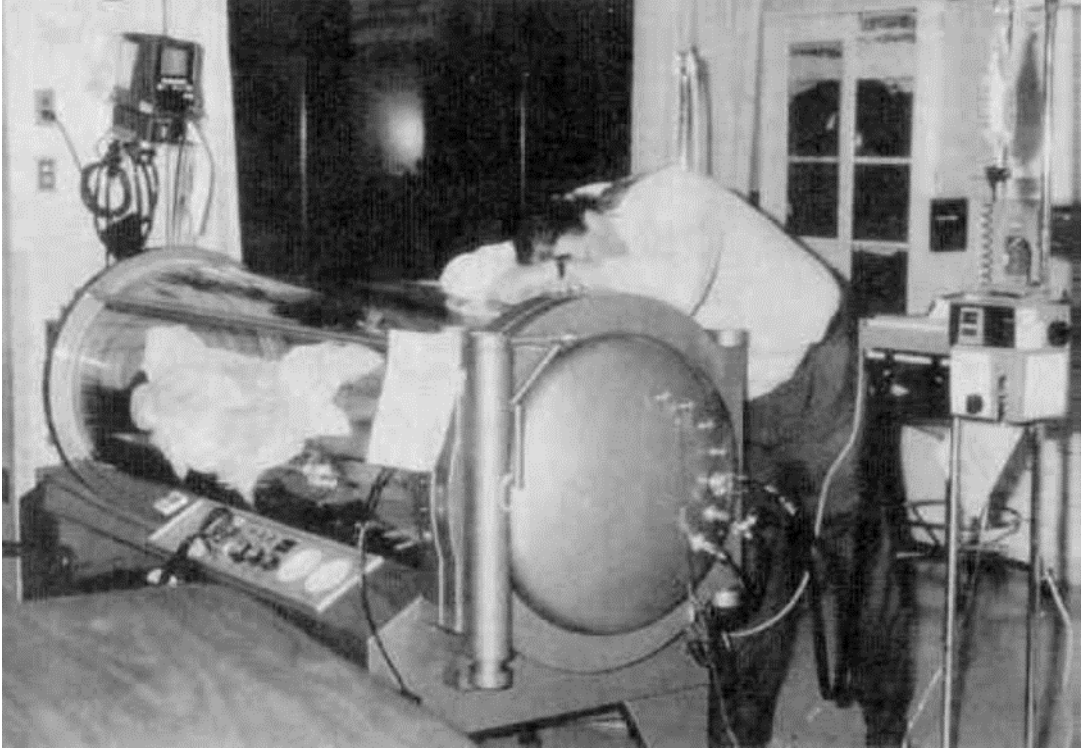
19. yüzyılda hiperbarik odalarda rahatsızlığı olan kişilere daha mütevazî bir basınç altında ortam havası uygunlanmıştır ve hiperbarik odalar sağlık kaplıcaları haline gelmiştir ve ampirik olarak çeşitli rahatsızlıkları tedavi etmek amacıyla kullanılmıştır. 1921 yılında Kansas'ta Dr. Cunningham çok çeşitli rahatsızlığı olan kişileri tedavi etmek için yerli bir hiperbarik basınç odası inşa etmiştir. Sonradan dönemin zengin sanayicisi tarafından desteklenen Dr. Cunningham (1927) beş katlı hiperbarik basınç odası inşa etmiştir. İnşa etmiş olduğu bu tesis çeşitli rahatsızlıkları tedavi etmek için kullanılmıştır. Dr. Cunningham çeşitli insan hastalıklarında anaerobik bir organizmanın sorumlu olduğunu düşünüyordu. Sonrasında Dr. Cunningham Amerikan Tabipler Birliği tarafından sansürlendi ve kurduğu tesisi hurda metal olarak içim parçalanmıştır. Bu dönemden sonra bir süre hiperbarik basınç odaları tedavi etmek amaçlı sistematik olarak kullanılmamıştır (Sheridan ve Shank 1999)



Şekil 1.5: Orville Cunningham, endüstriyel sponsorlukla hiperbarik bir bina inşa etti. Bu şimdiye kadar yapılmış en büyük hiperbarik tesisti (Sheridan ve Shank 1999).

II. Dünya Savaşı yıllarında hiperbarik fizyoloji ve tıp araştırmaları yoğunlaşmıştır. Savaş sırasında askeri manevralarda hayatta kalınabilecek sınırlar dalgıçlar ve havacı askerler tarafından araştırılmıştır. Bu araştırma askeri alanda oldukça önemli bir araştırma olup askeri tıbbın önemli bir parçasını oluşturmuştur. Savaştan sonraki yıllarda hiperbarik oksijen tedavisi cerrahi ve tıbbi sorunların tedavisinin yanı sıra kalp cerrahisinde kullanılmak için önerilmiştir. Bir süre pediatrik kalp ameliyatlarını desteklemek için hiperbarik ameliyathaneler inşa edilmiştir fakat kardiyopulmoner baypasın geliştirilmesi ile hiperbarik ameliyathaneler popülerliğini kaybetmiştir.

Hiperbarik oksijen tedavisinin temelinde atmosferik basınçtan yüksek bir basınçta hastaya oksijen verilmesi vardır. Deniz seviyesinde yani atmosferik basınçta vücutta belirli bir değerde bulunan oksijen seviyesi hiperbarik odalarda yüksek basınç altında oksijen verilerek bulunduğu değerin üzerine çıkarılır ve kan dolaşımı yoluyla bol oksijen içeren kan yaraların bulunduğu bölgelerden geçerken yara iyileşmesinin hızlanmasına yardımcı olmaktadır. Hiperbarik oksijen tedavisinde kan dolaşımı yoluyla tedavi esas olduğu için yaralanan bölgedeki kan akışının bozulmamış olması gerekmektedir.



Şekil 1.6: Günümüz kullanılan hiperbarik odaların prototipi. Stabil olmayan hastanın takibi hiperbarik odada zor olabilmektedir (Sheridan ve Shank 1999).

Hiperbarik oksijen tedavisinin kullanıldığı tıbbi problemler aşağıda verilmiştir.

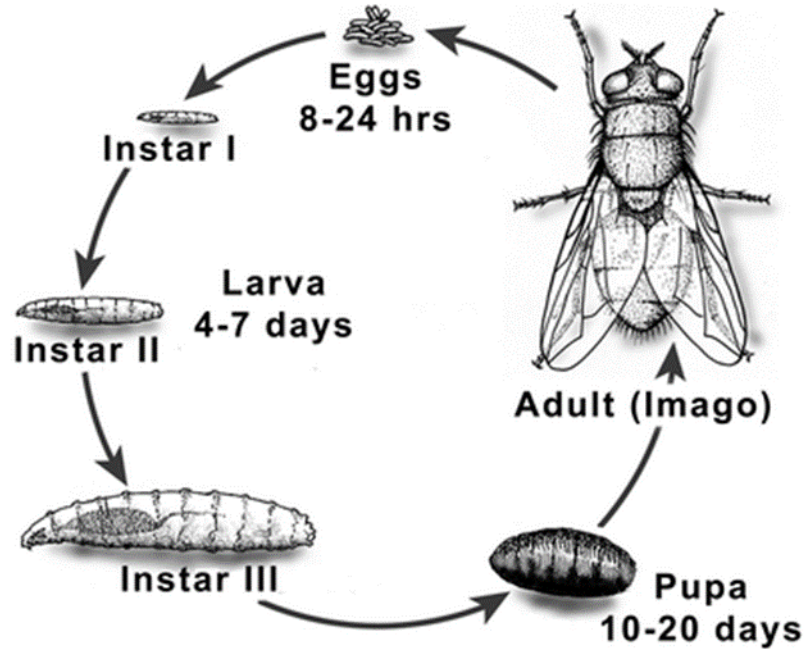
- Dalış Sırasında Kontrolsüz Dekompresyonun Komplikasyonları
- Karbon Monoksit Zehirlenmesi
- Yumuşak Doku Enfeksiyonları
- Diyabetik yaralar
- Venöz ülser
- Arteriyel ülser
- Basınç ülseri
- Hiperbarik oksijen tedavisi sırasında gerçekleşebilecek komplikasyonlar aşağıda verilmiştir.
- Klostrorofi
- Kulak ve sinüs sorunları
- Akciğerin etkilenmesi (soluk borusunda yanma, kuruluk, nefes darlığı, kuru öksürük vb.)

- Beyinin etkilenmesi (merkezi sinir sisteminde oksijen zehirlenmesi)
- Gözlerin etkilenmesi (Geçici miyop)
- Yangın

Hiperbarik oksijen tedavisi tarihsel süreç içerisinde çok farklı alanlarda kullanılmıştır ve zaman zaman çok popüler olduğu zamanlarda olmuştur. Günümüzde hiperbarik oksijen tedavisi geleneksel tedavi yöntemi ile uzun sürede gerçekleşen iyileşme süresinin kısalması amacıyla alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (Kranke ve diğ. 2015). Özellikle diyabetik yaralarda geleneksel yöntemle alternatif olarak günümüzde daha yaygın kullanılmaktadır. Hiperbarik oksijen tedavisinin bazı çok önemli yan etkileri olduğu için her hastanın kullanımı için maalesef uygun değildir.

1.2.2.3 Maggot Tedavisi

Yaraların tedavisi sürecinde kullanılan alternatif yöntemlerden biri de maggot tedavisidir. Maggot tedavisinde yaranın bulunduğu bölgeye kasıtlı olarak tıbbi sınıfta bulunan *Lucilia sericata* sineğinin larvaları uygulanmaktadır. Yaraya uygulanan bu larvaların yaranın çok az bir miktar debride olmasına, dezenfekte olmasına, yaranın altından yeni sağlıklı dokunun gelişmesine ve dokunun oksijenlenmesine katkı sağladığı araştırmalar sonucunda belirtilmiştir.



Şekil 1.7: *Lucilia sericata*'nın yaşam döngüsü (Grassberger ve diğ. 2013)

Tarihsel süreçte ilk olarak savaş alanında yaralı askerlerde askeri cerrahlar tarafından larvalar not edilmiştir. Birinci Dünya Savaşında görev yapmış ortopedi cerrahı William Baer savaş alanındaki yaralılara larvaların bulaştığını ve bu larvaların yaralardaki etkilerini gözlemlemiştir. Bu gözleminin ardından çalıştığı kurumlarda yara iyileşmesinde sistematik olarak larvaları kullanan ilk kişi olmuştur. Dr. Baer uyguladığı larva tedavisinden başarılı sonuçlar almıştır ve bu çığır açan çalışmasından sonraki yıllarda çok fazla cerrah bu larva tedavisini uygulamaya başlamışlardır. O dönemde larva tedavisini uygulayan birçok hastane larvaları yetiştirmek ve dezenfekte etmek için kendi ilaçlarını kullanıyorlarmış. O zamanlarda larva tedavisini kullanan doktorların büyük bir çoğunluğu bu tedaviden fazlasıyla memnunlarmış sadece bazen larvaların üretim süreci veya larvalara ulaşımın masraflı olmasıymış. 1940'lı yıllara gelindiğinde muhtemelen antibiyotiklerin yaygınlaşmaya başlaması ile birlikte larva tedavisi yavaş yavaş kullanılmaktan vazgeçilmiştir. 1950'li yıllara gelindiğinde larva tedavisi neredeyse hiç kullanılmamaya başlanmıştır. 1980'lerin sonunda doğru gelindiğinde yavaş yavaş tekrar popüler olmaya başlayan larva tedavisi geleneksel yara bakımı tekniklerinin yetersiz veya başarılı olmadığı durumlarda hastalara uygulanmaya başlanmıştır (Sherman 2009).

Günümüzde maggot tedavisi yine geleneksel yara bakım yöntemlerine alternatif bir yöntem olarak önerilmekte ve uygulanmaktadır. Maggot tedavisinin ilk uygulandığı 1930'lı yıllarda maggot tedavisinin uygulanmasına yaygın olarak üç farklı itiraz gelmiştir. Bu itirazlar pansuman yapmanın zorluğu, canlı ve steril larvalar elde etmenin zorluğu, larva üretiminin yüksek maliyeti olmuştur. Teknolojinin günden güne gelişmesi ile larvaları yara yüzeyinin içinde tutmak için özel kafes benzeri sargılar geliştirilmiştir. Geliştirilen ve iyileştirilen dezenfeksiyon sistemleri ile larva üretim süreci daha basit hale getirilmiştir. Kurye hizmetlerinin gelişmesi ile en geç 24 saat içinde uygulanacak yere iletilen larvalar maggot tedavisini kısmen basit hale getirmiştir.

Maggot tedavisinin temelinde canlı bir konakçıda larvaların istilası vardır. İnsan vücuduna uygulanan her larva yararlı etki göstermez bu yüzden insan vücudunda yara yüzeyinde olumlu etkiye sahip olan *Lucilia sericata* sineğinin larvaları maggot tedavi uygulamasında kullanılmaktadır. Maggot tedavisinde *Lucilia sericata* sineğinin larvalarını öncelikle steril hale getirmek için kimyasal dezenfeksiyon yöntemi kullanılmaktadır. Kimyasal dezenfeksiyon yönteminin ardından *Lucilia sericata* sineğinin larvaları yara yüzeyinden ayrılmasını diye özel pansuman kullanılır ve tedavinin başarılı olabilmesi için larvaların sürekli yara yüzeyinde kalması sağlanmak zorundadır. Yara yüzeyinde bulunan larvaların üremesi kontrol altında tutularak maggot tedavisi uygulanmaktadır (Grassberger ve diğ. 2013, Sherman 2009).

Maggot tedavisinde yara yüzeyi alanının santimetre karesi başına yaklaşık 5-10 adet arasında larva bulunmaktadır ve 48 ile 72 saat yara yüzeyi larva pansumanında bırakılmaktadır. Bu süreçte larvalar en doymuş hallerine gelirler ve yara yüzeyinden uzaklaştırılırlar ve yaranın iyileşme sürecinin hızlanmasını sağlamış olurlar.

Maggot tedavisinde kullanılan *Lucilia sericata* sineğinin larvalarının yara yüzeyi üzerinde ana etkileri aşağıda verilmektedir.

- Yara yüzeyinde debridman
- Yara yüzeyinin dezenfeksiyonu
- Yara iyileşmesinin uyarılması

- Biyofilm yıkımı
- Anjiogenez
- Maggot tedavisinin kullanıldığı tıbbi rahatsızlıklar aşağıda verilmiştir.
- Diyabetik yaralar
- Bası ülseri
- Nörovasküler ülserler
- Post-operatif yaralar
- Yanıklar
- Venöz ülserler
- İskemik ülserler
- Osteomyelit
- Travmatik iyileşmeyen yaralar

Maggot tedavisinde yapılan araştırmalar sonucunda bildirilen çok ciddi bir yan etki görülmemiştir. Maggot tedavisi sırasında yara yüzeyine larvaların uygulanmasından kaynaklı olarak yara yüzeyindeki ağrının ve acının şiddetinin bir miktar artış gösterdiği bildirilmiştir.

Tarihsel süreçte çok eski bir yöntem olarak ortaya çıkmış olsa da dönemin şartlarına ve teknolojiye yenik düşüp bir süre neredeyse hiç kullanılmayan bir yöntem olmuştur. Teknolojinin gelişmesi ile ve geleneksel yara tedavi/bakım yöntemlerinin yetersiz gelmesi sonucunda yara tedavi yöntemlerine alternatif bir yöntem olarak tekrar uygulanmaya başlanmıştır. Özellikle yurtdışında daha yaygın olarak kullanılan bu alternatif yöntemin ülkemizde de bazı uygulama yerleri bulunmaktadır. Yara iyileşmesini hızlandırdığı için geleneksel yöntemlere en büyük alternatif yöntemlerden biridir.

1.2.2.4 Büyüme Faktörü Tedavisi

Geleneksel yara bakım ve tedavi yöntemlerine ek olarak son 20 yıldan beri daha yaygın olarak uygulamalarının kullanıldığı bir başka alternatif yara tedavi ve bakım yöntemi de büyüme faktörü terapisiidir. Son 20 yıldan beri yara iyileşmesi üzerinde çeşitli yöntemler uygulanmakta ve araştırılmaktadır. Büyüme faktörü

terapisi, deri nakli gibi alternatif yöntemler uygulanmaya başlanmıştır. Büyüme faktörü terapisinin yara yüzeyi üzerinde anjiogenezi ve hücre üremesini hızlandırdığı belirtilmiştir.

Son 10-20 yıl kadarlık bir süreçte uygulanmaya başlanan büyüme faktörü terapisi alternatif yara bakım ve onarım yöntemlerinin en yenilerinden biridir. Büyüme faktörü terapisinin temelinde yara yüzeyi üzerine spesifik büyüme faktörleri uygulanarak yara yüzeyinin alanında azalma ve yara iyileşmesinin sağlanması beklenmektedir (Grazul-Bilska ve diğ. 2003).

Yara iyileşmesi sürecinde belirli aşamalar mevcuttur. Yara iyileşmesindeki belirli aşamalar aşağıdaki Tablo 1.3’de verilmektedir.

Tablo 1.3: Yara iyileşmesinde meydana gelen aşamalar

Yara İyileşme Fazları	Görevli Hücreler	Görevleri
Hemostaz	Trombositler	Pıhtılaşmayı sağlamak
İnflamasyon	Nötrofiller Makrofajlar	Fagositoz
Proliferasyon	Makrofajlar Lenfositler Fibroblastlar Keratinositler Anjiositler Nörositler	Yara yüzeyinde onarımı sağlamak, cilde eski fonksiyonlarını yeniden kazandırmak
Yeniden biçimleme- olgunlaşma (remodeling)	Fibrositler	Hasarlı dokunun yeniden biçimlenmesini ve onarımı sağlamak

Büyüme faktörü terapisi kapsamında yapılan çalışmalar umut vadetmektedir. Günümüzde rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak fazla miktarlarda büyüme faktörü laboratuvar ortamında üretilebilmekte ve çalışmalarda kullanılmaktadır. Günümüzde ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından klinik kullanım için onay verilen tek büyüme faktörü Becaplermin olarak bulunan PDGF büyüme faktörüdür. Bu büyüme faktörü diyabetik ayak ülseri rahatsızlığı olan hastaların kullanımı için onaylanmıştır ve yara tedavisi ve bakımında kullanılmaktadır.

Klinik olarak kullanımı onaylanmasa da laboratuvarlarda yara iyileşmesi için test edilen farklı büyüme faktörleri vardır. Bu büyüme faktörleri aşağıdaki Tablo 1.4'de verilmiştir.

Tablo 1.4: Büyüme faktörleri ve görevleri (Öztopalan ve diğ. 2017)

Büyüme Faktörü	Kaynağı	Görevleri
PDGF	Makrofajlar Trombositler Endotel hücreleri Keratonosit Kondrositler Düz kas hücreleri	Makrofaj ve nötrofil kemotaksisi ve proliferasyonu, fibroblast proliferasyonu, anjiogenez stimülasyonu, remodellinge yardımcı olma
TGF- α	Makrofaj Epidermal hücreler	Nötrofillerin aktivasyonunu, fibroblastların mitogenezini ve anjiogenezin stimülasyonunu sağlar
TGF- β	Trombositler Makrofajlar Nötrofiller Lenfositler Birçok doku ve hücre	İnflamasyon, anjiogenez, reepitelizasyon ve bağ doku rejenerasyonu, kollajen sentezini uyarma
EGF	Trombosit Keratonosit Makrofaj Fibroblast	Epitel hücre ve fibroblast proliferasyonu, anjiogenez ve kollejenaz aktivitesini uyarmak, reepitelizasyonu arttırmak
FGF	Keratonosit Fibroblast Makrofaj Endotelyal hücreler Düz kas hücreleri Kondrositler	Anjiogenez uyarmak, endotel proliferasyonu ve motiliteyi arttırmak, neovaskülarizasyonu hızlandırmak
VEGF	Endotelyal hücreler Makrofaj Keratonosit Fibroblast Düz kas hücreleri	Anjiogenez, sitokin sentez ve salınımı, düz kas hücre hiperplazisi, pıhtılaşma mekanizmasının da rol oynar
IGF-I	Fibroblastlar Makrofajlar Hepatositler	PDGF ve FGF ile birlikte fibroblast proliferasyonunu uyarma, düz kas hücreleri, lenfositler ve kondrositler üzerinde uyarıcı etki yapma
TNF- α	Makrofajlar T ve B hücreleri Büyük granüllü lenfositler	Fibroblast proliferasyonu, tümörler için sitotoksik
IL-1, IL-2	Makrofaj Nötrofil Bakteriyel ürünler İmmun kompleksler	Hemostaz, kollajen sentezi, proliferasyonda görevli, kemotaktik özelliğiyle epitel hücreleri ve tüm lökositleri

	Gama interferon Progtoglandin	etkiler
IL-3	T lenfositler Makrofajlar	Hematopoezi uyarır
IL-4	T helper hücreleri	B hücreleri ve IgE sentezini uyarır
IL-5	Th ₂ lenfositler	B lenfosit ve eozinofil stimülasyonu
IL-6	Th ₂ lenfositler	İnflamasyon
IL-7	Kemik iliği	Pre-B ve pre-T hücrelerini uyarır
IL-8	Fibroblastlar Endotel hücreler Monositler	T hücreleri ve nötrofil için kemotaktik faktördür
IL-10	Th ₂ hücreleri	Th ₁ hücrelerinin interferon- γ ve diğer sitokinlerin sentezini inhibe eder
IL-12	B hücreleri ve makrofajlar	İnterferon- γ sentezini uyarır ve IL-2 ile sinerjistir

Büyüme faktörü terapisi uygulanarak yapılan çalışmalar devam etmekte olup umut vaat eden çalışmalar vardır. Günümüzde sadece tek bir büyüme faktörünün klinik kullanım izni mevcuttur fakat diğer büyüme faktörleri de laboratuvar çalışmalarında olumlu sonuçlar göstermektedir.

1.2.2.5 Işık Yayan Diyot (LED) Tedavisi

Işık yayan diyot (LED) terapi geleneksel yara tedavi ve bakım prosedürlerine alternatif olarak günümüzde uygulanmaktadır. LED terapinin temelinde LED ışık ile tedavi vardır bu ışığın yaydığı dalga boyu ile alakalı olarak cildin belirli bir kısmını etkileyerek birkaç farklı rahatsızlığı tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadır. Günümüzde bu teknoloji yara tedavi ve bakımının yanında güzellik merkezlerinde kozmetik amaçlı da kullanılmaktadır.

Yara tedavisi yöntemi olarak ışığın kullanılması yeni bir yöntem değildir. Bu yöntem tedavi için bilinen en eski yöntemlerden biridir. Işıkla tedavi yönteminin faydaları eski Mısırlar, Çin ve Hint kaynaklarından beri bilinmektedir. Uzun yıllardan beri kullanılan ve faydaları bilinen ışıkla tedavinin bilimsel olarak temeli 20. yüzyılda atılmıştır. Oscar Raab ve Herman von Tappeiner 20. Yüzyılın başlarında “Fotodinamik terapi” terimini ortaya çıkartmışlardır. 1903 yılında

Danimarkalı bir doktor olan Niels Ryberg Finsen fototerapide yapay ışınlamanın ilk kullanımını bildirmiştir. Aynı yılda von Tappeiner ve Jesionek cilt tümörlerinin tedavisinde ışık ve eozin maddesinin kombinasyonunu kullandıklarını bildirmişlerdir. Fotodinamik terapi keşfedildiği tarihten itibaren gelişmeye ve farklı uygulama alanlarında denenmeye devam etmiştir. Fotodinamik terapi şimdiye kadarki süreçte akciğer hastalıkları, yaşa bağlı oluşan makula, ürolojik rahatsızlıklar, periodontal rahatsızlıklar, farklı tipte katı tümörler ve özellikle dermatolojik rahatsızlıkların tedavisinde önemli bir rol oynamıştır (Barolet 2008).

Fotodinamik terapinin en büyük uygulama alanı şüphesiz dermatolojik rahatsızlık çeken bireylerdir. Dermatolojik rahatsızlıklara daha kolay uygulanmasından ve olumlu etkisinin yüksek olmasından dolayı tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Tarihsel süreç incelendiğinde özellikle dermatolojik rahatsızlığı olan bireyler için vazgeçilmez tedavi yöntemlerinden biri fotodinamik terapi yöntemi olmuştur.

Fotodinamik terapi yönteminde kullanılan ışık kaynağı ve ışığa duyarlı hala getiren maddeler açısından farklı fotodinamik terapi yöntemleri vardır. Fotodinamik terapide ışık kaynağı direkt olarak tedavinin etkinliğini etkilemektedir. Fotodinamik terapi yönteminde şimdiye kadar akkor filament ve gaz deşarjlı lambalar, düşük seviyeli lazer ışınları, görünür bölgedeki LED ışıklar ve kızılötesi ışınlar kullanılmıştır. LED ışığın keşfi ile fotodinamik terapi gelişimi en üst düzeye ulaşmıştır denebilir. LED ışıkların diğer ışıklara göre en büyük avantajlarından birisi uygulanan bölgede ısı artışına sebep olmamalarıdır. LED ışık ile yapılan fotodinamik terapi uygulamaları diğer ışık kaynakları ile yapılan uygulamalardan potansiyel olarak daha az zararlı oldukları ortaya çıkmıştır. LED ışık ile fotodinamik tedavi gören hastalarda ağrı, şişme, soyulma gibi lazer ışık kaynağında ortaya çıkan yan etkilerin hiçbiri görülmemiştir (Barolet 2008, Sorbellini ve diğ. 2018).

1962 yılında ilk görünür ışık yayan LED'ler ortaya çıkmıştır. Ortaya çıktığı tarihten beri araştırma ve geliştirme konusu olan LED teknolojisi sürekli kendini daha iyiye taşımıştır özellikle son 10-20 yıllık süreçte çok büyük teknolojik gelişmeler olmuştur. İlk çıktığı zamanlarda sadece kırmızı ışık yayabilen LED günümüzde bütün görünür renkteki ışınları ve kızılötesi ışınları yayabilecek kadar gelişmiştir.

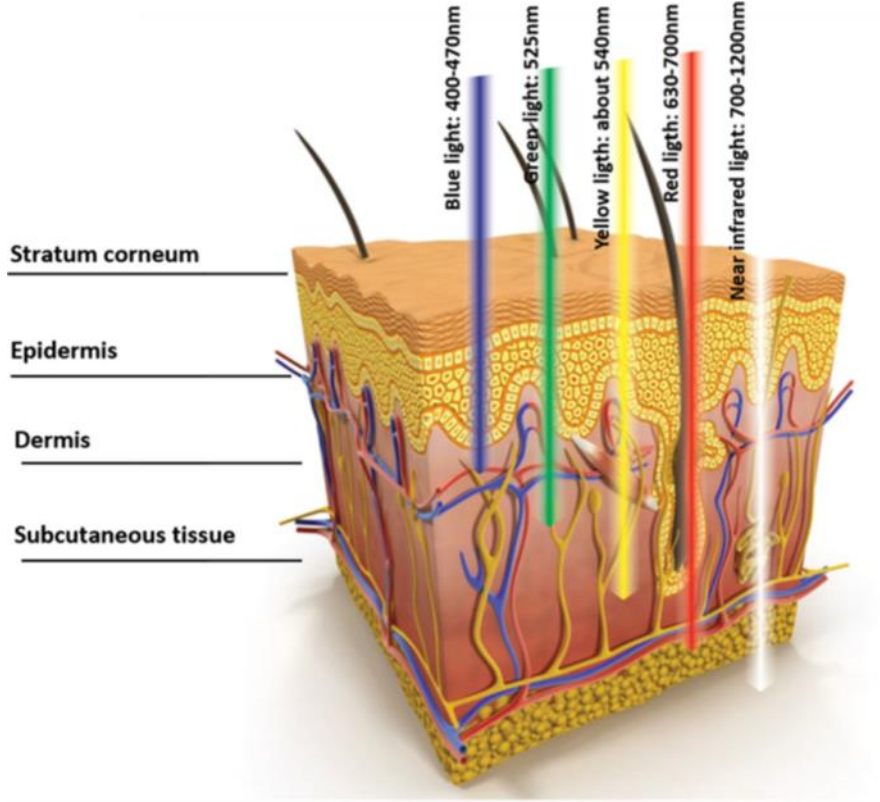
LED ışık kaynağı kullanılarak uygulanan fotodinamik terapini yönteminin günümüzde kullanıldığı tıbbi alanlar aşağıda verilmektedir.

- Güneş ve yaşlanmaya bağlı lekelerde
- Doku yenilenmesini hızlandırmak için
- Akne tedavisi
- İnce kırışıklıkların tedavisi
- Yara iyileşmesini hızlandırmak için
- Bazı deri kanserlerinin tedavisi
- İyileşmesi zor deri ülserlerini
- Diyabetik yaraların tedavisi
- Deri tümörleri ve siğil tedavisi
- Vitiligo
- Sedef hastalığının tedavisi
- Kan dolaşımının hızlandırılması

LED ışık kaynağı kullanılarak uygulanan fotodinamik terapi FDA tarafından onaylanmış bir kozmetik prosedürdür. LED ışık kaynağı kullanılarak uygulanan fotodinamik terapinin yara iyileşmesini hızlandırmak için vücuda yaptığı etkiler aşağıda verilmektedir.

- ATP üretimini arttırmak
- Hücre içi oksidatif stresin modülasyonu
- Transkripsiyon faktörlerinin indüksiyonu
- Kollajen sentezinin değiştirilmesi
- Anjiogenezin uyarılması
- Kan akışımının artması

LED ışık kaynağı kullanılan fotodinamik terapi yönteminde farklı renkteki LED ışıklar vücutta farklı rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır. LED terapide kullanılan ışıkların renklerinin insan vücudunda ne kadar derine gittiğini ve bu ışıkların renklerine göre insan vücudunda yaptığı etki aşağıda Şekil 1.8'de verilmektedir.



Şekil 1.8: LED ışıkların renklerine göre insan vücuduna giricilikleri (Sorbellini ve diğ. 2018)

Aşağıdaki Tablo 1.5’de LED ışıkların renklerine göre insan vücudundaki etkileri verilmiştir.

Tablo 1.5: LED ışıkların renklerine göre insan vücudundaki etkileri (Sorbellini ve diğ. 2018)

LED Işığın Rengi	Dalga Boyu	Etkisi
Mavi	400-700 nm	Penetrasyon potansiyeli düşüktür ve cildin epidermis tabakasındaki cilt rahatsızlıkları (akne vb.) için yararlı olduğu ortaya çıkmıştır.
Yeşil	525 nm	Cilt hassasiyetini giderir. Fazla melanin üretimini engeller. Leke tedavisinde kullanılır.
Sarı	540 nm	Kızarıklık, şişme ve pigmentasyonla ilişkili diğer cilt rahatsızlıklarının tedavisinde etkilidir.
Kırmızı	630-700 nm	Dermis aktive edici fibroblastlara ulaşarak tip 1 prokollajen ve matris metaloproteinaz-9 (MMP-9) olarak fibroblast büyüme faktörü ekspresyonunu arttırmaktadır.
Kızılötesi	700-1200 nm	Penetrasyon potansiyeli en yüksektir ve in vivo çalışmalarda anjiyogenez stimülasyonu ile yara iyileşmesinde olumlu etkiler ortaya koyduğu görülmüştür.

LED terapinin birçok avantajı olduğu için günümüzde hem tıbbi olarak hem de kozmetik açıdan yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. LED terapinin avantajları aşağıda verilmektedir.

- Tüm ışıklar aynı uygulama başlığında olduğu için tüm tedaviler aynı başlık ile yapılabilmektedir. Hızlı ve konforlu bir tedavi süreci imkânı sunmaktadır.
- Aşırı derecede etkili, kolay ve çok kullanışlı bir tedavi yöntemidir.
- Belirli bir yan etkisi yoktur.
- Ağrısız bir tedavi yöntemidir.
- Tüm cilt tipindeki hastalar için rahatlıkla kullanılabilir.
- Termal, ablatif, invaziv bir etkisi bulunmamaktadır.
- Büyük cilt alanlarını tek seansta tedavi edebilme imkanı sunmaktadır.
- LED terapi sonrasında hastaya bakım gerekmemektedir.

- Özellikle dermatolojik rahatsızlıklarda yüksek etkiye sahip bir yöntemdir.
- Düşük maliyetli bir yöntemdir.

Fotodinamik terapinin tarihçesi çok eski yıllara kadar dayanmaktadır. Temelinde ışıkla tedavi etmek bulunan bu yöntem LED teknolojisinin gelişmesi daha etkili ve daha kullanışlı bir yöntem haline gelmiştir. Günümüzde LED terapi daha çok kozmetik amaçlı kullanılsa da tıbbi alanda da kullanılmakta olan bir yöntemdir. Son yıllarda yara iyileşmesi ve yara iyileşmesinin hızlandırılması alanında olumlu sonuçlar veren bir tedavi yöntemidir. Özellikle kırmızı ve kızılötesi LED'ler yara iyileşmesi ve yara iyileşmesini hızlandırmak için olumlu sonuçlar vermektedir.

2. ELEKTRİKSEL STİMÜLASYON TEDAVİSİ

Geleneksel yara tedavi ve bakım prosedürlerine alternatif en büyük tedavi yöntemlerinden biri elektriksel stimülasyon yöntemidir. Elektriksel stimülasyon yöntemi özellikle kronik ve zor iyileşen yaralar için kullanılmakta olan bir tedavi prosedürüdür. Elektriksel stimülasyon yöntemi en basit haliyle vücutta yara olan bölgeye elektrik akımı verilerek yarayı tedavi etmek için geliştirilen yara tedavi yöntemlerinden birisidir.

Elektriksel stimülasyon yöntemi tarihte ilk kez çıkmış tüm tıbbi yöntemler gibi hem eleştirilmiş hem de övülmüştür. Tarihsel süreci çoğu tıbbi tedavi yöntemi gibi çok eski yıllara dayanan bir yöntemdir. Tarihte ilk kez Antik Yunanistan ve Roma'da ayak banyolarında kan dolaşımını iyileştirmek ve ağrıları tedavi etmek için elektrikli yılan balıkları kullanılmıştır. 17. yüzyıla gelindiğinde çiçek hastalığından dolayı oluşan yara izlerini kapatmak için altın yapraklar (varaklar) kullanılmıştır. Sonralarda bu altın yapraklar direkt yara yüzeyine uygulanarak yara tedavisinde kullanılmıştır. 18. yüzyılda John Wesley baş ağrısı ve ayak ağrısı şikayetleri bulunan hastalara elektriksel stimülasyon yöntemini uygulayarak hastaların ağrılarında azalma olduğunu bildirmiştir (Thakral ve diğ. 2013).

Elektriksel stimülasyon yöntemi tarihsel süreç incelendiğinde genel olarak ağrıyı azaltmak ve ağrıyı ortadan kaldırmak için kullanılmış yöntemlerden biridir. 1843 yılına gelindiğinde bu görüş değişmiş ve elektriksel stimülasyon yöntemine farklı bir gözle bakılır hale gelmiştir.

1843 yılında Dubois-Reymond yaralanma akımı tanımını ortaya çıkarmıştır. Dubois-Reymond insanın deri yaralarında belirli bir akım ölçtüğünü ve bu akımın 1mA şiddetinde olduğunu bildirmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda yaralarda meydana gelen elektriksel yoğunluğun 1mA'den az olduğu ve yarayı çevreleyen elektrik alanının "yaralanma akımı" tanımını oluşturduğu doğrulanmıştır. Yaranın etrafında 2 ile 3 mm'lik bir yarıçapa uzanan yaralanma akımı iyileşme süreci boyunca 140mV/mm'den 0mV/mm'ye kadar düşmektedir. Yara yüzeyine nemli pansuman uygulaması ile bu yaralanma akımı muhafaza edilebilmekte ancak yara

yüzeyi açık ve korunmasız bırakıldığı takdirde yara iyileşmesine bağlı olarak yaralanma akımı kademeli olarak azalmaya devam etmektedir (Balakatounis ve Angoules 2008).

1990'lı yıllara gelindiğinde APTA (American Physical Therapy Association) elektriksel stimülasyon cihazları için sınıflar ve standartlar belirlemiştir. Belirlenen bu sınıflar ve standartlar aşağıda verilmektedir.

- TENS (Transcutaneous electrical nerve stimulation): Hastalarda ağrıyı azaltmak için kullanılan elektriksel stimülasyon cihazıdır. Elektrotlar aracılığı ile vücuttaki sinirleri uyaran tüm cihazlar temsil eder.
- NMES (Neuromuscular electrical stimulation) veya EMS (Electrical muscle stimulation): Vücuttaki kasların eski performansına kavuşması ve eklem hareketlerinin daha efektif olması için kullanılan elektriksel stimülasyon cihazıdır.

Elektriksel stimülasyon yönteminde deri yüzeyine elektrotlar yardımı ile uygulanan elektrik akımı elektrik alanın oluşmasını sağlamaktadır. Bu yöntemde elektrik akımı ve elektrik alanı birlikte iş yaparak yara iyileşmesinin hızlanmasını sağlamaktadır. Yapılan araştırmalar doğrultusunda yara yüzeyinde oluşturulan elektrik alan enerjisinin etkileri aşağıda verilmektedir.

- Lenfositlerin yaraya göçünü arttırmak
- Fibroblastların yaraya göçünü arttırmak
- Makrofajların yaraya göçünü arttırmak
- Keratinositlerin yaraya göçünü arttırmak

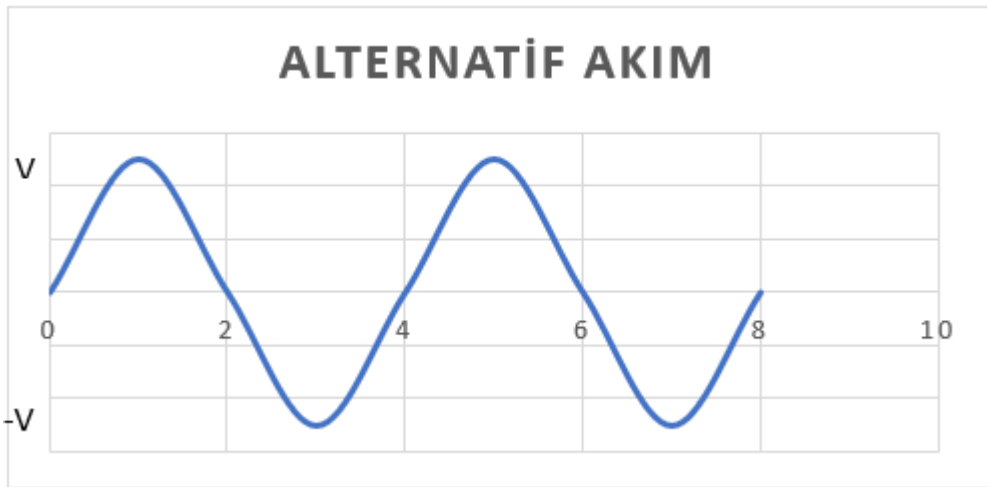
Yukarıdaki etkilerde göz önünde bulundurulduğunda elektriksel stimülasyon yönteminin insan deri yaralarının üzerine uygulanmasında hem yara iyileşme sürecinin hızlandığı hem de yara yüzeyinde meydana gelebilecek enfeksiyonların oluşumunu engelleme veya oluşan enfeksiyonu azaltma etkileri bulunmaktadır (Kloth 2014).

Elektriksel stimülasyon cihazlarının tasarımında doğru akım (DC) veya alternatif akım (AC) kullanılabilir. Doğru akım (DC) veya sürekli akım,

yüksek voltajdan alçak voltaja doğru elektrik yüklerinin sabit bir şekilde akması ile oluşmaktadır. Alternatif akım (AC) veya şehir şebeke akımı, periyodik bir şekilde yönü ve genliği değişen akım çeşididir. Aşağıda Şekil 2.1 ve Şekil 2.2’de doğru akıma (DC) ve alternatif akıma (AC) ait grafiksel gösterim verilmiştir.



Şekil 2.1: Doğru akım



Şekil 2.2: Alternatif akım grafiği

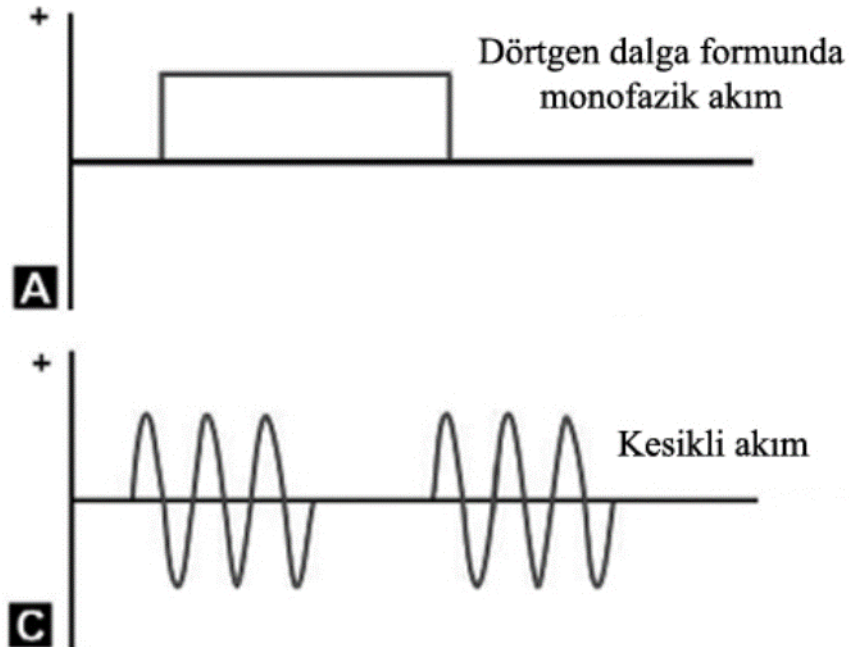
Elektriksel stimülasyon cihazlarında yaygın olarak kullanılan üç tip akım vardır. Bu akımlar aşağıda verilmektedir (Kaçoğlu ve Kale 2015).

- Monofazik akım: Günümüz elektriksel stimülasyon cihazlarında en yaygın kullanılan akım çeşididir. Monofazik akım, akım yönünün

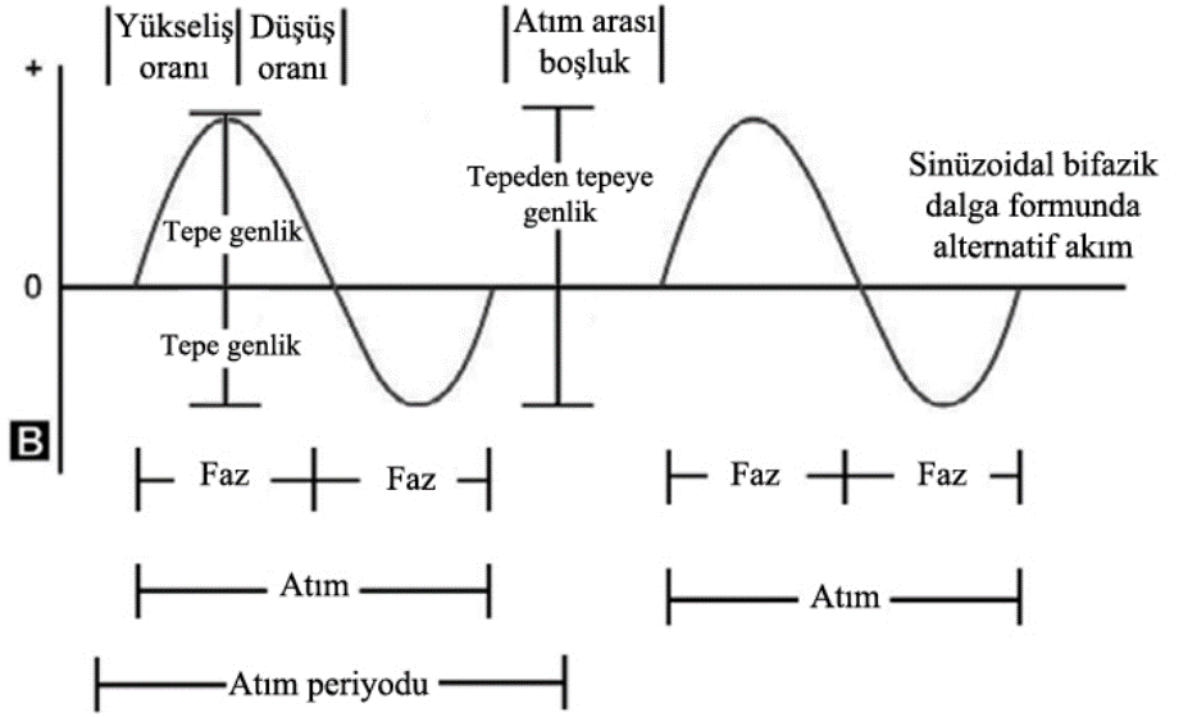
değişmediği fakat akımın genliğinin değişebildiği veya değişmediği tek bir faza sahip akım çeşididir.

- Bifazik akım: En bilinen türü alternatif akım (AC) benzeri sinüzoidal bir akım çeşididir. Bifazik akım, akımın genliğinin ve akımın yönünün periyodik bir şekilde değişime uğradığı pozitif ve negatif olmak üzere iki faza sahip olan akım çeşididir.
- Darbeli akım (kesikli akım): Monofazik veya bifazik akımın belirli aralıklar ile verilip belirli aralıklar ile verilmediği akım çeşididir. Örneğin, monofazik bir akım beş saniye boyunca uygulanıp üç saniye boyunca akım uygulanmıyor sonra tekrar beş saniye akım uygulanıyor ve üç saniye akım uygulanmıyor ve bu süreç döngü halinde devam ediyor.

Monofazik akıma, bifazik akıma ve darbeli akıma (kesikli akım) ait grafikler aşağıdaki Şekil 2.3 ve Şekil 2.4'te verilmiştir.

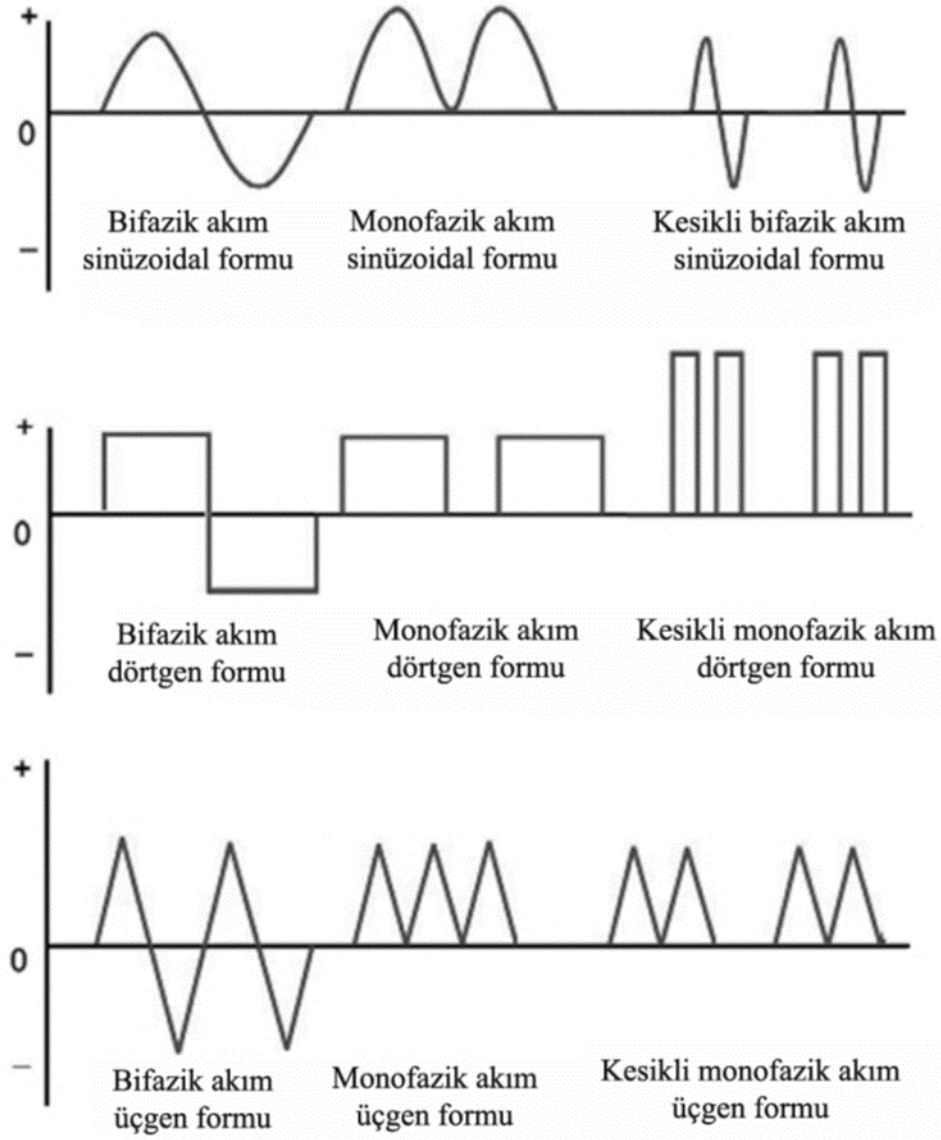


Şekil 2.3: Monofazik ve darbeli (kesikli) akımlara ait grafikler (Kaçoğlu ve Kale 2015).



Şekil 2.4: Bifazik akıma ait grafik (Kaçoğlu ve Kale 2015).

Monofazik, bifazik ve darbeli (kesikli) akımın farklı dalga formlarına ait grafik aşağıdaki Şekil 2.5'te verilmektedir.



Şekil 2.5: Monofazik, bifazik ve darbeli (kesikli) akımların farklı dalga formlarının grafiği (Kaçoğlu ve Kale 2015).

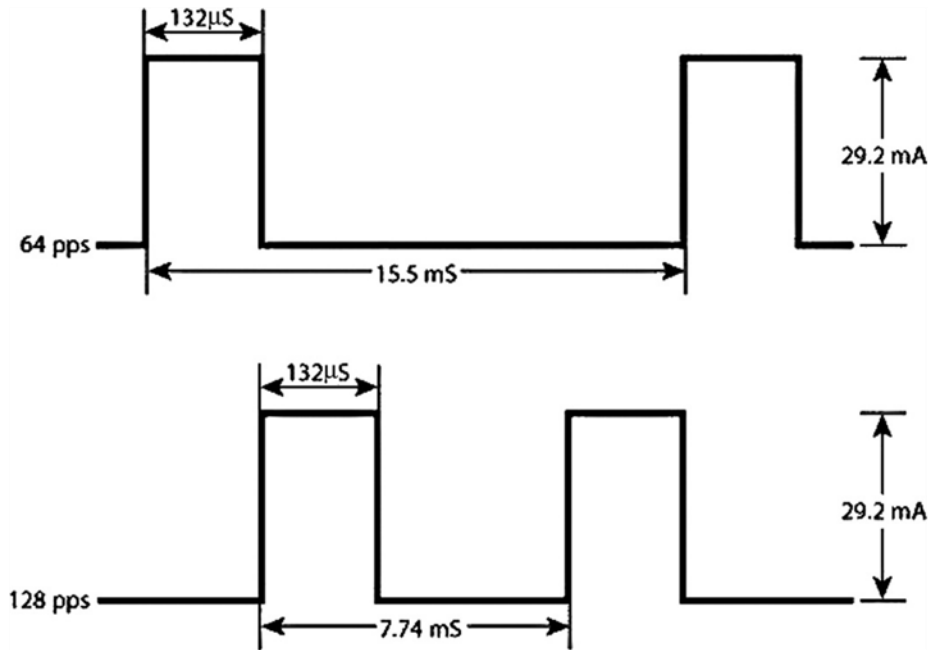
Elektriksel stimülasyon cihazları tasarlanırken kullanım alanına göre doğru akım (DC) veya alternatif akım (AC) kullanılmaktadır. Elektriksel stimülasyon cihazında kullanılan akıma göre uygulama esnasında hangi akım çeşidi daha uygunsa o akım çeşidi seçilmektedir. Elektriksel stimülasyon cihazlarında yaygın olarak monofazik akım kullanılmaktadır ama son zamanlarda yapılan çalışmalar yara iyileşme sürecini kısaltması bakımından darbeli (kesikli) akımın daha iyi sonuç verdiğini göstermektedir.

Elektriksel stimülasyon cihazlarının birkaç farklı türü bulunmaktadır. Bu türler aşağıda verilmektedir.

- Doğru akım (DC)
- Alternatif akım (AC)
- Yüksek voltajlı darbeleri (kesikli) akım (HVPC)
- Düşük yoğunluklu doğru akım (LIDC)
- Düşük yoğunlukla darbeleri (kesikli) doğru akım (LIPDC)
- Darbeleri elektromanyetik alan (PEMF)
- Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)
- Frekans ritmik elektrik modülasyon sistemleri (FREMS)

Birbirinden farklı çok sayıda elektriksel stimülasyon türü bulunmasına ve uygulanmasına rağmen bütün bu farklı çeşitteki elektriksel stimülasyon cihazlarının olumlu sonuçları olduğu literatürde görülmektedir.

Elektriksel stimülasyon cihazlarının birbirinden farklı türleri bulunmasına rağmen yara iyileşmesinde genellikle yüksek voltajlı darbeleri (kesikli) akım (HVPC), doğru akım (DC), düşük yoğunluklu doğru akım (LIDC) ve düşük yoğunluklu darbeleri (kesikli) doğru akım (LIPDC) kullanılmaktadır. Elektriksel stimülasyon cihazlarındaki akım özellikleri aşağıdaki Şekil 2.6'da verilmektedir.



Şekil 2.6: Elektriksel stimülasyon cihazlarında akım özellikleri (Kloth 2014)

Yukarıdaki grafiğe bakıldığında saniye başına darbe (pps), darbe süresi (μ s), dalga boyu (ms) ve elektrik akımı (mA) verilmiştir. Saniye başına darbe (pps) elektrik akımının bir saniye de kaç kez uygulandığını göstermektedir. Darbe süresi (μ s) elektrik akımının kesintisiz olarak kaç mikrosaniye verildiğini göstermektedir. Yukarıdaki grafikte görüldüğü gibi dalga boyu parametresi değiştirildiğinde saniye başına darbe (pps) parametresi de değişmektedir.

Yüksek voltajlı darbeleri (kesikli) akım (HVPC) kullanan elektriksel stimülasyon cihazı ile yapılan çalışmalar ve bu çalışmaların sonuçları aşağıdaki Tablo 2.1'de verilmektedir.

Tablo 2.1: Yüksek voltajlı darbeleri (kesikli) akım (HVPC) çalışmaları ve sonuçları

Yazarlar	Yara Tipi	HVPC Özellikleri	Tedavi Süresi	Tedavi Öncesi Ortalama Yara Alanı (cm^2)	İyileşen Yara Alanı (%)
Kloth ve Feedar (1988)	Bası ülseri (IV evre)	100-175V, 100 μ s, 105pps	7.3 hafta	4.08	100
Griffin ve diğ. (1991)	Bası ülseri (II-IV evre)	200V, 100pps	20 ardışık gün	2.34	80
Polak ve diğ. (2000)	Venöz bacak ülseri	100V, 100 μ s, 100pps	7 hafta	15.5	73.4
Franek ve diğ. (2000)	Venöz bacak ülseri	Bilinmiyor	-	22.7	59.03
Peters ve diğ. (2001)	Diyabetik ayak ülseri	50V, 100 μ s, 10 dakika 80pps ardından 10 dakika 8pps	12 hafta veya iyileşene kadar	Bilinmiyor	86.2
Houghton ve diğ.	Kronik bacak	150V, 100 μ s, 100pps	4 hafta	6.39	44.3

(2003)	ülseri				
Franek ve diğ. (2005)	Venöz bacak ülseri	100V, 100 μ s, 100pps	7 hafta	25.85	59.63
Franek ve diğ.(2006)	Venöz bacak ülseri	100V, 100 μ s, 100pps	7 hafta	21.4	87.11
Houghton ve diğ. (2010)	Bası ülseri (II-IV evre)	50-150V, 50 μ s, 20 dakika 100pps ardından 20 dakika 10pps	12 hafta veya iyileşene kadar	3.38	70.0
Franek ve diğ. (2012)	Bası ülseri (II-IV evre)	100V, 100 μ s, 100pps	6 hafta	4.54	88.90

Yüksek voltajlı darbeleri (kesikli) akım (HVPC) kullanan elektriksel stimülasyon cihazları yara iyileşmesi bakımından olumlu sonuçlar göstermektedir. Geleneksel yara tedavi ve bakım prosedürlerinin alternatif yöntemi olarak elektriksel stimülasyon cihazının yara iyileşmesi sürecinde kullanılması tercih edilebilmektedir.

Doğru akım (DC), düşük yoğunluklu doğru akım (LIDC) ve düşük yoğunluklu darbeleri (kesikli) doğru akım (LIPDC) çeşitlerini kullanan elektriksel stimülasyon çalışmaları ve bu çalışmaların sonuçları aşağıdaki Tablo 2.2’de verilmektedir.

Tablo 2.2: Çeşitli elektriksel stimülasyon çalışmaları ve sonuçları

Yazarlar	Yara Tipi	Uyarım Tipi	Tedavi süresi	Tedavi özellikleri	Sonuç
Peters ve diğ. (2001)	Diyabetik ayak ülseri	DC	12 hafta	50V, monofazik ikiz tepe	Yara iyileşmesi 65%. Yara alanı azalması 86%

Adunsky ve Ohry (2005)	Bası ülseri	DC	2 hafta	Bilinmiyor	Yara iyileşmesi 26%. Yara alanı azalması 31%
Wood ve diğ. (1993)	Bası ülseri	DC	8 hafta	600 μ A, 0.8Hz.	Yara iyileşmesi 58%. Yara alanı azalması bilinmiyor
Lundeberg ve diğ. (1992)	Venöz ülser	AC	12 hafta	80 Hz, 1ms	Yara iyileşmesi 41%. Yara alanı azalması 59%
Carley ve Wainapel (1985)	Karışık ülser	DC	5 hafta	200-800 μ A	Yara iyileşmesi bilinmiyor. Yara alanı azalması 89%
Feedar ve diğ. (1991)	Karışık ülser	PDC	4 hafta	29.2V, 29.2 μ A, 128pps	Yara iyileşmesi 0%. Yara alanı azalması 66%
Jankovic ve Binic (2008)	Karışık ülser	FREMS	3 hafta	300V, 1000Hz, 10-40 μ s, 100-170 μ A	Yara iyileşmesi bilinmiyor. Yara alanı azalması 82%
Lawson ve Petrofsky (2007)	Karışık yaralar	DC	4 hafta	5V, 30Hz, 200 μ s, 20 mA	Yara iyileşmesi bilinmiyor. Yara alanı azalması diyabetlilerde 70%,

					diyabet olmayanlarda 38%
Wolcott ve diğ. (1962)	İskemik yaralar	LIDC	Günde 3 kez 2 saat	200-800 μ A	Tedavi uygulanan 8 kişinin 6'sı tamamen iyileşti, 2'si 70%'e kadar iyileşti.
Junger ve diğ. (1997)	Venöz bacak ülserleri	LIPDC	Günde 1 kez 30 dk	315-630 μ A.	2 kişinin ülseri tamamen iyileşmiştir. 13 kişinin ülser alanı ortalama 63% azalmıştır.

Yukarıdaki tabloda farklı türlerdeki elektriksel stimülasyon cihazlarının farklı yara lezyonları üzerinde yapılan çalışmaları ve sonuçları verilmiştir. Elektriksel stimülasyon cihazlarının çeşidi farklı olsa bile çoğunlukla olumlu sonuçlar alınmış ve yara iyileşme sürecinde kısalma olduğu bildirilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu bölümde, tez kapsamında kullanılan malzemeler ve gerçekleştirilen deneysel çalışma anlatılmıştır.

3.1 Gereç

3.1.1 Hücre Kültürü

Bu tezin uygulamasında kullanılan keratinosit (HaCaT) hücre hattı ve fibroblast (CCD18Co) hücre hattı Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndan temin edilmiştir.

3.1.2 Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler

3.1.2.1 Fetal Bovine Serum (FBS) (HyClone)

Fetal Bovine Serum (FBS), hücrelerin tutunabilmelerini ve çoğalmalarını sağlayan hormanlar, enzimler, büyüme faktörleri ve hücreler arası matriks proteinlerinin bulunduğu bir çözeltilidir. Bu çözeltili biyolojik güvenlik kabininde 10 ml'lik steril falcon tüplere bölünerek kullanılacağı zamana kadar -20 °C'de saklanmaktadır.

3.1.2.2 Penicilin Streptomysin (Pen Strep) (Gibco)

Penicilin ve Streptomysin hücrenin üremesi için gerekli olan besi yeri içine katılan antibiyotiklerdir. Hücrelerin üreme aşamasında meydana gelecek bakteri, mantar vb. organizmalar tarafından oluşabilecek kontaminasyonların önüne geçmek için kullanılmaktadır.

Tablo 3.1: Penicilin ve Streptomysin

İçindekiler	Miktarı
Penicilin	10,000 IU/mL
Streptomysin	10,000 IU/mL

3.1.2.3 Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) (HyClone)

Dulbecco's Modified Eagle's Medium, hücrenin üremesi için gerekli olan glikoza, canlılıklarını sürdürmek için gerekli ozmolarite ve pH değerine, hücrelerin hücresel fonksiyonlarını sürdürebilmeleri için gerekli aminoasitlere ve vitaminlere sahiptir. Laboratuvar ortamında hücre kültüründe besi yer olarak kullanılmaktadır.

Tablo 3.2: Dulbecco's modified eagle's medium (DMEM) içeriği

İçindekiler	Miktarı
L-Glutamine	4.00 nM
L Glucose	1000 mg/L
Sodium Pyruvate	110 mg/L

A. Hazırlanışı

DMEM besi yerinin içinde hücrelerin üremelerini sağlayacak gerekli maddeler mevcuttur fakat tek başına yeterli değildir. Besi yerine ek maddeler katılmak zorundadır. Hazırlanacak besi yerinin hacmine göre Tablo 3.2'deki maddelere ek olarak;

- 10% Fötal Bovine Serum (FBS)
- 100 IU/mL penisilin ve 10 mg/mL streptomisin

Maddeleri eklenmek zorundadır. Eklenen bu maddelerin pipetaj uygulaması ile homojenizasyonu sağlandıktan sonra şişelerinin ağzı parafin bant sarılmalıdır. Gerekli maddeler eklendikten sonra hazır besi yerleri +4 °C'de son kullanma tarihine kadar saklanabilir.

3.1.2.4 Tripsin – EDTA (0.25%) (With Phenol Red)

Tripsin, serin proteaz tipi bir enzim olup hücre pasajlamalarında temel olarak kullanılmaktadır. Bu tez çalışmasında kullanılan madde 0.25% EDTA içermektedir. Tripsin yüksek sıcaklıklarda aktivitesini kaybetmeye başlar bu yüzden aligotlanarak -20 °C’de saklanması gerekmektedir.

3.1.2.5 Phosphate Buffer Saline (PBS)

Phosphate Buffer Saline (PBS), hücrenin içindeki ve dışındaki ozmatik basıncı dengede tutan bir tuz çözeltisidir. İçeriğinde inorganik tuzlar ve su bulunmaktadır. Hücre kültürü uygulamalarında ölü hücreleri ve hücre atıklarını uzaklaştırmak için kullanılmaktadır.

3.1.3 Elektronik Devre İçin Kullanılan Malzemeler

3.1.3.1 Arduino UNO ve Arduino NANO

Bu tez çalışmasında elektronik devre tasarımı için Arduino Uno ve Arduino NANO mikrodenetleyici kartları kullanılmıştır. Arduino Uno mikrodenetleyici kartının teknik özellikleri Tablo 3.3’te belirtilmiştir.

Tablo 3.3: Arduino UNO teknik özellikleri

Mikrodenetleyici	ATmega238
Çalışma Gerilimi	5 V
Giriş Gerilimi (Önerilen)	7-12 V
Giriş Gerilimi (Limit)	6-20 V
Dijital G/Ç Pinleri	14(6 tanesi PWM çıkışı)
Analog Giriş Pinleri	6
Her G/Ç Pini için Akım	40 mA
3.3V Çıkış için Akım	50 mA
Flash Hafıza	32 KB (ATmega328)
SRAM	2 KB (ATmega328)
EEPROM	1 KB (ATmega328)
Saat Hızı	16MHz
Uzunluk	68.6 mm
Genişlik	53.4 mm
Ağırlık	25 g

Arduino NANO mikrodenetleyici kartının teknik özellikleri Tablo 3.4'te belirtilmiştir.

Tablo 3.4: Arduino NANO teknik özellikleri

Mikrodenetleyici	ATmega238
Çalışma Gerilimi	5 V
Giriş Gerilimi (Önerilen)	7-12 V
Giriş Gerilimi (Limit)	6-20 V
Dijital G/Ç Pinleri	14(6 tanesi PWM çıkışı)
Analog Giriş Pinleri	8
Her G/Ç Pini için Akım	40 mA
3.3V Çıkış için Akım	50 mA
Flash Hafıza	32 KB (ATmega328)
SRAM	2 KB (ATmega328)
EEPROM	1 KB (ATmega328)
Saat Hızı	16MHz
Uzunluk	45 mm
Genişlik	18 mm
Ağırlık	5 g

3.1.3.2 16x2 LCD Ekran

Bu tez çalışmasında elektronik devre tasarımında 16x2 LCD ekran kullanılmıştır. 16x2 LCD ekranın teknik özellikleri Tablo 3.5'te verilmiştir.

Tablo 3.5: LCD Ekran teknik özellikleri

Çalışma Gerilimi	5 V
Back Lighting özelliği	Var
Çalışma Akımı (Arka fon ışığı olmadan)	4mA
Çalışma Sıcaklığı	-20 ile +70 derece arası (°C)
Boyutları	80x36x9.4 mm

16x2 LCD ekranın bacak bağlantıları Tablo 3.6'te verilmiştir.

Tablo 3.6: LCD Ekran bacak bağlantıları

LCD Pin	Sembol	Bağlantı
1	Vss	GND
2	Vdd	5 V
3	Vo	Kontrast ayarı
4	RS	Register seçme pini
5	R/W	Data read/write pini
6	E	Enable pini
7	DB0	Data Bus 0
8	DB1	Data Bus 1
9	DB2	Data Bus 2
10	DB3	Data Bus 3
11	DB4	Data Bus 4
12	DB5	Data Bus 5
13	DB6	Data Bus 6
14	DB7	Data Bus 7
15	A	LED arka ışık anot (5 V)
16	K	LED arka ışık katot (GND)

3.1.3.3 5V Tek Kontak Röle

Bu tez çalışmasında devre tasarımında 5 V tek kontak röle kullanılmıştır. 5V tek kontak rölenin teknik özellikleri Tablo 3.7’de verilmiştir.

Tablo 3.7: 5V Tek kontak röle teknik özellikleri

Montaj Şekli	THT
Kontak Akımı	7 A
Bobin Gerilimi	5 VDC
Kontak Gerilimi	250 VAC/30 VDC
Pin Sayısı	5

3.2 Yöntem

3.2.1 Hücre Kültürü Adımları

Düşük elektrik akımının keratinosit (HaCaT) ve fibroblast (CCD18Co) hücre hattı üzerindeki etkilerini gözlemleyebilmek için bu tez çalışmasında uygulanan kültür adımları;

- A. Hücrelerin çözündürülmesi ve dondurulması işlemi
- B. Hücrelerin petrilere ekilmesi işlemi
- C. Hücrelerin kültür ortamında pasajlanması ve çoğaltılması işlemi şeklindedir.

A. Hücrelerin Çözündürülme işlemi

Keratinosit (HaCaT) ve fibroblast (CCD18Co) hücre hatlarının çözündürülmesi için kriyotüplerde bulunan dondurulmuş hücreler hızlı bir şekilde önceden hazırlanmış 37°C'de sıcak su banyosunda çözündürülmektedir. Çözürme işlemi yapılan kriyotüplerdeki hücelere oda sıcaklığında bulunan taze besi yeri ilavesi yapılması gerekmektedir. Kriyotüpteki hücreler 15 ml'lik falkon tüpe aktırılmaktadır. Kalan hücre peleti üzerine besi yeri ilavesi yapılarak mikro pipet yardımıyla hücre süspansiyonunun homojenizasyon işlemi yapılmaktadır. Falkon tüpte bulunan hücre süspansiyonunun yeni hücre kültürü kaplarına ekilmi gerçekleştirilmiştir. Hücre kültürüne uygun ortam olan 37°C'de 95% nem ve CO₂ 5%'li etüvde inkübe edilmektedir.

B. Hücrelerin Dondurulması ve Saklanması İşlemi

Keratinosit (HaCaT) ve fibroblast (CCD18Co) hücre hatlarının dondurulması ve saklanması işlemlerinde hücreler içinde DMSO (Dimetil Sülfoksit) bulunan kriyotüpler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hücreler tripsinizasyon işleminden sonra tripsin hacminin en az iki katı kadar serumu besiyeri ile inhibe edilmesi gerekmektedir.

Hücreler mikro pipet kullanılarak tek hücre süspansiyonu haline getirilerek falkon tüpe aktarılmaktadır. Falkon tüpe 2 ml besi yeri ilave edilmektedir. Hücre süspansiyonuna 1500 rpm'de 4 dakika boyunca santrifüj işlemi yapılmaktadır ve oluşan süpernatant uzaklaştırılmaktadır. Bu işlemlerin ardından 1,5 ml hacimli kriyotüplere 9:1 oranında besi yeri ve 10% DMSO oranında hücre süspansiyonu edilmektedir. Kriyotüplere aktarılan hücreler ihtiyaç halinde kullanılmak üzere -80°C muhafaza edilmektedir.

C. Hücrelerin Ekilmesi ve Pasajlanması İşlemi

Keratinosit (HaCaT) ve fibroblast (CCD18Co) hücre hatlarının çoğaltılması ve pasajlanması işlemlerinde çözdürülmüş hücre kültürleri hazırlanmış olan besi yeri ile steril şartlarda 25 cm²'lik ve 75 cm²'lik flasklara ekilmektedir. Ekimi yapılan hücrelerin düzenli kontrol yapılarak ve gerektiğinde besi yerleri tazelenerek 37 °C'de 95% nem ve 5% CO₂'li etüvde inkübe edilmektedir. Petri kaplarında çoğalan hücreler belli bir hücre yoğunluğuna ulaştıktan sonra pasajlama işlemi yapılmaya hazır hale gelmektedir.

Pasajlama işlemine geçmeden önce besi yeri, PBS, tripsin- EDTA su banyosunda 37°C'de ısıtılması gerekmektedir. Hücrelerin pasajlanması için öncelikle yapıştıkları flaskların yüzeylerinden ayrılması gerekmektedir. Hücreler flaskların yüzeylerinden ayrılmadan önce PBS ile yıkanmaktadır. PBS ile hücreleri yıkamak flasklardaki ölü hücrelerden ve hücre atıklarından kurtulmak için gereklidir.

Hücre yıkama işleminin sonra PBS mikro pipet ile flasktan uzaklaştırılmaktadır. Ardından flasklara tripsin-EDTA eklenmekte ve 5 dakika beklenmektedir ve hücrelerin flaskların yüzeyinden kalkması sağlanmaktadır. Hücreler flaskların yüzeyinden kalktıktan sonra tripsin-EDTA aktivitesi sonlandırmak için içerisine bir miktar besi yeri ilave edilmektedir. Flask içinde bulunan süspansiyon 15ml'lik falkon tüpe alınmaktadır. 1500 rpm'de 4 dakika santrifüj edilerek ve süpernatant kısmı uzaklaştırılmaktadır. Çöken hücrelere besi yeri eklenir ve mikro pipet ile hücre-besi yeri karışımı homojen hale getirilmektedir. 25 cm²'lik ve 75 cm² flasklara uygun oranlarda hücre ekimi işlemi gerçekleştirilmektedir. Hücrelerin yeniden flaskların yüzeylerine yapışarak

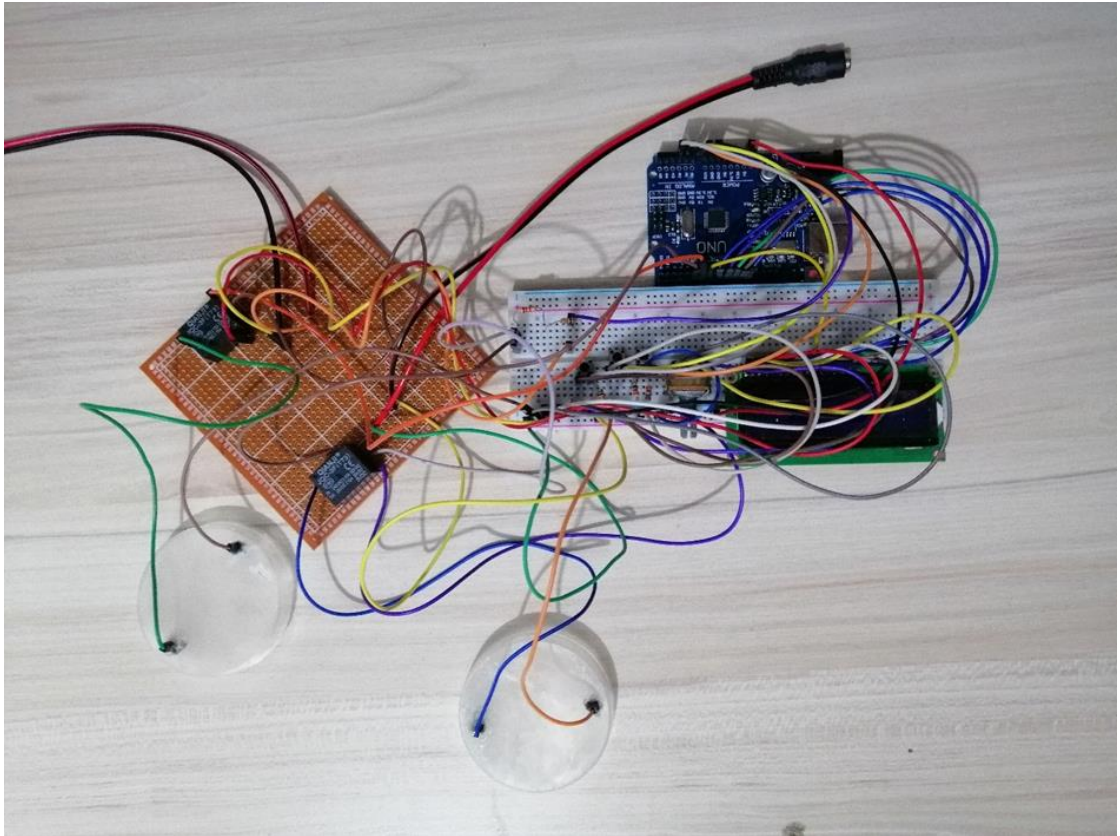
çoğalmaları için 37 °C'de 95% nem ve 5% CO₂'li etüvde inkübe edilmektedir. Değişimleri gözlemlemek için inverted mikroskop kullanılmaktadır.

Tablo 3.8: Flasklara eklenen kimyasallar ve miktarları

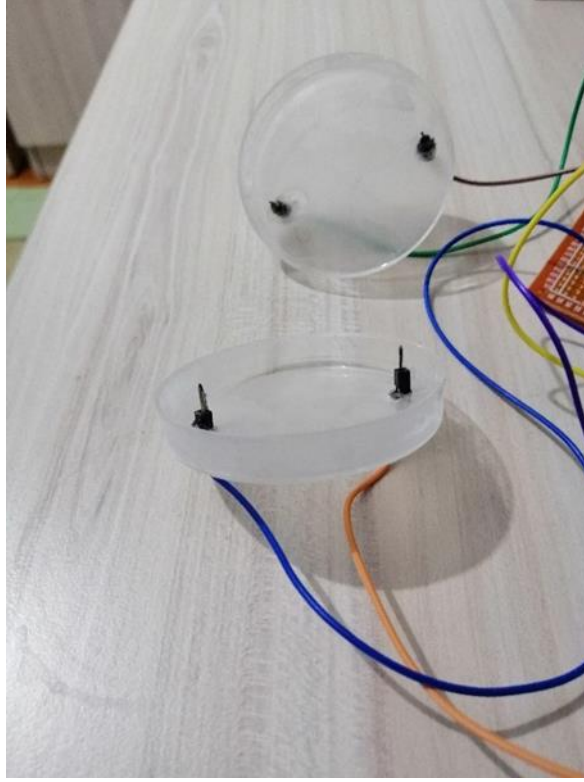
Flask	Besiyeri	PBS	Tripsin-EDTA
T-25	5-12 ml	2-5 ml	2-4 ml
T_75	10-15 ml	5-10 ml	2-8 ml

3.2.2 Devre Tasarımı

3.2.2.1 Devre Bağlantıları

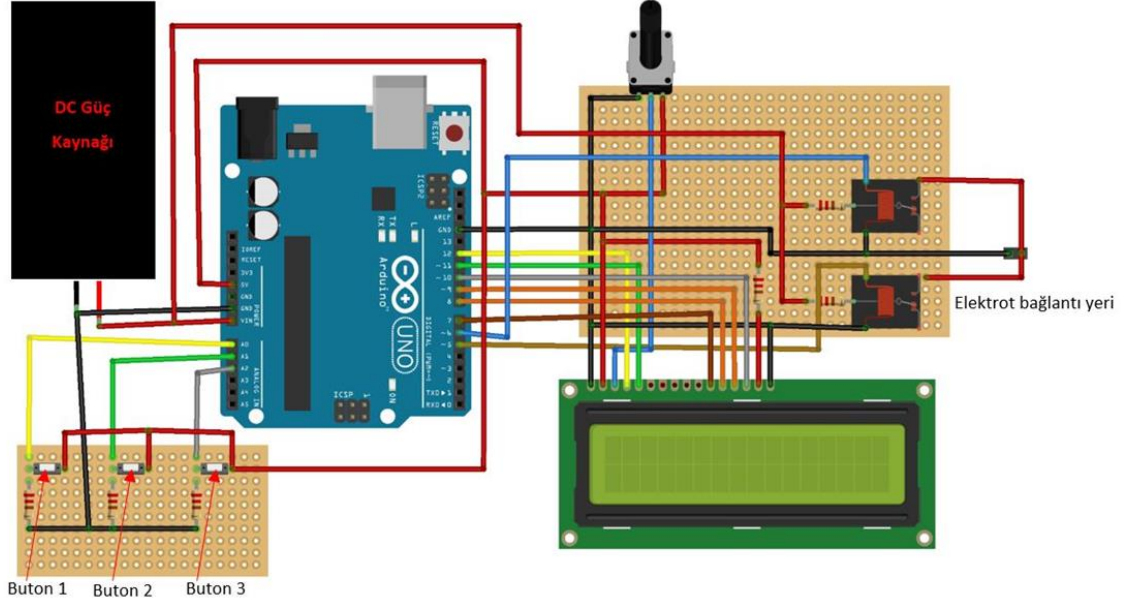


Şekil 3.1: Elektriksel stimülasyon cihazı



Şekil 3.2: Elektriksel stimölasyon cihazının petri kabının kapağına sabitlenen eletrotları

Biri Arduino Uno biri Arduino NANO olmak üzere toplamda iki adet elektriksel stimölasyon cihazı yapılmıştır. Teknik özellikleri ve devre bağlantıları birebir aynı yapılmıştır. Bu yüzden devre şeması Arduino UNO temel alınarak çizilmiştir.



Şekil 3.3: Elektriksel stimülasyon cihazı devre şeması

Elektriksel stimülasyon cihazı tasarımında cihazın donanımı ve yazılımı 8 farklı modu destekleyecek şekilde tasarlanmıştır. Elektriksel stimülasyon cihazının modları aşağıda Tablo 3.9'da verilmektedir.

Tablo 3.9: Elektriksel stimülasyon cihazının modları

MOD No	Akım Değeri	Uygulama Şekli	Uygulama Süresi
1	700-800 μ A	DC	30'
2	500-600 μ A	DC	30'
3	700-800 μ A	DC	60'
4	500-600 μ A	DC	60'
5	700-800 μ A	PDC	30'
6	500-600 μ A	PDC	30'
7	700-800 μ A	PDC	60'
8	500-600 μ A	PDC	60'

*DC: Doğru Akım *PDC: Darbeli Doğru Akım

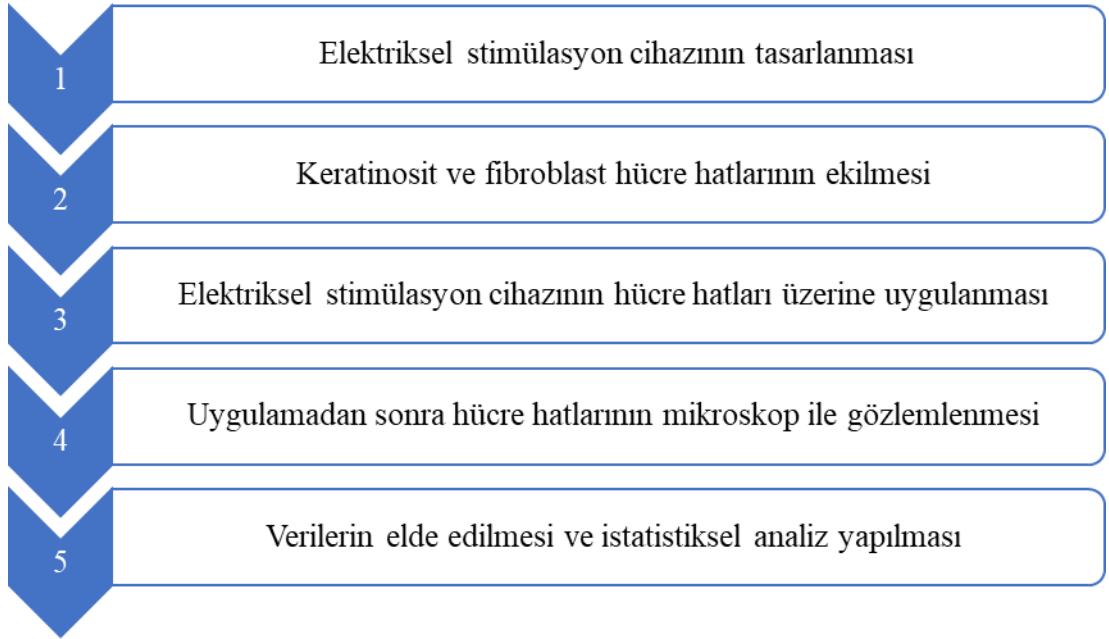
Elektriksel stimülasyon uygulaması yapılırken cihazda tanımlanmış modlar numara sırasına göre uygulanmıştır. (Örneğin: Mod-1'in uygulaması 1.uygulama olarak adlandırılmıştır.)

3.2.2.2 Yazılım

Elektriksel stimülasyon cihazı tasarımının kullanılabilmesi için gerekli yazılımlar Arduino programında kodlanmaktadır. Yazılımda kullanılan kodlar, **EKLER** kısmında verilmektedir.

3.2.3 Elektriksel Stimülasyon Uygulaması

Bu tez çalışmasında düşük yoğunluklu doğru akımın ve düşük yoğunluklu darbeli doğru akımın keratinosit (HaCaT) ve fibroblast (CCD18Co) hücre hatlarının çoğalmaları üzerindeki etkileri incelenmektedir. Bu çalışma temel olarak beş basamaktan oluşmaktadır.



Şekil 3.4: Akış Şeması

Bu tez çalışmasında 32 tane uygulama ve dört tane kontrol grubu olmak üzere toplamda 36 grup bulunmaktadır. Hücrelere yapılan uygulamaların parametreleri aşağıdaki tablolarda verilmektedir.

Tablo 3.10: Kontrol grupları parametreleri

Grup No	Hücre Tipi	Test No
1	Keratinosit	1
2	Keratinosit	2
3	Fibroblast	1
4	Fibroblast	2

Tablo 3.11: Keratinosit hücrelere düşük yoğunluklu doğru akım uygulama parametreleri

Grup No	Hücre Tipi	Akım Tipi	Akım Yoğunluğu	Uygulama Süresi	Test No
1	Keratinosit	DC	700-800 μ A	30'	1
2	Keratinosit	DC	700-800 μ A	60'	1
3	Keratinosit	DC	700-800 μ A	30'	2
4	Keratinosit	DC	700-800 μ A	60'	2
5	Keratinosit	DC	500-600 μ A	30'	1
6	Keratinosit	DC	500-600 μ A	60'	1
7	Keratinosit	DC	500-600 μ A	30'	2
8	Keratinosit	DC	500-600 μ A	60'	2

Tablo 3.12: Fibroblast hücrelere düşük yoğunluklu doğru akım uygulama parametreleri

Grup No	Hücre Tipi	Akım Tipi	Akım Yoğunluğu	Uygulama Süresi	Test No
1	Fibroblast	DC	700-800 μ A	30'	1
2	Fibroblast	DC	700-800 μ A	60'	1
3	Fibroblast	DC	700-800 μ A	30'	2
4	Fibroblast	DC	700-800 μ A	60'	2
5	Fibroblast	DC	500-600 μ A	30'	1
6	Fibroblast	DC	500-600 μ A	60'	1
7	Fibroblast	DC	500-600 μ A	30'	2
8	Fibroblast	DC	500-600 μ A	60'	2

Tablo 3.13: Keratinosit hücrelere düşük yoğunluklu darbeleri doğru akım uygulama parametreleri

Grup No	Hücre Tipi	Akım Tipi	Akım Yoğunluğu	Uygulama Süresi	Test No
1	Keratinosit	PDC	700-800 μ A	30'	1
2	Keratinosit	PDC	700-800 μ A	60'	1
3	Keratinosit	PDC	700-800 μ A	30'	2
4	Keratinosit	PDC	700-800 μ A	60'	2
5	Keratinosit	PDC	500-600 μ A	30'	1
6	Keratinosit	PDC	500-600 μ A	60'	1
7	Keratinosit	PDC	500-600 μ A	30'	2
8	Keratinosit	PDC	500-600 μ A	60'	2

Tablo 3.14: Fibroblast hücrelere düşük yoğunluklu darbeleri doğru akım uygulama parametreleri

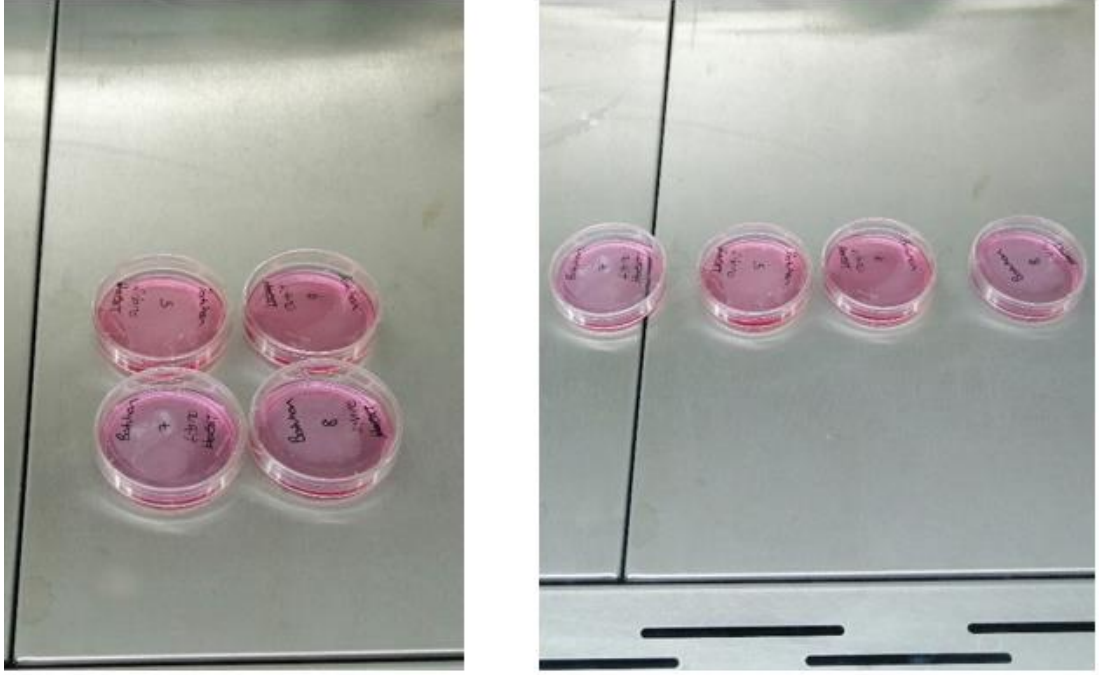
Grup No	Hücre Tipi	Akım Tipi	Akım Yoğunluğu	Uygulama Süresi	Test No
1	Fibroblast	DC	700-800 μ A	30'	1
2	Fibroblast	DC	700-800 μ A	60'	1
3	Fibroblast	DC	700-800 μ A	30'	2
4	Fibroblast	DC	700-800 μ A	60'	2
5	Fibroblast	DC	500-600 μ A	30'	1
6	Fibroblast	DC	500-600 μ A	60'	1
7	Fibroblast	DC	500-600 μ A	30'	2
8	Fibroblast	DC	500-600 μ A	60'	2

Keratinosit (HaCaT) ve fibroblast (CCD18Co) hücre hatlarının ekimi için 60 mm çapında plastik petriyeler kullanıldı. Her petriye 4 ml besi yeri eklendi. Flasklarda önceden çoğaltılan hücreler tripsin-EDTA kullanılarak flasklardan kaldırıldı ve (3.1) eşitliği kullanılarak petri başına 100000 hücre olacak şekilde ekildi.

$$\text{Hücre Konsatrasyonu (hücre/ml)} = \frac{\text{Hücre sayısı} \times 10000}{\text{Alan sayısı} \times \text{Dilüsyon faktörü}}$$

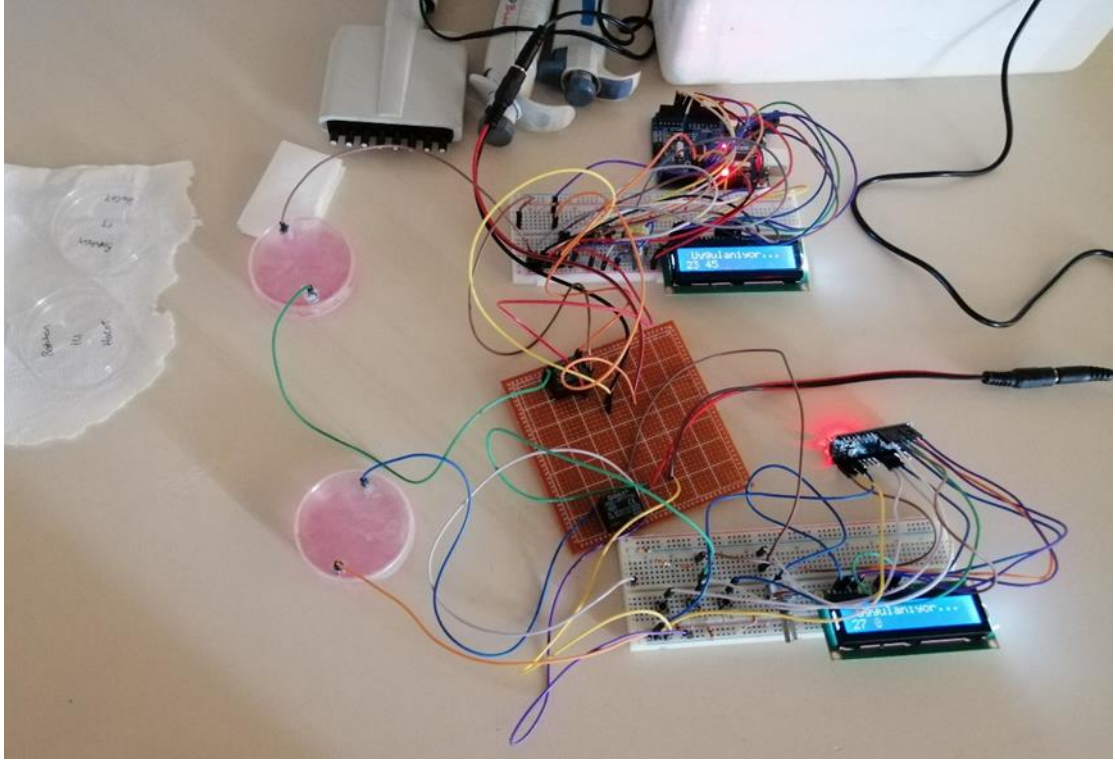
(3.1)

Hücrelerin petrilere yapışmaları için 24 saat boyunca 37 °C’de 95% nem ve 5% CO2’li etüvde inkübe edildi.

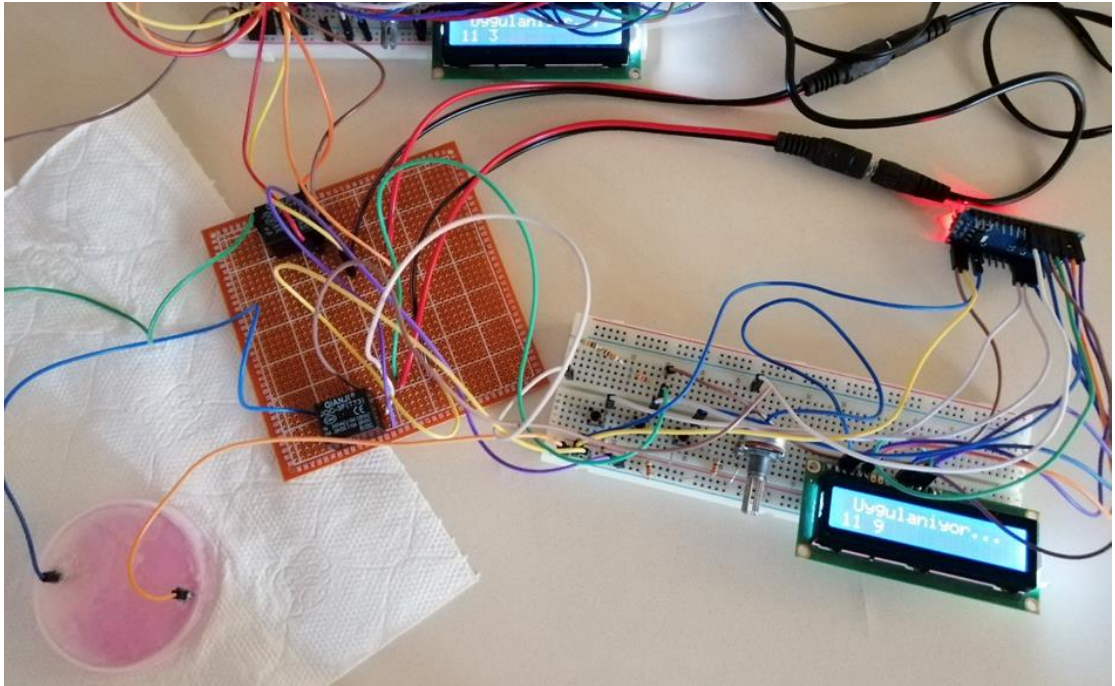


Şekil 3.5: Petri kaplarına ekilen hücreler

Elektriksel stimülasyon cihazının elektrotları bir petrinin kapağına elektrotlar arasında 5 cm olacak şekilde sabitlendi. Petrilere yukarıdaki tablolarda verilen elektrik akımı parametreleri uygulandı. Bu tez uygulamasının laboratuvar testlerinin hızlanması için teknik özellikleri aynı olan biri Arduino UNO ve biri Arduino NANO ile toplamda iki adet elektriksel stimülasyon cihazı hazırlanmıştır. Uygulamalarda besi yeri elektrolize uğramaktadır. Bu elektroliz etkisini ortadan kaldırmak için her uygulamadan sonra petri kaplarındaki besi yeri değiştirilmiştir. Elektrik akımı uygulaması yapıldıktan 24 saat sonra hücrelerin gösterdikleri değişiklikler mikroskop ile gözlemlendi. Aynı işlem iki kere tekrar edilmiştir. Laboratuvar uygulamalarının daha hızlı bitmesi için iki tane elektriksel stimülasyon cihazı yapılmıştır ve iki uygulama aynı anda yapılmıştır.



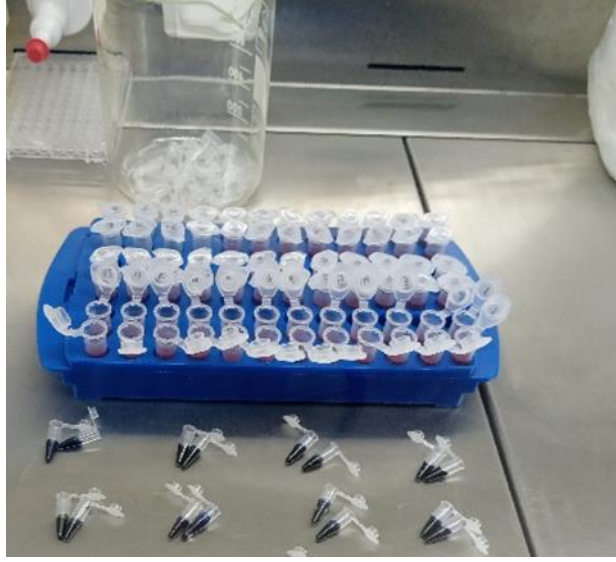
Şekil 3.6: Elektrik stimülasyonu cihazının hücre hatları üzerine uygulanması



Şekil 3.7: Elektrik stimülasyonu cihazının hücre hatları üzerine uygulanması

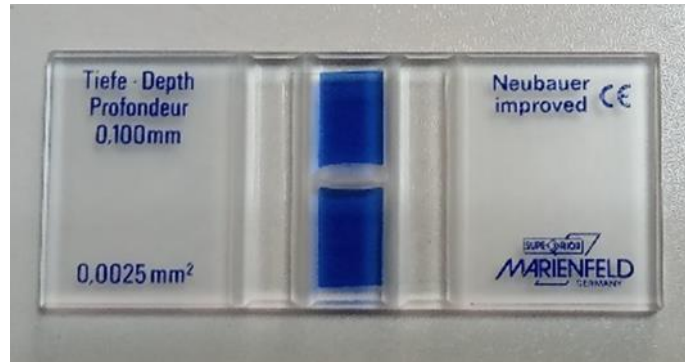
Hücreler gözlemlendikten sonra hücre sayımı adımına geçildi. Petri kaplarında bulunan besiyeri mikropipet ile uzaklaştırıldı ve 1 ml PBS ile petri kapları yıkandı. Petri kaplarına 1 ml tripsin-EDTA eklenerek yapışan hücreler

kaldırıldı. Tripsin-EDTA'nın üzerine 1 ml besi yeri eklendi ve hücre süspansiyonu 2 ml'lik eppendorf tüplere konuldu. 0.5 ml steril eppendorf tüpe 50 µl tripan mavisi ve 50 µl hücre süspansiyonu eklenerek 1:1 oranında karışım elde edildi.

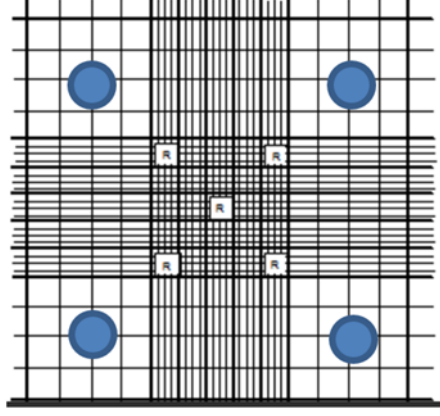


Şekil 3.8: Hücreleri saymak için eppendorf tüpe hazırlanan karışımlar

0.5 ml'lik eppendorf tüpdeki karışımdan 10 µl alındı ve thoma lamına konuldu. Thoma lamına konulan karışımın içindeki hücreler invert mikroskopta 4X büyütmede sayıldı. Thoma lamında bulunan ve Şekil 2.9' da mavi olarak işaretlenmiş alanlar sayıldı. Hücrelerin miktarı (3.1) eşitliği kullanılarak hesaplandı.



Şekil 3.9: Hücre sayımı için thoma lamına aktarılan karışımın görüntüsü



Şekil 3.10: Thoma lamı üzerinde bulunan kareler

4. BULGULAR

Bu bölümde, tez çalışması kapsamında keratinosit (HaCaT) ve fibroblast (CCD18Co) hücre hatları üzerine uygulanan elektriksel simülasyondan elde edilen test sonuçları verilmektedir.

4.1 Elektriksel Stimülasyon Uygulamasının Test Sonuçları

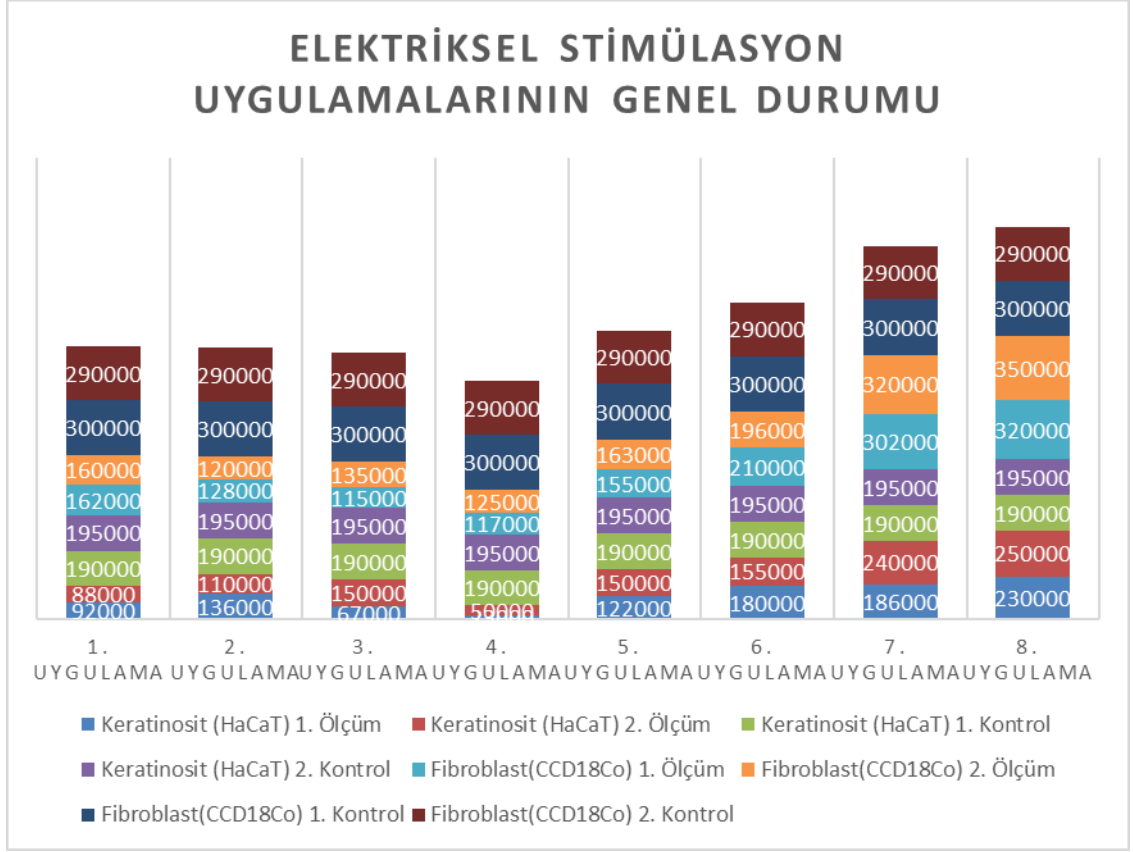
Elektriksel stimülasyon uygulanan keratinosit (HaCaT) ve fibroblast (CCD18Co) hücre hatları uygulamadan 24 saat sonra gerekli hücre sayım teknikleri kullanılarak hücreler sayılmıştır. Yapılan bütün elektriksel stimülasyon uygulamaları ve ölçülen hücre sayıları aşağıda Tablo 4.1’de verilmektedir.

Tablo 4.1: Elektriksel stimülasyon uygulamaları ve ölçüm sonuçları

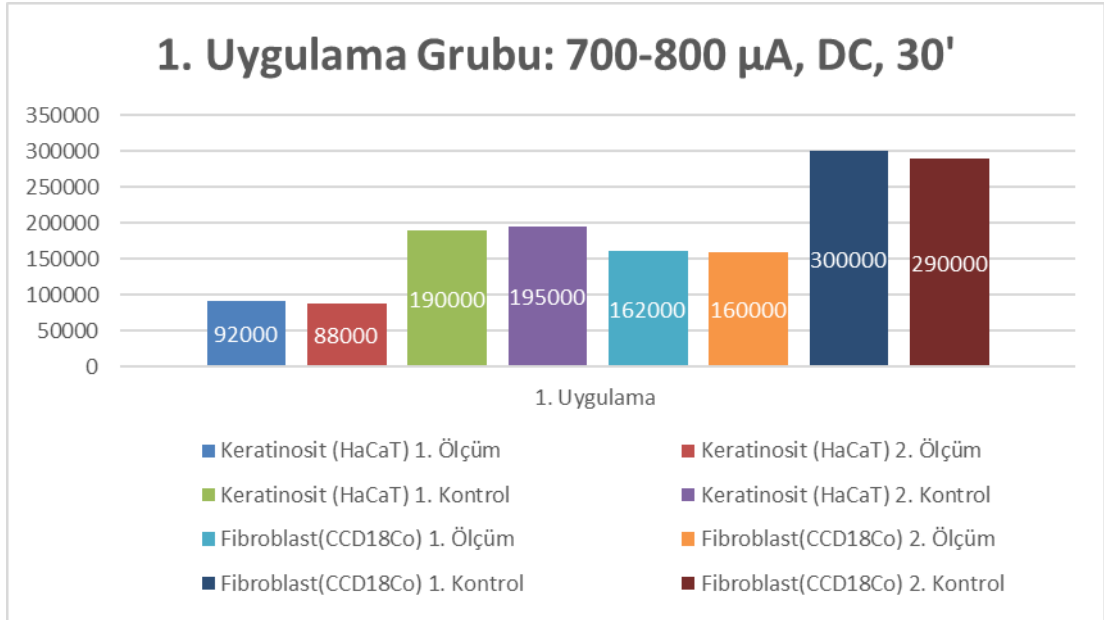
Keratinosit (HaCaT)			Fibroblast(CCD18Co)		
Uygulama No	1. Ölçüm	2. Ölçüm	Uygulama No	1. Ölçüm	2. Ölçüm
1	92000	88000	1	162000	160000
2	136000	110000	2	128000	120000
3	67000	150000	3	115000	135000
4	23000	50000	4	117000	125000
5	122000	150000	5	155000	163000
6	180000	155000	6	210000	196000
7	186000	240000	7	302000	320000
8	230000	250000	8	320000	350000
Kontrol	190000	195000	Kontrol	300000	290000

*Uygulama yapılan tüm petri kaplarına en başta yaklaşık 100000 hücre ekilmiştir.

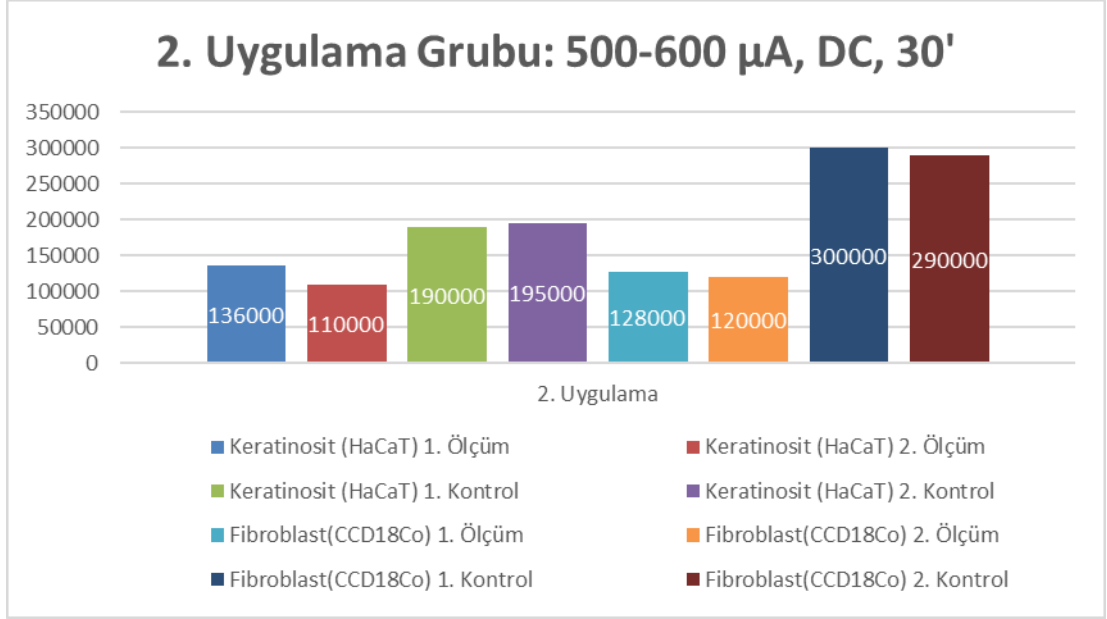
Yapılan bütün elektriksel stimülasyon uygulamaların ölçüm sonuçlarının ayrıntılı grafikleri aşağıdaki şekillerde verilmektedir.



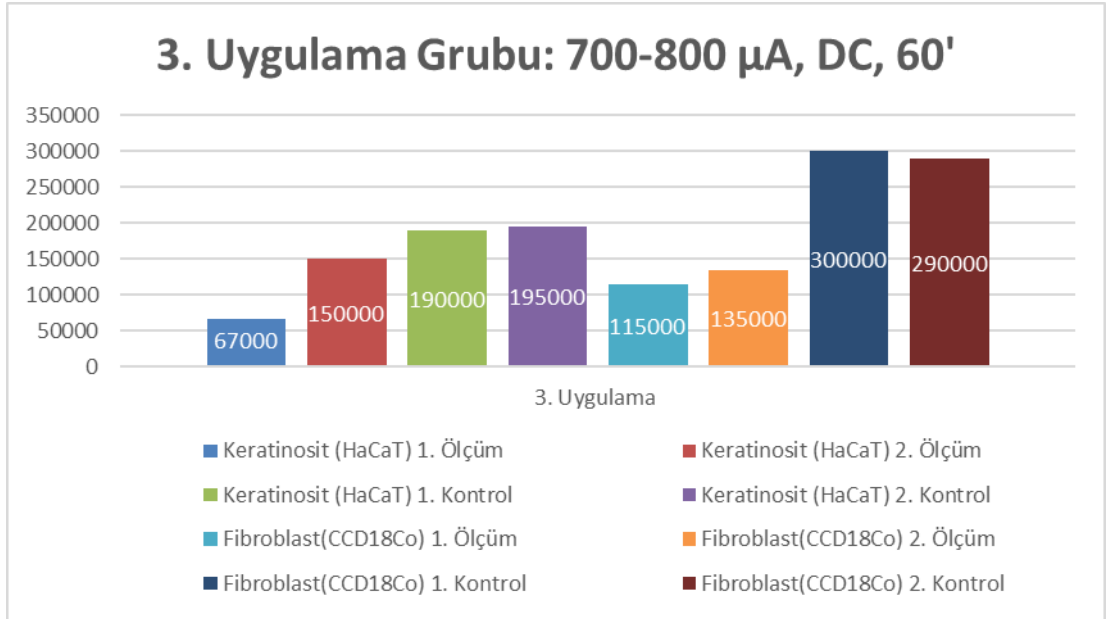
Şekil 4.1: Yapılan bütün elektriksel stimülasyon uygulamalarının genel grafiği



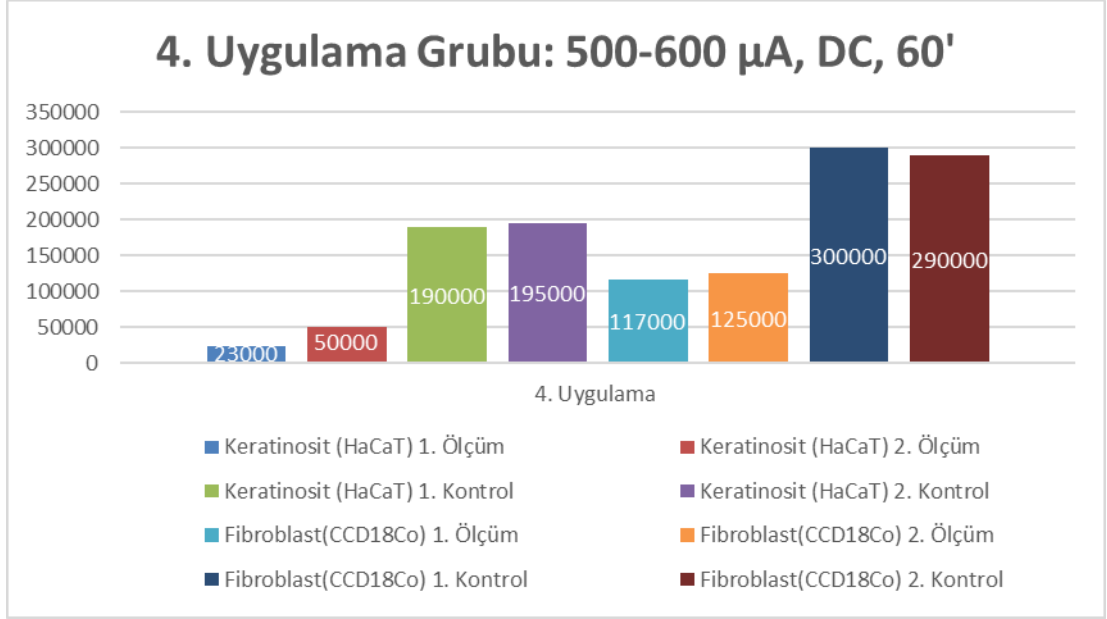
Şekil 4.2: 1.Elektriksel stimülasyon uygulamasının hücre sayısı ölçüm sonuçları grafiği



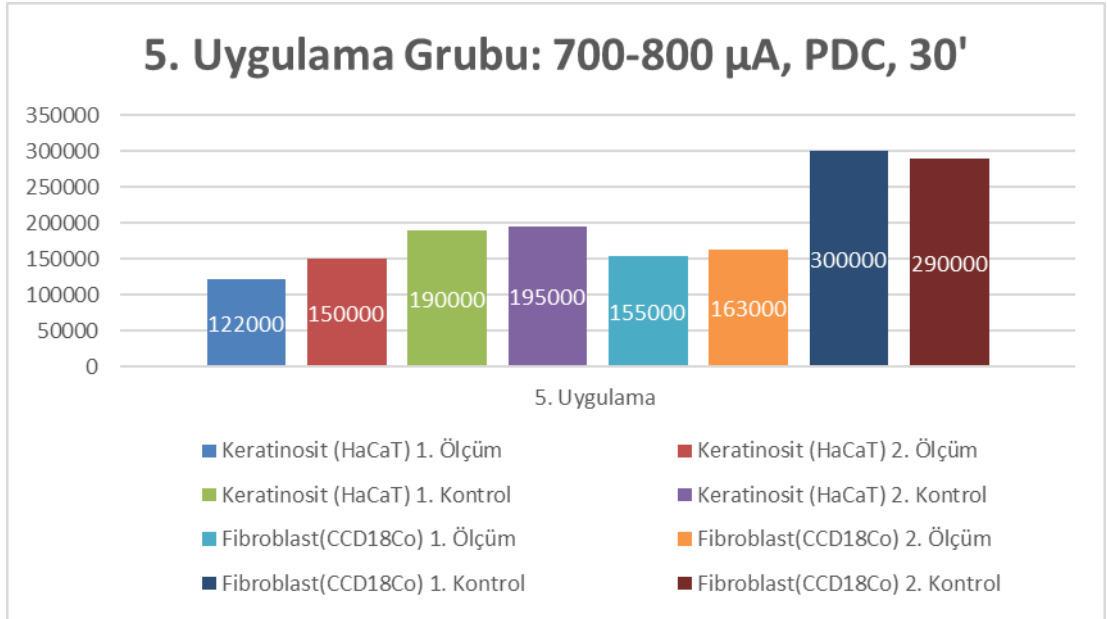
Şekil 4.3: 2.Elektriksel stimülasyon uygulamasının hücre sayısı ölçüm sonuçları grafiği



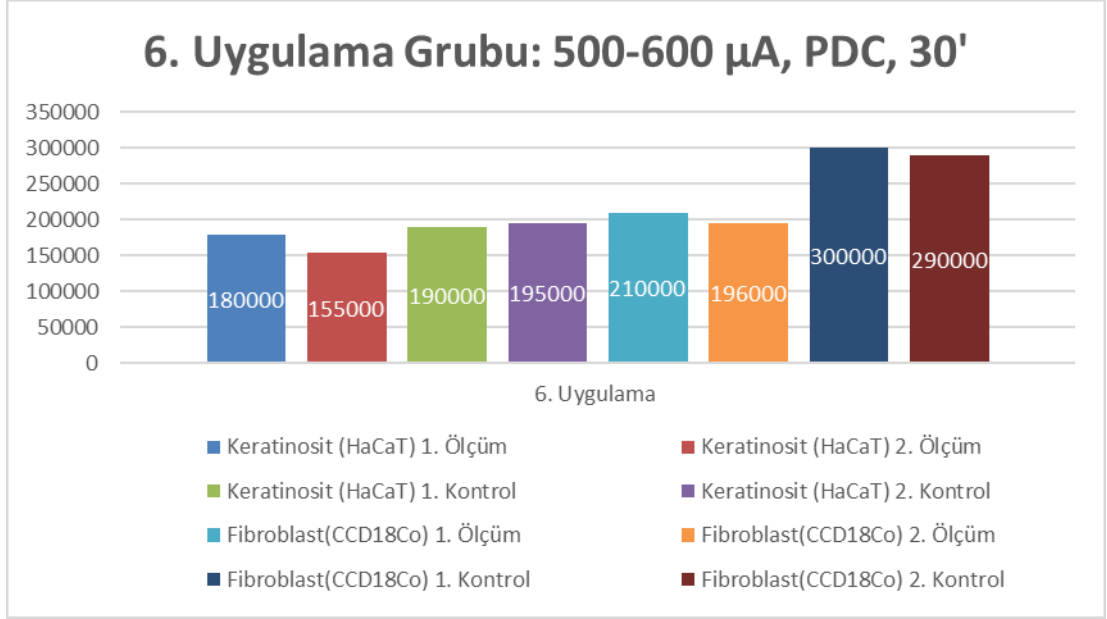
Şekil 4.4: 3.Elektriksel stimülasyon uygulamasının hücre sayısı ölçüm sonuçları grafiği



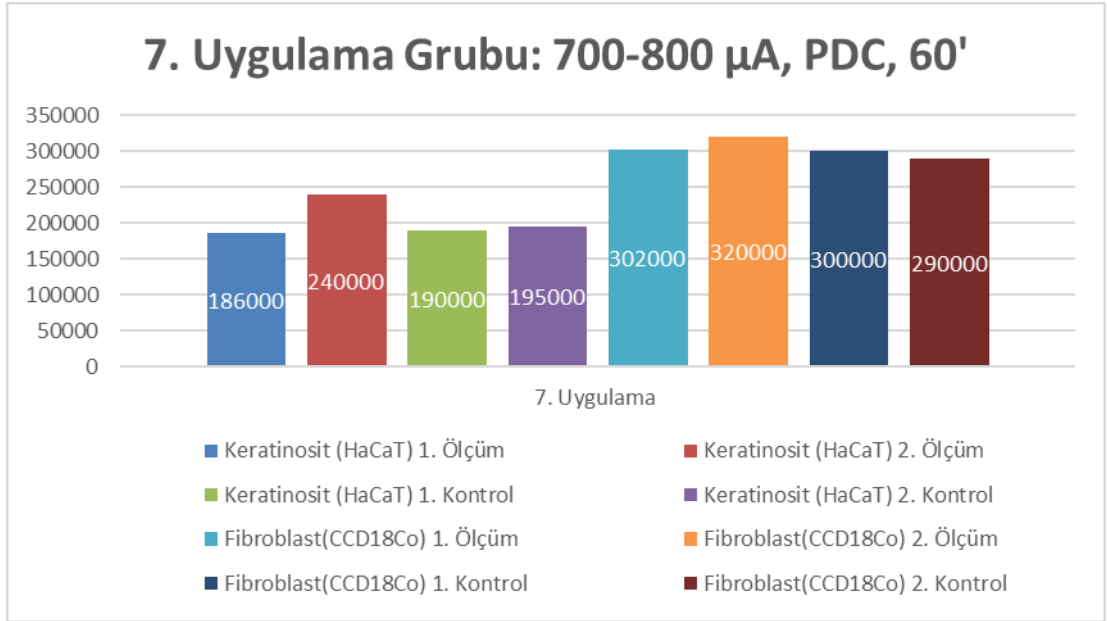
Şekil 4.5: 4. Elektriksel stimülasyon uygulamasının hücre sayısı ölçüm sonuçları grafiği



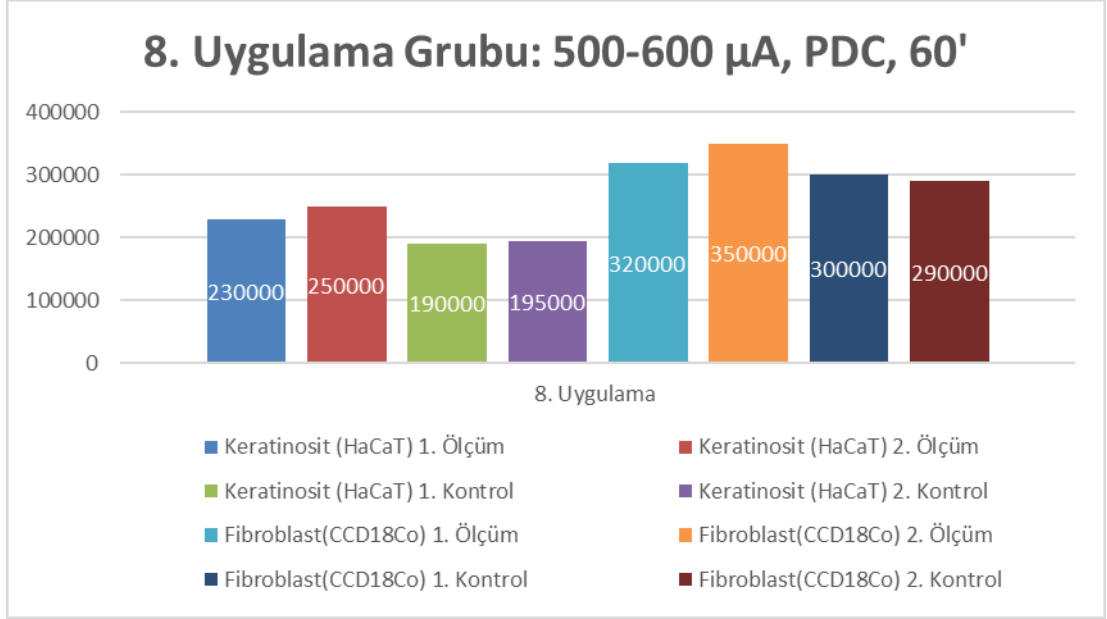
Şekil 4.6: 5. Elektriksel stimülasyon uygulamasının hücre sayımı ölçüm sonuçları grafiği



Şekil 4.7: 6.Elektriksel stimülasyon uygulamasının hücre sayısı ölçüm sonuçları grafiği



Şekil 4.8: 7.Elektriksel stimülasyon uygulamasının hücre sayısı ölçüm sonuçları grafiği



Şekil 4.9: 8.Elektriksel stimülasyon uygulamasının hücre sayısı ölçüm sonuçları grafiği

Tablo 4.2, Şekil 4.1, 4.8 ve 4.9 kapsamında elektriksel stimülasyon cihazının 7 numaralı ve 8 numaralı modlarının uygulandığı petri kaplarındaki hücre sayısının kontrol petri kabındaki hücre sayısı arasında belirgin bir fark olduğu ve istatistiksel olarak ($p < 0.05$) artış gösterdiği belirlenmiştir. Bu modların uygulamalarının olumlu sonuç verdiği gözlemlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında yara iyileşmesini özellikle diyabetik yaraların iyileşme sürecinin hızlandırılması hedeflenmiştir. Elektriksel stimülasyon cihazı tasarımı yapılmıştır. Çalışmada keratinosit (HaCaT) hücre hattı ve fibroblast (CCD18Co) hücre hattı üzerine elektriksel stimülasyon uygulaması yapılmıştır. Hücrelerin elektriksel stimülasyon uygulamasına olumlu cevap verip keratinosit (HaCaT) ve fibroblast (CCD18Co) hücre hatlarının hücre üreme hızında artış olması beklenmiştir.

Elektriksel stimülasyon uygulaması yapılacak keratinosit (HaCaT) ve fibroblast (CCD18Co) hücre hatları 60 mm'lik plastik petri kaplarına her petri kabında 100.000 hücre olacak şekilde hücre ekimi yapılmıştır ve hücre ekim işleminden sonra 24 saat 37 °C'de 95% nem ve 5% CO₂'li etüvde inkübe edilmiştir. Bu süre zarfından sonra petri kaplarına ekilen hücrelere elektriksel stimülasyon uygulaması yapılmıştır. Elektriksel stimülasyon uygulamasından sonra hücreler tekrar 24 saat 37 °C'de 95% nem ve 5% CO₂'li etüvde inkübe edilmiştir. Bu işlemden sonra hücrelerin mikroskopta gözlemlenerek hücre sayım işlemi yapılmıştır. Elektriksel stimülasyonun hücre kültürü üzerine uygulanmasında, elektriksel stimülasyon uygulaması yapılan hücrelerin sayısının kontrol grubu hücrelerinin sayısından belirgin şekilde fazla olduğu ve istatistiksel olarak ($p < 0.05$) arttığı belirlenmiştir.

Peters ve diğ. (2001) diyabetik ayak ülseri hastalığı olan 20 kişilik grup üzerinde elektriksel stimülasyon uygulamasını yapmışlardır. 12 hafta boyunca her gece 8 saat 50V doğru akım (DC) elektriksel stimülasyon uygulaması diyabetik ayak ülseri hastalığı olan 20 kişilik gruba uygulanmıştır. 12 haftalık süreç sonunda 65% yara iyileşmesi ve 86% yara alanında azalma olduğu bildirilmiştir.

Adunsky ve diğ. (2005) bası ülseri hastalığı bulunan 19 kişilik grup üzerinde elektriksel stimülasyon uygulamasını yapmışlardır. Doğru akım (DC) elektriksel stimülasyon uygulaması 2 hafta boyunca her gün 20 dakika olacak şekilde bası ülseri

hastalığı bulunan gruba uygulanmıştır. 2 haftalık süreç tamamlandığında 26% yara iyileşmesi ve 31% yara alanında azalma olduğu bildirilmiştir.

Wood ve diğ. (1993) bası ülseri hastalığı bulunan 41 kişilik grup üzerinde elektriksel stimülasyon uygulamasını yapmışlardır. 600 μ A doğru akım (DC) uygulayan bir elektriksel stimülasyon yöntemi ile 8 hafta boyunca haftada 3 kez bası ülseri hastalığı olan gruba elektriksel stimülasyon uygulaması yapılmıştır. 8 haftalık elektriksel stimülasyon uygulaması sonucunda grupta bulunan hastalarda 58% oranında yara iyileşmesi meydana geldiği bildirilmiştir.

Carley ve Wainapel (1985) karışık ülser yaralarına sahip 15 kişilik grup üzerinde elektriksel stimülasyon uygulamasını yapmışlardır. Elektriksel stimülasyon uygulamasını 200-800 μ A doğru akım (DC) kullanarak yapmışlardır. Yapılan bu çalışma da 5 hafta boyunca her gün 2 saat elektriksel stimülasyon uygulaması karışık ülser yaralarına sahip olan gruba uygulanmıştır. Elektriksel stimülasyon uygulamasının sonucunda karışık ülser yaraları bulunan grupta yara alanında 89% azalma olduğu bildirilmiştir.

Feedar ve diğ. (1991) karışık ülser yaraları bulunan 26 kişilik grup üzerinde elektriksel stimülasyon uygulamasını yapmışlardır. 29,2V, 29,2 μ A darbeli doğru akım (PDC) uygulayan bir elektriksel stimülasyon yöntemini kullanmışlardır. Çalışma da 4 hafta boyunca her gün 30 dakika karışık ülser yaraları bulunan gruba elektriksel stimülasyon uygulaması yapılmıştır. Yapılan elektriksel stimülasyon uygulamasının sonucunda yara iyileşmesinin olmadığı fakat yara alanında 66% azalma olduğu bildirilmiştir.

Lawson ve Petrofsky (2007) karışık yaraları bulunan 8 kişisinde diyabet hastalığı bulunan 9 kişisinde diyabet hastalığı bulunmayan toplamda 17 kişilik grup üzerinde elektriksel stimülasyon uygulamasını yapmışlardır. Elektriksel stimülasyon yöntemi olarak 5V, 20mA doğru akım (DC) uygulamasını kullanmışlardır. Yapılan çalışmada karışık yaraları bulunan gruba 4 hafta boyunca haftada 3 kez 30 dakika boyunca elektriksel stimülasyon uygulaması yapılmıştır. Elektriksel stimülasyon uygulamasının sonucunda diyabet hastalığı bulunan hastalarda yara alanı azalmasının 70% olduğu, diyabet hastalığı bulunmayan hastalarda yara alanı azalmasının 38% olduğu bildirilmiştir.

Wolcott ve diğ. (1962) iskemik yaralara sahip olan 8 kişilik grup üzerinde elektriksel stimülasyon uygulaması yapmışlardır. 200-800 μ A düşük yoğunluklu doğru akım (LIDC) uygulayan bir elektriksel stimülasyon yöntemi kullanmışlardır. Çalışma boyunca her gün ve günde 3 defa 2 saat boyunca elektriksel stimülasyon uygulaması yapılmıştır. Elektriksel stimülasyon uygulamasının sonucunda grupta bulunan 8 kişiden 6'sının yaralarının tamamen iyileşmiş durumda olduğu ve kalan 2 kişinin de iyileşme oranının 70% olduğu bildirilmiştir.

Junger ve diğ. (1997) venöz bacak ülseri hastalığı bulunan 15 kişilik grup üzerinde elektriksel stimülasyon uygulaması yapmışlardır. 315-630 μ A düşük yoğunluklu darbeli doğru akım (LIPDC) uygulayan bir elektriksel stimülasyon yöntemi kullanmışlardır. Çalışma süresi boyunca günde 1 kez 30 dakika elektriksel stimülasyon uygulaması venöz bacak ülseri hastalığı bulunan gruba uygulamıştır. Elektriksel stimülasyon uygulaması sonucunda 15 kişilik grupta 2 kişinin venöz bacak ülserinin tam olarak iyileştiği ve kalan 13 kişinin venöz bacak ülserinin yara alanının ortalama 63% olarak azaldığı bildirilmiştir.

Bu tez çalışmasında 12V, 500-800 μ A düşük yoğunluklu doğru akım (LIDC) ve düşük yoğunluklu darbeli doğru akım (LIPDC) uygulanmıştır. Çalışmada keratinosit (HaCaT) ve fibroblast (CCD18Co) hücre hatları üzerine 30 dakika ve 60 dakika elektriksel stimülasyon uygulaması yapılmıştır. Yapılan uygulamalar sonucunda hücre kültürlerinde 14-25% arasında hücre üremesinde artış gözlemlenmiştir. Bu tez çalışmasına benzer hücre kültürü üzerine uygulanan elektriksel stimülasyon uygulaması bulunmamaktadır. Bu tez çalışması hasta gruplarında yapılan elektriksel stimülasyon uygulamaları ile karşılaştırılmıştır. Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçların yapılan elektriksel stimülasyon çalışmalarının sonuçları ile benzer sonuçlar ortaya çıkardığı görülmektedir. Bu tez çalışması in vitro koşullarda yapılmıştır fakat karşılaştırılan çalışmalar in vivo olarak yapılmıştır. Bu yüzden sonuçların kesin olarak doğruluğunun anlaşılabilmesi için bu tez çalışmasının in vivo testlerinin yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Toplumların hepsinde gözlemlenen beslenme, yaşama, çalışma ve stres etmenlerindeki değişimin sonucu olarak diyabet hastalığının dünyada prevalansında artış gözlenmektedir. Bu temel toplumsal etmenlerde gözlemlenen değişimler gizli bir şekilde ortaya çıkan diyabet hastalığının temel taşlarını oluşturmaktadır. Diyabet hastalığı hali hazırda insanlar için sorun niteliğinde olmasına rağmen diyabetik hastalığı yüzünden oluşan diyabetik yaralar günümüzde de daha ciddi bir sorun haline gelmektedir. Günümüzde diyabetik yaralar için geleneksel yara tedavi ve bakım protokolleri kullanılmakta olup bu geleneksel protokollere ek alternatif tedavi protokolleri de mevcuttur. Alternatif tedavi protokollerinin temel amacı diyabetik yaraların daha kısa sürede tedavi edilmesidir. Alternatif tedavi protokollerinin birçoğu bu amacı yerine getirmektedir ancak bazı alternatif tedavi protokolleri tedavi sürecini sağlık kuruluşu ortamından ev ortamına taşıyarak sağlık kuruluşundaki hasta yoğunluğunu azaltabilecek potansiyele ve hastaların daha rahat bir tedavi süreci görmesine sağlayabilecek potansiyele sahiptir. Bu potansiyeli taşıyan alternatif protokollerden birisi elektrikselsel stimülasyon cihazlarıdır.

2010 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanan rapora göre teletıp kavramının tanımı; “Mesafenin kritik bir faktör olduğu durumlarda, hastalık ve yaralanmaların tanı ve tedavisi ve hastalıklardan ve yaralanmalardan korunulması; araştırma, değerlendirme ve sağlık çalışanlarının sürekli eğitimi ile bireylerin ve toplumlarının sağlığını geliştirmek ile ilgili bilgi alışverişi için, sağlık profesyonelleri tarafından, bilgi ve iletişim teknolojileri kullanılarak sağlık hizmeti sunumu” olarak açıklanmıştır. Diyabet ve diyabetik yaralar gibi kronik hastalıkların sürekli takip edilmesi gerekmektedir. Bu bağlamda teletıp hastaların bilgilendirilmesi ve evde kendi bakımlarını kendilerinin yapabilmesi için önemli bir işlev görmektedir. Son 2 yıldan beri dünyamızı saran COVID-19 virüsü nedeniyle özellikle sağlık alanı olmak üzere insan hayatını etkileyen bütün hizmet sektörleri aksamıştır. COVID-19 pandemisi nedeniyle tüm sağlık kuruluşlarından ciddi bir hasta yükü ve yoğunluğu yaşanmıştır. Bu hasta yükünün ve yoğunluğunun azaltılabilmesi için evde sağlık hizmetleri ve özellikle teletıp kavramı daha da önem kazanmıştır. Evde sağlık hizmetleri ve teletıp kavramlarının gelişmeye başlaması ile öncelikle diyabet

hastalarının ve diyabetik yara tedavisi gören hastaların evde tedavi ve takibinin yapılması sağlık kuruluşlarından hasta yükünün ve yoğunluğunun azalması bakımından önemlidir. Bu tez çalışmasında geliştirilen ve hali hazırda çeşitli türleri kullanılmakta olan elektriksel stimülasyon cihazları diyabetik yara tedavisinin evde sağlık kapsamında teletıp ile yapılabilmesine imkân sağlamaktadır. Bu tez çalışmasında geliştirilen elektriksel stimülasyon cihazı taşınabilir ve kolay kullanılabilir olduğu için teletıp kavramında tedavi için kullanıma aşırı uygundur.

Elektriksel stimülasyon cihazları elektrik akımı ile tedavi sürecine aşırı katkıda bulunabilecek potansiyele sahip cihazlardır. Elektriksel stimülasyon cihazları küçük, taşınabilir ve kolay kullanımları sayesinde alternatif tedavi yöntemleri arasında avantajlı konuma gelmektedir.

Bu tez çalışmasında Arduino UNO kullanılarak elektriksel stimülasyon cihazı tasarlanarak keratinosit (HaCaT) hücre hattı ve fibroblast (CCD18Co) hücre hattı üzerine elektrik uygulanarak hücre hatlarında bulunan hücrelerin üremesinin hızlandırılması hedeflenmiştir. Çalışma sonucunda keratinosit (HaCaT) hücre hattında ve fibroblast (CCD18Co) hücre hattında bulunan hücrelerin elektrik akımı sayensin de hücrelerin üreme hızında artış olduğu gözlemlenmiştir. Tasarlanan elektriksel stimülasyon cihazının küçük, taşınabilir ve kolay kullanım ara yüzü sayensin de diyabetik yara tedavisinin sağlık kuruluşu ortamından ev ortamına taşınmasında yardımcı olacağı düşüncesi oluşmuştur.

Bu tez çalışmasından elde edilen veriler ile elektriksel stimülasyon cihazının küçük, taşınabilir ve kolay kullanım avantajı sayesinde diyabetik yaraları bulunan hastaların yaşam standartlarında minimum düşüş oluşacağı ve diyabetik yara tedavisinde yüksek verim alacağı düşünülmektedir. Söz konusu tez çalışmasının daha ayrıntılı ve daha çeşitli çalışmalarının yapılmasının dünya çapında yaşanan ciddi bir sağlık sorununun çözülmesinde katma değer sağlayacağı açıkça görülmektedir.

7. KAYNAKLAR

Adunsky, A., Ohry, A., “Decubitus direct current treatment (DDCT) of pressure ulcers: results of a randomized double-blinded placebo controlled study”, *Arch Gerontol Geriatr*, 41: 261–9, (2005).

Atmaca, H. U., Akbaş, F., Şak, T., Şak, D. U., Acar, Ş., Niyazoğlu, M., “Diyabetik Hastalarda Hastalık Bilinç Düzeyi ve Farkındalık”, *İstanbul Med J*, 16:101-4, (2015).

Balakatounis, K. C., Angoules, A. G., “Low-Intensity Electrical Stimulation in Wound Healing: Review of the Efficacy of Externally Applied Currents Resembling the Current of Injury”, *Eplasty*, 8, 283-291, (2008).

Bansal, N., “Prediabetes diagnosis and treatment: A review”, *World J Diabetes*, 6(2): 296-303, (2015).

Barolet, D., “Light-Emitting Diodes (LEDs) in Dermat”, *Semin Cutan Med Surg*, 27, 227-238, (2008).

Carley, P. J., Wainapel, S. F., “Electrotherapy for acceleration of wound healing: low intensity direct current”, *Arch Phys Med Rehabil*, 66: 443–6, (1985).

Cunningham, O. J., “Oxygen therapy by means of compressed air”, *Anesth Analg*, 6:64, (1927).

Demir, T., Akıncı, B., Yeşil, S., “Diyabetik Ayak Ülserlerinin Tanı ve Tedavisi”, *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 21(1), 63-70, (2007).

Feedar, J. A., Kloth, L. C., Gentzkow, G. D., “Chronic dermal ulcer healing enhanced with monophasic pulsed electrical stimulation”, *Physical Therapy*, 71: 639–49, (1991).

Ferreira, M. C., de Carvalho, V. F., Kamamoto, F., Junior, P. T., Paggiaro, A. O., “Negative pressure therapy (vacuum) for wound bed preparation among diabetic patients: case series”, *Sao Paulo Med J*, 127(3), 166-70, (2009).

Fourlanos, F., Dotta, F., Greenbaum, C. J., Palmer, J. P., Rolandsson, O., Colman, P. G., Harrison, L. C., “Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent”, *Diabetologia*, 48: 2206–2212, (2005).

Franek, A., Kostur, R., Polak, A., Taradaj, J., Szlachta, Z., Blaszcak, E., Dolibog, P., Dolibog, P., Koczy, B., Kucio, C., “Using high voltage electrical stimulation in the treatment of recalcitrant pressure ulcers: results of a randomized, controlled trial”, *Ostomy Wound Manag*, 58:30, (2012).

Franek, A., Polak, A., Kucharzewski, M., “Modern application of high voltage for enhanced healing of venous crural ulceration”, *Med Eng Phys*, 22:647, (2000).

Franek, A., Taradaj, J., Cierpka, L., Blaszcak, E., “High voltage stimulation for healing acceleration of venous leg ulcers. Usefulness after surgical treatment”, *Phlebologie*, 34:255, (2005).

Franek, A., Taradaj, J., Polak, A., Cierpka, L., Blaszcak, E., “Efficacy of high voltage stimulation for healing of venous leg ulcers in surgically and conservatively treated patients”, *Phlebologie*, 35:127, (2006).

Grassberger, M., Sherman, R. A., Gileva, O. S., Kim, C. M. H., Mumcuoglu, K. Y., *Biotherapy - History, Principles and Practice*, New York, London: Springer Dordrecht Heidelberg, 5-31, (2013)

Grazul-Bilska, A. T., Johnson, M. L., Bilski, J. J., Redmer, D. A., Reynolds, L. P., Abdullah, A., Abdullah, K. M., “Wound healing: the role of growth factors”, *Drugs Today (Barc)*, 39(10), 787-800, (2003).

Griffin, J. W., Tooms, R. E., Mendius, R. A., Clift, J. K., Vander-Zwang, R., El-Zeky, F., “Efficacy of high voltage pulsed current for healing of pressure ulcers in patients with spinal cord injury”, *Physical Therapy*, 71:433, (1991).

Houghton, P. E., Campbell, K. E., Fraser, C. H., Harris, C., Keast, D. H., Potter, P. J., Hayes, K. C., Woodbury, M. G., “Electrical stimulation therapy increases rate of healing of pressure ulcers in community-dwelling people with spinal cord injury”, *Arch Phys Med Rehabil*, 91:669, (2010).

Houghton, P. E., Kincaid, C. B., Lovell, M., Campbell, K. E., Keast, D. H., Woodbury, M. G., Harris, K. A., “Effect of electrical stimulation on chronic leg ulcer size and appearance”. *Phys Ther*,83:17 (2003).

IDF Diabetes Atlas Ninth Edition, (2019).

Jacobson, J. H., Morsch, J. C. H., Rendell-Baker, L., “The historical perspective of hyperbaric therapy”, *Ann N Y Acad Sci*, 117:651-670, (1965).

Jankovic, A., Binic, I., “Frequency rhythmic electrical modulation system in the treatment of chronic painful leg ulcers”, *Arch Dermatol Res*, 300: 377–83, (2008).

Junger, M., Zuder, D., Steins, A., Hahn, M., Klyszcz, T., “Treatment of venous ulcers with low frequency pulsed current (Dermapulse): effects on cutaneous microcirculation”, *Hautarzt*, 48(12):897–903, (1997).

Kaçoğlu, C., Kale, M., “Elektromyostimülasyon ile İlgili Elektriksel Akım Parametreleri ve Metodolojisi”, *CBÜ Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi*, 10(2), 34-47, (2015).

Kalkan, Ö. F., Karakeçili, F., Kalkan, A., “Diyabetik Ayağın Fiziopatolojisinde Diyabetik Ayak Enfeksiyonları”, *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics*, 8(3), (2015).

Kindwall, E. P., “A history of hyperbaric medicine. In: Kindwall EP, ed. *Hyperbaric Medicine Practice*”, Flagstaff: Best Publishing Company, 1-16, (1994).

Kloth, L. C. and Feedar, J. A., “Acceleration of wound healing with high voltage monophasic, pulsed current”, *Physical Therapy*, 68:503, (1988).

Kloth, L. C., “Electrical Stimulation Technologies for Wound Healing”, *Advances in Wound Care*, 3, 2, (2014).

Kranke, P., Bennett, M. H., Martyn-St James M., Schnabel, A., Debus, S. E., Weibel, S., “Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds”, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 6 (2015).

Lawson, D., Petrofsky, J. S., “A randomized control study on the effect of biphasic electrical stimulation in a warm room on skin blood flow and healing rates in chronic wounds of patients with and without diabetes”, *Med Sci Monit*, 13:258–63, (2007).

Lundeberg, T. C., Eriksson, S. V., Malm, M., “Electrical nerve stimulation improves healing of diabetic ulcers”, *Ann Plast Surg*, 29: 328–31, (1992).

Miller, M. S., Whinney, R., McDaniel, C., “Treating a Nonhealing Wound with Negative Pressure Wound Therapy”, *Advances in Skin & Wound Care*, 19,4, 202-205, (2006).

Morykwas, M. J., Argenta, L. C., Shelton-Brown, E. I., McGuirt, W., “Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation”, *Ann Plast Surg*, 38(6):553–62, (1997).

Özkaya, M. O., Köse, S. A., “Gestasyonel diyabet: Güncel durum”, *Perinatoloji Dergisi*, 22(2), 105-109, (2014).

Özkayın, N., Erdem, M., Tiftikçioğlu, Y. Ö., “Negatif basınçlı yara tedavisi ve ortopedi pratiğinde kullanımı”, *TOTBİD Dergisi*, 16, 203–208, (2017).

Öztopalan, D. F., Işık, R., Durmuş A. S.,” Yara iyileşmesinde büyüme faktörleri ve sitokinlerin rolü”, *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 10(1), 83-88, (2017).

Peters, E. J., Lavery, L. A., Armstrong, D. G., Fleischli, J. G., “Electric stimulation as an adjunct to heal diabetic foot ulcers: A randomized clinical trial”, *Arch Phys Med Rehabil*, 82:721, (2001).

Polak, A., Franek, A., Huńka-Zurawińska, W., Bendkowski, W., Kucharzewski, M., Swist, D., “High voltage electrical stimulation in leg ulcer's treatment”. *Wiadomosci Lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960), 53(7-8), 417-426, (2000).

Polak, A., Franek, A., Taradaj, J., “High-voltage pulsed current electrical stimulation in wound treatment”, *Advances in wound care*, 3(2), 104-117, (2014).

Saltoğlu, N., Kılıçoğlu, Ö., Baktiroğlu, S., Oşar-Siva, Z., Aktaş, Ş., Altındaş, M., Arslan, C., Aslan, T., Çelik, S., Engin, A., Eraksoy, H., Ergönül, Ö., Ertuğrul, B., Güler, S., Kadanalı, A., Mülazımoğlu, L., Olgun, N., Öncül, O., Öznur, A., Satman, İ., Şencan, İ., Tanrıöver, Ö., Turhan, Ö.,V., Tuygun, A. K., Tüzün, H., Yastı, A. Ç., Yılmaz, T., *Diyabetik Ayak Yarası ve İnfeksiyonunun Tanısı, Tedavisi ve Önlenmesi: Ulusal Uzlaşı Raporu*, (2015).

Sheridan, R., Shank, E. S., “Hyperbaric Oxygen Treatment: A Brief Overview of a Controversial Topic, *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*”, *Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care*, 47, 426-435 (1999).

Sherman, R. A., “Maggot Therapy Takes Us Back to the Future of Wound Care: New and Improved Maggot Therapy for the 21st Century”, *J Diabetes Sci Technol*, 3(2), 336–344 (2009).

Sorbellini, E., Rucco, M., Rinaldi, F., “Photodynamic and photobiological effects of light-emitting diode (LED) therapy in dermatological disease: an update”, *Lasers in Medical Science*, 33, 1431–1439, (2018).

Tabák, A. G., Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E. J., Kivimäki, M., “Prediabetes: a high-risk state for diabetes development”, *The Lancet*, 379:22, 79–90, (2012).

Tanrıverdi, M. H., Çelepkolu, T., Aslanhan, H., “Diyabet ve birinci basamak sağlık hizmetleri”, *J Clin Exp Invest*, Vol 4, No 4, (2013).

Thakral, G., LaFontaine, J., Najafi, B., Talal, T. K., Kim, P., Lavery, L. A., “Electrical Stimulation to Accelerate Wound Healing”, *Diabetic Foot & Ankle*, 4, 22081 (2013).

Thanabalasingham, G., Owen, K. R., “Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY)”, *BMJ*, 343, (2011).

Vikatmaa, P., Juutilainen, V., Kuukasjarvi, P., Malmivaara, A., “Negative Pressure Wound Therapy: a Systematic Review on Effectiveness and Safety”, *Eur J Vasc Endovasc Sur*, 36, 438-448, (2008).

Wolcott, L. E., Wheeler, P. C., Hardwicke, H. M., Rowley, B.A., “Accelerated healing of skin ulcer by electrotherapy: preliminary clinical results”, *South Med J*, 62(7):795–801, (1962).

Wood, J. M., Evans, P. E. 3rd, Schallreuter, K. U., Jacobson, W. E., Sufit, R., Newman, J., White, C., Jacobson, M., “A multicenter study on the use of pulsed low-intensity direct current for healing chronic stage II and stage III decubitus ulcers”, *Arch Dermatol*, 129: 999–1009, (1993).

EKLER

8. EKLER

EK A Arduino UNO ve Arduino NANO Yazılımı

```
#include <LiquidCrystal.h>

LiquidCrystal lcd(12, 11, 7, 8, 9, 10);

#define buton1 A0

#define buton2 A1

#define buton3 A2

#define led1 6

#define led2 5

int i = 0;

int saniye=0;

int dakika=0;

void setup() {

    pinMode(buton1, INPUT);

    pinMode(buton2, INPUT);

    pinMode(buton3, INPUT);

    pinMode(led1, OUTPUT);

    pinMode(led2, OUTPUT);
```

```
lcd.begin(16, 2);

lcd.clear();

lcd.setCursor(0,4);

lcd.print( "PAU BMM" );

delay(300);

lcd.setCursor(0,1);

lcd.print( "B. AKILLI" );

delay(500);

    saniye=0;

    dakika=0;

    i=0;

    yaz();

}

void kurulum(){

    saniye=0;

    dakika=0;

    i=0;

    yaz();

}
```

```
void loop() {  
  
    if(digitalRead(buton1) == HIGH)  
  
        {  
  
            delay(100);  
  
            while(digitalRead(buton1) == LOW);  
  
            delay (100);  
  
            i++;  
  
            if(i == 8)  
  
                i=0;  
  
            yaz();  
  
        }  
  
        if (digitalRead(buton2)== HIGH)  
  
            {  
  
                delay(100);  
  
                while(digitalRead(buton2) == LOW);  
  
                delay (100);  
  
                say();  
  
            }  
  
        }  
  
void yaz()
```

```
{  
  
    if(i==0)  
  
        {  
  
            lcd.clear();  
  
            lcd.print("MOD1 700-800uA");  
  
            lcd.setCursor(7,1);  
  
            lcd.print("DC 30DK");  
  
            dakika=30;  
  
        }  
  
    if(i==1)  
  
        {  
  
            lcd.clear();  
  
            lcd.print("MOD2 500-600uA");  
  
            lcd.setCursor(7,1);  
  
            lcd.print("DC 30DK");  
  
            dakika=30;  
  
        }  
  
    if(i==2)  
  
        {  
  
            lcd.clear();
```



```
lcd.print("MOD3 700-800uA");

lcd.setCursor(7,1);

lcd.print("DC 60DK");

dakika=60;

}

if(i==3)

{

lcd.clear();

lcd.print("MOD4 500-600uA");

lcd.setCursor(7,1);

lcd.print("DC 60DK");

dakika=60;

}

if(i==4)

{

lcd.clear();

lcd.print("MOD5 700-800uA");

lcd.setCursor(7,1);

lcd.print("PDC 30DK");

dakika=30;
```

```
}

if(i==5)

{

lcd.clear();

lcd.print("MOD6 500-600uA");

lcd.setCursor(7,1);

lcd.print("PDC 30DK");

dakika=30;

}

if(i==6)

{

lcd.clear();

lcd.print("MOD7 700-800uA");

lcd.setCursor(7,1);

lcd.print("PDC 60DK");

dakika=60;

}

if(i==7)

{

lcd.clear();
```

```
lcd.print("MOD8 500-600uA");

lcd.setCursor(7,1);

lcd.print("PDC 60DK");

dakika=60;

    }

}

void say()

{

    if((i==1) || (i==3))

    {

        saypuls();

    }

    else if((i==0) || (i==2) )

    {

        sayy();

    }

    else if ((i==4) || (i==6) )

    {

        sayypuls();

    }

}
```

```

else

{

while ( (( saniye ) > ( 0 ) || ( dakika ) > ( 0 ) ) )

{

if ( (( ( 0 ) < ( dakika ) ) && ( ( 0 ) == ( saniye ) ) ) )

{

saniye = 60 ;

dakika = ( dakika - 1 ) ;

}

if ( (( ( 0 ) == ( saniye ) ) && ( ( 0 ) == ( dakika ) ) )

{

saniye = 60 ;

dakika = 59 ;

}

if (digitalRead(buton3)== HIGH)

{

delay(100);

while(digitalRead(buton3) == LOW);

delay (100);

saniye=0;

```

```
    dakika=0;

}

    saniye = ( saniye - 1 ) ;

    digitalWrite(6,HIGH);

    delay(500);

    digitalWrite(6,LOW);

    delay(500);

    lcd.clear();

    lcd.setCursor(1,0);

    lcd.print( "Uygulaniyor..." );

    lcd.setCursor(0,1);

    lcd.print( dakika );

    lcd.setCursor(3,1);

    lcd.print( saniye );

    digitalWrite(6,LOW);

}

}

bitti();

}
```

```

void saypuls()

{

while ( ( ( saniye ) > ( 0 ) || ( dakika ) > ( 0 ) ) )

{

if ( ( ( 0 ) < ( dakika ) ) && ( ( 0 ) == ( saniye ) ) )

{

saniye = 60 ;

dakika = ( dakika - 1 ) ;

}

if ( ( ( 0 ) == ( saniye ) ) && ( ( 0 ) == ( dakika ) ) )

{

saniye = 60 ;

dakika = 59 ;

}

if (digitalRead(buton3)== HIGH)

{

delay(100);

while(digitalRead(buton3) == LOW);

delay (100);

```

```
saniye=0;

dakika=0;

}

saniye = ( saniye - 1 );

digitalWrite(6,HIGH);

delay(1000);

lcd.clear();

lcd.setCursor(1,0);

lcd.print( "Uygulaniyor..." );

lcd.setCursor(0,1);

lcd.print( dakika );

lcd.setCursor(3,1);

lcd.print( saniye );

digitalWrite(6,LOW);

}

bitti();

}

void sayy(){
```

```

while ( ( ( saniye ) > ( 0 ) || ( dakika ) > ( 0 ) ) )
{
    if ( ( ( 0 ) < ( dakika ) ) && ( ( 0 ) == ( saniye ) ) )
    {
        saniye = 60 ;

        dakika = ( dakika - 1 ) ;

    }

    if ( ( ( 0 ) == ( saniye ) ) && ( ( 0 ) == ( dakika ) ) )
    {
        saniye = 60 ;

        dakika = 59 ;

    }

    if (digitalRead(buton3)== HIGH)
    {
        delay(100);

        while(digitalRead(buton3) == LOW);

        delay (100);

        saniye=0;

        dakika=0;
    }
}

```



```
}  
  
saniye = ( saniye - 1 );  
  
digitalWrite(5,HIGH);  
  
delay(1000);  
  
lcd.clear();  
  
lcd.setCursor(1,0);  
  
lcd.print( "Uygulaniyor..." );  
  
lcd.setCursor(0,1);  
  
lcd.print( dakika );  
  
lcd.setCursor(3,1);  
  
lcd.print( saniye );  
  
digitalWrite(5,LOW);  
  
}
```

```
bitti();
```

```
}
```

```
void sayypuls() {
```

```

while ( ( ( saniye ) > ( 0 ) || ( dakika ) > ( 0 ) ) )

{

if ( ( ( 0 ) < ( dakika ) ) && ( ( 0 ) == ( saniye ) ) )

{

saniye = 60 ;

dakika = ( dakika - 1 ) ;

}

if ( ( ( 0 ) == ( saniye ) ) && ( ( 0 ) == ( dakika ) ) )

{

saniye = 60 ;

dakika = 59 ;

}

if ( digitalRead(buton3) == HIGH)

{

delay(100);

while(digitalRead(buton3) == LOW);

delay (100);

saniye=0;

dakika=0;

```

```
}

saniye = ( saniye - 1 );

digitalWrite(5,HIGH);

delay(500);

digitalWrite(5,LOW);

delay(500);

lcd.clear();

lcd.setCursor(1,0);

lcd.print( "Uygulaniyor..." );

lcd.setCursor(0,1);

lcd.print( dakika );

lcd.setCursor(3,1);

lcd.print( saniye );

digitalWrite(5,LOW);

}

bitti();

}

void bitti(){

digitalWrite(6,LOW);
```

```
digitalWrite(5,LOW);

lcd.clear();

lcd.setCursor(4,0);

lcd.print( "Uygulama" );

lcd.setCursor(4,1);

lcd.print( "BITTI!!!" );

saniye=0;

dakika=0;

i=0;

kurulum();

}
```