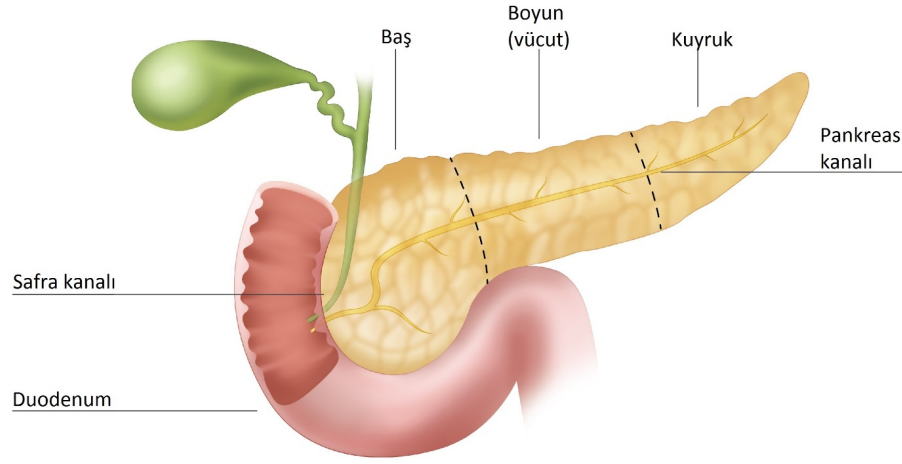


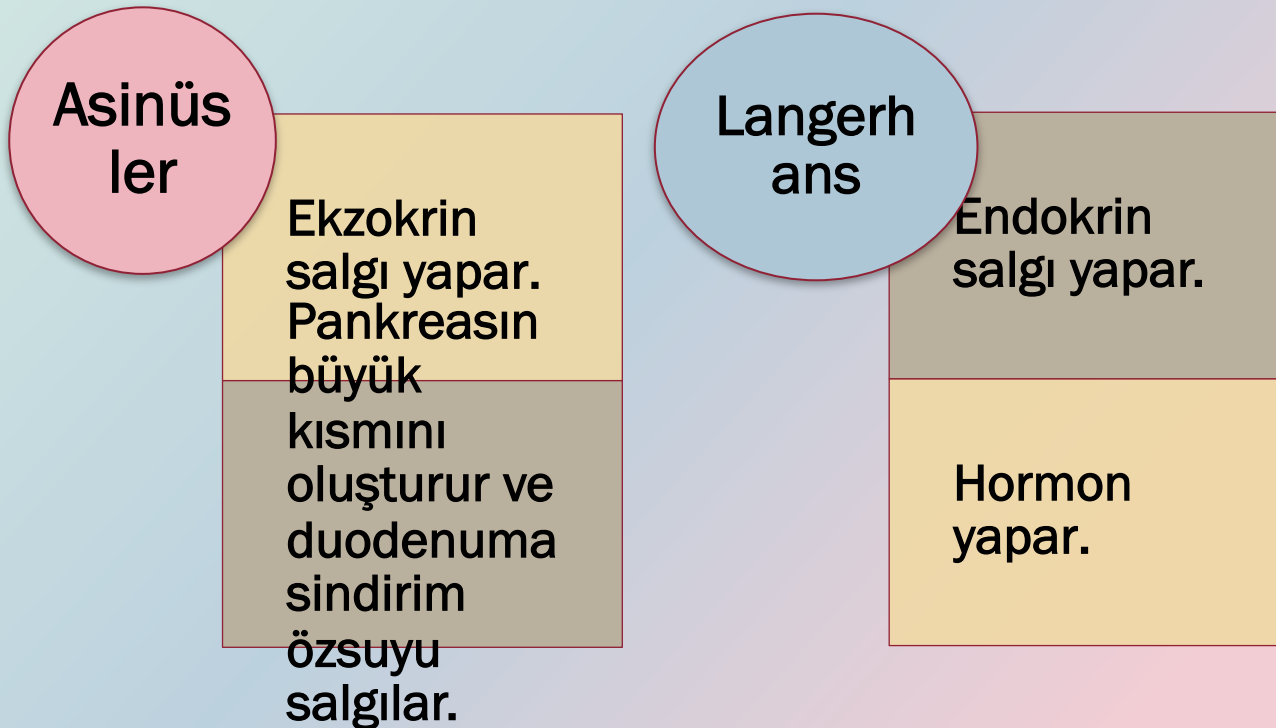
Deney Hayvanlarında Diyabet Modelleri

Doç. Dr. Emrah Şefik Abamor



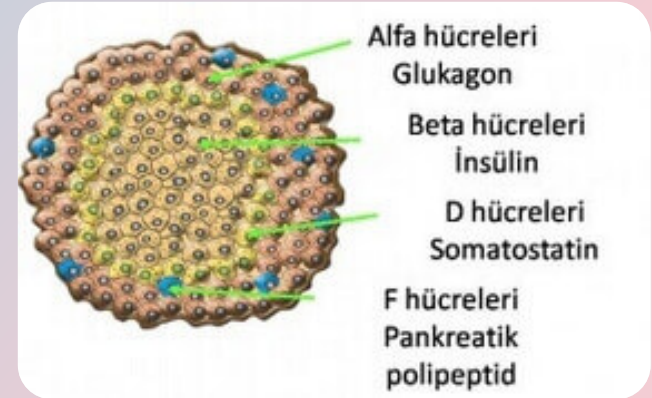
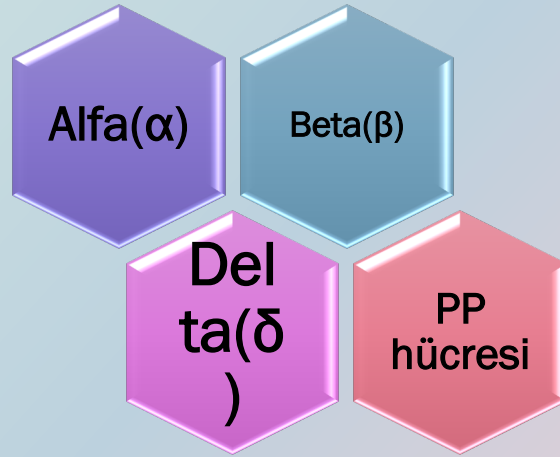
PANKREA S

- Pankreas hem **ekzokrin** (dış salgı yapan) hem de **endokrin** (iç salgı yapan) bir organdır.
- Asinüsler ve Langerhans olmak üzere 2 tip dokudan meydana gelir



Langerhans Adacıkları

- Langerhans adacıkları pankreas ağırlığının %1-2 sini oluşturur.
- İnsanda 1-2 milyon adacık bulunur.
- Langerhans adacıkları kılcal damarların çevresinde yerleşmiş yapılardır.
- Her biri çok iyi kanlanır ve diğer endokrin organlardan farklı olarak bu kanı portal vene boşaltır.
- Langerhans adacıkları histolojik özelliklerine göre 4 tip içerir.



Langerhans Adacıkları

Alfa

Bütün hücrelerin %25ini oluşturur ve glukagon salgılar.

Beta

Bütün hücrelerin %60ını oluşturur ve insülin salgılar.

Ayrıca amilin adı verilen ve fonksiyonu tam olarak bilinmeyen bir hormon salgılar.

Delta

Bütün hücrelerin %10 unu oluşturur. Somatostatin salgılar.

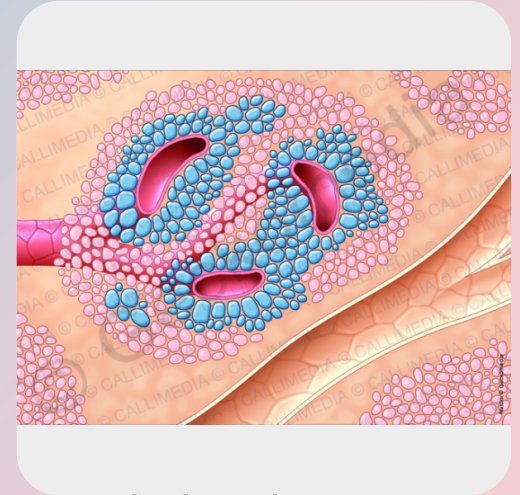
PP

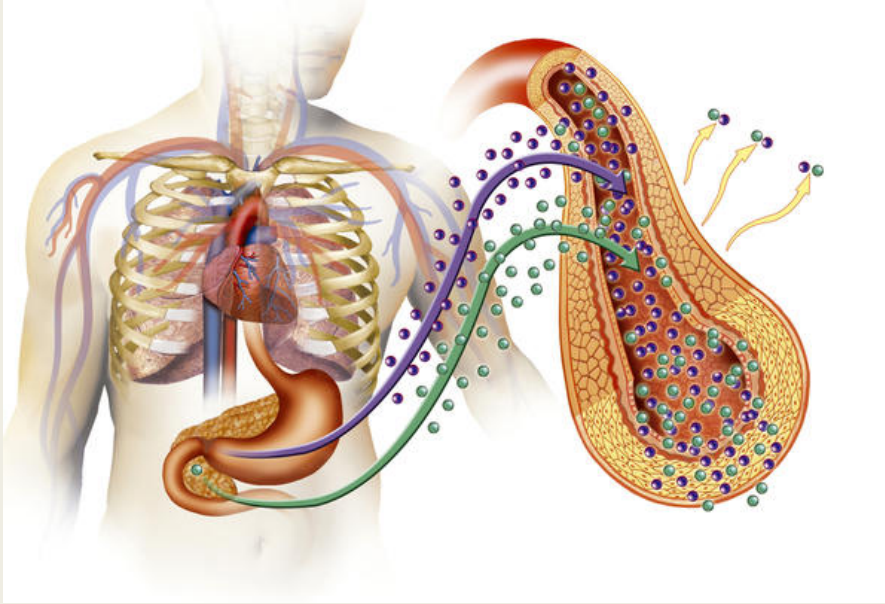
Az sayıda bulunur.

Fizyolojik fonksiyonu henüz kesin olarak bilinmeyen pankreatik polipeptit adlı hormonu salgılar.

Langerhans Adacıkları

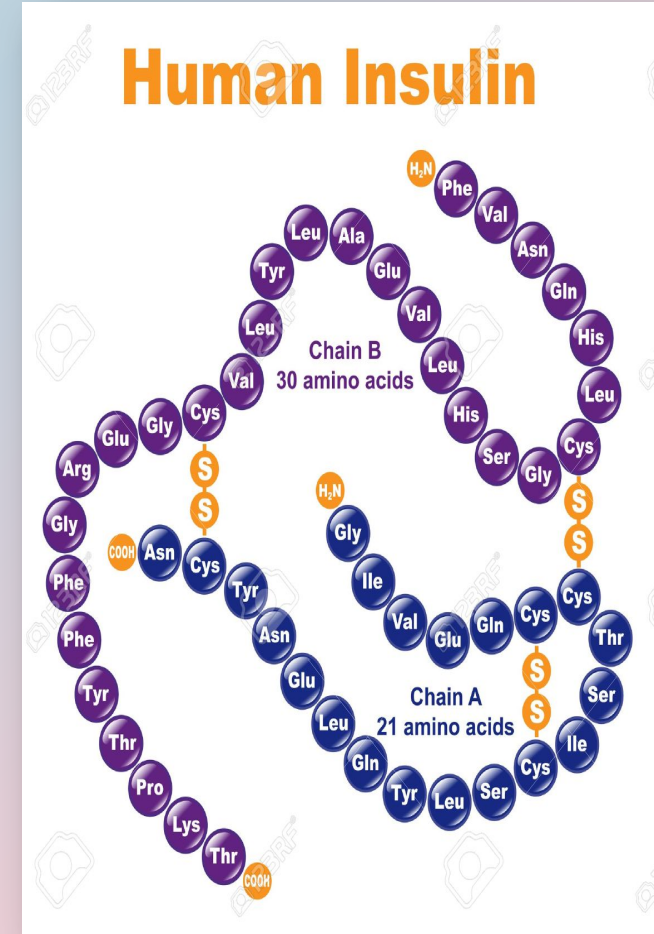
- İnsülin ve glukagon karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasının düzenlenmesinde önemli fonksiyon görür.
- İnsülin ve glukagon birbirine zıt etki gösterir.
- Somatostatin ise adacık hücre salgısının düzenlenmesinde rol oynar.





İNSÜLİN

- Langerhans adacıklarının Beta hücrelerinden salgılanan 51 aminoasitli bir polipeptittir.
- Birbirine disülfid köprüleriyle bağlanmış 2 aminoasit zincirinden oluşur.
- Kan salgılanan insülin herhangi bir taşıyıcı proteine bağlanmaz ve dolaşımda **serbest** halde bulunur.
- İnsülinin dolaşımdaki yarılanma ömrü yaklaşık 6 dakikadır.
- İnsülin **insülinaz** enzimi ile karaciğerde ve daha az oranda böbreklerde yıkılır.
- İnsülin hedef hücre membranında bulunan insülin reseptörüne bağlanır ve onu aktive eder.



İnsülinin Etkileri

- ✿ İnsülin tarihte kan şekeri (glikoz) ile birlikte anılmıştır.
- ✿ Kan şekerini düşüren tek hormon insülinidir.
- ✿ Bu etki hipoglisemik etki olarak adlandırılır.
- ✿ İnsülin glikozun hücrelere girişini kolaylaştırır ve kan glikozunu düşürür.
- ✿ Alınan besin maddelerinin hücrelerde depolanmasını ve kullanılmasını sağlar.



- ✿ Vücutta karbonhidrat, protein ve yağ depolanmasını sağlar.
- ✿ İnsülin başta **glikojen sentezaz** olmak üzere glikojen sentezini artıran enzimlerin etkisini artırır. Bu etkilerin net sonucu karaciğerde glikojen miktarının artmasıdır (glikojenez).
- ✿ İnsülin karaciğerde glikojeni glikoza parçalayarak kana taşınmasını kolaylaştıran fosforilaz enzimini inaktive eder. Böylece karaciğerde depolanmış glikojenin yıkımını (glikojenoliz) önler.
- ✿ İnsülinin bir diğer önemli etkisi karaciğerde glikoneogenezi önlemesidir. Bu etki ile karbonhidrat dışı kaynaklardan glikoz sentezi engellenir ve kanda glikoz artışı önlenir.

İnsülinin Karbonhidrat Metabolizmasına Etkileri

1) ENERJİYE ÇEVİRİLME (GLİKOLİZ)

İnsülin anahtar enzimlerin miktar ve aktivitesini artırmak suretiyle glikolizi artırır.

2) GLİKOJENE ÇEVİRİLME (GLİKOJENEZ)

İnsülin kas ve karaciğerde glikojen yapımını uyarır.

3) YAĞA ÇEVİRİLME

İnsülin asetil-KoA karboksilaz enzimini ve dolayısıyla yağ asidi sentezini aktive eder.

*Asetil KoA karboksilaz yağ asitlerinin sentezinde kullanılacak olan Asetil koenzim A yı asetil malonil-KoA ya dönüşümünü katalizleyen enzimdir.

İnsülinin Lipit Metabolizmasına Etkileri

- Yağ dokusunda lipolizi baskılayarak lipogenezi uyarır. Böylece dolaşıma salgılanan yağ asitleri ve gliserol miktarını azaltır.
- Dokularda glikoz tüketimini artırdığından, yağların tüketimi kendiliğinden azalır.
- Yağ asidi sentezini artırır.
- Karaciğerde yağ asitlerinin sentezini artırır ve oluşan yağ asitlerinin yağ hücrelerinde depolanmasını artırır.

İnsülinin Protein Metabolizmasına Etkileri

- Tüm hedef dokularda protein ve aminoasit alımını artırır.
- DNA ve RNA sentezini artırır, mRNA çevirisini artırarak karaciğer ve kasta protein sentezini artırır.
- Çeşitli büyüme faktörlerini etkiler. Böylece hücre çoğalması, büyüme ve farklılaşmanın uyarılmasına neden olur.
- Kıkırdak ve kemik gibi dokularda makromoleküllerin sentezini de uyarır ve vücudun büyümesine doğrudan katkıda bulunur.

Tip 1 Diyabet

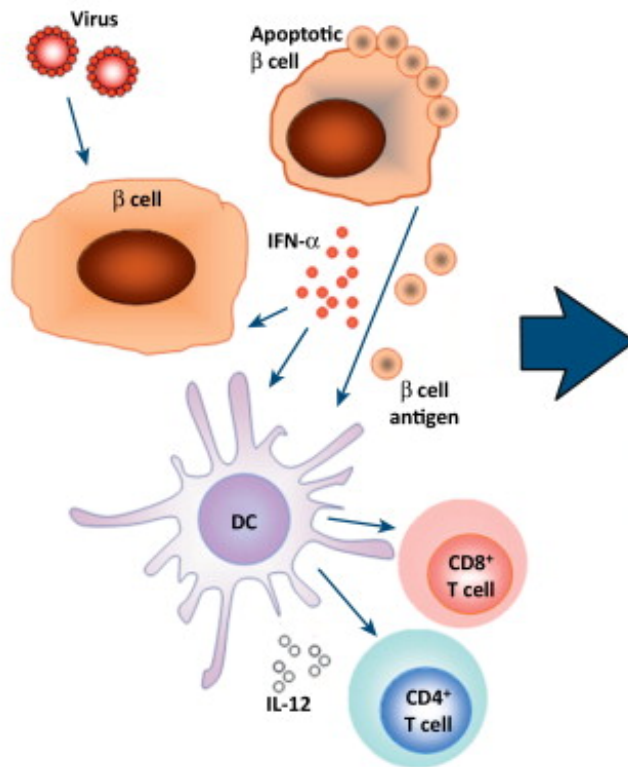
- Tip 1 diyabet otoimmün bir hastalık olup çoğunlukla daha genç kişilerde ortaya çıkmasına rağmen nadir olarak yaşlılarda da görülmektedir.

Çoğunlukla bu hastalığın sorumlusu, pankreastaki insülin üreten hücrelere saldıran bir bağışıklık sistemi reaksiyonudur.

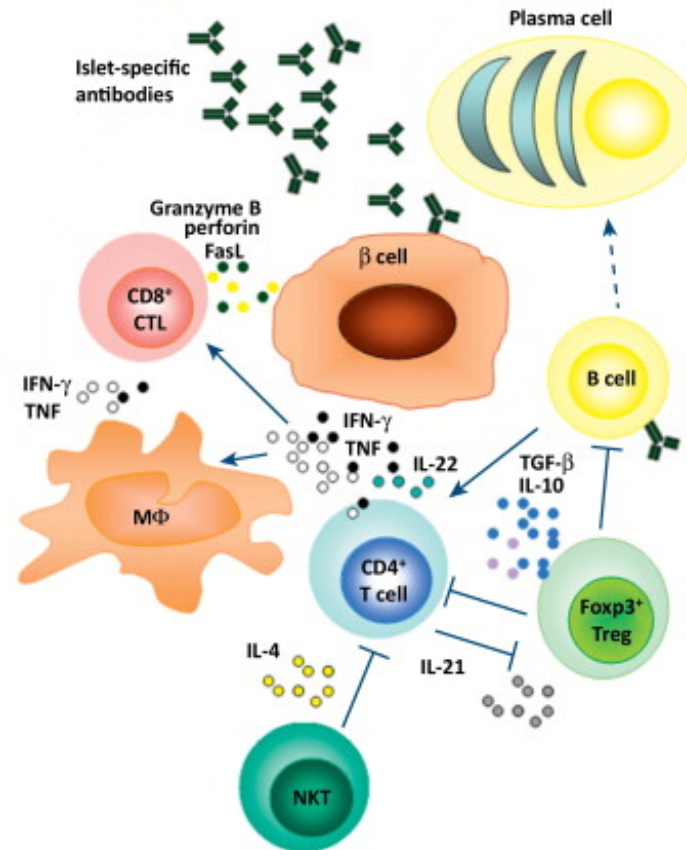
Tip 1 Diyabet

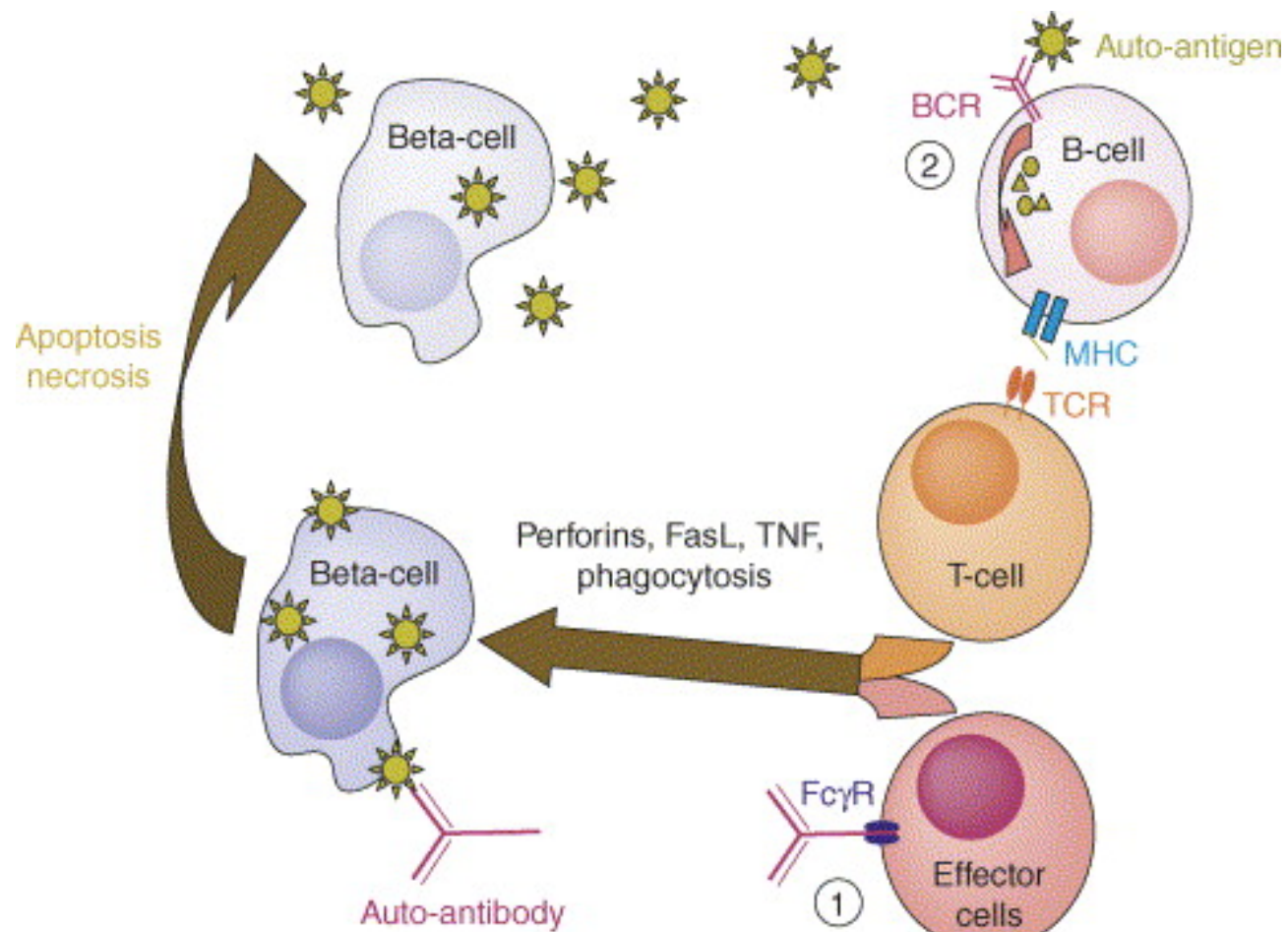
- Bu yüzden bağışıklık sistemi pankreasta normalde insülin üreten beta hücrelerini (Langerhans-adacıkları) tahrip eder. Bunun sonucu olarak mutlak bir insülin eksikliği ortaya çıkar.
- İnsülin eksikliği nedeniyle hücreler son derece yetersiz miktarda glikoz Emilimi gerçekleştirir, bu yüzden kanda çok fazla glikoz birikir.

Initiation of the immune response



Effector mechanisms in beta cell destruction





Tip 2 Diyabet

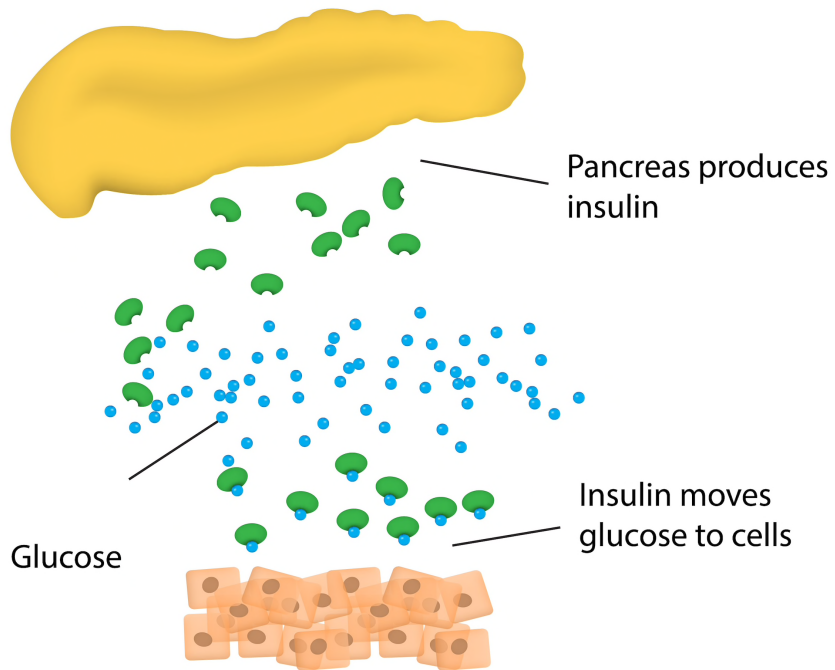
- Tip 2 diyabet, diyabet hastalıkları arasında en yaygın görülen türdür. Diyabet vakalarının %85'e yakını Tip 2 diyabet oluşturmaktadır.
- Önceleri, Tip 2 diyabet metabolizma bozukluğu çoğunlukla daha ileri yaşlarda ortaya çıktığı için bu hastalık “erişkin tipi diyabet” olarak da adlandırılmaktaydı.
- Ancak gün geçtikçe insülin hormonu düzgün çalışmayan daha fazla genç yaştaki kişiye Tip 2 diyabet tanısı konmaktadır

Tip 2 Diyabet

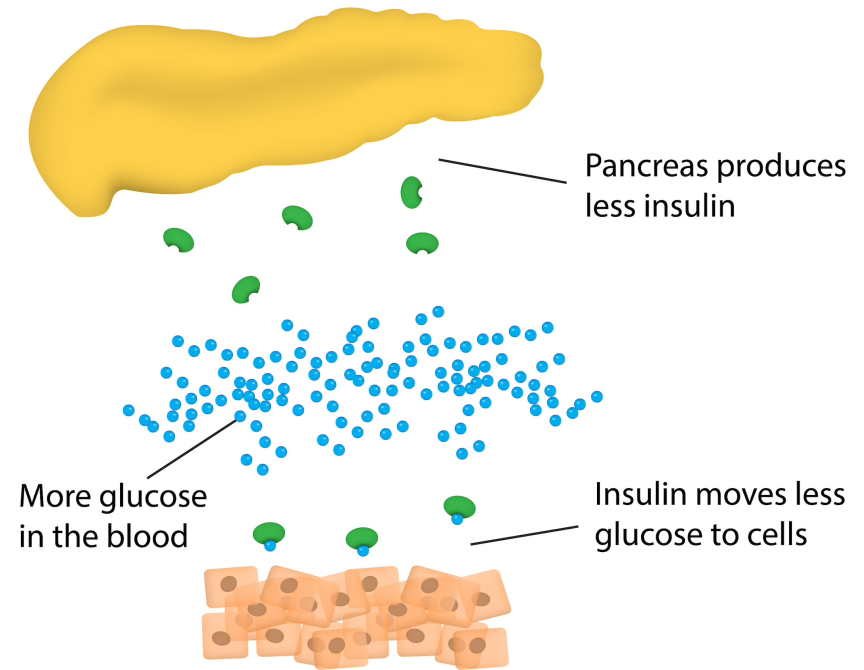
- Tip 2 diyabet türünde pankreas yeterli insülin hormonu üretebildiği halde bu hormon vücutta etkin olarak kullanılamaz.
- Sonuç olarak vücutta insülin üretimi yavaşlar ve vücut insüline daha az duyarlı hale gelir. Bu duruma insülin direnci denir.

Type 2 Diabetes

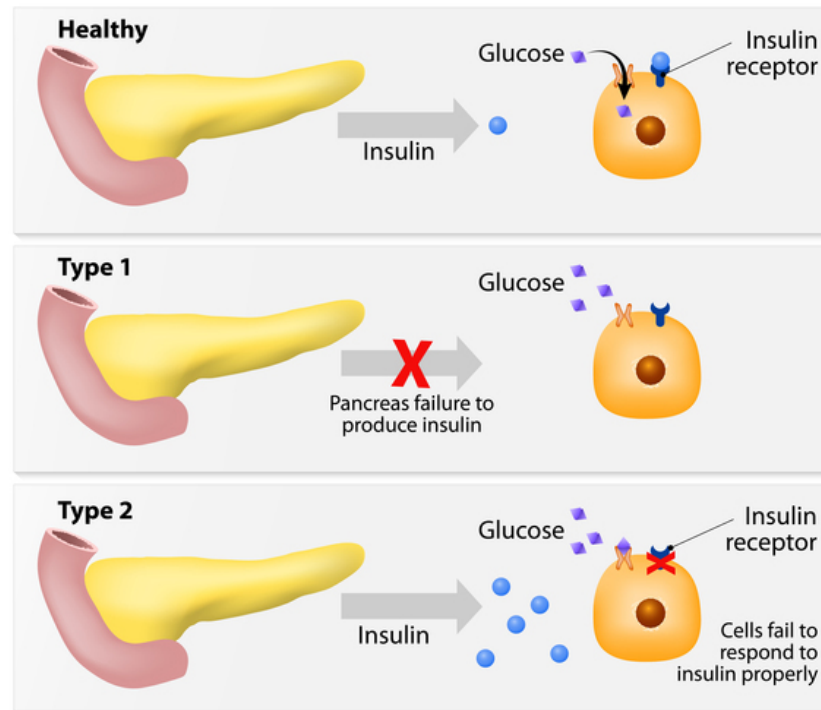
Normal



Diabetic



DIABETES MELLITUS



Tip 2 Diyabet

- Dengeli beslenmenin yanı sıra yaşam tarzının değiştirilmesi, fazla kiloların verilmesi ve fiziksel aktivitenin artırılmasıyla iyileşme sağlanabilir.
- Bunlardan sonuç alınamazsa, ilaç tedavisine başlanabilir. Bunun da yeterli olmaması durumunda hastaya insülin enjeksiyonu yapılmalıdır.

Tip 3 Diyabet

- Dünya Sağlık Örgütü'ne göre Tip 1, Tip 2 ve gebelikte ortaya çıkan tür olan Gestasyonel diyabet sınıflandırmasına uymayan diğer bütün diyabet türleri Tip 3 diyabet altında sıralanmıştır. Bu türler Tip 3a'dan Tip 3h'ye kadar toplam sekiz gruba ayrılır. Bu ayrım diyabet hastalarında az rastlanan bazı belirtiler dikkate alınarak yapılmaktadır. Tedavi yöntemleri Tip 1, 2 ve gebelikte ortaya çıkan gestasyonel diyabetinkine benzerdir.

Çok az rastlanan bu diyabet türleri pankreasın zarar görmesine ve/veya (kısmi olarak) alınmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Çeşitli hastalıklar ya da geçirilen bir kaza da bu hastalığa sebep olabilir.

Gestasyonel Diyabet

- Gebelik, anne metabolizmasına oldukça büyük bir yük getirir. Gebelik hormonları nedeniyle vücudun insülin ihtiyacı artar. Hamile vücudu bu artan gereksinimi daha fazla insülin üreterek karşılayamazsa, kandaki şeker normal seviyenin üzerine çıkar. Bu durum gebelik diyabeti, yani gestasyonel diyabet, olarak adlandırılır.
- Doğumdan sonra tekrar daha düşük insüline gereksinim duyulur ve böylece bu diyabet türü genelde ortadan kalkar.

Diyabetin Neden Olduğu Sağlık Sorunları

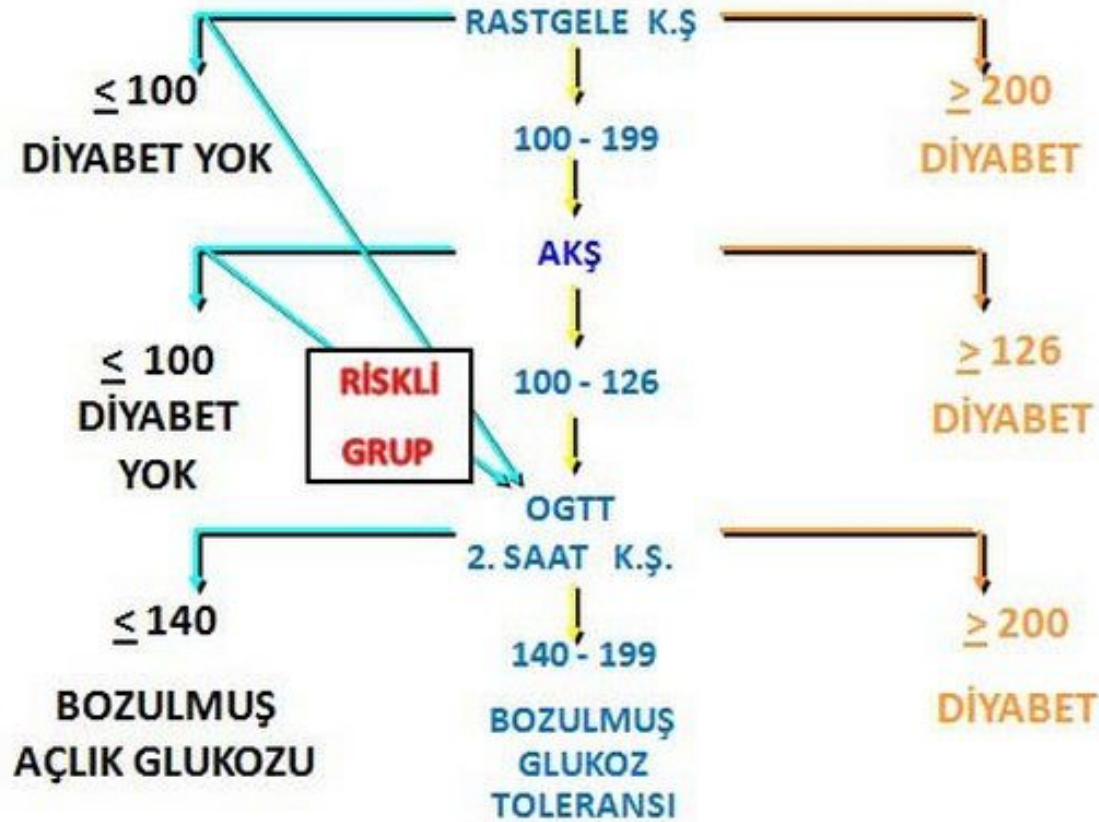
- ✓ Hiperglisemi (yüksek kan şekeri), diyabet hastalığının kontrolsüz olduğu durumlarda birçok ciddi hasara yol açar.
- ✓ Zaman içinde özellikle, kalp, kan damarları, sinir sistemi, böbrek, göz, gibi organ ve sistemler etkilenir.
- ✓ Kalp hastalığı ve inme riski artar. Hastaların % 50'si **kalp hastalığı** ve **inme** nedeniyle ölmektedir.

Diyabetin Ortaya Çıkardığı Sağlık Sorunları

- ✓ Azalmış kan akımı ile birlikte, ayaklarda sinir hasarı, ayak ülserleri, enfeksiyon nedeniyle **amputasyon** ile bitecek sonuca yol açabilmektedir.
- ✓ Tüm **körlük**lerin yüzde biri diyabete bağlı gelişmekte, gelişmiş ülkelerde görme kaybı ve körlüğün en sık nedenleri arasında yer almaktadır.
- ✓ Diyabet **böbrek yetmezliğinin** de önde gelen nedenleri arasındadır.

Diabetes Mellitus'un Tanı Testleri

DİYABET ŞÜPHESİ



ADA 2010 Tanı Kriterleri

Glisemik kontrolün evresi	(Plazma glukoz düzeyleri mg/dL)	
	Açlık Plazma Glukozu	OGTT (2. saat tokluk glukozu)
Normal	<100	<140
IFG (Prediyabet) IGT	100–125	140–199
Diyabet	≥ 126	≥200

İNSÜLİN SALGILATICI (SEKRETOGOG) İLAÇLAR

TABLO 7.1: İnsülin salgılatıcı ilaçlar

Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma zamanı
A. Sulfonilüreler (II. Kuşak SU)			
Glipizid	Minidiab 5 mg tb	2.5-40 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde
Glipizid kontrollü salınlı formu	Glucotrol XL 2.5, 5, 10 mg tb	5-20 mg	Günde 1 kez, kahvaltıda önce veya kahvaltıda
Gliklazid	Betanorm, Diamicron, Glikron, Glumikron, Oramikron 80 mg tb	80-240 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Gliklazid modifiye salınlı formu	Diamicron MR 30, 60 mg; Betanorm MR, Efikas MR, Hipoglis 30 mg tb	30-90 mg	Günde 1 kez, kahvaltıda önce veya kahvaltıda
Glibenklamid	Dianorm, Gliben 5 mg; Diyaben 3.5 mg tb	1.25-20 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glimepirid	Amaryl, Diaglin, Diamepid, Glimax, Glirid, Sanpid 1, 2, 3, 4 mg; Mepiriks 1, 2, 3 mg; Tideca 6, 8 mg tb	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glibornurid	Glutril 25 mg tb	12.5-75 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glikuidon	Glurenorm 30 mg tb	15-120 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
B. Glinid grubu (Meglitinidler, GLN, kısa etkili sekretogoglar)			
Repaglinid	Diafree, Novonorm, Novade, Repelit, Replix, 0.5, 1, 2 mg; Repafix 0.5, 1, 2 mg eff tb	0.5-16 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Nateglinid	Dialix, Natelix, Teglix 120 mg; İncuria, Starlix, 120, 180 mg; Naglid 60, 120 mg tb	60-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce

İNSÜLİN DUYARLILAŞTIRICI (SENSITIZER) İLAÇLAR

TABLO 7.3: İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar

Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma zamanı
A. Biguanidler			
Metformin	Glucophage, Matofin, Metfull eff 500, 850, 1000 mg; Glifor, Diaformin, Glange, Gluforce, Glukofen 850, 1000 mg; Gluformin retard, Glukofen retard 850,1000 mg tb	500-3000 mg	Günde 1-3 kez, yemekte veya tok karnına
Metformin uzun salınlı	Diaformin XR ⁽¹⁾ , Glifor SR ⁽¹⁾ , Matofin XR 500 mg; Glucophage XR ⁽¹⁾ , Glumetza ⁽¹⁾ 500, 1000 mg tb	500-2000 mg	Günde 1 kez, yemekte veya tok, tercihen akşam
B. Tiazolidindionlar (TZD'ler, Glitazonlar)			
Pioglitazon	Actos 15, 30 mg; Dialic 15, 30, 45 mg eff; Dro-pia, Dyndion, Glifix, Pioforce, Piogtan, Piondia, Pixart 15, 30, 45 mg tb	15-45 mg	Günde 1 kez yemekten bağımsız

İNSÜLİN TEDAVİSİ İLKELERİ

□ İNSÜLİN ENDİKASYONLARI

- Klasik tip 1 diabetes mellitus
 - Hiperglisemik aciller (DKA, HHD)
 - Bazı durumlarda tip 2 diabetes mellitus
 - Diyet ile kontrol altına alınamayan GDM
-

Tip-1 Diyabet Modelleri

1. Kimyasal olarak oluşturulan tip-1 diyabet modelleri
2. Spontan tip-1 diyabet modelleri:
3. Virüsle oluşturulan modeller
4. Transgenik tip-1 diyabet modelleri

Kimyasal Yolla Oluşturulan Modeller

1. Alloksan
2. Streptozotosin (STZ)

ALLOKSAN

- Ürik asit türevi, antineoplastik bir ajandır. Toksik etkisi özellikle pankreas β hücrelerine özgüdür. Glukozla uyarılan insülin salınımını inhibe eder; yüksek dozları ise β hücre nekrozu yapar.

- Glukoz transport mekanizması ve glukoreseptörler üzerinden etkili olan alloksanın bu etkileri glukoreseptörler için yarışan diyetteki şekerler tarafından bloke edilebilir.
- β hücre fonksiyonu için gerekli olan hekzokinaz, protein kinaz ve sülfidril enzimleri ile etkileşir; özellikle glukokinaz alloksan inhibisyonuna diğerlerinden daha duyarlıdır.

- Alloksanın bir diğer etki mekanizması da mitokondriyal transport sistemlerini inhibe ederek hücre içi pH'ın yükselmesine ve hücre ölümüne yol açmasıdır. Alloksanın ayrıca serbest radikal hasarı oluşturan etkisi de bulunmaktadır

Alloksan

- Alloksan +4 °C'nin altında saklanmaktadır.
- Uygulama öncesi denekler 18-24 saat aç bırakılır
- Alloksan intravenöz, intraperitoneal ve subkutan olarak uygulanabilmektedir.
- İntravenöz uygulama diğer yöntemlere göre 2-3 kat daha verimlidir.
- İV uygulamada ortalama doz 65 mg/kg uygulanırken; İP ve SC uygulamadaki doz 150 mg/kg' dır

Streptozotosin (STZ)

- Streptomyces griseus'un metaboliti olan STZ'in antibiyotik, antitümöral ve karsinogenik etkileri vardır (1,2,5). STZ, pankreas β hücrelerine doğrudan toksik etkilidir.

Streptozotosin (STZ)

- Yapısında bir glukoz molekülü içerdiği için plazma membranındaki glukoreseptörlere bağlanan STZ glukozla uyarılan insülin salınımını bloke eder. STZ'in temel etki yerlerinden biri de nükleer DNA'dır.
- STZ'in hücre içinde dekompozisyonu ile oluşan reaktif karbonyum iyonları DNA bazlarında alkilasyona neden olur.

Streptozotosin (STZ)

- STZ de alloksan gibi oksidan özelliğe sahiptir. β hücrelerinde glutatyon (GSH) düzeylerini, eritrositlerde ise süperoksit dismutaz (SOD) düzeylerini düşürür.
- STZ pankreas dokusu dışında böbrek ve karaciğere de hasar verir. Dokulara karşı irritan olduğundan uygulanımı sırasında damar dışına sızdırılmamalıdır.

Streptozotosin (STZ)

- Sıçanlarda 50-100 mg/kg dozunda I.V. veya I.P. uygulanabilir. Rodentlerde yaş ilerledikçe etkinliği azalmaktadır.
- Dozaj, birbirini izleyen 5-6 gün boyunca çok kez (multiple) ve ufak dozlar şeklinde (5 mg/kg/ gün) de uygulanabilir. buna subdiyabetojenik doz uygulaması denir.
- Bu modelde adacık hücrelerinde hücresel immun yanıtın artışı düşündüren ağır bir mononükleer hücre infiltrasyonu (insülitis) oluşur

Streptozotosin (STZ)

- Streptozotosin, -20 °C de saklanmalıdır.
Streptozotosin, düşük multipl (subdiabetojenik doz; 40 mg/kg), toksik (~ 60-70 mg/kg) ve yüksek doz (150-200 mg/kg) olarak uygulanmaktadır.
Streptozotosin uygulanacak fare 4-6 saat aç bırakılmalıdır. Streptozotosin serum fizyolojik veya Sodyum Sitrat çözeltileri içerisinde hazırlanarak, en geç 15 dakika içinde enjekte edilmelidir.
- Çünkü Streptozotosin – Na-Sitrat çözeltisinin yarılanma ömrü çok kısadır

Alloksan ile STZ arasındaki farklar

1. STZ'e kıyasla alloksan ile daha yüksek kan şekeri düzeyleri saptanır.
2. STZ'in trifazik yanıtı alloksana oranla genellikle 1 saat daha geç ortaya çıkar.
3. Alloksan ile ketozis daha siktir.
4. STZ diyabetinde nöropati daha şiddetlidir.

Alloksan ile STZ arasındaki farklar

5. Diyabetik ajan uygulamasından birkaç ay sonra beta hücrelerinin rejenerasyonu veya adacık hücre adenomu gelişmesi sonucu kan şekeri düşmeye başlayabilir. STZ diyabetinde bu onkojenik etki (adenom riski) alloksana kıyasla daha fazladır

Bu nedenle uzun süreli diyabet oluşturulması ve kronik komplikasyonların izlenmesi gerektiğinde alloksan diyabeti daha avantajlıdır.

- Diyabetojenik ajan uygulanması sonrası kan glukozunda üç fazlı bir yant oluşmaktadır:
 1. Geçici hiperglisemi fazı
 2. Şiddetli hipoglisemi fazı
 3. Kalıcı hiperglisemi fazı

Geçici hiperglisemi fazı

- İlk 2 saatte oluşur; karaciğerde glikojenin ani yıkılımına bağlı olarak kan şekeri yükselir. Bu durum uygulamadan önce hayvan 12-18 saat aç bırakılırsa azaltılabilir. Bu dönemde plazma insülin düzeyleri düşüktür

Şiddetli hipoglisemi fazı

- Uygulamadan yaklaşık 6 saat sonra başlar. Diyabetojenik ilaç uygulamasını izleyen ilk 24 saat içindeki ölümlerden bu hipoglisemi sorumludur, bu nedenle diyabet indüksiyonundan sonraki ilk 24 saatlik dönemde hayvana şekerli sıvı (örneğin %10 glukoz solüsyonu) verilmesi tavsiye edilir.
- Hipoglisemi, β hücrelerinin ölümüyle birlikte aşırı miktarda insülinin kana salınımına bağlıdır ve plazma insülin düzeyleri çok yüksektir.
- Aç bırakılan hayvanlarda bu etki daha da belirgindir, bu nedenle şiddetli hipoglisemiye bağlı ölümlere engel olabilmek için diyabetojenik ajanın tok karnına uygulanması da önerilmektedir

Kalıcı hiperglisemi fazı

- Diyabetojenik ajan uygulamasından 10-12 saat sonra başlar. Bu fazda plazma insülin düzeyleri düşer ve aylarca düşük düzeylerde seyreder

Spontan Sendromlar

- Tip 1 diyabetin etiyolojisinin araştırılmasında kullanılan önemli deneysel modellerden biri de spontan diyabetli kemirgenlerdir.
- Özellikle fare spontan sendromları, üzerinde en çok çalışılanlardır. Fare genomu diğer tüm türlerinkinden daha iyi bilinmektedir, bu nedenle henüz hastalık semptomları gelişmeden preklinik çalışmalar yapılabilir.

Virüsler

- Bugüne kadar insanlarda ve hayvanlarda diyabet gelişimi ile ilişkili birçok farklı virus bildirilmiştir. Virüslerden en çok üzerinde çalışılmış olanı EMC (ensefalomiyokardit) virüsünün M varyantıdır. Bu virus picarnovirus ailesindendir ve Cocksachie B grubu virüslere benzer.

Virüsler

- Farelere bu virusun enjeksiyonu sonrası yaklaşık %40'ında pankreatik insülinitis gelişir ve ardından hastalık, inatçı hiperglisemi, glukoz tolerans bozukluğu veya ketoasidoz ve ölüm ile sonuçlanabilir.

Virüsler

- Hayvanlarda diyabete neden olduğu düşünülen diğer virüsler; Coxsachie B, Rubella, Reovirus, Sitomegalovirüs (CMV) ve "Venezuelan Equine Ensefalit" virüsleridir

Transgenik Hayvan Modelleri

- Transgenik fare, fertilize fare yumurtasının pronükleusuna yabancı bir DNA'nın aşılması ile oluşturulur. Ekzojen genin ekspresyonunun regülasyonu için, bu genler seçilmiş bir endojen genin "promoter"ine bağlanır. Örneğin bir transgenin ekspresyonu onun insülin "promoter"ine bağlanması ile sınırlandırılabilir, böylece o gen sadece o hücre tipinde iş görür.

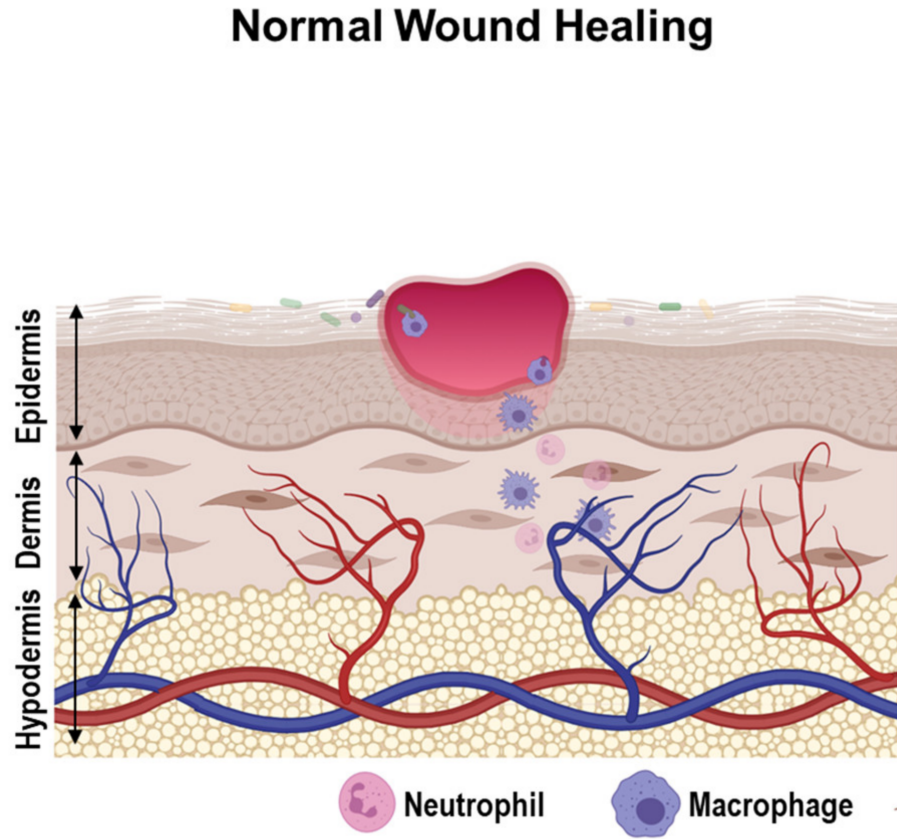
Transgenik Hayvan Modelleri

- Transgenik fare çalışmaları Tip-1 diyabet patogenezinin anlaşılmasında çok yararlı olmaktadır. Özellikle immun toleransın yıkılışı ve otoimmunitenin gelişmesi ile ilgili mekanizmalar hakkında doğrudan kanıtlar ortaya koymaktadır ve hastalık sürecindeki anahtar olayların belirlenmesinde güçlü bir yardımcı olmaktadır

Anti-İnsülin Serum

- Anti-insülin antikorları Gine Domuzundan elde edilir. Anti-insülin serum sıçanlara kuyruk veninden enjekte edilir.
- Anti-insülin serum yönteminde pankreas hücreleri etkilenmemektedir. Kandaki insülin anti-insülin antikorları ile nötralize edilerek birkaç saatlik hipoinsülinemi oluşturulmaktadır.
- Kandaki anti-insülin serum nötralize olduğunda kan glukoz miktarı da normale dönmektedir

Normal Wound Healing



Non-Healing Diabetic Wound

