

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KOORDİNATÖRLÜĞÜ
ŞEF: DOÇ. DR. MUSTAFA YENİGÜN**

**KOMPLİKASYONSUZ TİP 2 DİYABETES MELLİTUS'LU
HASTALARDA İNSULİN VE ORAL ANTİ DİYABETİKLER İLE
TEDAVİNİN DEPRESYONA ETKİSİ**

(UZMANLIK TEZİ)

Dr.Necmi BALKAN

İstanbul -2007

ÖNSÖZ

Aile Hekimliği uzmanlık eğitimim süresince yaptığım rotasyonlarda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Prof.Dr. Murat Eleveli'ye ve Şef Muavini Sayın Dr.Nilgün Selçuk'a, IV. Dahiliye Klinik Şefi Sayın Doç.Dr. Mustafa Yenigün 'e, Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi Sayın Op. Dr. Ahmet Çetin'e, , II. Cerrahi Klinik Şefi Sayın Doç.Dr. Sefa Tüzün'e, Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi IV. Psikiyatri Klinik Şefi Sayın Doç.Dr. Mehmet Emin Ceylan 'a tezimi hazırlamamda desteklerini esirgemeyen sorunlarımızla yakından ilgilenen ve tez şefim olan Aile Hekimliği Koordinatörüm IV. Dahiliye Klinik Şefi Sayın Doç.Dr. Mustafa Yenigün'e ve tezimin tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen başasistan Sayın Dr.Esra Ataoğlu'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne gelene kadar gösterdikleri özveri için aileme, desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşime teşekkür ederim.

Dr. Necmi BALKAN

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ 3

GENEL BİLGİLER

Bölüm 1) Diyabetes Mellitus4

Bölüm 2) Depresyon31

MATERYAL VE METOD47

BULGULAR48

TARTIŞMA51

SONUÇ54

KAYNAKLAR55

GİRİŞ

Diyabetes mellitus en sık görülen endokrinolojik hastalık olmasının yanında dünyada ve ülkemizde sıklığının giderek artması nedeniyle önemini korumaktadır. Ülkemizde 1990 yılında prevalansı % 2,5'ken 2002 yılı TURDEP verilerine göre prevalansı % 7,2'dir(1). 2030 yılında aynı hızda artmaya devam ederse prevalansı % 20'lere varacak ve tahmini olarak ülkemizde 2030 yılında 22 milyon diyabet tanılı hasta olacaktır.

Diabetes mellitus, değişik etyolojilere bağlı ve değişik komplikasyonlara yol açan, heterojen bir grup karmaşık metabolik bozukluktur. Dünyanın 21'inci yüzyılda karşı karşıya olduğu önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Dünyada yaklaşık 151 milyon diabetes mellitus hastası vardır. Bunların yaklaşık %97'si tip 2 diabetes mellitustur. Değişen yaşam biçimleri, daha uzun yaşam beklentisi ve yüksek tip 2 diabet prevalansına sahip etnik grup ve ırkların hızla çoğalması nedeniyle 2020 yılında dünya genelinde tip 2 diabet prevalansı muhtemelen ikiye katlanacaktır.

DM, organik bir hastalık olmanın yanında, psikiyatrik ve psikososyal boyutları olan bir durumdur; diyabetli fiziksel, duygusal, sosyal ve cinsellikle ilgili bir dizi sorun ve çatışmayla karşı karşıyadır.(83,84) Kan şekeri ve düzensizlikleri doğrudan beyni ve ruhsal işlevleri etkilemektedir. Tersine kan şekeri de ruhsal ve duygusal değişimlerden etkilenir.(83,85)

Diyabetes mellitusla en sık birlikte görülen psikiyatrik durumlar anksiyete ve depresyondur.6 Diyabetli hastalarda depresyon, genel nüfusa göre daha yüksek oranda görülmektedir. Diyabete eşlik eden depresyon, hastanın uyumunu, yaşam kalitesini, tedaviye yanıtı, prognozu, diyabetin gidişini, mortalite ve morbiditeyi olumsuz etkilemekte; diyabetin kontrol altına alınmasını güçleştirmektedir. Depresyon belirtileri ile diyabet belirtileri birbirini artırıcı yönde etki etmektedir.(83,84)

Bu çalışmada Tip 2 Diabetes mellitus'u olan komplikasyonsuz hastalarda tedavi şeklinin depresyona etkisini araştırmayı amaçladık .

GENEL BİLGİLER

BÖLÜM 1: DİYABETES MELLİTUS

Tanım:

Endokrin hastalıklar arasında en sık görülen diyabetes mellitus (DM), hiperglisemi semptom ve bulguları ile kendini belli eden, insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği yada insülin direnci sonunda oluşan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize metabolik bir hastalıktır.(2)

Tarihçe:

DM hakkındaki ilk bilgiye M.Ö.1500 yıllarında Mısır Ebers papirusunda rastlanmaktadır. Diyabetes aşırı idrar çıkışını simgeleyen, "sifon" anlamına gelen Yunanca kökenli bir kelimedir. Mellitus ise yine Yunanca "bal" anlamına gelen "mel" kelimesinden türetilmiş "şekerli" anlamında bir sözcüktür ve 1674'te Thomas Willis tarafından eklenmiştir. 1859'da Claud Bemard diyabetik hastaların kanında glukozun yükselmiş olduğunu gösterdi. Diyabetin etiopatogenezinde önemli adımları 1869'da Langerhans, henüz bir tıp öğrencisi iken, pankreas bezi içinde adacık dokusunu ve 1889'da Von Mering ve Minkowski köpeklerin pankreası çıkarılınca diyabetik olduklarını göstererek attılar. 1900'da De Meyer yokluğunda diyabetin geliştiği bir hormon tarif etmiş; 1921 yılında da Banting ve Best; pankreası çıkartılmış köpeklerde sorunları ortadan kaldıran insülin ekstresini ortaya koyarak diyabetes mellitus tedavisinde belki de en önemli gelişmeyi sağlamışlardır.(3)

Epidemiyoloji:

Tip 2 DM tüm dünyada en sık rastlanılan diyabet formudur. WHO ve epidemiyoloji otoritelerinin 1993 ve 1995 yılında yapmış oldukları çalışmada 100 milyon civarında DM'li hasta vardır ve bu sayının önümüzdeki 10 yılın sonunda 200 milyona ve 21. yüzyılın sonunda 300 milyona ulaşacağı beklenmektedir.(4) Diyabetes Mellitus prevalansı gelişmekte olan ülkelerde % 2-5, gelişmiş ülkelerde % 5 - 10 arasında değişir.(5) Ülkemizde prevalansı %7.2 dir.(1). Ülkemizde 2030 yılında DM prevalansının % 20' lere yaklaşması beklenmektedir ve 22 milyon üzerinde DM li hastaya sahip olacağı tahmin edilmektedir.

İnsülin:

Diyabetin belirleyici faktörü olan insülin: Pankreasın özellikle kuyruk kısmında yerleşmiş olan Langerhans adacıklarındaki beta hücreleri tarafından sentezlenip salgılanan, protein yapıda bir hormondur. Normal yetişkin bir insanda pankreas, 60–100 gr ağırlığında olup bir milyon civarında adacık içerir. Bu adacıklardaki hücrelerin yaklaşık %70 kadarını beta hücreleri oluşturur. Diğerleri sırasıyla glukagon, somatostatin ve pankretik polipeptid salgılayan alfa, delta ve F hücreleridir.

İnsülin: Disülfid bağları ile bağlanmış, 21 amino asit içeren A ve 30 amino asit içeren B polipeptid zincirlerinden oluşur. Salgılanmasını uyaran en önemli faktör kan glukoz konsantrasyonudur, ikinci sırada ise kanda bulunan amino asitler (özellikle lösin) yer alır. Ayrıca, insülin salgısı enterik hormonlar (GİP, kolesistokinin, sekretin, gastrin v.b.), adrenerjik uyarılar ve humoral faktörler gibi karmaşık bir sistem tarafından düzenlenir. Endojen insülin portal ven yoluyla dolaşıma verilir ve dolaşımdaki yarı ömrü 3–5 dakikadır. Başlıca karaciğer, böbrekler ve gebelerde plasentada bulunan "insülinaz"lar tarafından katabolize edilir (6) Yetişkin bir kişide pankreastan 24 saatte toplam 40–50 ünite kadar insülin salgılanır. Açlıkta kan insülin düzeyi (bazal insülin konsantrasyonu) ortalama 10 mikroünite/ml dir ve standart bir yemek (530 kCal) sonrasında 100 mikroünite/ml ye kadar yükselebilir. Normal bir kişide yükselme, yemekten 8–10 dk sonra başlar ve 30–45 dk da en yüksek düzeye çıkar. 90–120 dk da tekrar bazal düzeylere iner.

Sınıflama:

Bugüne kadar hastalığın sınıflandırılması farklı birkaç şekilde yapılmıştır. Ancak yeni gelişmelerin ışığında, ortaya çıkan bazı karışıklıkları engellemek amacıyla, 1997 yılında Amerikan Diyabet Derneği(ADA) tarafından yeni bir sınıflandırma önerilmiştir. Bu sınıflandırmada, eskiden kullanılan "insülin dependent diabetes mellitus" ve "non insülin dependent diabetes mellitus" ve bunların kısaltılmış ifadeleri olan "IDDM ve NIDDM" terimleri, tedaviye yönelik terminoloji oldukları ve Tip 2 diyabetin tedavisinde karışıklığa neden oldukları gerekçesi ile kaldırılmıştır. Yerine "Tip 1 Diyabetes Mellitus ve Tip 2 Diyabetes Mellitus" terimleri kabul edilmiştir. Tip 1 Diyabetes Mellitus pankreas beta hücrelerinin yıkımı ile sonuçlanan tüm nedenleri, Tip 2 Diyabetes Mellitus ise, insülin

sekresyon bozukluğu ve direnci kombinasyonu ile ortaya çıkan tüm diyabet şekillerini kapsamaktadır.

American Diabetes Association (ADA) tarafından 1998 yılında önerilen ve günümüzde kabul gören sınıflama aşağıdaki gibidir.

Tablo 1: ADA 1998 DM Sınıflaması

1) Tip 1 Diyabetes mellitus:
A) Otoimmün
B) İdiopatik
2) Tip 2 Diyabetes Mellitus:
A) Periferik insülin direnci ön planda
B) İnsülin salgı bozukluğu ön planda
3) Diğer Spesifik Tipler:
A) Beta hücre fonksiyonunda genetik defektler
1) Kromozom 12, HNF-I a (MODY 3)
2) Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2)
3) Kromozom 20, HNF4 α - (MODY 1)
4) Mitokondial DNA
B) İnsülin etkisinde genetik defektler
1) Tip A insülin direnci
2) Leprechaunism
3) Rabson-Mandenhall Sendromu
4) Lipoatrofik diyabet
C) Egzokrin pankreas hastalıkları
1) Pankreatitler
2) T ravma/pankreatektomi
3) Tümörler
4) Kistik Fibrozis
5) Hemakromatozis

6) Fibrokalküloz pankreas
D) Endokrinopatiler
1) Akromegali
2) Cushing Sendromu
3) Glukagonoma
4) Feokromositoma
5) Hipertiroidi
6) Aldosteronoma
7) Somatostatinoma
E) İlaç ve kimyasal maddelere bağlı
1) Vacor
2) Pentamidin
3) Nikotik asit
4) Glukokortikoidler
5) Tiroid hormonu
6) β Adrenerjik agonistler
7) Diazoksit, Tiazidler
9) Dilantin
10) α interferon
F) Enfeksiyonlar
1) Konjenital Kızamıkçık
2) Sitomegalovirüs
G) İmmün diyabetin bilinmeyen formları
1) Stiff-man Sendromu
2) Antiinsülin antikoru
H) Diyabetle birlikte seyredilen sendromlar
1) Down Sendromu
2) Klinefelter Sendromu
3) Tumer Sendromu
4) Wolfram Sendromu

5) Friedreich Ataksisi
6) Huntington Koresi
7) Laurence-Moon-Biedl Sendromu
8) Myotonik Distrofi
9) Porfiri
10) Prader-Willi sendromu
4) Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Diyabetes Mellitus Tanı:

Diyabetin klasik semptomlarını gösteren (poliüri, polidipsi, kilo kaybı vb.) ve hiperglisemi saptanan hastalarda tanı daha kolay konur. Kan şekeri düzeyleri sürekli yüksek olup asemptomatik olan hastaların tanısı sorun yaratır. Tanı amacıyla idarda glukoz tayini, kan şekeri tayini, oral glukoz tolerans testi (OGTT), insülin tayini gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir. Bunlardan en sık kullanılanı açlık kan şekeri tayinidir. 1998 yılında ADA ve European Diabetes Policy Group (EDPG) tarafından daha önceki DM tanı göstergeleri gözden geçirilerek yeni kurallar getirilmiştir (7). Bu kurallar şunlardır;

1. Diyabete özgü semptomların varlığına ek olarak günün herhangi zamanında ölçülen plazma glukoz değerinin 200mg/dl (11,1 mmol/L) olması (Diyabetin semptomlarının varlığı; poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı vb.)
2. Açlık plazma glukoz değerinin 126 mg/dl (7,0 mmol/L) ye eşit veya yüksek olması (Açlık; en az 8 saat hiç kalori alınmamış olması demektir.)
3. 75 gr glukoz ile yapılan OGTT sırasında ilk iki saat içinde glukoz değerinin 200mg/dl (11.1 mmol/L) olması koşulları aranmaktadır. Hipergliseminin ve metabolik ayarsızlığın belirgin olmadığı durumlarda testler tekrar edilmelidir. 3. kriter olan OGTT'nin rutin olarak uygulanması tavsiye edilmemektedir. 2003 ADA tarafından 1998 de kabul edilen değerler yeniden düzenlenmiştir. Normal açlık glukoz değeri 110 mg/dl yerine 100 olarak kabul edilmiştir.(8)

Açlık plazma glukozu < 100 = Normal açlık glukoz değeridir.

Açlık plazma glukozu > 100 ve <126 mg/dl= Bozulmuş açlık glukozu olarak tanımlanır. Bu durum OGIT yapılmasını gerektirir.

Açlık plazma glukoza > 126= Diyabetin kesin olmayan tanısıdır ve kesin tanı diğer göstergelerle doğrulanmalıdır.

- OGTT ile 2. saat plazma glukoza < 140 mg/dl ise normaldir.

- OGTT ile 2. saat plazma glukoza 140–200 mg/dl ise bozulmuş glukoz toleranslıdır.

DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ (WHO) 1999 raporuna göre glukoz toleransını değerlendirmek için önerilen yeni tanı kriterleri:

Tablo 2: WHO 1999 DM tanı kriteri

Glukoz (mg/dl)	DM	IGT	IFG	NORMAL
Açlık				
Venöz plazma	≥126	>110	110-125	70-109
Kapiler tam kan	≥110	>100	100-110	65-99
OGTT 2.saat				
Venöz plazma	≥200	140-199	>140	<140
Kapiller tam kan	≥200	140-199	>140	<140

IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

IFG: Bozulmuş Açlık Gluko

Kan Glukoz Düzeyine Göre Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Tablo 3: Kan Glukoz Düzeyine Göre Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri: Joslin's Diabetes Mellitus 2005'den alıntıdır.(9)

		Tam Kapiller Kan Glukozu	Venöz Plasma Glukozu
DM	Açlık	≥ 110	≥ 126
	2.saat tokluk	≥ 200	≥ 200
IGT	Açlık	110	< 126
	2.saat tokluk	140-199	140-199
IFG	Açlık	-----	100-125 (a)
	2.saat tokluk	< 140 (b) < 200(c)	<140 (b) <200(c)

IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

IFG: Bozulmuş Açlık Glukozu

a: 2003 ADA 'ya göre (8) b: 1999 WHO'ya göre (10) c: 1997 ADA'ya göre (11) Tam kapiller kan glukozu venöz alınması halinde farklı sonuç verecektir.

2003 ADA raporunda bozulmuş açlık kan glukoz düzeyinin normali 100 mg/dl olarak kabul edilmiştir. 1997 ADA ve 1999 WHO raporlarında bu değer 110 mg/dl olarak rapor edilmişti. Açlık kan glukoz düzeyi üst sınır olarak 125 mg/dl, ikinci saat tokluk kan glukoz düzeyi üst sınır olarak 199 mg/dl olarak değişmeden kabul edilmiştir. Tokluk (postprandiyal) kan şekeri(TKŞ), açlık kan şekerinin normal yada sınırda olduğu, fakat diyabetten şüphelenildiği durumlarda kullanılır. Tanı için daha sensitif, ama daha az spesifiktir. Yemeğin ilk lokmasından tam iki saat sonraki kan şekeri değeri, tokluk şekeridir. Normalde 140mg/dl

altında olmalıdır. 100gram karbonhidrat içeren bir yemekten sonra bakılan tokluk şekerinin, 200mg/dl ve üzerinde olması diyabet tanısı koydurur. 140-199mg/dl arasında olması ise, bozulmuş glukoz toleransını gösterir. Ancak bu analizin doğruluğundan emin olmak için kişinin beslenme durumu, stres ya da ateşli hastalık durumu, glukoz toleransını bozabilecek bir ilaç alıp almadığı sorgulanmalıdır. Kişi ölçümden en az üç gün öncesine kadar günde en az 150gram karbonhidrat içeren diyetle besleniyor olmalıdır. Diyabet tanısı için diğer bir yöntem, oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmasıdır. Açlık plazma şekeri, en az iki ölçümde 140mg/dl üzerinde çıkmış olan kişilerde OGTT yapılması gereksizdir. Çünkü bunlar şüpheye yer bırakmayacak şekilde diyabet hastasıdır. OGTT, diyabet tanısı için kullanılan en duyarlı yöntemdir. Tokluk şekeri ölçümünde gerekli olan kriterler OGTT içinde gereklidir OGTT, 8-14 saatlik bir açlık sonrası sabah saatlerinde yapılmalıdır. Ayrıca test sırasında sigara, çay, kahve içilmemeli ve glukoz toleransını bozabilecek bir ilaç alınıyorsa, en az bir hafta önceden kesilmelidir(12)

OGTT için endikasyonlar:(13)

Tablo 4: OGTT endikasyonları

- 1)Taramalar sırasında AKŞ nin 115-140mg/dl arasında bulunması
- 2)Gestasyonel diyabet tanısı koymak için
- 3)Obeziteye eşlik eden diyabet ya da glukoz tolerans bozukluğunu göstermek için
- 4)MODY tipinde diyabet öyküsü olan ailelerin bireylerini taramak için
- 5)Genç yaşta açıklanamayan nöropati, retinopati, nefropati, koroner veya periferik damar hastalığı olması
- 6)Travma, cerrahi girişim, miyokard infarktüsü gibi stresli akut durumlarda hiperglisemi saptandığında, akut durum geçtikten sonra karbonhidrat metabolizmasını değerlendirmek için
- 7)Bozulmuş açlık glukozu (AKŞ110-126mg/dl arası) olan kişileri araştırmak için

Standart OGTT, 75gram glukoz ile yapılır ve 300cc su içinde eritilerek en fazla 5 dakikada içilir. İlk yudum sıfır dakika olarak kabul edilir ve 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda plazma şekeri ölçülür. Bunların içinde hangisinin değeri en yüksek ise, 1.saat olarak kabul edilir. Bundan bir saat sonrası da, 2. saat olarak kabul edilir. ADA önerisine göre OGTT sonuçları şu şekilde yorumlanır:

-140mg/dl den küçük ise Normal.

-140-200mg/dl arasında ise Bozulmuş glukoz toleransı.

-200mg/dl ve üzerinde İse Diyabet. Ayrıca ADA önerisine göre

AKŞ: 100-125 mg/dl arasında olması "bozulmuş açlık glukozu (BAG=İFG) olarak tanımlanır.

Risk Faktörleri:

Tip 1 DM 'un otoimmün kökenli olması nedeniyle bu risk faktörleri Tip 2 DM için geçerlidir.(14)

- 1) Yaşlanma: Yaşlanma ile sıklığı artar.
- 2) Genetik faktörler: Tip 2 DM monozigot ikizlerde % 90'lara varan sıklıkta görülür.
- 3) Ailevi kümelenme: Birinci derece akrabalarında DM olması 2-6 kat DM riskini artırır.
- 4) Genetik belirteçler: Kromozom 7, 12, 13, 20 MODY tip DM ile ilişkilidir.
- 5) Şişmanlık: Obezlerde DM riski % 13 artar.
- 6) Fiziksel inaktivite: Sedanter yaşam DM riskini 3 kat artırır.
- 7) Diyet: Yağdan zengin karbohidrattan fakir beslenme riski artırır.
- 8) Cinsiyet hormonları: Polikistik over sendromunda DM prevalansı yüksektir.
- 9) Alkol ve sigara: Tip 2 DM riskini artırır

Fizyopatolojisi:

Göreceli veya mutlak insülin yetersizliğinin her ikisinde de, karaciğerde amino asitlerden, yağlardan ve laktattan glukoneogenez, yolu ile glukoz yapımı artarken glikojenolizde de artış meydana gelir (17). Aynı zamanda insülin yetersizliği nedeni ile insüline bağımlı dokularda (yağ, kas dokusu) glukoz uptake'i azalır. Bu iki olay ekstrasellüler alanda hiperglisemiye yol açar. Artmış ekstrasellüler yoğunluk osmoz yolu ile sıvı çekerek intrasellüler dehidratasyona yol açar. Artmış glukoz yoğunluğu osmotik diürezise yol açar. 180 mg/dL'lik böbrek glukoz eşiği aşıldığı için, glukoz böbrekle atılır. Bu olaylar sellüler dehidratasyona, yağ ve protein yıkımına götürürken, idrarla glukoz atılımı nedeni ile enerji kaybı ve zayıflama görülür (18). Tip 1 Diyabetes mellitusta insülin yokluğu Tip 2'de insülin direnci veya insülin eksikliğinde glukozun periferik hücrelerde yıkılması bozulmuştur. İnsülin sayesinde hücre dışındaki glukoz, glukoz-6 fosfat halini alarak hücre içine girer, insülin hem bu fosforilasyonu sağlar hem de hücre zarının glukoz geçirgenliğini artırır. Hücre içine giren glukoz, orada ihtiyaca göre ya yakılır yada glikojen olarak depolanır.(17) İnsülin eksikliğinde fosforla birleşemeyen glukoz, karaciğer hücresi içine de giremez. Glikojen halinde

depolanamaz. Glukozun yıkılması bozulunca organizma hiperglisemi oluşturarak hücreye glukoz girmesini sağlar. Hiperglisemi ise karaciğerin aşırı glukoz üretmesi yanında periferik dokulardaki kullanımının azalmasından kaynaklanır. Olay insülin eksikliği ile beraber glukagon fazlalığı sonucu oluşur. Bu arada unutulmamalıdır ki Tip 2 diyabette bu olayların meydana gelmesinde insülinin yokluğundan çok insüline karşı oluşan direnç sorumludur. Glukozun hücre içine giremeyişi intrasellüler ortamdaki sıvının hücre dışına çıkmasına, glukozürinin artırdığı osmotik diürez de ekstrasellüler sıvının idrarla kaybına sebep olur. Glukozürinin neden olduğu su kaybı elektrolit kaybından fazladır, böylece volüm azalması ile sonuçlanan dehidratasyon gelişir. Glukozun yıkılması güçleştiği ve bir miktarı da idrarla kaybolduğu zaman, organizma kalori ihtiyacını, protein ve yağları yakarak sağlar. Proteinler amino asitlere yıkılarak glukoneogenezde kullanılır. Yağlar ise, doğrudan doğruya kalorik gereksinimi karşılamak için yakılır. Yağ asitlerinin tam yanabilmesi sağlanamaz ise, kanda keton cisimleri birikir(19). Karaciğer keton cisimlerinin olduğu tek organdır. Ağır insülin eksikliği ve bununla birlikte insüline zıt etkideki hormonların artışı çevre dokularda yağların gliserol ve serbest yağ asitlerine yıkılmasını, bir başka deyişle lipolizi uyarmaktadır. Serbest yağ asitleri karaciğerdeki keton cisimleri (betahidroksibütirat, asetoasetat, aseton) üretiminin yapıtaşlarıdır ve bu olay insülin eksikliği ve glukagon fazlalığı ile hızlanmaktadır. Oluşan keton cisimlerinin etkileri şu şekilde özetlenebilir (17).

1- Gastrointestinal traktüsü etkileyerek, iştahsızlığa, bulantı ve kusmaya yol açarlar.

2- Asidoza sebep olurlar.

3- Sabit bazların elektrolit kaybını hızlandırırlar.

İnsülin etkisinin azalması ya da ortadan kalkması ile serbest yağ asitleri, gliserol, ketojenik amino asitlerin kanda artışı, karaciğerde Krebs siklusuna doğru işleyen metabolizmanın bozulması, kanda hidrojen verici gücü yüksek asit cisimlerinin (keton cisimlerinin) birikmesine neden olmaktadır. Öte yandan kanda ve dokularda bikarbonat yedeği azalmakta, pH düşmektedir. Bikarbonatın harcanması ile ortaya çıkan CO₂, ise solunum yolu ile hızla atılmaya çalışılmaktadır. Asetoasetattan oluşan aseton nefese belirgin koku verir. Ketonlar idrarda katyonlarla ilişkili olarak atılırlar. Böylece daha fazla sıvı-elektrolit kaybı yaşanır. İlerleyici dehidratasyon, asidoz, hiperosmolarite ve azalmış serebral oksijen kullanımı nedeniyle hasta komaya girer (20).

Tip 2 Diyabetes Mellitusun Patogenezi:

Heterojen bir hastalık olan Tip 2 diyabetin patogenezinin beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glukoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur. Hepatik glukoz üretimi artışının primer defekt olduğunu gösteren bulgular azdır. İnsülin eksikliği ve/veya insülin direnci ise asıl nedeni oluşturur. Tip 2 diyabetin ortaya çıkışında insülin eksikliği ile seyreden beta hücre fonksiyon bozukluğundan veya insülin direncinden hangisinin primer olarak sorumlu olduğu güncel bir tartışma konusudur (25). Bunun yanında beta hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci arasında karşılıklı bir etkileşimin olduğu ve her ikisinin de patogeneizde birlikte rol aldığı da ileri sürülmektedir. (26) Öte yandan, Tip 2 diyabetteki primer patolojinin beta hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin direnci olmasında yaşın, etnik farklılıkların, şişmanlığın ve diyabetin bu heterojenitesinin, kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir. Ancak Tip 2 diyabet oluşmasında en önemli 2 patogenetik faktör insülin eksikliği ile seyreden beta hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direncidir.

a) Beta hücre fonksiyon bozukluğu: Normal glukoz toleransından bozulmuş glukoz toleransına ve hafif Tip 2 diyabete geçildiğinde hiperinsülinemi oluşur. Açlık glukoz düzeyi 80 mg/dl'den 140 mg/dl'ye yükseldiğinde insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2–2,5 artar. Açlık glukoz düzeyi 140 mg/dl'yi geçtiğinde ise beta hücrelerinin insülin salgılaması daha fazla artmaz ve açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgılaması da kademeli olarak azalmaya başlar. İnsülin salgısının azalmaya başladığı bu sırada hepatik glukoz üretimi artmaya başlayarak açlık glisemisinin yükselmesine büyük katkıda bulunur. 250–300 mg/dl arasındaki açlık glisemi düzeyinde ise insülin salgılanması ciddi olarak hızlanır. İnsülin direnci ile birlikte olsun veya olmasın eğer rölatif bir insülin eksikliği varsa Tip 2 diyabet kaçınılmazdır(23). İnsülin salgılanmasında bozukluğa yol açan etiyolojik faktörler aşağıda sıralanmıştır:

1- İnsülin salgısında bozukluklar: Açlık glukoz düzeyi 80 mg/dl'den 140 mg/dl 'ye yükseldiğinde artan insülin düzeyi, 140 mg/dl'den sonra hiperglisemiye bağlı olarak gittikçe azalır. Tip 2 diyabetli hastalarda insülin salgısının azalması yanında hedef dokuda insülin etkisini potansiyelize eden insülinin salgı kinetiğinde de belirgin değişiklikler olur. İntravenöz glukoz verilmesini izleyen ilk 10 dakikada insülin salgılanmasında hızlı bir artış olur. İlk 2–4 dakikalar arasında zirve yapan insülin salgılanması 6. dakikadan sonra bu hızını kaybeder.

Birinci faz insülin salgılanması adı verilen bu 10 dakikalık dönemden sonra insülin salgısı giderek azalmakta olup bu sürece de ikinci faz insülin salgılanması denir. Tip 2 DM gelişecek olanlarda birinci faz insülin salgısının kaybolması erken saptanabilen bir bulgudur. Bu defekt açlık plazma glukozu 115- 120 mg/dl'yi geçmedikçe oluşmaz (23).

2- Pulsatil insülin salgılanmasının bozulması: Normalde insülin her 5–15 dakikada bir periyodik olarak salgılanır. Salgılanmalar hızlı ve kısa süreli dalgalanmalar şeklindedir. Tip 2 diyabetli veya IGT'li bireylerde ve Tip 2 diyabetli bireylerin birinci derecede yakınlarında bu hızlı ve kısa süreli dalgalanmalar yerine düzensiz ve daha kısa süreli dalgalanmaların oluşması karakteristiktir (23).

3- Proinsülin salgılanmasında anomaliler: Proinsülin, insülinin ancak % 5 'i kadar biyolojik etkiye sahiptir. Normalde proinsülin, sekrete edilen total insülinin % 10'unu oluşturmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda Tip 2 diyabetlilerde plazma proinsülin düzeylerinin yüksek bulunduğu bildirilmektedir (27).

4- Düşük doğum ağırlığı: Son yıllarda yapılan çalışmalar düşük doğum ağırlığı ile erişkin yaşta ortaya çıkan IGT ve Tip 2 diyabet arasında bir bağlantının olabileceğini göstermektedir. İn utero malnütrisyonu maruz kalan fetus aldığı nütrisyonu idareli kullanmak için bir takım stratejiler geliştirilerek beyin gibi hayati organlara öncelik vererek karaciğer ve pankreas gibi daha az hayati organların daha az beslenmesine yol açar. Sonuçta pankreas ve beta hücrelerinin yetersiz gelişimi düşük doğum ağırlığıyla birliktedir. Fötal gelişim sırasında sağlanan bu adaptasyon programı erişkin yaşamda beta hücresi için ek risk faktörlerinin eklenmesi ile bozulabilir ve Tip 2 diyabet gelişebilir (28).

5- Glukoz toksisitesi: Hipergliseminin kendisi hem beta hücresi üzerine etki ederek insülin salgılanmasını baskılar hem de periferik dokularda insülinin kullanılmasını azaltır. Hipergliseminin beta hücresi üzerine olan bu olumsuz etkisine glukoz toksisitesi adı verilir.

6- Amilin (Adacık amiloid polipeptid): Amilin veya adacık amiloid polipeptid beta hücresindeki insülin salgı granüllerinden insülin ile birlikte üretilip beraberce salgılanan bir hormondur. Amilinin kanda insülinin çok daha düşük bir seviyede bulunmasına rağmen insülinin etkisine karşı etkide bulunabileceği yada insülinin etkisini inhibe edebileceği düşünülmektedir (23).

7- İncretinler: Oral glukoz verildiğinde insülin sekresyonunun artmasına neden olan faktörlere "inkretin" denir. Bunlar Glukagon like peptide 1 (GLP-1), kolesistokinin ve gastrik inhibitör

polipeptid (GIP)dir. Bu faktörlerin etkilerindeki bozuklukların Tip 2 diyabet patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (29).

8- Lipotoksisite: Son yıllarda IGT 'den Tip 2 diyabete geçişte beta hücre fonksiyonlarında ilerleyici azalmayı açıklamak için tıpkı glukotoksisite gibi lipotoksisite kavramı ortaya atılmıştır. Beta hücrelerinin artmış serbest yağ asit düzeylerine uzun süre maruz kalması olarak adlandırılan lipotoksisite, insülin salgı bozukluğunun önemli sebepleri arasında gösterilmektedir (23),

b) İnsülin direnci: İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması, başka bir anlatımla glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsülin direnci primer olabileceği gibi başlangıçta azalmış insülin salgılanmasına sekonder olarak gelişen hiperinsülinemiye bağlı olabilir (23). Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glukojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda insülin aracılığı ile olan glukoz kullanımı azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durumu kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını arttırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normallere göre 1,5–2 kat yüksek bir seviye oluşur. Bu hiperinsülinemik kompensasyon sürecindeki beta hücrelerinde başlangıçta herhangi bir bozukluk yoktur. Fakat beta hücresinde fonksiyon kaybı başladığında insülin salgısında giderek azalmakta ve diyabet ortaya çıkmaktadır.

İnsülin direnci Tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmektedir. Ancak obez olmayan ve normal OGTT'si olan sağlıklı bireylerin % 25'inde ve esansiyel hipertansiyonlu hastaların da % 25'inde insülin direnci saptanmıştır. Birçok kalıtsal ve edinilmiş faktör insülin duyarlılığını etkileyebilir. Bunlar; yaş, cins, vücut yağ kitlesi ve dağılımı, egzersiz, kan basıncı, ailesel diyabet öyküsü, sigara içimidir (29). İnsülinin glukoz metabolizması üzerine biyolojik etkilerini gösterebilmesi için önce hedef dokulardaki insülin reseptörlerine bağlanması gerekir. Bağlanmadan sonra reseptördeki tirozin kinaz aktive olur ve bu esnada oluşan ikincil haberciler

fosforilasyon - defosforilasyon reaksiyonlarını içeren bir seri olayları başlatarak hücre içi glukoz metabolizmasının uyarılmasına yol açarlar. İnsülin direnci hücrel olarak preresseptör, reseptör ve postreseptör olmak üzere üç yerde görülür. İnsülin direncinin oluşmasında reseptör özellikle postreseptör düzeyindeki defektler daha önemli olup preresseptör düzeyindeki defektler daha az rol oynar. Öte yandan insülin direnci anatomo-patolojik olarak da iskelet kasında, yağ dokusunda ve karaciğerde olmak üzere sınıflandırılmaktadır. İnsülin kas ve yağ dokusunda glukozun uptake'ini, depolanmasını ve kullanılmasını uyarır. Karaciğerde ise glikojen oluşumunu ve depolanmasını sağlayarak ve de glikoneogenez ve glukojenolizi inhibe ederek glukoz üretiminin azalmasına yol açar. İnsülin direnci gelişince tüm bu fonksiyonlar bozulur (23).

c) Hepatik Glukoz Üretimi artışı: Tip 2 diyabetin patogenezindeki üçüncü ana metabolik bozukluk artmış hepatik glukoz üretimidir. Hepatik glukoz üretimindeki artış, açlık kan şekerinin artmasına yol açar. Hatta açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Artmış hepatik glukoz üretimi açlık glukoz düzeyi ile pozitif ilişkilidir. Karaciğerden glukoz yapımı glukojenoliz veya glukoneogenez yolu ile olur. Hepatik glukoz üretimindeki artışın diyabetiklerde primer defekt olduğunu gösteren pek az bulgu vardır. Bu faktörün sekonder olay olduğu ancak glukoz toksisitesini daha da artırdığı düşünülmektedir (30).

DİYABETES MELLİTUS'UN KOMPLİKASYONLARI

DM'un akut metabolik ve kronik (dejeneratif) komplikasyonları vardır. Akut metabolik komplikasyonlar arasında, diyabetik ketoasidoz ve ketoasidoz koması (Tip II'de seyrek), hiperozmolar nonketotik koma (Tip II'de sık), laktik asidoz koması ve daha çok bir tedavi komplikasyonu olarak ortaya çıkan hipoglisemi koması sayılabilir. DM'un değişik organ ve sistemlerde oluşturduğu değişikliklere ise diyabetin kronik komplikasyonları adı verilmektedir. Kapiller ve arterioller düzeyde oluşan küçük damar hasarları retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlara neden olmaktadır. Daha büyük damar tutulumu ise erken ve ileri dönemde aterosklerotik değişikliklere yol açarak koroner, serebral ve periferik damar hastalıkları gibi makrovasküler komplikasyonları oluşturmaktadır. (Tablo 4)

Tablo 4: Diyabetes mellitusun komplikasyonları

1) AKUT KOMPLİKASYONLAR
a) Ketoasidoz koması
b) Hiperozmolar non ketotik koma
c) Laktik asidoz koması
d) Hipoglisemi koması
2) KRONİK KOMPLİKASYONLAR
A) Mikrovasküler
a) Retinopati
b) Nefropati
c) Nöropati
B) Makrovasküle
a) Koroner Arter Hastalığı(KAH)
b) Serebrovasküler Hastalık
c) Periferik Damar Hastalığı

DM'un kendine özgü kronik komplikasyonları, prelinik fazda bazı bulgular verebilir. Örneğin, mikroalbuminüri veya aşıkâr proteinüri nefropatiye gidişin; azalmış sensorial sinir fonksiyonları nöropatiye gidişin göstergeleri olabilir ve tedaviye prelinik safhada başlanması ile oldukça yararlı sonuçlar elde edilebilir.

DM'da sözü edilen bu komplikasyonlar dışında, bazı enfeksiyonlara artmış eğilim (derinin candida enfeksiyonları, rhinocerebral mucormycosis, genellikle pseudomonaslara bağlı gelişen malign ekstemal otit vs.) ve kognitif bozukluklar da tanımlanmıştır. Dupuytren kontraktürü, nöropatik artropati, üst ekstremitelerde flexör tenosinovit ve parmakların hareketliliğinin azalmasına neden olan periartiküler deri esnekliğinin kaybolması gibi durumlar diyabetli hastalarda nondiyabetiklere göre daha siktir. Yine diyabetik şahıslar nondiyabetik yaşlılardan daha erken ve şiddetli olarak osteoporoza yakalanmaktadır.

DİYABETES MELLİTUSU İZLEME METODLARI

Diyabetin kontrolünde 4 ana hedef vardır:

- 1) Diyabetik semptomların olmaması,
- 2) Akut komplikasyonların oluşmaması,
- 3) Kronik komplikasyonların önlenmesi,
- 4) Non diyabetikler ile aynı yaşam kalitesinin sağlanması.

Gliseminin izleminde kullanılan parametreler şunlardır:

- 1) Kan glukoz ölçümü,
- 2) Glikozüri ölçümü,
- 3) İdrarda keton ölçümü,
- 4) Glisemi ayarında izlem testleri:
 - a) Glikozillenmiş hemoglobin
 - b) Glikozillenmiş albümin(Fruktosamin)

1) Kan glukoz ölçümü: Kan glukozu başlıca enzimatik ve non enzimatik olmak üzere iki şekilde ölçülmektedir. Enzimatik yöntemlerle sadece kandaki glukoz ölçülürken, non enzimatik yöntemlerle glukoz dışındaki şekerlerde ölçülmektedir.

Glisemi ölçümünde örnekler tam kanda veya plazmada farklı sonuçlar verir. Ayrıca venöz kanda ölçümlerde sonuçları oldukça etkilemektedir. Tam kanın glisemi düzeyi plazmadan 10 mg/dl kadar daha düşük bulunmaktadır. Parmak ucu kapiller kan ve venöz kan örnekleri karşılaştırıldığında kapiller kandaki glukoz değerleri venöz kana göre açlık durumunda 3-4 mg/dl tokluk döneminde 15-25 mg/dl daha yüksek bulunmaktadır.

ADA tarafından kişisel şeker ölçümünde önerilen hedef değerler açlıkta 80–120 mg/dl iken gece yatarken 100–140 mg/dl olarak önerilmektedir.(31)

2) Glikozüri ölçümü: Glukozun idrara çıkması glömerüler filtrasyonun tübüler reabsorbsiyondan fazla olduğu durumlarda görülür. Normalde glisemi 180 mg/dl'yi geçtiğinde glukoz idrarla çıkmaya başlar. Gebelikte ilk trimesterde GFR artacağından böbrek eşiği 100 mg/dl'ye kadar düşebilmektedir. Glikozüri ölçümü kan glukoz ölçümünden daha kolay olmasına karşın yanlış sonuçlar verebilmektedir. Gebelikte, çocuklarda, mesane tonisinde, diyabet süresi uzun olanlarda, bazı ilaçların kullanımı nedeniyle glikozüri yanlış sonuçlar vermektedir. Tablo 8'de hiperglisemi olmadan glikozüri saptanan durumlar gösterilmiştir .

3) İdrarda keton ölçümü: İdrarda keton ölçümü insülin eksikliğini gösterir. Sonuçta diyabetik ketoasidozu düşündürür. Normal bireylerde de açlıkta idrarda keton oluşabilmektedir. Gebelerin %30'unda sabah ilk idrar örneğinde ketonüri olabilmektedir. Yine alkol ve salisilat alımı sonrasında ketonüri olabilmektedir. Ketonüri ölçümü sülfidril grubu içeren (örneğin kaptopril) ilaçlarla yanlış negatif sonuç vermektedir.

4) Glisemi ayarında izlem testleri : a) Glikozillenmiş hemoglobin (Hb A1c)

b) Glikozillenmiş albümin(Fruktosamin)

HEMOGLOBİN A1c

Hemoglobin(Hb)ler "globin" adı verilen bir protein ile dört adet "hem" grubundan oluşurlar. Globin kısmında iki alfa ve iki non-alfa olmak üzere dört adet polipeptid zinciri bulunur. Herbir polipeptid zincirine bir hem grubu tutunmuştur ve hem grupları "protoporfirin 9" halkasına bağlanmış bir demir atomu (Fe +2) içerir. İnsanda birbirinden farklı altı adet globin polipeptid zinciri gösterilmiştir ve bunlar "alfa, beta, gamma, delta, epsilon ve zeta" zincirleri olarak tanımlanır. Her zincirdeki amino asitlerin yerleşim sırası farklıdır ve alfa zincirlerinde 141, diğerlerinde 146 amino asit vardır. Bu zincirlerin globindeki farklı kombinasyonları ile yapısı ve fonksiyonları farklı olan hemoglobinler ortaya çıkar. Hemoglobinler tüm memelilerde sadece eritrosit hücrelerinde bulunur ve ana görevleri, akciğerlerden inhale edilen oksijeni periferik dokulara taşımaktır. Ayrıca, periferik dokulardan bırakılan karbondioksitin (CO₂) % 15 kadarı doğrudan hemoglobine bağlanarak akciğerlere taşınır. Sağlıklı yetişkin bir insanda bulunan hemoglobinlerin %96'sı Hb A(2 alfa-2 beta) , %3'ü Hb A2(2 alfa-2 delta) ve % 1 kadarı Hb F(Fetal Hb, 2 alfa-2 gamma) şeklindedir.(32) Hemoglobinler, kan glukoz düzeyi ile doğru orantılı bir şekilde yavaş, non enzimatik ve geri dönüşümsüz bir reaksiyonla glikozilasyona uğrarlar. Hb A molekülünde bu reaksiyon, beta zincirinde bulunan terminal valin aminoasidi üzerinden gerçekleşir ve nişasta blok elektroforezi incelemesinde ortaya Hb A1c şeklinde çıkar. Hb A1c, tüm glikozile hemoglobinlerin %80'ini oluşturur. Geriye kalan kısımda ise Hb A1b, Hb A1a1 ve Hb A1a2 vardır. Hb A1 a1 de, beta zincirinde fruktoz 1,6-difosfat vardır. Hb A1 a2 de, beta zincirinde glukoz 6-fosfat vardır. Hb A1b de ise henüz tam olarak ne olduğu belirlenmemiştir ancak, fosforile olmayan glikozillenmiş bir yapı olduğu düşünülmektedir (33). Glikozile Hb oranı, hiperglisemi ile doğru orantılı olduğu için diyabetik hastaların takibinde önemli bir parametredir. Ancak, glisemi

düzeyini en doğru şekilde Hb A1b ve Hb A1c gösterir. Hb A1a1 ve A1a2 nin diyabetiklerdeki oranı, normal kişilerin oranına yakındır ve bunun için takipte kullanılmazlar. Pratikte daha kolay bakılması nedeni ile Hb A1c tercih edilir. Hb A1c oranı, son 6–8 haftalık glisemi durumu hakkında bilgi verir ve tedavinin daha iyi yönlendirilmesini sağlar. Açlık ve tokluk durumundan etkilenmediği için, günün herhangi bir saatinde bakılabilir. Hb A1c de % 1'lik azalma diyabete bağlı olay gelişimini % 21, miyokart infarktüsü riskini % 14, mikrovasküler komplikasyonların oluşumunu % 37, periferik vasküler hastalık gelişim oranını % 43 azaltır. (34) Glikozile hemoglobinlerin oluşumu, eritrositlerin yaşam süresi ile de ilişkilidir. Daha yaşlı olan eritrositlerde, genç hücrelere göre daha yüksek oranda glikozillenmiş Hb bulunur. Hemolitik anemilerde eritrositlerin yaşam süresi kısaldığı için, glikozile Hb oranları daha düşük saptanır. Buna karşılık gebelikte artar. Anormal hemoglobinlerin varlığında(hemoglobinopatiler), akut-kronik kan kayıplarında ölçümler yanlış çıkabilir. Sonuçlar değerlendirilirken bu noktalara dikkat etmek gerekir(35) Hemoglobin A1c'deki % 1'lik değişim yaklaşık 35 mg/dl kan glukoz değişikliğini yansıtır. Glikozillenmiş hemoglobin % 7'nin altında olmalıdır.

FRUKTOSAMİN (Glikozillenmiş Albumin) :

Serum albuminin yarılanma ömrü 15–20 gün olduğundan Hb A1c'ye oranla daha kısa süreli gözlem imkanı verir. Dolayısıyla son 1–2 haftalık glisemik kontrolü yansıtır. Hemolitik anemi veya hemoglobinopatilerde Hb A1c ölçümü yapılamayacağından fruktosamin ölçümü yapılmalıdır. Ayrıca diyabetik gebesinde izlemi fruktosamin ile yapılmalıdır. 2006 Mart ayında yapılan ADA toplantısı sonucu erişkin diyabetiklerde belirlenen hedefler tablo 5'de gösterilmiştir .

Tablo 5: ADA 2006 Erişkin diyabetlilerde hedefler (36)

Glisemik kontrol		
HbA1C		< %7 (N:%4-6
Preprandial kapiler glukozu		90-130 mg/dl
Pik postprandial kapiler glukozu		< 180 mg/dl
TA		130/80 mg /dl
Lipidler *		
LDL		<100 mg /dl
Trigliserid		<150 md /dl
HDL		>40 mg /dl

*Trigliserit .200 mg/dl olanlarda non-HDL hedefi .130 mg/dl'dir (NCEP/ATP III kriteri)

* * HDL kadınlarda 10 mg/dl yüksek tutulabilir.

TİP 2 DİABETİN MEDİKAL TEDAVİSİ

Diabetes Mellitus tedavisinde sunlar amaçlanır: Hastanın yakınmalarını gidermek, geri dönüşümsüz hasarları önlemek, büyüme ve gelişmenin düzenini korumak, gebelik ile ilişkili sorunları gidermek ve hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır (37 ,38).

Tedavinin amacına ulaşabilmesi için bazı ilkeler vardır: Bunlar hastanın eğitimi, diet, egzersiz ve fizik aktivitesinin artırılması, oral antidiabetik ilaçlar (sülfanilüreler, biguanid, alfa glikozidaz inhibitörleri) ve insülin ile tedavi uygulanmasıdır. Gereğinde tedavinin diğer yöntemlerle (immunosupresyon, transplantasyon, GLP-1, lipoliz inhibitörleri “acipimox”, yağ asidi oksidasyonu engelleyicileri, glukagon etkisini engelleyenler, ciglitazone analogları, çevresel glikoz metabolizmasının artırılması “methyl palmoxirale”) desteklenmesi. Hastanın eğitiminde hastaya diyabetin tanımı, etyopatogenezi hakkında genel bilgiler verildikten sonra tedavide kullanacağı ajanlar olan diyet, egzersiz, insülin, oral antidiabetikler tanıtılmalıdır.

Diabetin genel seyri içinde ve tedavi sırasında rastlayacağı olaylar (hipoglisemi, hiperglisemi), bunların nedenleri, sonuçları ve nasıl basa çıkılacağı anlatılmalıdır. Diabetin erken ve geç komplikasyonları, tedavi ve sonuçlarıyla ilgili bilgiler, kan glikozu ile idrarda glikoz ve keton ölçümü ve yorumlanmasıyla ilgili bilgiler verilmelidir. Akut ve kronik komplikasyonların önlenmesi ve eğer bunlar oluşmuş ise takibi öğretilmeli ve kişisel bakım (deri, diş ve ayak bakımı, sigara, alkol ve diğer ilaç kullanılan hakkında bilgi verilmesi) eğitimi verilmelidir (38).

Diabetik hastalardaki diyet tedavisi ile sunlar amaçlanır: Normoglisemi ve optimal kan lipid değerlerinin elde edilmesi, çocuk ve ergenlerde normal büyüme ve gelişmenin sürdürülmesi ve yetişkinlerin ideal kiloya erisip korunması, gebelik durumunda, anne ve fetus için yeterli beslenmenin sağlanması, insülin kullanan hastalarda glisemi düzeylerindeki dalgalanmaları önlemek için ara öğün ve kahvaltılarının ayarlanması, kişiye ve yaşam biçimine göre diyet ayarlanması, obez tip 2 diabetli hastalarda (%80'i obezdir) enerji alımının kısıtlanması, aktivitenin artırılarak, obezitenin düzeltilmesi ve insülin direncinin azaltılmasıdır. Hastaların diyetlerini diabetle uğrasan bir diyetisyenin düzenlemesi gerekmektedir. Ancak bu ülkemizde çoğu kez hekime kalmaktadır (38).

Beslenme programının düzenlenmesinde amaca yönelik diyet ilkeleri şöyledir: Enerji, hastayı ideal kilosuna ulaştıracak ve bunu koruyacak şekilde ayarlanmalıdır. Günlük enerjinin %50-60'ı karbonhidratlardan sağlanmak ve bunun 2/3'ü kompleks karbonhidrat olmalıdır. Glisemi indeksi düşük karbonhidratlar tercih edilir. Diyetin yetişkinler için 25 gr/gün, çocuk için 15gr/gün posa içermesi önerilir. Diyet proteini yetişkin için 0,8 gr/kg/gündür ve günlük enerjinin %15'ni geçmemelidir. Nefropatisi gelişmiş ise bu miktar 0,6 gr/kg/gün'e dek düşürülebilir. Enerjinin en fazla %30'u yağdan (%>10 doymuş, %20 doymamış) karşılanarak ve kolesterol alım 300 mg/gün ile sınırlandırılmaktadır. Sodyum alımı 3 gr/gün olarak hesaplanmalı ve 6 gr/günü asla geçmemelidir. Diyetle alkol yasaktır. Mineral ve vitamin yönünden dengeli ve yeterli olmalıdır. Öğün sayısı sık, miktarı az olmak üzere, tip 2'lerde 3 ana, 3 veya 4 ara öğün önerilmektedir. Özel diyabetik ürünler gerekli değildir (39). Tip 2 diyabetik hastalarda egzersiz, karaciğer glikoz salınımını biraz azaltıp, glikozun kullanımını da attırdığı için kan sekerini düşürür. Egzersizin glisemik regülasyon dışında başka mekanizmalar yoluyla sağladığı antiaterosklerotik yararları fibrinolitik aktivite artması, TG'in düşmesi, HDL'nin yükselmesi, kan basıncının düşmesi ve kilo kaybının sağlanması şeklinde sıralanabilir. Fizyolojik etki beklenen egzersiz, en az haftada 3 defa 30 dakika kadar olmalıdır.

Egzersiz plato safhasında maksimal kalp hızının %70'ine (Maximal kalp hızı = 220-yas) ulaşılmalı ve bu düzeyde devam edilmelidir. Aerobik ve izotonik egzersiz (bisiklete binme, yüzme vs) tavsiye edilir. Egzersiz yapacak kişinin diabetik proliferatif retinopatisi olmadığı belirlenmelidir. Kalp, akciğer ve damar sistemleri tetkik edilmelidir. İnsülin kullanıyorsa, insülin aktif ekstremitelere yapılmamalı, insülinin zirve etkisi altında iken spor yapmamalıdır. Egzersizden saatler sonra oluşabilecek hipoglisemiye karşı da uyarılmalıdır (39,40,41).

ORAL ANTİDİABETİK İLAÇLARLA TEDAVİ

Oral antidiabetikler etki mekanizmalarına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilirler:

- 1) İnsülin salgılatıcı ilaçlar (sekretagoglar): Sülfonilüreler (SU) ve benzoik asit türevleri.
- 2) İnsüline duyarlılığı arttıran (insülin direncini azaltmaya yönelik) ilaçlar (sensitizerler): Biguanidler(BG) ve Thiazolidinedion türevleri
- 3) Glikozun emilimini yavaşlatan ilaçlar: Alfa glikozidaz inhibitörleri (AGI)
- 4) Tip 2 diabet tedavisinde kullanılan diğer ajanlar. Tip 2 diabetli hasta obez ise, periferik insülin direncini kırmak için öncelikle biguanid grubu bir ilaç düşünülmelidir. Glikoz emilimini azaltan ve iştah kesici etkisi de olan acarbose yanına ilave edilebilir. Zayıf tip 2 diabetli hastada ise insülin eksikliği ön planda düşünülerek, insülin sekresyonunu artırma özelliği ön planda olan sülfonilüreler tercih edilirler. Acarbose yine ilave edilebilir. Oral antidiabetige primer veya sekonder yanıtızsızlığı olan kişiye insülin başlanabilir. Bunun yanında sülfonilüre veya acarbose ek olarak verilebilir. Sonuçta tedavi rejimi hastaya göre düzenlenir.

SÜLFONİLÜRELER

Sülfonilürelerin asıl etki mekanizması insülin salınımını arttırmak yolu ile olur. Ayrıca hepatik glikoz üretimini azaltırlar ve periferik glikoz kullanımını da arttırırlar.

1. Kusak Sülfonilüreler: Tolbutamid, klorpropamid, tolazamide ve asetohexamide
 2. Kusak Sülfonilüreler: Glibenklamid, glipizide, glibornuride, gliklazid, glikidon ve glimepirid
- Pankreasın beta hücre plazma membranında sülfonilüre reseptörleri vardır. Bu reseptörler ATP duyarlı potasyum çıkışı azalır ve membran depolarize olur. Bu depolarizasyonun sonucu voltaja bağımlı kalsiyum kanalları açılır ve beta hücresi içine kalsiyum girer. Sitolde kalsiyum artışı sonucunda insülin granülleri yüzeye doğru hareket eder ve insülin salgılanması olur. İnsülin salgılatmak için glikoz ve aminoasitler de, sülfonilürelerle aynı ATP duyarlı

potasyum kanallarını kullanmaktadırlar. Bütün insülin salgılatıcılar insülin salınımını sitozolik kalsiyumu arttırarak yapmaktadırlar (41). Sülfonilüreler yalnızca 1. faz (erken) insülin salgısına etkilidirler. Glikoz gibi insülin sentezini uyararak 2. faz yavaş ve uzun süreli insülin salınımı sağlamak gibi etkileri yoktur.

Bütün sülfonilürelerin etki mekanizmaları aynıdır. Ancak ikinci kusak olanlarda intrinsik aktivite daha fazladır. İntrinsik antidiabetik aktivite o ilacın 1mg'nın in vitro olarak gösterdiği aktivitedir. Bu 2. kusak sülfonilürelere glyburid ve glipizidde en fazladır. Bir ilacı düşük miktarda kullanmanın faydası o ilacın yan etkisinin bu dozlarda daha az olmasıdır (37). Bütün sülfonilüreler karacigerde metabolize edilir. Birinci kusak sülfonilürelerin metabolitleri böbrekle, ikinci kusak sülfonilürelerin metabolitleri böbrek ve feçesle atılır.

Sülfonilüre seçiminde su özellikleri önemlidir:

- intrinsik antidiabetik aktivite
- Etkinin baslama hızı
- Etki süresi
- Metabolizma ve atılım şekli
- Yararlı etkileri ve yan etkileri (42,43,44)

Sülfonilüre kullanımının kontrendikasyonları şunlardır (45):

- Tip 1 diabet veya endojen insülin noksanlığı şüphesi
- ilaca karşı primer veya sekonder yanıtızlık
- Pankreasın tamamen tahrip olduğu haller, pankreatektomi
- Gebelik ve laktasyon
- Büyük cerrahi girişim ve travma
- Şiddetli infeksiyon esnasında metabolik dekompanasyon gelişmesi
- Prekoma
- Akut ketoasidoz ve hiperosmolar non-ketotik koma
- Sülfonilürelere aşırı duyarlılık
- Şiddetli hipoglisemi gelişmeye meyilli hastalar (65 yaş üzeri olanlar, kronik karaciger ve böbrek hastası olanlar, kalp yetersizliği olanlar, sülfonilürenin etkisini arttıran veya bizzat kendisi hipoglisemi yapan başka ilaçları kullanan kişiler).

Sülfonilürelerin yan etkileri sunlardır (46):

- 1) Hipoglisemi
- 2) Gastrointestinal sistem etkileri: istahsızlık, bulantı, kusma, tıkanma ödemi.
- 3) Hematolojik sistem etkileri: Agranulositoz, pansitopeni ve hemolitik anemi
- 4) Deri lezyonları: Morbiliiform, makülopapüler veya ürtiker tarzında raslar, eritemle karakterize döküntüler veya kasıntı, likenoid erupsiyonlar, fotosensitivite, eritema multiforme ve ekfoliyatif dermatit.
- 5) Diğer: Uygunsuz ADH sekresyonuna bağlı hiponatremi ve iyodun tiroid hücresine girişini inhibe etmek suretiyle zayıf antitiroid aktivite ve guatr gelişmesi.

Sülfonilürelere sekonder yanıtızlık gelistiginde:

1. Diyet yeniden düzenlenir.
2. Egzersiz önerilir.
3. Hastanın ideal kilosuna gelmesi sağlanır.
4. Baska bir sülfonilüreye geçilir.
5. Alfa glukozidaz inhibitörü eklenebilir.
6. İnsülin tedavisine geçilir.
7. İnsülin ve sülfonilüreler birlikte verilebilir.

BİGUANİDLER

Oral antidiabetiklerin ikinci büyük grubu biguanidlerdir. 1950'li yıllarda piyasaya çıkmışlardır. Bu gruptan metformin günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Metformin esas olarak ince barsaktan emilir. Biyoyararlılığı %50-60 kadardır. Alımında 1-2 saat sonra esit dağılırken karaciger, böbrek, tükrük bezleri ve barsak duvarındaki konsantrasyonu çok yüksektir. Alınmasından 12 saat sonra glomerüler filtrasyon ve tubuler sekresyon yolu ile %90 oranında elimine edilir. Biguanidler özellikle insülin direnci bulunan, obez tip 2'lerde tercih edilmelidirler. Metformin esas olarak tip 2 diabetle artmış olan karaciger glikoz üretimini baskılayarak etki gösterdiği, periferik dokularda (özellikle iskelet kasında) glikoz tutulumunu ve insülin etkisini arttırdığı çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Metformin obez ve obez olmayan tip 2 diabet vakalarında, özellikle tip 2 diabet ile birlikte hipertansiyon veya hiperlipidemisi bulunan hastalarda serum lipid profiline olumlu etkilere sahiptir. Metforminin açlık trigliserid ve LDL kolesterol düzeylerini düşürdüğü, HDL kolesterol düzeyini yükselttiği

gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise kan basıncını düşürmesi yanısıra fibrinolitik aktiviteyi arttırması ve trombosit agregasyonunu azaltması nedeniyle, özellikle kardiyovasküler olaylara karşı koruyucu rol oynadığı bildirilmektedir. Metformin günde 3-4 kez 500 mg veya 2-3 kez 850 mg alınabilir. Günlük maksimal doz 3000 mg'dır. Yemekle birlikte alınmalıdır. Metforminin yan etkileri en sık gastrointestinal intolerans olarak karsımıza çıkar. Diyare, bulantı, istahsızlık ve karın sisliği, ağızda metalik tat olabilir. Çogu doza bağımlıdır ve kendiliginden düzelir. Nadir vakalarda vitamin B12 ve folik asit emilim bozukluguna bağlı megaloblastik anemi, vaskülit ve pnömonit yapabilir. Laktik asidoz metformin ve diger biguanidlerin görülen en ciddi yan etkisidir. Bu oran metforminde onun öncüsü olan fenformine göre çok daha seyrek rastlanır. Metformin plazma kreatinin düzeyinin kadınlarda 1.4, erkeklerde 1.5 mg/dl'yi astığı durumlarda, santral hipoksi veya periferik perfüzyon bozuklugunun hakim olduğu kardiyak ve solunum yetersizliklerinde, daha önce laktik asidoz geçirmiş vakalarda, doku perfüzyonunun azalmasına yol açması muhtemel ağır infeksiyonlarda, fonksiyon testlerini bozan alkolik karaciger hastalığı dahil karaciger hastalıklarında, alkolizm vakalarında ve intravenöz radyografik kontrast maddelerin kullanıldığı durumlarda metformin kontrendikedir (45). Biguanidlerin yaşlı hastalarda (>70 yas) tercihen kullanılmaması önerilmektedir.

ALFA GLUKOZİDAZ İNHİBİTÖRLERİ

Alfa glukozidaz inhibitörleri ince barsaktaki alfa glukozidaz enzimini reversibl olarak inhibe ederek karbonhidrat kompleksinin sindirimini geciktirir ve postprandiyal glikoz ve insülin düzeylerini düşürür (38, 47,48). Yapılan çalışmalar akarbozun, gerek tek basına, gerekse sülfonilüre, biguanid veya insülin ile kombine edildiğinde HbA1c düzeylerinde %1 civarında bir azalma sağlayabileceğini ortaya koymuştur. İlacın önerilen günlük dozu 3x50-100 mg dır. Etkisinin artması için yemegin ilk lokması ile birlikte alınması önerilir. Bu ilacın kullanımında en büyük sorun, hastaların üçte birinde siskinlik, diyare, dispepsi gibi gastrointestinal yan etkilerin görülmesidir. Ayrıca bazı yayınlarda karaciger enzimlerinde orta derecede yükselme ve nadir olarak demir eksikliği anemisi, B12 vitamini veya folik asit eksikligine bağlı anemi vakaları bildirilmiştir. Alfa glukozidaz inhibitörlerinin kontrendikasyonları gebelik, emzirme, ağır gastrointestinal hastalıklar, ilaca asırı duyarlılık durumları ve tip 1 diabette tek basına kullanımı olarak sayılabilir. Antasitler, safra reçineleri,

barsak absorbanları ve dijestif ajanlar bu grup ilaçların emilimini ve biyoyararlanımını azaltırlar.

Yeni Gelistirilen Oral Antidiabetik İlaçlar

Son yıllarda tip 2 diabet tedavisinde pek çok yeni ajan üzerinde çalışılmaktadır. Bu ajanların bir kısmını su sekilde sıralayabiliriz (49):

1) İnsülin direncini azaltan ilaçlar:

a) Tiazolidinedione türevleri: Ciglitazon, troglitazon, englitazon, rosiglitazon ve draglitazon. Ortak özellikleri plazma insülin, glikoz ve trigliserid düzeylerini düşürmeleri ve insülin duyarlılığını artırmalarıdır. Bunları insülinin etkilerini güçlendirerek gerçekleştirirler.

2) Serbest yağ asidi metabolizmasını degistiren ilaçlar:

- a) Non-esterifiye yağ asitleri (NEFA) serbestlenmesini inhibe eden ajanlar
- b) Yağ asidi oksidasyon inhibitörleri

3) İnsülin sekresyonunu uyaran ilaçlar:

- a) Alfa-2 adrenerjik reseptör antagonistleri
- b) Glukagon benzeri peptid-1(glukagon like peptid-1)
- c) Sülfonilüre dışı sekretegolar: Benzoik asid türevleri, bunlardan repaglinid ve nateglinid SÜ'lere benzer sekilde ATP duyarlı potasyum kanallarını kapatarak etkili olan OAD grubu ilaçlardır. Ancak SÜ'lerden farklı olarak, beta hücrelerinde potasyum-ATP kanallarını sabit biçimde kapatmazlar.
- d) Yeni sülfonilüre grubu ilaçlar: Glimepirid beta hücresinde SÜ reseptörünün farklı bir bölgesine bağlanarak, K-ATP kanallarını daha az fiks biçimde kapatır. Böylece konvansiyonel SÜ'lere kıyasla daha az kardiyovasküler riskli olduğu ileri sürülmüştür.

4) Postprandiyal glisemi artışının önlenmesi:

- a) Solubl posa ve guar gum
- b) Yeni alfa glukozidaz inhibitörleri

5) Kilo kaybı sağlanması:

- a) Anorektikler: Sibutramin
- b) Beta-3 antagonistler
- c) Yağ emilimini engelleyen ilaçlar

İNSÜLİN TEDAVİSİ

Tip 2 diabetli hastalarda insülin kullanımına geçme endikasyonları : Diabete bağlı mikroanjiopatik veya makroanjiopatik komplikasyonların varlığı, ağır infeksiyon, travma, cerrahi, akut miyokard infarktüsü, gebelik, diabetik ketoasidoz, non-ketotik hiperosmolar koma, kronik karaciger hastalığı, orta ve ağır böbrek yetersizliğinin olması, yüksek doz steroid ve sitostatik ilaç tedavisi, oral antidiabetiklere primer veya sekonder cevapsızlık gelismesi ve allerjik reaksiyon olusması, gastrointestinal sistemde oral antidiabetiklerin emilim kusuru olması.

İnsülinin etkileri sunlardır:

- Glikozun kas hücrelerine girişini, kullanımını ve depolanmasını artırır, kas hücrelerinde glikoz taşıyıcılarının hücre membranını translokasyonunu artırır.
- Karacigerde glikojenoliz ve glikoneogenesisi inhibe ederek glikoz salınımını ve yapımını engeller.
- Yağ dokusunda lipolizi baskılar. Akut endikasyon durumlarında mutlaka regüler (kısa etkili) insülin kısa aralıklarla kas içine 4-6 ünite veya İV infüzyon şeklinde tercih edilmelidir. İnsülin infüzyonu bu gibi durumlardaki hastalarda yararlı ve tedavi süresini kısaltıcı etki yapar. Tip 2 diabetli hastalarda insülin tedavisine basıldığında en sık kullanılan insülinler, orta etki süreli (NPH) insülinler ve hazır karışım insülinlerdir (%20-30-40). Tedavide yeni geliştirilen (rDNA) teknolojilerle üretilen insülinler tercih edilmelidir. Su anda kullanmakta olduğumuz insülinlerden regüler insülin damar içine, kas içine, cilt altı ve periton içine uygulanabilmekte, diğerleri ise yalnızca cilt altı olarak kullanılabilir. Bazı tip 2 diabetik hastalarda oral antidiabetiklere yeterince yanıt alınmadığında, tedaviye gece insülin enjeksiyonu ilave edilebilir. Gece yatmadan 0,2 İÜ/kg dozdan daha az olmamak üzere NPH insülin verilir ve zamanla doz ayarı yapılır. Eger gece yatarken verilen total insülin dozu 30-36 üniteyi aşarsa OAD kesilerek sadece insülin ile tedaviye devam edilmesi gerekir. Tip 2 diabetiklerde günlük insülin ihtiyacı 0,2-0,5 İÜ kg/gün üzerinden hesaplanır, 2/3'ü sabah, 1/3'ü akşam verilir. Hasta normal kilosunda veya zayıfsa ya da kahvaltı ve akşam yemeginden sonra kan glikozu yüksek seyrediyorsa kısa etkili insülin eklenir. Genel bir prensip olarak da başlangıçta total insülinin 2/3'sü orta etkili (NPH) , 1/3'ü kısa etkili insülin olacak şekilde ayarlanmalıdır.

Tablo 6: İnsülin Tipleri ve Etki Süreleri:

İnsülin tipi	Etki başlama Süresi (saat)	Pik etki Süresi (saat)	Etki sonlanım Süresi (saat)
Çok kısa etkili - Lispro -Aspart	Hemen 0,25	0,5-1 1,5-2	1-2 2-4
Kısa etkili - Regüler - Semilente	0,5-1 1-3	2-4 2-8	6-8 4-6
Orta etkili - NPH - Lente	1-2 1-3	4-12 6-15	18-26 18-26
Uzun etkili - Ultra lente -Protamin zinc -Glargine	4-6 4-6 4-6	18-24 12-24 -	36-40 36-40 24-30

İnsülin tedavisi uygulama yöntemleri şunlardır:

1. Klasik (konvansiyonel) tedavi yöntemi: Orta etkili veya karışım insülinlerle günde bir veya iki kez insülin uygulanması
2. Yogun insülin tedavisi
3. Diğerleri (hastaya göre uygulanan, insülin + OAD, vb)

Yogun insülin tedavisi:

Multipl enjeksiyon: Yemeklerden önce kısa etkili, yatmadan önce orta veya uzun etkili insülinler kullanılmaktadır. Hastaya göre değişmekle birlikte, günlük dozun % 20-30'u bazal insülin sağlanması için; geri kalanı 10-12 gr karbonhidrat içeriği için, her öğün öncelerine eklenir. Diğer yöntemler arasında sabah, akşam orta etkili, öğünlerde kısa etkili veya sabah kısa+orta, akşam kısa, gece orta etkili insülin uygulanmaktadır. İnsülin kalemleri, insülin uygulamasının en pratik ve en kolay yoludur. Ayrıca doz ayarı en iyi yapılabilen ve taşınması en kolay olan araçlardır. Kalem içinde insülin oda ısısında 3 hafta, buzdolabında 3 ay saklanabilir.

BÖLÜM 2 : DEPRESYON

I. TANIM

Depresif duygular (depresif duygu durumu, “mood”) sağlıklı insanlarda istenmeyen ya da hayal kırıklığına neden olan yaşamsal olaylar karşısında ortaya çıkan sıkıntı, üzüntü ve keder içeren duygusal tepkiler olup, yaşamın normal bir parçası olarak kabul edilebilir. Ancak klinikte ruhsal bir rahatsızlık olarak kabul edilen “depresif bozukluk” duygusal bir tepkiden çok daha şiddetli ve kişinin yaşamını olumsuz olarak etkileyen, hatta onun tüm yaşamsal işlevlerini bozan, belirli belirti kümelerinden oluşan bir sendromdur. Temel özellikleri arasında kederli ve karamsar duygu durumu, kötümser düşünme, gelecek hakkında umutsuzluk, hayattan zevk alamama, enerji azlığı, psikomotor yavaşlama, iştah ve uyku düzensizlikleri gibi vejetatif belirtiler yer alır (50). 20. yüzyılın ikinci yarısında teknolojik gelişmeler, duygudurum bozukluklarını sebeplerinin araştırılmasında biyolojik faktörlerin rolüyle ilgili çalışmaları hızlandırmıştır. Depresyon etiyolojisine yönelik olarak yapılan nörokimyasal ve nöroendokrinolojik çalışmalar bu alanda önemli adımlar atılmasına yol açmıştır. Yine depresyonda beynin yapısal durumunun incelenmesi, belli beyin bölgelerinin hastalığındaki rolü için ilgi çekici olmuştur (51).

II. a. TARİHÇE

Depresyon sözcüğü; çökme, kendini kederli hissetme, işlevsel ve yaşamsal aktivitenin azalması gibi anlamlarda kullanılmaktadır. Kelimenin kökeni olan “depress” sözcüğü ise, Latince “depressus” tan gelmektedir. Yazılı kaynaklarda 17. yüzyıldan beri bu sözcüğün kullanıldığına rastlanmaktaysa da, ruhsal bir rahatsızlığın tanımlanması için kullanımı geçen yüzyılın sonunda Kraepelin tarafından yapılmıştır (50). Depresyon ve benzeri ruhsal hastalıkların tanımlanma ve sınıflandırılma çabaları eski çağlara kadar uzanır. Sümer ve Mısır kaynaklarında bu konuda bazı bilgilere rastlanmıştır. Bilindiği kadarıyla ilk kez eski Yunan’ da Hipokrat, bu sendromun belirtilerini tanımlamış ve etiolojisi ile ilgili bir açıklama getirmiştir. Hipokrat ekolü, vücutta insanın emosyonları ile ilgili dört sıvının olduğunu (kan, sarı safra, kara safra, lenf olmak üzere) ve bunlardan kara safra ve lenf sıvısının mani, melankoli, frenitis ve paranoya gelişimine neden olduğunu ileri sürmüştür. Hipokrat’ın “eğer üzüntü uzun sürerse artık melankolidir” sözü, o zamanlarda depresyonun bir rahatsızlık olarak ele alındığına dair iyi

bir fikir vermektedir. Aristo'nun "Problemata" kitabında ve Galen'in yazılarında da melankoli tanımı kullanılmaya devam etmiştir (50,54). Tarih öncesi dönemlerden beri bilinen "nepenthes" adlı morfin türevinin antidepresan amaçla kullanımı belki de depresyonun bilinen en eski farmakolojik tedavi şeklidir. "Şok" tedavisinin öncülleri de hemen hemen aynı çağlarda Lepkas adasında uygulanmıştır. Bunlardan birkaç yüzyıl sonra M.S. 2. yy.' da Soranus Epheisos diyet, flebotomi, lavman, kusturma, enerjik masaj, güneşlenme, ısıtma ve alkali kaynak sularının içilmesi gibi tedavi yöntemlerini önermiştir (50). Batının Hipokrat-Galen tarzı düşünce sistemi, doğunun Çin' de Türk ve Arap dünyasında İbni Sina ile doruğa çıkan yaklaşımının etkileri sayılmazsa, pek değişikliğe uğramadan ortaçağa kadar devam etmiştir. 16. yy.' da bir yanda çalışmalarını hayatıyla ödeyen Vesalius ilk anatomik diseksiyonu gerçekleştirirken, öte yanda karanlık ortaçağ düşüncesi Hipokrat' ın da gerisine düşerek bu hastalıkların kökeninin "spiritüel" olduğunu iddia etmeyi sürdürmüştür. Onlara göre hasta olan kişiler "şeytana tutulmuşlardı", oysa bu yıllarda doğu tıbbi hastalarını insanca yöntemlerle tedavi etmekteydi (50). 16. ve 17. yüzyıl çalışmalarını en iyi tanımlayan ifade, depresyonun etiolojisi konusunda Vesalius'un "Melankoli beyin ya da bir başka organın tümöründen kaynaklanmaktadır" görüşüdür. Vesalius' u izleyen Plater, ilk kez merkezi sinir sisteminin psikiyatrik tablolardan sorumlu organ olduğunu savunmuştur. Çin'de ise 14. yy ile 20. yy arasını kapsayan geniş dönem içinde depresyonun etiolojisi ile ilgili olarak, "yaşamsal hava dolaşımında bozulma, aşırı yas ve hastanın kontrol edemediği çaresizlik durumları" tanımlanmıştır. 1621' de Burton "Melankolinin Anatomisi" adlı üç ciltlik bir eser yayınlayarak, bugünkü bilgilerimize çok yakın tanımlamalar yapmıştır. 17. yy' da Willis depresyonun sıvıların aşırı tuzlanmasına bağlı olduğunu söylemiştir. 18. yy' da Newton ve Bellini' nin kuramları tıbbi açıklamaları da mekanikleştirmiştir. O yıllarda Pitcairn, Hoffman gibi bilim adamları depresyonu dinamik mikropartiküller, hidrodinamik ilkeler, kan-lenf-sinir sıvısının dolaşımında bozulma ile açıklarlarken, Cullen "sinir sıvısının düzensiz hareketinin belki de elektriksel bir yolla melankoli sebebi" olduğunu savunmaktaydı (50). 19. yy Pinel, Esquirol, Falret, Mendel ve Kreapelin' in katkılarıyla depresyon bugün bilinen kavramlarına çok yaklaşmıştır. Falret 1854' te depresyonlu hastaların zaman içinde taşkınlık geliştirdiklerini, sonra tekrar depresif dönemin ortaya çıkabildiğini gözlemlemiş ve bu durumu, dalgalanan delilik (la folie circulaire) olarak tanımlamıştır. Aynı dönemde bir diğer Fransız psikiyatrist olan Bailargerise, manik ve depresif dönemlerin aynı hastada görüldüğü durumu, çift şekilli delilik (la folie a double forme) olarak

adlandırmıştır. 19. yy' da Alman psikiyatri ekolü, modern anlamda ruhsal hastalıkları sınıflandırmaya çalışmış ve Kahlbaum 1882' de mani ve melankolinin aynı hastalık sürecinin farklı dönemleri olduğunu tanımlamıştır. Bu durumun hafif şekline ise “siklotimi” adını vermiştir (50). Kraepelin ise, bugün depresyon olarak anladığımız durumu “manik depresif hastalık” ve “involüsyonel depresyon” adı altında ele almış “dementia prekoks” ile ayırımını açık bir biçimde yapmıştır. Kraepelin' in nozolojik çalışmaları bu yüzyıl içinde, gerek ruhsal rahatsızlıkların tanımlanması, gerekse psikiyatrik hastalıkların etiolojik ve kategorik olarak sınıflandırılma çabalarında yol gösterici olmuştur. 20. yy Meyers, Freud, Adler, Abraham, Bowlby, Rado, Jacobsen' in katkıları yanında biyolojik olarak da, bugün çoğu hayatta olan araştırmacılar ve birkaç yıl önce aramızdan ayrılan Winokur' un çalışmalarıyla şekillenmiştir (60).

II. b. TANI

MAJÖR DEPRESİF EPİZOD İÇİN DSM-IV TANI ÖLÇÜTLERİ

A. İki haftalık bir dönem sırasında, daha önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olması ile birlikte aşağıdaki semptomlardan beşinin (ya da daha fazlasının) bulunmuş olması; semptomlardan en az birinin ya (1) depresif duygudurum ya da (2) ilgi kaybı ya da artık zevk alamama olması gerekir.

Not: Açıkça genel tıbbi bir duruma bağlı olan ya da duyguduruma uygun olmayan hezeyan ya da halüsinasyon semptomlarını katmayınız.

(1) ya hastanın kendisinin bildirmesi (örneğin, kendisini üzgün ya da boşlukta hisseder) ya da başkalarının gözlemesi (örneğin, ağlamaklı bir görünümü vardır) ile belirli, hemen her gün yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum. **Not:** Çocuklarda ve ergenlerde irritabl duygudurum bulunabilir.

(2) hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamıyor olma (ya hastanın kendisinin bildirmesi ya da başkalarının gözleniyor olması ile belirlendiği üzere)

(3) perhizde değilken önemli derecede kilo kaybı ya da kilo alımının olması (örneğin, ayda, vücut kilosunun % 5' inden fazlası olmak üzere ya da hemen her gün iştahın azalmış ya da artmış olması. **Not:** Çocuklarda, beklenen kilo alımının olmaması.

(4) hemen her gün, insomnia (uykusuzluk) ya da hipersomnia (aşırı uyku) olması

(5) hemen her gün, psikomotor ajitasyon ya da retardasyonun olması (sadece huzursuzluk ya da ağırlaştığı duygularının olduğunun bildirilmesi yeterli değildir, bunların başkalarınca da gözleniyor olması gerekir)

(6) hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması

(7) hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının (hezeyan düzeyinde olabilir) olması (sadece hasta olmaktan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil)

(8) hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinde azalma ya da kararsızlık (ya hastanın kendisi söyler ya da başkaları bunu gözlemiştir)

(9) yineleyen ölüm düşünceleri (sadece ölmekten korkma olarak değil), özgül bir tasarı kurmaksızın yineleyen intihar etme düşünceleri, intihar girişimi ya da intihar etmek üzere özgül bir tasarımın olması

B. Bu semptomlar bir Mikst Epizodun tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

C. Bu semptomlar klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, mesleki alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.

D. Bu semptomlar bir madde kullanımının (örneğin, kötüye kullanılabilen bir ilaç) ya da genel tıbbi bir durumun (örneğin, hipotiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

E. Bu semptomlar Yas'la daha iyi açıklanamaz, yani sevilen birinin yitirilmesinden sonra bu semptomlar 2 aydan daha uzun sürer ya da bu semptomlar, belirgin bir işlevsel bozulma, değersizlik düşünceleriyle hastalık düzeyinde uğraşp durma, intihar düşünceleri, psikotik semptomlar ya da psikomotor retardasyonla belirlidir (61).

II. c. KLİNİK ÖZELLİKLER

Depresif bir duygudurum ile ilgi ve zevk almanın kaybı depresyonun anahtar kelimeleridir. Hastalar kendilerini sıkıntılı, umutsuz ya da değersiz hissettiklerini söylerler. Hastalar için depresif duygudurum sıklıkla kendini normal üzüntü ya da yastan ayırt ettiren farklı bir niteliktedir. Hastalar sıklıkla depresif belirtileri öldürücü ruhsal bir acı olarak tanımlarlar.

Depresif hastalar bazen iyileştikçe kaybolan bir belirti olan ağlayamamaktan yakınır (62).

1. Öyküden Elde Edilen Bilgiler:

- a. Anhedoni-zevk alamama,
- b. Arkadaşlar veya aileden uzaklaşma,
- c. Güdülenme yokluğu ve engellenmeye dayanma gücü azalır,
- d. Vejetatif belirtiler:
 - i. libido kaybı.
 - ii. iştahsızlık ve kilo kaybı.
 - iii. iştah artışı ve kilo alma.
 - iv. düşük enerji düzeyi, yorgunluk.
 - v. adet düzensizliği.
 - vi. sabah erken uyanma (terminal insomnia) kkn hastaların yaklaşık % 75' i uykusuzluk veya aşırı uyuma gibi uyku bozukluklarına sahiptir.
 - vii. gün içinde dalgalanma (septomlar sabahleyin kötüleşir).
- e. Kabızlık.
- f. Ağız kuruluğu
- g. Baş ağrısı

2. Ruhsal Durum Muayenesinden Elde Edilen Bilgiler:

- a. Genel görünüm ve davranış: psikomotor yavaşlama veya ajitasyon, göz temasında azalma, ağlama, vücudun ne eğilmesi, kişisel görünüme dikkat etmeme.
- b. Duygulanım: sıkıntılı.
- c. Duygudurum: kkn.
- d. Konuşma: azdır ya da kendiliğinden konuşmaz, tek hecelerle, uzun aralıklarla konuşur, hafif, düşük tonda ve monotondur.
- e. Düşünce içeriği: kkn hastaların % 60' ında özkıyım düşünceleri ve % 15' inde tamamlanmamış özkıyım; obsesif yinelemeler; yaygın umutsuzluk; değersizlik ve suçluluk duyguları; bedenle ilgili zihinsel uğraşlar; kararsızlık; içerik yetersizliği; varsanı ve sanrılar (duygudurumla uyumlu suçluluk, yok olma, kötülük görme gibi); kendiliğindenlikte azalma.
- f. Duyum: elinebilirlik, yoğunlaşma güçlüğü, bellek zayıflığı, yönelim bozukluğu bozulabilir.
- g. İçgörü ve yargılama: kişisel değersizlikle ilgili bilişsel bozukluklar nedeniyle bozulur.

3. Eşlik Eden Bulgular:

- a. Bedensel yakınmalar: depresyonu maskeleyebilir; özellikle kalp, sindirim sisteme, boşaltım sistemi, sırtın alt tarafında ağrı ve ortopedik yakınmalar.

b. Var olduğunda, sanrı ve varsanların içeriği çökkün duygudurumla uyumlu olmaya eğilimlidir; en yaygın olanlar suçluluk, yoksulluk, hak edilmiş kötülük görme, bedenle ilgili ve dünyanın sonu geldiği şeklindedir. Duygudurumla uyumsuz sanrılar, belirgin duygudurumla açık olarak ilişkisi olmayan içeriktedirler, örneğin çökkün durumlarla ilişkisiz düşünce sokulması, yayınlanması, etkilenme sanrılarıdır.

4. Yaşa Özgü Bulgular: Depresyon değişik yaşlarda farklı şekillerde görülebilir.

a. Puberte öncesi: somatik yakınmalar, ajitasyon, tek sesli işitsel varsanılar, kaygı bozuklukları ve fobiler.

b. Ergenlik: madde kötüye kullanımı, antisosyal davranış, huzursuzluk, okuldan kaçma, okul güçlükleri, gelişigüzel cinsel ilişkiler, reddedilmeye aşırı duyarlılık, yetersiz temizlik.

c. Yaşlılık: bilişsel kusurlar (bellek yitimi, yönelim bozukluğu ve konfüzyon, psödodemans ya da depresyonun demans sendromu, apati, çelinebilirlik)

II. d. EPİDEMİYOLOJİ ve RİSK ETKENLERİ

II. d. 1. Depresyonun Epidemiyolojisi

Depresyon psikiyatrik hastalıklar arasında en sık görülenlerden biridir. Kabaca toplumda her 10 kişiden birinde izlenmekte olup, her dört kadından birisi ve her 8- 10 erkekten birisi yaşamları boyunca en az bir kez depresif epizod geçirmektedir. Kadınlarda, erkeklerden 2 kat daha fazla görülmektedir. Majör depresyon orta yaşlarda (20- 40) daha sık izlenen bir hastalıktır. Yaşam boyu majör depresyon prevalansını; Angst 1992' deki çalışmasında % 4,4- % 19,6 ve Kessler 1994' deki çalışmasıyla % 17 olarak belirtmiştir. Doğan ve ark.'nın 1995' deki çalışmasında; ülkemizdeki depresyon yaygınlığı (%8- 20) diğer ülkelerdeki oranlara benzer bulunmuştur. Yine Kessler' in aynı çalışmasında 1 yıllık süre içinde toplumun % 10,3' ünde majör depresyon tespit edilmiştir. 1 yıllık prevalans kadınlarda % 8, erkeklerde % 3 civarındadır. Witchen ve ark.'nın 1994' deki çalışmasında yaşam boyu tekrarlayan kısa depresyon oranı % 11 olarak verilmiştir. Aşağıda depresyonun epidemiyolojisine dair bilgiler bir tablo halinde sunulmuştur (Tablo:7)

Tablo 7. Depresyon Hastalarının Epidemiyolojik Özellikleri

	DEPRESYON
Yaşam Boyu prevalans	Toplumda: % 17 (% 4- 16,9) Kadınlarda :% 10- 25 Erkeklerde: % 5-12
Bir Yıllık prevalans	Toplumda: % 10,3 Kadınlarda: % 8 Erkeklerde:% 3
En sık görülme yaşı	40 – 50 yaş civarı
Cinsiyet	Kadınlarda iki kat fazla
Medeni Durum	Ayrı yaşayan ve boşananlarda çok
Aile Yüklülüğü	Riski % 7 daha çok arttırır. Kadında % 18, Erkeklerde % 11
Sosyo - ekonomik düzeyle ilişkisi	İşsiz ve yoksullarda çok
İrkle ilişkisi	İlişkisiz / siyahlarda az
Kronik stresör etkenler	Etkili
Stresli yaşam olayları	Olumsuz yaşam olayları riski artırır.
Yaşanan Yer	Kırsal kesimde kentten daha az
Kişilik özellikleri	İçe dönük, obsesif, bağımlı kişide çok
Çocukluk dönemi	Erken kayıplar, olumsuz çevre
Yakın ilişki yokluğu	Önemli risk etkeni
Ortalama başlangıç yaşı	20 – 40 arası

II. d. 2. Depresyonda Risk Etkenleri

a) Yaş:

Depresyon daha çok orta yaş hastalığıdır. Majör depresyon orta yaş ve 45 yaş altında daha sık görülür. Jorm' un 2000 yılındaki bir çalışmasına göre, daha öncesinde var olan yaygın kanının aksine, depresyon yaşlılarda daha fazla görülmemektedir, ilerleyen yaşla birlikte hastalarda izlenen depresif belirtilerin artmasına rağmen, majör depresyon sıklığı artmamaktadır (63).

b) Cinsiyet:

Majör depresyon kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla görülmektedir. Cinsiyete göre ortaya çıkan bu farklılık genç ve orta yaşta daha belirgindir. Yaş ilerledikçe iki cins arasındaki fark da gitgide azalmaktadır. Burada iki konu önem kazanmaktadır:

1) Biyolojik ve genetik etkenler: Menstrüel siklus gibi normal hormon dalgalanmalarına verilen anormal yanıtlar ya da diğer hormonal etkenler; menopoza, hamilelik, doğum, hormon ve doğum kontrol ilaçlarının etkileri depresyonun ortaya çıkmasında rol oynayabilmektedir. Ayrıca kadınlarda monoaminooksidaz seviyesi yüksektir ve tiroid hormon bozuklukları daha fazla görülür. Postpartum dönemde ortaya çıkan depresyonda ise, düşen östrojen ve artan progesteron düzeyleri sorumlu tutulmaktadır. Premenstrual dönemde duygusal instabilitedeki

artış da benzeri bir değişimle ilişkili olabilir. Oral doğum kontrol haplarının kullanılması sonucu, progesteron artışıyla birlikte depresif belirtilerinde artması, bu yaklaşımı desteklemektedir.

2) Psikolojik etkenler: Bu konuda, kadına toplum içinde biçilen rol, bu konuda ona karşı verilen tepkiler, yaşadığı stresler, çatışmalar ve çoğu kez bunlarla başa çıkamamanın verdiği çaresizlik, bunlardan sorumlu tutulmaktadır (63).

c) *İrk ve Etnik Gruplar:*

Loosen ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada; majör depresyon dağılımının ırklara ve etnik gruplara göre farklılık göstermediği ve ırklar arasında görülen bazı farklılıklarında, daha çok sosyoekonomik durumun etkisinden kaynaklandığını ileri sürenler yanında, siyah ırkta daha az oranda majör depresyon izlendiğini ileri sürenlerde olmuştur (63).

d) *Medeni Durum:*

Depresyon ayrı yaşayan ya da boşanmış eşler arasında daha yüksek oranda izlenmektedir. Yalnız yaşayan annelerde, evli olanlara göre, depresyon gelişme riski iki kat fazladır. Brown ve Moran'ın 1997 yılındaki çalışmalarında; eş kaybının depresyonun ilk epizoduyla ilişkili önemli bir çevresel stres etkeni olduğu görülmüştür. Bu risk cinsiyete göre de değişim göstermektedir. Bekar kadınlar, evlenmiş kadınlara göre daha az depresyon riski yaşarken, bunun tersine evli erkekler bekar erkeklere göre daha az risk taşımaktadır (63).

e) *Aile Öyküsü ve Genetik Özellikler:*

Kendler, 1999 yılında yaptığı çalışmada; kişinin birinci dereceden biyolojik akrabalarında majör depresyon öyküsü varsa, kendisinde de depresyon görülme olasılığının arttığını ifade etmiştir. Biyolojik akrabasında majör depresyon olanlarda, hastalanma oranı erkeklerde % 11, kadınlarda % 18 düzeyindedir (63).

f) *Erken Dönem Çocukluk Yaşantıları:*

Bazı yazarlar anne baba tarafından sağlanan ve de süreklilik gösteren sevgi ve duygusal beslemenin depresyon oluşumunu önlediğini, buna karşın anne babadan ayrılmanın ya da gerçek kayıpların ileri yaşlarda depresyon gelişimi açısından risk oluşturduğunu ileri sürmüşlerdir. Spitz; yaşamın ikinci 6 ayında annesinden ayrı kalan bebeklerde açık depresif belirtiler tanımlamış, kişiyi şekillendiren dönemlerde yaşanan ayrılık ve kayıpların; ya çocuğun depresif yapı geliştirmesine ya da ancak ilkel savunma düzenekleri kullanarak depresyondan korunabileceğine dikkati çekmiştir (63).

g) Çocukluk Dönemi Yaşantıları:

- 1) Kayıplar, özellikle 11 yaş öncesi ebeveyn kaybı ileriki dönemlerde depresyon gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.
- 2) Anne babanın ilgisiz tutumu, özellikle 17 yaşından önce karşılaşılan ihmal bir başka risk etkenidir.
- 3) Çocukluk döneminde yaşanan kötüye kullanım durumları da diğer bir risk etkenidir. 1994’ te Bifulco’ nun, 1990’da Harris’ in yaptıkları çalışmalarda; aile üyelerinden şiddet görme, aile içinde ya da yakın çevre tarafından cinsel tacize uğrama gibi olayların depresyonu yaklaşık iki kat arttırdığı görülmüştür. Birmaher ve arkadaşlarının 1996’ da ki çalışmasında çocukluk dönemlerindeki kötüye kullanımların hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) ekseninin işlevlerini etkileyebileceği yani kortikotropin salgılatıcı hormon uyarma testinde daha yüksek derecede ACTH yanıtlarının alındığını ileri sürmektedirler (63).

h) Hastalık Öncesi Kişilik Özellikleri:

Depresyonun kapsamlı anlaşılabilmesi için, kişinin depresyon epizodu öncesindeki “premorbid” kişilik yapısı incelenmelidir. Obsesif, histrionik, pasif ve bağımlı ve de sınır kişilik yapısı özelliklerine sahip olanlarda depresyon daha çok izlenirken, antisosyal ve paranoid kişilik yapısına sahip bireylerde daha az izlenmekte olduğu yönünde görüşler vardır (63).

ı) Olumsuz Yaşam Olayları ve Stres Etkenleri:

Olumsuz yaşam olaylarının tek başlarına değil, ancak kişide genetik, biyolojik, ya da psikik bir yatkınlık bulunması durumunda depresyon oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. Birçok insan olumsuz yaşam olayları yaşadığı halde depresyon epizoduna girmemektedir. Çünkü negatif olaylar daha çok “afektif diatez” e sahip bireyler üzerinde etkili olmaktadır. Paykel’in 1971, 1994 ve 1997’ de ki çalışmalarında bu konuyla ilgili bir diğer hususa dikkat çekilmiştir. Yaşanan olayın kendisinden çok, o olayın, o kişi tarafından nasıl algılandığı da ruhsal açıdan çok daha önemlidir. Bu konuyla ilgili olarak 1997’ de Brown ve arkadaşları etkileri uzun süre devam eden yaşam olaylarının depresyon oluşturmadaki rolünü vurgulamış, kısa süreli etki oluşturan olayların depresyona yol açmadığını ileri sürmüşlerdir (14).

j) Sosyo-ekonomik Durum ve Sosyal Destek:

Bruce ve Takeuchi 1991’ de yoksul kişilerde depresyon oranının iki kat fazla olduğunu, Rothschild ise 1999 yılındaki çalışmasında depresyonun kentlerde, işsizlerde 3 kat, yoksullarda 2 kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (63).

k) Diğer Psikiyatrik Durumlarla Birliktelik:

- 1) Kupfer 2001’ de depresyonun tekrarlayabilen ve kronikleşen bir hastalık olduğunu, birinci epizoddan sonra ortalama % 75- 80 civarında nüks oranı olduğunu ifade etmiştir.
- 2) Anksiyete bozukluklarının varlığı, depresyon olasılığını arttırmaktadır.
- 3) Nörolojik hastalıklar; örneğin Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, inme gibi hastalıklarda depresyon yüksek orandadır.
- 4) Birincil uyku bozukluklarının varlığı depresyon sıklığını arttırmaktadır.
- 5) Alkol ve madde kötüye kullanımıyla depresyon arasında daha yüksek oranda birliktelik izlenir (63).

II. e. ETİOLOJİ

II. e. 1. Psikolojik Görüşler

a) Psikoanalitik ve Psikodinamik Etmenler:

Depresyonu anlama girişimlerinde, Sigmund Freud nesne kaybı ve melankoli arasında bir ilişki olduğunu, depresyondaki hastanın öfkesinin kayıp nesne ile özdeşim nedeniyle içe yöneldiğini öne sürmüştür. Freud bir objeyi terk etmek için egonun tek yolunun içe alma (introjeksiyon) olduğuna inanmaktaydı. Depresif hastanın suçluluk ve kendi kendini kınama ile birlikte derin bir değersizlik duygusu hissetmesi ama yas tutanda bu duyguların olmaması depresyonu yastan ayırt ettirmektedir. Melanie Klein daha sonra depresyonu depresif duyguduruma bağlamıştır. Manik depresif döngüleri çocukluk çağında seven içe alınan nesnelere (loving introjects) oluşturmada başarısızlığın yansıması olarak ele almıştır. Onun görüşüne göre, depresif hastalar kendi yıkıcılıkları ve açgözlülükleri nedeniyle seven objelere zarar verme kaygılarından yakınmaktaydılar. Depresif hasta için temel olan değersizlik duygusu hastanın yıkıcı fantezileri ve dürtüleri nedeniyle iyi içsel ebeveynin kötülük edenlere dönüştürülmesi duygumundan gelişmektedir.

E. Bring depresyonu içe yönelen saldırganlıkla çok az ilişkisi olan birincil afektif bir durum olarak ele almıştır. Ayrıca depresyonu kişinin özlemleri ve gerçekliği arasında kalan ego gerginliğinden ortaya çıkan bir etki olarak düşünmüştür. Depresif hasta ideallerini yaşamamış

olduğunu farkettiği zaman kendini yarımsız ve güçsüz hissetmektedir. Temelde depresyon egonun özsaygısının kısmi ya da tam çökmesi olarak özetlenebilmektedir. Son olarak Heinz Kohut depresyonu kendilik psikolojisi açısından yeniden tanımlamıştır. Ayna tutma, yüceleştirme için kendilik-nesnesi gereksinimleri önemli kimselerden gelmediğinde, özlenen yanıtı almadığı için depresif kişi tamamlanmamışlık ve ümitsizlik hissetmektedir. Bu görüş çerçevesinde, çevreden gelen bazı yanıtlar kendilik değerini ve bütünlük duygusunu sürdürmek için gerekmektedir (64).

b) Öğrenilmiş Çaresizlik:

Deneysel olarak, kaçamayacakları yineleyici elektrik şoklarına maruz bırakılan hayvanlar sonunda bıkararak gelecek şoklardan kaçma girişiminde bulunmamışlardır. Bu hayvanlar çaresiz olduklarını öğrenmişlerdir. Depresyonda olan insanlar kendilerini benzer bir çaresizlik durumunda bulabilirler. Öğrenilmiş çaresizlik kuramına göre, depresyon eğer klinisyen hastaya çevresini kontrol etme duygusunu ve çevresinin efendisi olmayı yavaş yavaş öğretirse depresyon düzelebilmektedir. Klinisyenin tedavi için ödüllendirici davranış tekniklerini ve olumlu pekiştirmeyi kullanması faydalı olabilmektedir.

c) Bilişsel Kuram:

Bilişsel kurama göre, yaygın bilişsel yanlış yorumlamalar yaşam deneyimini olumsuz çarpıtma, kendini olumsuz değerlendirme, kötümserlik ve umutsuzluktur. Bu öğrenilmiş olumsuz görüşler daha sonra depresyon duygusuna yol açmaktadır. Bir bilişsel terapist hastanın düşüncelerini kaydetme ve bilinçli bir şekilde tanımlama gibi davranışçı ödevler kullanarak olumsuz bilişleri ortaya koymaya çalışmalıdır (64).

II. e. 2. Biyolojik Görüşler

Depresyonun etiolojisinde çeşitli nörobiyolojik mekanizmaların varlığı ileri sürülmektedir. Bunlar arasında noradrenerjik sistem, serotonerjik sistem, nöropeptidler, genetik geçiş modeli, glutamaterjik sistem, nöroendokrinolojik faktörler, nöroplastisite ve nörotrofik faktörler, hücre içi bağlantılar ve nöroanatomi bağlantılar örnek olarak verilebilir.

a) Noradrenerjik Sistem:

Büyük oranda hayvan araştırmaları ve invitro çalışmalarda elde edilen kanıtlar duygudurum bozukluklarının beyinde limbik sistem ve lokus seroleustaki bir ya da birden fazla

nöronal yolaktaki fonksiyonel bozukluktan kaynaklandığını düşündürmektedir ve duygudurum bozukluğunda en fazla noradrenalin ve serotonin değişikliklerinin rol aldığı bununla birlikte rollerinin hala kesin olarak belirlenemediği bildirilmektedir (65). Depresif hastalarda noradrenalinin azalmasının depresif semptomlarda bir artış oluşturduğu ve noradrenalin projeksiyonları ile depresyon arasındaki korelasyona ilişkin kapsamlı kanıtlar mevcut olduğu gösterilmiştir. Çoğu hastada plazma noradrenalin konsantrasyonunun da ve noradrenerjik reseptörlerde artış ayrıca B adrenerjik reseptör yoğunluğunda değişiklik saptandığı açıklanmıştır (66).

b) Serotonerjik Sistem:

Monoamin hipotezi üç biyogenik aminden (serotonin, norepinefrin, dopamin) birisinin ya da diğerinin eksikliğinin ve dolayısıyla fonksiyonlarında ortaya çıkan azalmanın veya bu reseptörlerdeki sayı ve duyarlılıkta artışın depresyonun altında yatan biyolojik düzenek olduğunu ileri sürmektedir. Antidepresan etkinliği kanıtlanmış klomipramin gibi bazı trisiklik antidepresanlar ile daha yeni antidepresanların (sertralin, fluvoksamin, fluoksetin, trazodon), dopamin geri alımını etkilemeksizin serotonin geri alımını güçlü bir şekilde bloke edişlerinin anlaşılması serotonin hipotezine büyük destek sağlamıştır (67). Serotonerjik hiperfonksiyon varsayımı ise 5-HT'nin kimyasal taşınmasında artış olduğunu ve bu artışın muhtemelen postsinaptik 5-HT alıcılarının aşırı duyarlılığı sonucu ortaya çıktığını ileri sürmektedir. Bu zıt durumu açıklamak için çeşitli düşünceler ortaya konmuştur. Bunlardan biri serotonerjik sistemde saptanan hipofonksiyon veya hiperfonksiyonun hastalığın farklı aşamaları ile ya da farklı tipleri ile ilişkili olabileceğidir. Bir diğeri ise depresyonun serotonin mekanizmasının eksikliği ya da aşırılığı ile değil stabil olmaması ile ilişkili olabileceği savıdır (68).

c) Depresyon Etiolojisinde Genetik Kanıtlar:

Depresyonun etiolojisinde genetik çalışmalar çeşitli başlıklar altında toplanmıştır. Serotonin, adrenalin, dopamin, anjiotensin dönüştürücü enzim, monoamin oksidaz, GABA gen polimorfizmi gibi. Depresyonun genetik yönü oldukça karmaşıktır, genetik heterojenite ve multifaktöryel kalıtım göstermektedir. Genetik yaklaşımlara ek olarak, psikiyatrik araştırmalar duygulanım bozukluklarının ortaya çıkışında psikososyal faktörlerin etkisi üzerinde yoğunlaşmakta ve gen-çevre etkileşimli modeller üzerinde de durmaktadır (69).

d) Depresyon Etiolojisinde Nöropeptidler:

Nörotransmitterlerin içinde önemli yer tutan peptidler yapılarında yüzden az aminoasit bulunduran kısa zincirli proteinlerdir. Nöropeptidler büyük ölçüde nöromodülatör ve nörohormon olarak görev yapar. Bu işlevleri yanında lokal olarak nörotransmitter işlevleri de vardır (70). Şimdiye kadar tespit edilebilen nöroaktif peptidlerin sayısı yüzden fazladır. Araştırmacılar MSS'de belki de üçyüzden fazla peptid olabileceğini varsaymaktadır. Beynin tümünde yer almakla birlikte en fazla limbik sistemde yer almaktadırlar.

Somatostatin: İnsanda ve hayvanlarda analjezi sağlamanın yanında uyku paterni, lokomotor aktivite, bellek işlemleri üzerine de etkilidir. Depresyonlu hastalardaki değişmiş uyku, yeme alışkanlıkları ve psikomotor aktivite nedeniyle bu peptid ilgi konusu olmuştur (71).

Kortikotropin Salgılatıcı Hormon (CRH): CRH'nin majör depresyondaki rolü ile ilgili yapılan çalışmalarda depresyonda CRH hipersekresyonu olduğu saptanmaktadır. CRH deney hayvanlarına verildiği zaman hiperkortizolizm ve majör depresyonla ilişkili anoreksi, azalmış libido gibi olaylara neden olduğu gösterilmiştir (72).

Gonadal Düzenleyici Steroidler (GnRH): Primer olarak hipotalamusta bulunur. Primer etkisi seksüel davranış üzerinedir ancak SSS'nin gelişimine katkıda bulunduğu gibi uyarılabilirlik ve anksiyetenin genel kontrolüne de katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Hipotalamik-pitiuter-gonadal aksdaki düzensizliklerin peri ve post menapozdaki kadınların endojen depresyonu ve post-partum depresyon üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bunu destekler şekilde bazı kadınlarda östrojenin antidepresan etkisi olduğu gözlenmiştir. Depresyon etiolojisinde ayrıca triptofan uygulanmasına azalmış prolaktin salınımı, FSH, LH ve erkeklerde testosteron düzeylerinde azalma bildirilmiştir (73).

Vazopressin-Oksitosin: Vazopressinin dikkatte, bellekte ve öğrenmede rol oynadığı düşünülmektedir. Salınımı stresle, ağrıyla, egzersiz, morfin ve nikotin kullanımı ile ve barbitüratlarla artmakta; alkol alımı ile düşmektedir. Uygunsuz vazopressin salınımının açık olmayan nedenlerle psikiyatrik bazı hastalıklarda da spontan olarak ortaya çıkabildiği, santral vazopressin düzeyindeki yükselmelerin insanlarda agresif davranış öyküsü ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.

Tiroid Hormonları: Tiroid sisteminin düzenleyici hormonlarının ve peptidlerinin, santral sinir sistemindeki B-adrenerjik reseptörleri etkileyebilmesi nedeniyle geleneksel endokrin işlevlerine ek olarak duygudurum düzenlenmesinde de rol oynadığı düşünülmüştür. Bu düzenleyici sistemde yer alan T3, T4, TSH ve TRH'den, TRH'nin santral sinir sistemine geniş

olarak yayıldığı ve genellikle postsinaptik hücrelerde inhibitör etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu peptidlerin duygudurum ve davranışların düzenlenmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Örneğin hipotiroidi depresyon, kognitif bozulma, konfüzyon ve psikotik semptomlarla; hipertroidizm ise anksiyete, huzursuzluk ve irritabilite ile karakterizedir. Depresyondaki hastaların üçte birinde TRH'ye karşı TSH yanıtının bozulduğu açıklanmıştır (74).

P Maddesi: Asetilkolin ve serotonin ile birlikte bulunmaktadır. Hem ağrı iletiminde hem de hareket bozukluklarında ve özellikle de Huntington Kore' sinde sorumluluğu olabilecek bir peptid olarak görülmektedir. P maddesi ve üzerine etki ettiği nörokinin-1 reseptörlerinin (NK1) ağrının algılanmasında etkili olduğu ve NK1 reseptör antagonistlerinin potansiyel analjezik olduğu bilinmektedir. Ancak buna ek olarak P maddesi ve agonistlerinin anksiyete ile ilişkili olabileceği ve sıçanlarda yapılan bir çalışma sonucu NK1 blokajının anksiyolitik etkilerinin olabileceği söylenmektedir (75).

Endojen Opioidler: Nöropeptidler içinde en kapsamlı incelenmiş olanı opioidlerdir. Endojen opioidler peptid nörotransmitterlerin en büyük gruplarından biridir. Enkefalin ve endorfinlerden oluşur. Endorfinler strese yanıt olarak salınmaktadır. Depresif hastalarda B endorfin düzeylerinin yüksek bulunduğu ve bunun depresyona özgü olabileceği gibi, depresyonla ilişkisiz bir şekilde stres düzeylerinin yüksek olmasına da bağlı olabileceği söylenmektedir (76).

Kolesistokinin: Kolesistokinin GABA ve dopaminle birlikte bulunabilir. Şizofrenide yeme ve hareket bozukluklarının, depresyonda ise iştah bozukluğunun patofizyolojisinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Dopamin ile birlikte bulunması dopaminin sorumlu olduğu bazı psikiyatrik hastalıkların etiolojisinde yer alabileceğini düşündürmüştür.

Melatonin: Sonbahar ve kış mevsimlerinde tekrarlayan depresyonlarla giden mevsimsel duygudurum bozukluğu parlak ışıkla tedavi edilebilmekteydi. Depresyonda melatoninin rolü ve salgılanma düzeyleriyle ilgili yapılan çalışmalarda melatonin düzeyinin düşüklüğü saptanabilmektedir (77).

e) Glutamaterjik Sistem, N-Metil-D-Aspartik Asit Reseptörleri ve Depresyon:

Plazmada glutamat ve eksitator amino asit düzeyleri ile ilgili çalışmaların sonuçlarının çelişkili olduğu açıklanmıştır. Duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde, antidepresan ve mizaç düzenleyici ilaçların etki düzeneklerinde ana nörotransmitter sistemi olan glutamaterjik sistemin ve NMDA reseptörlerinin yeri olduğuna dair bilgilerimiz giderek artmaktadır. Ancak

henüz güvenilir ve etkisini doğrudan glutamaterjik sistem veya NMDA antagonizması ile gösteren bir antidepresan ilaç bulunmamaktadır (78).

f) Depresyondaki Nöroendokrinolojik Faktörler:

Nöroendokrin sistemler beyin nörotransmitterleri tarafından kontrol edildiği için, bu sistemlerdeki anormallikler psikiyatrik hastalıkların altında yatan nörotransmitter değişikliklerini anlamada yardımcı olabilir. Hormonal psikiyatri üç açıdan önemlidir: Birincisi bazı peptid hormonlar klasik nörotransmitterler gibi işlev görürler. İkincisi nöroendokrin eksenlerin hormonları kan yoluyla beyine taşınarak geribildirim oluşturur ve nöronal fonksiyonu etkileyebilir. Üçüncü olarak da bazı psikiyatrik hastalıklar klasik nöroendokrin eksenlerin hipoaktivitesi veya hiperaktivitesi ile seyretmektedir. Depresyonda birçok nöroendokrin sistemde değişiklikler olduğu bilinmektedir. Bu değişikliklerin araştırılması bir yandan depresyonun patofizyolojisini daha iyi anlamamıza yararken, bir yandan da bazı belirleyicilerin bulunmasına ve depresyonun tedavi seçeneklerinin zenginleşmesine yol açmaktadır (79).

g) Depresyon, Nöroplastisite, Nörogenesis ve Nörotrofik Faktörler:

Depresyon hastalarında yapılan postmortem çalışmalarda en sık olarak orbitofrontal kortekste nöronların hacminde küçülme, orbito ve prefrontal kortekste glial hücrelerin sayısında azalma bildirilmiştir. Nöronun yaşaması için uyaran alması ve işlev görmesi şarttır. Bu işlevlerini yerine getirirken kendisinin salgıladığı bir nörotrofik faktör olan BDNF bir yandan hücrenin uyarana uyumunu sağlayan yapısal sinaptik değişikliklere yol açarken, diğer taraftan programlı hücre ölümü olan apoptoza engel olmaktadır. Bugünkü bilgilerimiz depresyonda bozulan nöronal morfolojinin düzelmesi ve işlevin yeniden kazanılması için BDNF ekspresyonu şart olduğu fikrini vermektedir. Bu fikrin en önemli doğrulayıcısı etkili olan tüm antidepresanların BDNF ekspresyonunu artırmasıdır (79).

h) Depresyonda Hücre İçi Bozukluklar:

Hücre içi sinyal iletimindeki işlevsel bozukluklar başta depresyon olmak üzere duygudurum bozukluklarının etiolojisinde önemli bir rol oynarlar. Klinik öncesi ve klinik çalışmalar depresif hastalarda strese yanıt olarak moleküler ve yapısal düzeylerde değişiklikler olduğunu göstermiştir (80). Stres sinir büyüme faktörü (BDNF) düzeylerini azaltarak strese yatkın hipokampal nöronların atrofisine ve fonksiyonlarının azalmasına sebep olur.

Antidepresan tedavi ise bunu tersine çevirir. CAMP ve BDNF sistemleri antidepresanların etki mekanizması ve yeni terapötik ajanların gelişmesi için bir model oluşturur (81).

1) Depresyonda Nöroanatomik Bağlantılar:

Depresif bozukluklardaki belirtiler, bulgular ve öznel deneyimlerin bazı nörobiyolojik süreçlerdeki işlev bozukluklarına benzerlik gösterdiği örneğin ağır deprese hastalardaki bellek bozuklukları, sorun çözmedeki güçlükler, dikkat ve konsantrasyon bozuklukları, olumsuz düşünceler, sanrılar ve varsanılar gibi bulguların bazı özgül kortikal alanların işlevlerinin bozulmasında da meydana geldiği; yine depresif hastalarda da izlenen psikomotor yavaşlama ya da psikomotor ajitasyonun, prefrontal korteks, talamus, striatum ve bazal ganglion lezyonlarında da görüldüğü; ayrıca uyku bozuklukları, dinlenmemiş uyanma, gün içi duygudurum değişiklikleri, iştah ve cinsel işlev bozuklukları gibi semptomların hipotalamus, nükleus akumbens ve talamusu da içeren zedelenmelerde ortaya çıktığı, dolayısıyla bu ortak belirti ve bulguların, görüntüleme yöntemlerindeki teknolojik gelişmeyle birlikte, araştırmacıların ilgisini duygudurum bozuklukları etyopatogenezinde beynin özgül bölgelerinin rolü üzerine çektiği bilinmektedir (82).

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza 01/04/2007 ve 01/06/2007 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diabet Polikliniğine ve 4.cü Dahiliye Polikliniğine başvuran, ADA kriterlerine göre Tip 2 DM tanısı konulmuş komplikasyonu olmayan hastalar üzerinde yapılmıştır. Çalışmamıza Tedavi olarak insülin kullanan 100 hasta ile oral antidiyabetik kullanan 100 hasta alınarak karşılaştırma yapılmıştır. Tip 2 Diyabetes Mellitus'lu komplikasyonsuz hastalarda insülin ve oral antidiyabetikler ile tedavinin depresyona etkisini araştırmayı amaçladık. Yaptığımız çalışmada tüm hastaların DSM-IV tanı kriterlerine göre Majör Depresyon tanısı yönünden irdelendi . Çalışmamıza uygun olan hastaların tümünden sözlü izinleri alınarak incelemeye dahil edilmiştir. Tüm hastaların yaş,cinsiyet,temel biokimya parametrelerinden; açlık kan şekeri,HbA1C , total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL kolesterol), düşük dansiteli lipoprotein (LDL kolesterol) parametreleri sorgulandı. Çalışmaya katılan tüm hastalardan sabah saat 08:00'de aç karnına olmak üzere kan alındı ve glukoz,HbA1c , total kolesterol, trigliserid, HDL,LDL ölçümleri yapıldı. Tüm ölçümler Biyokimya Laboratuvarında BioDPG otoanalizöründe (Aeroset cihazı) Abbott marka kitlerle yapıldı.

İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

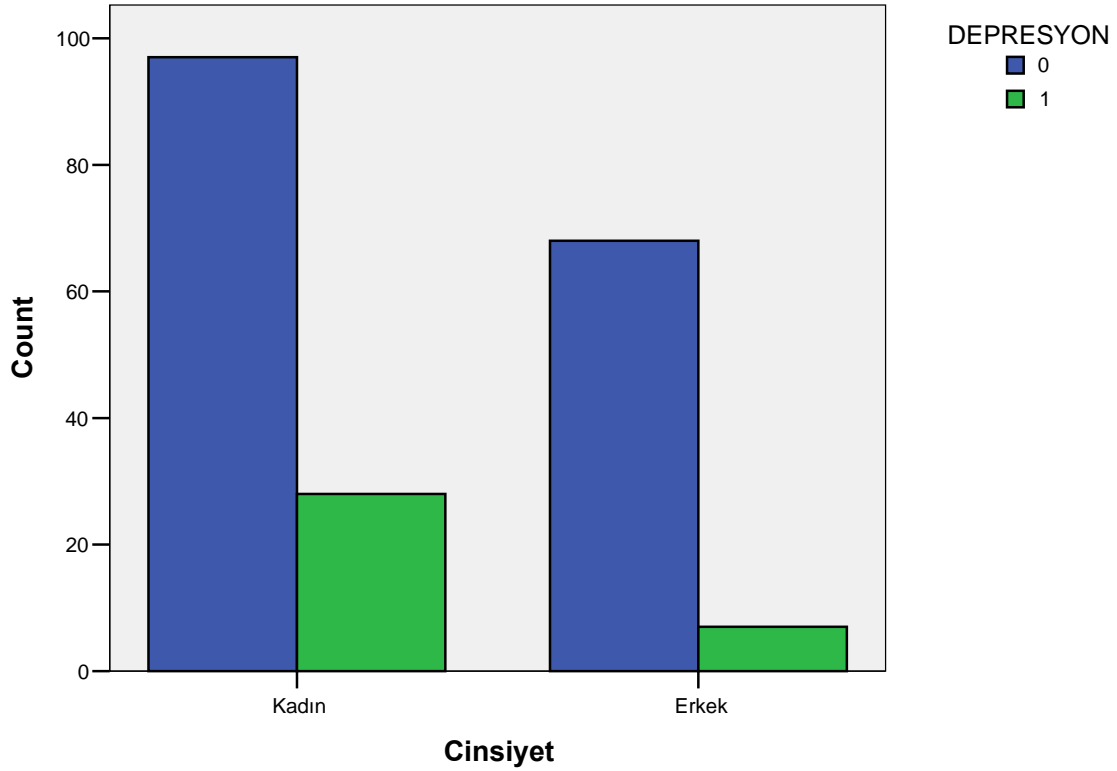
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2004/PASS 2002 (the number cruncher statistical system) programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak değerlendirilip sonuçlar student t test kullanılarak karşılaştırıldı.Katagorik değişkenler yüzde olarak ifade edilip karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Multipl regrsyon analizi lojistik regresyon modeli kullanıldı Tüm istatistiksel değerlendirmede $p < 0,05$ anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Tablo 8:Tip 2 DM vakalarının da depresyon olan ve olmayan vakaların karşılaştırması

	Depresyon (-)	Depresyon (+)	p
N	165	35	
Cinsiyet(K/E)	97/68	28/7	0,019
Yaş	57,08±10,66	57,09±11,49	1,000
Açlık kan şekeri	167,60±66,68	234,17±76,12	<0,001
HbA1c	7,81±1,88	9,65±1,99	<0,001
Total Kolesterol	189,06±41,08	200,46±47,67	0,149
Trigiliserid	155,20±82,58	190,71±114,13	0,088
HDL Kolesterol	47,62±17,86	46,71±14,06	0,777
LDL Kolesterol	111,12±34,38	118,51±37,07	0,256
İnsülin Kullanan	%79	%21	0,193

Figür 1:Tip 2 DM hastalarında cinsiyete göre depresyon sıklığı (p=0,019)



Vakalar cinsiyet olarak %62.5 kadın , %37.5 erkek olarak ayrılıyordu. Depresyon saptanan hasta sayısı 35 (%17.5).Cinsiyete göre bayanlarda depresyon sıklığı anlamlı olarak yüksekti (p=0,019) . Bu 35 hastanın 28'si kadın (%80) ,7'si erkek (%20) olarak görüldü.Depresyon saptanan hastaların yaş ortalaması 57,09 ± 11,49 ,depresyon saptanmayan hastaların yaş ortalaması 57,08±10,66 idi.

Yaptığımız çalışmada depresyonu olan hastalarda açlık kan şekeri 234,17± 76,12 , depresyonu olmayan hastaların açlık kan şekerleri 167,60±66,68 olarak tespit edilmiştir,açlık kan şekeri açısından gruplar arası fark p<0,001 olup istatistiksel olarak anlamlıdır.

Yaptığımız çalışmada depresyonu olan hastalarda HbA1c düzeyi 9,65 ±1,99, depresyonu olmayan hastaların HbA1c düzeyi 7,81±1,88 olarak tespit edilmiştir,HbA1c açısından gruplar arası fark p<0,001 olup istatistiksel olarak anlamlıdır.

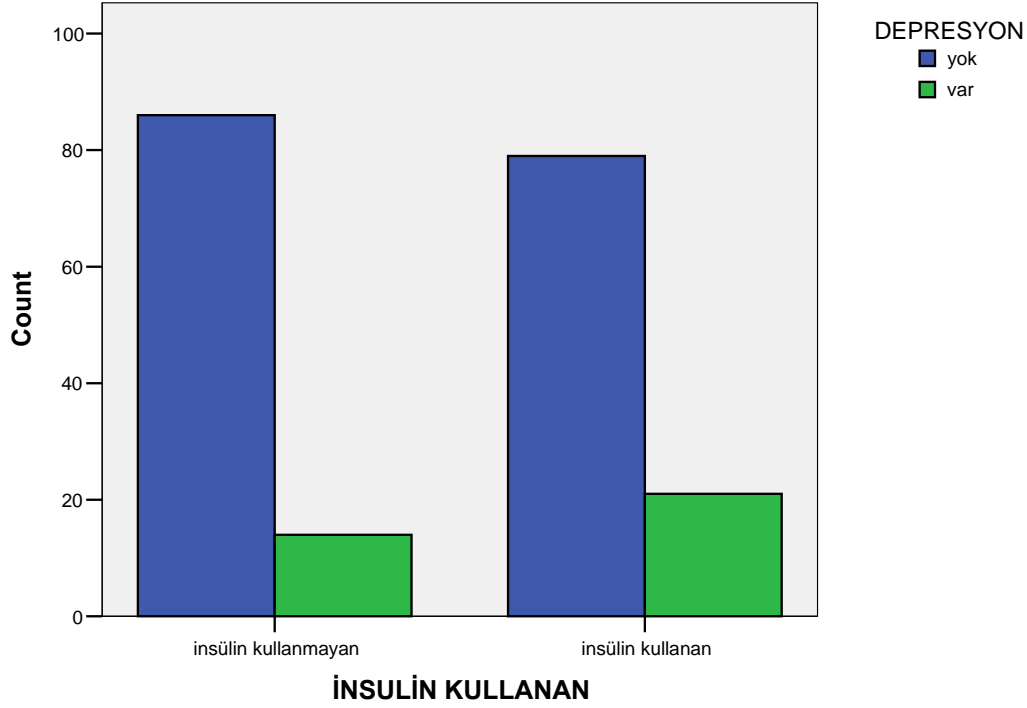
Yaptığımız çalışmada depresyonu olan hastalarda Total kolesterol düzeyi 200,46±47,67 , depresyonu olmayan hastaların Total kolesterol düzeyi 189,06±41,08 olarak tespit edilmiştir,Total kolesterol açısından gruplar arası fark p > 0,05 olup istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Yaptığımız çalışmada depresyonu olan hastalarda Triglisericid düzeyi 190,71±114,13, depresyonu olmayan hastaların Triglisericid düzeyi 155,20±82,58 olarak tespit edilmiştir,Triglisericid açısından gruplar arası fark p > 0,05 olup istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Yaptığımız çalışmada depresyonu olan hastalarda HDL kolesterol düzeyi 46,71±14,06, depresyonu olmayan hastaların HDL kolesterol düzeyi 47,62±17,86 olarak tespit edilmiştir,HDLkolesterol açısından gruplar arası fark p > 0,05 olup istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Yaptığımız çalışmada depresyonu olan hastalarda LDL kolesterol düzeyi 118,51±37,07, depresyonu olmayan hastaların LDL kolesterol düzeyi 111,12±34,38 olarak tespit edilmiştir,LDL kolesterol açısından gruplar arası fark fark p > 0,05 olup istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Figür 2:İnsülin kullanan hastalarda depresyon sıklığı (p=0,193)



Yaptığımız çalışmada Tip 2 DM olan insülin kullanan hastalarda depresyon sıklığının (%21) ,insülin kulanmayan hastalarda ise (%14) bulundu. Çalışmamızda Tip 2 DM olan İnsülin kullanan hastalar ile insülin kulanmayan hastalar arasında depresyon sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilemedi (p=0,193)

Tablo 9: Depresyonda Lojistik Regresyon modeline giren değişkenler

Değişkenler	β	p	OR	OR'nin %95 güven aralığı	
				Alt limit	Üst limit
Cinsiyet	1,127	,027	3,085	1,135	8,390
Yaş	-,010	,651	,991	,950	1,032
İnsülin kullanmak	-,039	,927	,962	,417	2,216
HbA1c	,458	<0,001	1,581	1,296	1,929
Sabit	-5,865	<0,001	0,003		

Bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin modellenmesi amacıyla depresyon için ileriye yönelik Lojistik Regresyon uygulandı.Cinsiyetin (p=0.027) ve HbA1c (<0,001) depresyon üzerinde önemli etkiye sahip olduğu bulundu.(Model uyumu Hosmer Lemeshov testi ile incelendi ($X^2=10.140$, sd=8 ve p=0.255) ve Lojistik Regresyon modelinin depresyonu olan ve olmayan vakalar da yeterli model olduğu bulundu).

TARTIŞMA

DM temelde endokrin sisteme ait bir bozukluk olmakla birlikte, hasta açısından ruhsal, duygusal ve psikososyal boyutları olan bir durumdur. Diyabeti olan hastalarda psikiyatrik bozuklukların sık görüldüğü bilinmektedir. Diyabetli hastalarda yaşam boyu depresyon yaygınlığının %14.4-32.5 olduğu bildirilmektedir.(88)

Diyabetli hastalarda depresyon, genel nüfusa göre daha yüksek oranda görülmektedir. Diyabete eşlik eden depresyon, hastanın uyumunu, yaşam kalitesini, tedaviye yanıtı, prognozu, diyabetin gidişini, mortalite ve morbiditeyi olumsuz etkilemekte; diyabetin kontrol altına alınmasını güçleştirmektedir. Depresyon belirtileri ile diyabet belirtileri birbirini artırıcı yönde etki etmektedir.(83,84)

Goldney ve arkadaşları diyabetik hastalarda depresyon sıklığını %24, diyabetik olmayanlarda %17 olarak bildirmişlerdir.(89) Okanovic ve arkadaşlarının CES-D (Center of Epidemiological Studies Depression Scale) kullanarak yaptıkları çalışmada diyabetlilerdeki depresyon oranı %33 olarak bildirilmiştir.(90) Hermanns ve arkadaşları da diyabetik olan ve olmayan hastaların depresyon yaygınlığını araştırmışlar ve diyabetik hastalardaki duygu durumu bozukluklarının yaygınlığını diyabetik olmayanlardan daha yüksek oranda saptamışlardır.(91) Nichols ve Brown diyabetli hastalarda depresyon sıklığını %11.2 oranında bulmuşlardır.(95) Zenteno ve Cardiel Tip II diyabetli bireylerin %33'ünde depresyon saptamışlardır.(92).Eren ve arkadaşları, DSM-IV tanı ölçütlerine göre 104 diyabetli hastanın 55'ine (%58.9) majör depresif bozukluk tanısı koymuşlardır. (88)Gülseren ve arkadaşları diyabetik hastaların %15'inde görüşme anında majör depresif bozukluk saptamışlardır.(93) Bu çalışmalardaki farklı oranların ölçek farklılıklarından ve çalışma grubu sayısının değişikliğinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Bizim yaptığımız çalışmada vakalar cinsiyet olarak %62.5 kadın , %37.5 erkek olarak ayrılıyordu. Depresyon saptanan hasta sayısı 35 (%17.5). Depresyon saptanan hastaların yaş ortalaması 57,09 ± 11,49 ,depresyon saptanmayan hastaların yaş ortalaması 57,08±10,66 idi. Bu 35 hastanın 28'si kadın (%80) ,7'si erkek (%20) olarak görüldü. Cinsiyete göre bayanlarda depresyon sıklığı anlamlı olarak yüksekti (p=0,019) . Sevinçok ve arkadaşlarının çalışmasında, kadınların depresyon puanları erkeklerden daha yüksek saptanmıştır.(94) Okanovic ve

arkadaşları ile Zenteno ve Cardiel'in çalışmalarında ise kadın olmak depresyon için risk etkeni olarak belirlenmiştir (90,92). Genel olarak bu sonuçlar çalışma bulgumuzla uyum göstermektedir. Bu durum, depresyon düzeylerinin kadınlarda erkek hastalara göre daha yüksek oranlarda görülmesiyle ilişkili olabilir.

Kan şekeri ve düzensizlikleri doğrudan beyni ve ruhsal işlevleri etkilemektedir. Tersine kan şekeri de ruhsal ve duygusal değişimlerden etkilenir. Tıbbi tedaviye karşın kan şekeri düzenlenemeyen olgularda stres ve kaygı önemli bir etkidir. Böyle durumlarda ilacın dozunu değiştirmeden önce, psikolojik ve psikososyal değerlendirme yapılmalıdır.(83,85)

Yaptığımız çalışmada depresyonu olan hastalarda açlık kan şekeri $234,17 \pm 76,12$, depresyonu olmayan hastaların açlık kan şekerleri $167,60 \pm 66,68$ olarak tespit edilmiştir, açlık kan şekeri açısından gruplar arası fark $p < 0,001$ olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Eren ve arkadaşları kan şekeri kontrolü kötü olan diyabetik hastalardaki anksiyete ve depresyon sıklığını, kan şekeri kontrolü iyi olan hastalardan daha yüksek olarak bulmuştur.(86)

Diyabette kan şekerinin kontrolü kompleks tedaviye, diyet, kan şekeri takibine, düzenli egzersiz programına uyumu gerektirir. Depresyon bunları etkileyeceği için kan şekeri kontrolünü bozabilir. DM'a eşlik eden psikiyatrik bozukluklar hastalığın şiddeti, seyri, tedaviye verilen yanıtı ve kan şekeri kontrolünü etkileyebilir.

Yaptığımız çalışmada depresyonu olan hastalarda HbA1c düzeyi $9,65 \pm 1,99$, depresyonu olmayan hastaların HbA1c düzeyi $7,81 \pm 1,88$ olarak tespit edilmiştir, HbA1c açısından gruplar arası fark $p < 0,001$ olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Robinson ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda HbA1c ile depresyon belirti şiddeti arasında pozitif ilişki olduğunu bildirmişlerdir (16). Marcus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise HbA1c düzeyi ile depresyon belirti ve şiddeti arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir(21). Sevinçok ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HbA1c ile depresyon belirtileri arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir(24).

Yaptığımız çalışmada Tip 2 DM olan insulin kullanan hastalarda depresyon sıklığının (%21) , insulin kulanmayan hastalarda ise (%14) bulundu. Çalışmamızda Tip 2 DM olan insulin kullanan hastalar ile insulin kulanmayan hastalar arasında depresyon sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilemedi ($p=0,193$). J.H.Noh ve arkadaşlarının yaptığı tip 2 DM olan 204 hastayı (109 erkek, 95 kadın) kapsayan çalışmada %34.4 de depresif bulgular tespit etmişler. Tedavide insulin kullanan grupta depresyon (%48) , oral antidiyabetik kullanan grupta

depresyon (%27.3) bulmuşlar gruplar arası $p < 0.01$ olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş(15). Yaptığımız çalışmayı kendi içinde değerlendirecek olursak; Tip 2 DM' u olan hastalarda insulin ile tedavi ve oral antidiyabetik ile tedavi arasında depresyon açısından anlamlı bir fark olmadığını, Açlık kan şekeri ve HbA1c düzeyi ,bayan cinsiyet arasında ise anlamlı bir ilişkinin olduğunu tespit ettik.

Erişkin diyabetli hastaların %18'inde psikiyatrik yardım gerektirecek düzeyde bozukluklar geliştiği bildirilmektedir. Ancak bu psikopatolojik durumların %10'unun tanınmadığı bilinmektedir. (83) O nedenle hastanın muayenesinde bedensel yakınmaların yanı sıra ruhsal, duygusal ve davranışsal durumun da dikkate alınması önemlidir.(85) Anderson ve arkadaşlarının metaanalizinde depresyonun diyabetli hastalarda genel popülasyona göre iki kat fazla görüldüğü bildirilmiştir.(87) Depresyon, hastalığa bağlı yıkım ve mortaliteyi artırması bakımından önemlidir. Kronik hastalığa eşlik eden depresyon hem tedaviye uyumu ve hastalığın gidişini olumsuz etkilemekte, hem de tedavi maliyetini artırmaktadır.

Hasta yeterli olmasına karşın tedavide işbirliği yapmıyorsa, tıbbi durumu dengeli olmasına karşın kendini iyi hissetmiyorsa, tıbbi durumun elverdiğinden daha alt düzeyde işlevsellik gösteriyorsa, ilgi alanında yaygın azalma varsa, depresyon yönünden değerlendirilmelidir.(83,84)

SONUÇ

Bizim yaptığımız çalışmada Tip 2 DM olan insulin kullanan hastalarla ,insulin kulanmayan hastalar arasında depresyon sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilemedi . Tip 2 DM ‘u olan hastalarda tedavi şeklinin Depresyona etkisi arasındaki ilişki yeterince araştırılmamış bir konudur. Diabetik hastalarda yapılan çalışmalarda depresyon yaygınlığı yüksek bulunmakla birlikte, depresyon gelişmesi ile ilişkili faktörler tam olarak açığa kavuşturulamamıştır .

DM tıbbi, sosyal ve ekonomik etkileri olan ve ülkemizde çok önemli bir sağlık sorunudur. Diabetli hastanın bütüncül olarak ele alınması, fiziksel sağaltım yanında hastalığa eşlik eden psikiyatrik tabloların da tanı ve sağaltımı gereklidir. Hastalığın metabolik kontrolüne katkısı yanında hastaların yaşam kalitelerinin artırılması ve yetiyetimlerinin azaltılması için risk grubu olarak kabul edilecek hastalara yönelik psikiyatrik girişimler önem kazanmaktadır. Böylece diabetik hasta için optimal sağaltım ve bakım koşulları gerçekleşmiş olacaktır. DM’un psikiyatrik bozukluklarla birlikteliği yüksek orandadır ve diabetle karşılıklı etkileşimleri mevcuttur. DM’ta psikiyatrik bozuklukların oluşumunda rol alan fizyolojik ve davranışsal faktörlerin belirlenmesi ve psikiyatrik ve tıbbi gidişi iyileştirecek tedavilerin ortaya konabilmesi için uzunlamasına ve prospektif çalışmalara gereksinim olduğu görülmektedir.

Ülkemizdeki ekonomik güçlükler, zor yaşam koşulları, düşük eğitim düzeyi, hastalıklara ilişkin bilgi yetersizliği ve gelecek kaygılarının ilerleyen yaşlarda diyabeti ve psikososyal sağlığı daha çok etkilediği düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Satman I, Yılmaz MT, Baştan ı. Şengül A, Sergen M, Salman F, Karşıdağ K, Dinçağ N, Yıllar G, Tütüncü Y and TURDEP Group population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: result of the Turkish Diabetes epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002, 25(9):1551–1556.
2. Satman I, Yılmaz MT, Baştan ı. Şengül A, Sergen M, Salman F, Karşıdağ K, Dinçağ N, Yıllar G, Tütüncü Y and TURDEP Study group: Diabetes epidemiology data results. *Diabetes* 47; (supply I): A 1998;384:1480
3. Sencer E. Endokrin ve Metabolik Hastalıklar. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Ders Kitapları, Cilt 9, İstanbul, Sermet Matbaası, 300–312,1976.
4. Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025. *Diabetes Care*1998;21: 14 14–31.
5. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 21(suppl.1): S5-S 19. 1998
6. "Harper's Biochemistry", published by Appleton&Lange, twentyfirst editian, 1988, S: 547–40.
7. Lebovitz HE. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. In: Lebovitz HE (Ed). *Diabetes mellitus and related disorders. American Diabetes Association Clinical Education Series, Third Edition, Virginia, 1998:4–7*
8. Genuth S, Alberti KG, Bennett B, et all. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160–3167
9. Kahn R, Weir C, King L, Jacobson M, Moses C, Smith J: *Joslin's Diabetes Mellitus 2006* S:336
10. WHO Consultation Group: *Diagnosis and classification of diabetes mellitus WHO/NCD/NCS/99. Genova 1999:1–59*
11. Gavin JR 111, AlbertiKGMM, Davidson MB, et all: Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20 1183–1197
12. "Endokrinoloji El Kitabı", editörler: Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M, s:569, İzmir Güven

Kitabevi, 2001, 2.basım.

13. "Diyabetes Mellitus 2000", editörler: Yılmaz C, Yılmaz T, İmamoğlu Ş, s: 137.

14. Yenigün M, Altuntaş Y, Her Yönüyle Diyabetes mellitus 2001 S: 78–81

15. 99.J.H.Noh et al./Diabetes Research and Clinical Practice 69 (2005) 243-248

16. 96.Robinson N, Fuller JH, Edmeades SP. (1988) Depression and diabetes. Diabetes Med, 5:268–274.

17. Yenigün M. Altuntaş Y. Her Yönüyle Diyabetes Mellitus. İkinci baskı. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 2001; 51–410

18. Rıfkın M. Diyabetes Mellitus teory and practice, New York, The Mc Grow Hill Company Book Co. 1990 S:2–27

19. Yenson M. İnsan biyokimyası, İstanbul, Beta Basın Dağıtım A.Ş. 1988 S:171–241

20. Yenigün M. Her Yönüyle Diyabetes Mellitus Birinci baskı Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 1995 S:49–80

21. 97.Marcus MD, Wing R, Guare J ve ark. (1992) Lifetime prevalence of major depression and its effect on treatment outcome in obese Type II diabetic patients. Diabetes Care, 15:253–255.

23. Yenigün M. Altuntaş Y. Her Yönüyle Diyabetes Mellitus. İkinci baskı. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 2001;51–410

24. 98.Sevincok L, Guney E, Uslu A ve ark. (2001) Depression in a sample of Turkish type 2 diabetes patients, Eur Psychiatry, 16:229- 231.

25. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A. Balanced overview. Diabetes Care 1992;37:667–08

26. Kahn SE, Prigeon RL. et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and B-cell function in human subjects: Evidence for a hyperbolic function Diabetes 1993; 42: 1663–72

27. Hales CN. The pathogenesis of NIDDM. Diabetologia 1994; 37(suppl 2):S 162–68

28. Eriksson UJ. Life long consequence of metabolic adaptations in utero? Diabetologia 1996; 39: 126–30

29. Yılmaz C. Yılmaz MT, İmamoğlu Ş. Diyabetes mellitus 2000 Gri tasarımı İstanbul 2000: 27–149

30. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonsen DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin dependent diabetes mellitus: Contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989;38: 387–95
31. American Diabetes Association. Test of glucose in diabetes. *Diabetes Care* (Suppl 1) 1999; 22: S77
32. "Harper's Biochemistry", published by Appleton&Lange, twentyfirst edition, 1988, S 547–40.
33. "The mature erythrocyte", ed: Telen MJ, Lee GR, Bitcheell TC, Foerster J, "Wintrobe's Clinical Hematology", 9th edition, Lea and Febiger, S:114–115, 1993.
34. UKPD study 35. *BMJ* 2000;321:405–12
35. "HbA1c determination in patients with hemoglobinopathies", Schnedl W, Trinker M, Lipp R, "Diabetes Care", Feb 1999, Vol:22, number:2, S:368.
36. ADA Recommendations. *Diabetes Care*, 2006
37. Satman __, Yılmaz MT, Dinçdag N ve ark; TURDEP Çalışması:Türkiye’de Diabet Prevelansı ve Diabet Gelişmesine Etkili Faktörler,2002
38. Erdogan G: Diabetes Mellitusun tedavisi 1.baskı. Bilimsel tıp yayınevi.Ankara 1997.
39. American Diabetes Association (position statement), Nutritional recommendation and principles for individuals with diabetes mellitus, *Diabetes Care*. 15 - 2: 21 - 28. 1992.
40. Dr. Dyt. M. Emel Alphan - Diabette Diyet Tedavisi, *Aktüel Tıp Dergisi* sayı 7: 546 - 549 1996.
41. Enderson JW, Geil PB; Nutritional management of diabetes mellitus, in Shils ME, Olson JA, Shike M, Modern nutrition in health and disease. Volume 2, Lea & Febiger, Philadelphia, Baltimore, Hong Kong, London, München, Sydney, Tokyo. 1259 - 1286. 1994
42. Nelson TY, Gaines KL, Rajon AS et al: Increased cytosolic calcium: a signal for sulfanilurea stimulated insulin release from beta cells. *J.Biol. Chem.* 262: 2608- 2612. 1987.
43. Sconolfi-baez L, Banerji NA, Lebovitz HE: Characterization and significance of sulfonilurea receptors. *Diabetes care* 13(suppl 3): 2-8. 1990.
44. Kaubisch N, Hammer R, Wolheim C et al: specific receptors for sulfonilurea in brain and in a beta cell tumor of the rat. *Biochem pharmacol.*31: 1171-1174. 1982.
45. Bailey CJ, Turner RC: Metformin. *N.Engl. J.Med.* 334: 574-578. 1996.
46. Yılmaz. Tip II Diabetin Medikal Tedavisi. *Aktüel tıp dergisi* 8:560-563 1996.

47. Berelovitz M, Fischette C, Cefolu W et al :comparative efficacy of a once daily controlled-release formulation of glipizide in patients with NIDDM. *D. Care*, 17:1460-1464. 1994.
48. Alberti KGMM, Gries FA, Jervell J, Krans HMJ: For the European policity group. A deskpot guide for the management of non-insülin dependent diabetes mellitus: An update. *Diabetic Med.* 11:889-909. 1994.
49. _Satmaz. Biguanidler ve Yeni Gelistirilen hipoglisemik Ajanlar. *Aktüel tıp dergisi* 8:573-576 1996.
50. Işık E: Depresyon ve Bipolar Bozukluklar, Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık 5-11, 2003.
51. Özpooyraz N: Depresyonda Nöroanatomik Bağlantılar. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 5 (ek 4): E68-E72, 2002.
52. Jeffrey LC: Nöropsikiyatri ve Davranış Nörolojisi, Akdal G, Yener G (Çevirenler), Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 35-38, 2003.
53. Yöney TH: Hemispheric Specialization and Psychopathology. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 11(1): 53-59, 2001.
54. Jeffrey LC: Nöropsikiyatri ve Davranış Nörolojisi, Akdal G, Yener G (Çevirenler), Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi, 1-18, 2003.
55. Ceylan ME: Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri, Şizofreni 2. baskı, İstanbul 347-350, 2002.
56. Yaltkaya K, Nuzumlalı D. Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği Yayınları No:2, İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1-35, 1994.
57. Smith ME, Halgren E, Sokolik M, Baudena P, Musolino A: The intracranial topography of the P300 event-related potencial elicited during auditory oddball. *Electroenceph Clin. Neurophysiol* 76:235-248, 1990.
58. Ortiz Alonso T, Perez-Serrano JM, Zaglul Zaiter C, Coullaut Garcia J, Coullaut Garcia R, Criado Rodriguez J: P300 clinical utility in major depression. *Actas Esp Psiquitar* 30(1):1-6, 2002.
59. Urretavizcaya M, Moreno I, Benlloch L, Cardoner N, Serralonga J, Menchon JM, Vallejo J: Auditory event related potensials in 50 melancholic patients: increased N100, N200 and P300 latencies and diminished P300 amplitude. *J Affect Disord* 74 (3):293-297, 2003.

60. Ceylan ME: Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri 4.cilt: Duygudurum Bozuklukları, 1 baskı, İstanbul 1-10, 2001.
61. Amerikan Psikiyatri Birliği: Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Köroğlu E (Çeviren) 4. Baskı, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1998.
62. Kaplan HI, Sadock BJ: Pocket Handbook of Clinical Psychiatry, second edition, New York: New York University Medical Center, press Williams and Wilkins. 97-112, November 1995.
63. Işık E: Depresyon ve Bipolar Bozukluklar, Ankara: Görsel Sanatlar Matbaacılık 20-32, 2003.
64. Kaplan HI, Sadock BJ: Klinik Psikiyatri, Abay E (Çeviren) 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi,159-188, 1997.
65. Uğuz Ş, Yurdagül E: Noradrenerjik Sistem ve Depresyon. Klinik Psikiyatri Dergisi 5 (Ek sayı 4):19-23, 2002.
66. Delgado PL, Moreno FA: Role of norepinephrine in depression. J Clin Psychiatry 61 (suppl 1):5-12, 2000
67. Bayraktar E, Saygılı R: Depresyonun Biyokimyası, Depresyon Monografaları Serisi 4, Hekimler Yayın Birliği s:157-174, 1993
68. Kırılı S: Duygu Durumun Düzenlenmesi ve Sinaptik Homeostaziste Etkili Olan Mekanizmalar, Depresyon, Basım Roche. Bursa, 2002
69. Herken H: Depresyonun Etiyolojisinde Genetik Kanıtlar. Klinik Psikiyatri Dergisi 5 (Ek sayı 4):5-10, 2002.
70. Yüksel N: Beyin Biyokimyası ve Davranış, Psikofarmakoloji, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, s:55-56, 1998.
71. Owens MJ, Nemeroff CB, Bissette G: Kaplan ve Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. BJ Sadock, VA Sadock (Ed) 7.th edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins p:68-69, 2000.
72. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP: Clinical and biochemical manifestations of depression. Relation to the neurobiology of stress. N Engl J Med 319:413-420, 1988.
73. Goldman J, Wachtenberg BL, Liberman B: Contrast analysis for the evaluation of circadian rhythms of plasma cortisol, androstenedione, and testosterone in normal men and the possible influence of meal. J Clin Endocrinol Metab 60:164-167, 1985.

74. Akdemir A, Örsel S, Karaoğlan A: Depresyon Etiyolojisinde Nöropeptidler. Klinik Psikiyatri Dergisi 5 (Ek 4):24-29, 2002
75. Burnet PWJ, Harrison PJ: Substance P (NK1) Receptors in the cingulate cortex in unipolar and bipolar mood disorder and schizophrenia. Biol Psychiatry 47:80-83, 1999.
76. Pickard D, Dewis GC, Schultz SC: Behavioral and biological effects of acute beta endorfin injection in depressed and schizophrenic patients. Am J Psychiatry 138:160-166, 1981.
77. Ceylan ME: Etiyoloji, Araştırmada ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri 4.cilt: Duygudurum Bozuklukları, 1 baskı, İstanbul s:73-99, 2001.
78. Monaghan DT, Bridges RJ, Cotman CW: The excitatory amino acid receptors: Their classes, pharmacology, and distinct properties in the function of the central nervous system. Annu Rev Pharmacol Toxicol 29:365-402, 1989.
79. Eşel E: Depresyondaki Nöroendokrinolojik Değişiklikler. Klinik Psikiyatri Dergisi 5 (Ek 4):35-50, 2002
80. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S: Neuronal plasticity and survival in mood disorders. Biol Psychiatry 48:732-739, 2000.
81. Duman RS: Novel therapeutic approaches beyond the serotonin receptor. Biol Psychiatry 44:324-335, 1998. Sadock (Ed) 7.th edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins p:1318-1327, 2000.
82. Thase M: Kaplan ve Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. BJ Sadock, VA Sadock (Ed) 7.th edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins p:1318-1327, 2000.
83. Özkan S. Psikiyatrik ve psikososyal açıdan diyabet. Psikiyatrik Tıp: Konsültasyon-Liyazon Psikiyatrisi, İstanbul, 1993.
84. Buzlu S. Diyabetin psikososyal yönü. S Erdoğan (ed), Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler, İstanbul, Yüce Yayım Dağıtım, 2002.
85. Akbay Pırıldar Ş. Dahiliye ve psikiyatri V. Diyabette Depresyon ve Anksiyete Bozuklukları, birinci baskı, İstanbul, Okuyan Us Yayınları, 2003.
86. Lloyd CE, Brown FJ. Depression and diabetes. Curr Women's Health Rep 2002; 2:188-193.
87. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalance of comorbid depression in adults with diabetes: a metaanalysis. Diabetes Care 2001; 24:1069-1078.

88. Eren İ, Erdi Ö, Özçankaya R. Tip II diabetik hastalarda kan şekeri kontrolü ile psikiyatrik bozuklukların ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2003; 14:184-191.
89. Goldney RD, Fisher LJ, Phillips PJ, Wilson DH. Diabetes, depression and quality of life. *Diabetes Care* 2004; 27:1066-1070.
90. Okanovic MP, Peros K, Szabo S, Begic D, Metelko Z. Depression in Croatia Type 2 diabetic patients: prevalence and risk factors. A Croatia Survey from the European Depression in Diabetes Research Consortium. *Diabet Med* 2005; 22:942-945.
91. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaumt M, Kubiak T, Haak T. Affective and anxiety disorders in a German sample of diabetic patients: prevalence, comorbidity and risk factors. *Diabet Med* 2005; 22:293-300.
92. Zenteno JFT, Cardiel MH. Risk factors associated with depression in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res* 2002; 33:53-60.
93. Gülseren L, Hekimsoy Z, Gülseren Ş, Bodur Z, Kültür S. Diabetes mellituslu hastalarda depresyon, anksiyete, yaşam kalitesi ve yeti yitimi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2001; 12:89-98.
94. Sevinçok L, Güney E, Uslu A, Baklacı F. Depression in a sample of Turkish type 2 diabetes patients. *Eur Psychiatry* 2001; 16:229-231.
95. Nichols GA, Brown JB. Unadjusted and adjusted prevalence of diagnosed depression in Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:744-749.