



**T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA GÖRÜLEN  
DEPRESYONUN MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARLA  
İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
DR. GÖRKEM SUCU**

**DÜZCE-2015**



**T.C.**

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUS HASTALARINDA GÖRÜLEN  
DEPRESYONUN MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARLA İLİŞKİSİ**

**DR. GÖRKEM SUCU  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DOÇ. DR. YUSUF AYDIN**

**DÜZCE-2015**

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca benden bilgi ve tecrübesini esirgemeyen, her konuda destek olan değerli tez hocam Doç. Dr. Yusuf Aydın'a;

Uzmanlık eğitimimdeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Tansu Sav, Doç. Dr. Fatih Ermiş, Doç. Dr. F. Tuğba Köş, Yrd. Doç. Dr. Birgül Öneç'e; çalışma fırsatı bulduğum diğer değerli hocalarıma; istatistik çalışmaları ile ilgili katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Şengül Cangür'e; çok sevdiğim sevgili asistan arkadaşlarıma; fakülte yıllarımda ve asistanlık dönemimde her zaman yanımda olan sevgili dostum Uzm. Dr. Ferhan Kandemir'e; asistanlık dönemim ve tez sürecim boyunca maddi ve manevi her konuda yanımda olan sevgili kardeşim Dr. Elif Şenocak Taşçı'ya;

Her zaman sevgilerini hissettiğim, bugüne ulaşmamda gösterdikleri özveri ve verdikleri emek için sevgili annem, babam ve ablama;

Teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Görkem Sucu

## ÖZET

**Giriş:** Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) tüm dünyada sıklığı artan, komplikasyonlarla seyredabilen, morbidite ve mortaliteye sebep olan bir hastalıktır. Tip 2 DM’de depresyon sıklığı artmıştır. DM ve depresyon birlikte saptandığında hastalığa uyum zorlaşmakta ve mortalite artmaktadır. Bu çalışmamızda diyabetik hastalarda depresyon varlığını ve depresyonun demografik veriler, glisemik kontrol ve komplikasyonlarla ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntem ve Gereçler:** Çalışmaya 2 yıl ve üzeri Tip 2 DM tanısı olan 86 hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri, anamnez ve muayene bilgileri, ek hastalıkları, aldıkları tedaviler, glisemik kontrol ve laboratuvar parametreleri, mikrovasküler komplikasyonları kaydedildi. Beck depresyon envanteri (BDI) skorlarına göre 3 gruba ve HbA1c değerlerine göre 2 gruba ayrıldı. İstatistiksel değerlendirmelerin tümü PASW 18’de yapıldı ve  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** HbA1c değerleri yüksek olan grupta BDI skoru anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p=0.004$ ). Yaş, vücut-kitle indeksi ve diyabet süresi sabitken BDI ile HbA1c arasında anlamlı ilişki bulundu ( $r=0.396$ ,  $p < 0.001$ ). Yaş, kadın cinsiyet, VKİ, diyabet süresi, ek hastalık, nöropati, retinopati ve nefropati varlığı ile BDI skorları arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p$  değerleri sırasıyla: 0,001; 0,023; 0,006;  $<0,001$ ; 0,003;  $<0,001$ ;  $<0,001$ ;  $<0,001$ ). Diğer değişkenlerle BDI skoru arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Regresyon analizi yapıldığında nöropati, retinopati ve kadın cinsiyet ile BDI skoru arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p$  değerleri sırasıyla: 0,023; 0,002; 0,026. Odds Ratio sırasıyla: 5,865; 18,302; 3,920).

**Sonuç:** Çalışmamızda, diyabetik bireylerde depresyonun kötü glisemik kontrol, yüksek HbA1c değerleri, kadın cinsiyet, ileri yaş, ek hastalık varlığı, nöropati, nefropati ve retinopati ile ilişkili olduğu bulundu. Kadın cinsiyet varlığında 3,92, nöropati varlığında 5,865 kat ve retinopati varlığında 18,302 kat artış saptandı.

## ABSTRACT

**Introduction:** Type 2 Diabetes Mellitus (DM) is a disease, which can be presented with complications and causes morbidity and mortality with incidence increasing all over the world. Depression incidence is increased in Type 2 DM. When DM and depression are detected together, compliance to the disease is increased as well as mortality. Herein, we aimed to evaluate the presence of depression in diabetic patients and the relationship between depression and demographic data, glycemic control and complications.

**Materials and Method:** 86 patients with a diagnosis of type 2 diabetes for 2 years and older are enrolled in the study. Demographic characteristics of the patients with their medical history, physical examination findings, comorbidities, received therapies, glycemic control and laboratory parameters, microvascular complications were recorded. They were divided into 3 groups according to their beck depression inventory (BDI) scores and 2 groups according to their HbA1c levels. All statistical analyzes were performed on PASW 18 and  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** In the group with high HbA1c levels, the BDI scores were found significantly high ( $p = 0.004$ ). Significant relationship was found between HbA1c and BDI when age, body-mass index and diabetes duration are constant ( $r = 0.396$ ,  $p < 0.001$ ). Significant correlation between BDI scores and age, female gender, BMI, duration of diabetes, comorbidities, neuropathy, retinopathy and nephropathy was determined ( $p$  values as 0,001; 0,023; 0,006;  $< 0.001$ ; 0.003,  $< 0.001$ ,  $< 0.001$ ,  $< 0.001$  ). There was no significant relationship between BDI scores and other variables. Regression analysis found significant relationship between BDI scores and neuropathy, retinopathy and female gender. ( $p$  values; 0.023; 0.002; 0.026 and Odds Ratio; 5.865; 18.302; 3.920, respectively).

**Discussion:** In our study, depression in diabetics was found to be associated with poor glycemic control, high HbA1c levels, female gender, elderly, presence of concomitant disease, neuropathy, nephropathy and retinopathy. 3.92-fold increase in the presence of female sex, 5.865-fold increase in the presence of neuropathy and 18.302-fold increase in the presence of retinopathy was observed.

## **TABLolar**

Tablo 1. Tüm olguların demografik ve laboratuvar verileri

Tablo 2. Grupların cinsiyet dağılımı

Tablo 3. Yaş ve ağırlık dağılımına göre grupların incelenmesi

Tablo 4. VKİ, sigara (paket/yıl) ve diyabet sürelerinin gruplara göre dağılımı

Tablo 5. Tedavi tipine göre gruplara dağılım

Tablo 6. Ek hastalıkların gruplara göre dağılımı

Tablo 7. Nöropati durumunun gruplara göre dağılımı

Tablo 8. Retinopati durumunun gruplara göre dağılımı

Tablo 9. Nefropati durumunun gruplara göre dağılımı

Tablo 10. Hastaların BDI puanlarına göre gruplara dağılımı

Tablo 11. Grupların BDI ortanca değerlerine göre karşılaştırılması

Tablo 12. Depresyon gruplarının cinsiyet dağılımı

Tablo 13. Nöropati varlığına göre depresyon gruplarının incelenmesi

Tablo 14. Retinopati tipine göre depresyon gruplarının incelenmesi

Tablo 15. Retinopati varlığına göre depresyon gruplarının incelenmesi

Tablo 16. Proteinüri tipine göre depresyon gruplarının incelenmesi

Tablo 17. Ek hastalık varlığına göre depresyon gruplarının incelenmesi

Tablo 18. Tedavi tipine göre depresyon gruplarının incelenmesi

Tablo 19. BDI skorunun anlamlı bulunan parametrelerle ilişkisi

## **ŞEKİLLER**

Şekil 1. TEMD Tip 2 DM’de tedavi algoritması – 2013

Şekil 2. HbA1c gruplarına göre cinsiyet dağılımı

Şekil 3: tedavi tipine göre gruplar

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

ABD: Amerike Birleşik Devletleri

ADA: American Diabetes Association – Amerikan Diyabet Birliđi

ALT: Alanin transaminaz

AST: Aspartat transaminaz

AKŞ: Açlık kan şekeri

B12: Vitamin B 12 (kobalamin)

BDI: Beck Depresyon Envanteri

BUN: Kan üre azotu

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial – Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması

DM: Diyabetes Mellitus

DN-4: Diyabetik nöropati – 4

DSM-V: The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5

EKG: Elektrokardiyografi

GLUT-2: Glikoz taşıyıcı-2

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HT: Hipertansiyon

IDF: International Diabet Federation – Uluslararası Diyabet Federasyonu

KAH: Koroner arter hastalığı

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

Kre: kreatinin

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

Maks: Maksimum

Min: Minimum

MODY: Maturity onset diabetes of the young – Gençlerde görülen erişkin tip diyabet formları

NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program – Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı

NDS: National Diabetes Statistics – Ulusal Diyabet İstatistikleri

OAD: Oral anti diyabetik ilaç

OD: Otozomal Dominant

TKŞ: tokluk kan şekeri

TNF- $\alpha$ : Tümör Nekroz Faktörü-alfa

TSH: Tiroit uyarıcı hormon

VKİ: Vücut kitle indeksi



## İÇİNDEKİLER

|   |     |
|---|-----|
| ÖNSÖZ .....                                     | i   |
| ÖZET .....                                      | ii  |
| İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....                  | iii |
| TABLolar VE ŞEKİLLER .....                      | iv  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....             | v   |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                          | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                         | 2   |
| 2.1.DİYABETES MELLİTUS TANIMI .....             | 2   |
| 2.2.EPİDEMİYOLOJİ .....                         | 2   |
| 2.3.ETYOPATOGENEZ .....                         | 3   |
| 2.4.DİYABETİN SINIFLANDIRILMASI .....           | 5   |
| 2.5.DİYABET TANI KRİTERLERİ .....               | 7   |
| 2.6.DİYABET TEDAVİSİ .....                      | 8   |
| 2.7.DİYABETES MELLİTUSUN KOMPLİKASYONLARI ..... | 8   |
| 2.7.1. DİYABETİK NÖROPATİ .....                 | 10  |
| 2.8.DİYABET VE DEPRESYON .....                  | 11  |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                        | 13  |
| 4. BULGULAR .....                               | 15  |
| 5. TARTIŞMA .....                               | 27  |
| 6. SONUÇ .....                                  | 32  |
| 7. KAYNAKLAR.....                               | 33  |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tip 2 DM, bozulmuş insülin salınımı ve insülin direncine bağlı olarak kalıtsal ve çevresel faktörlerin etkisinde gelişen, kronik ve ilerleyici bir hastalıktır [1]. Yaygın görülen bir hastalık olması ve komplikasyonlara sebep olarak morbidite ve mortaliteye sebep olması bakımından önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Tip 2 DM, kronik hiperglisemi sonucu, gözlerde, böbreklerde, sinirlerde, kalpte ve kan-damar sisteminde kronik komplikasyonlara yol açar. Bu organların fonksiyonlarını bozan ve morbiditeye yol açan bir hastalıktır [2]. 21. Yüzyılda insan sağlığı için en önemli tehditlerden biri diyabettir [3].

Gelişen teknolojiye bağlı olarak sedanter yaşam ve obezitenin yaygınlaşması, hastalığın tüm dünyada sıklığının giderek artmasına neden olmuştur. Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabet Federation – IDF) verilerine göre 2014 yılında 387 milyon diyabetli birey mevcuttur. DM’li birey sayısının 2035 yılında yaklaşık olarak 591,9 milyona ulaşacağı öngörülmüştür [4].

Tip 2 DM’de depresyon görülme sıklığı genel topluma göre artmıştır [1, 3]. Özellikle diyabetin komplikasyonlarla seyretmesi durumunda bu oran daha da artmaktadır. Diyabette depresyon varlığı diyabetin regülasyonunu güçleştirmektedir ve komplikasyon görülme olasılığını artırmaktadır. Aynı şekilde depresyon tedavisi ile diyabetin daha iyi kontrol altına alındığını gösteren çalışmalar mevcuttur [5]. Bu açıdan diyabetik bir hasta değerlendirilirken, hastanın bütüncül olarak ele alınması fiziksel değerlendirmenin yanında hastalığa eşlik etme olasılığı yüksek olan ruhsal belirti ve bulguların değerlendirilmesi, psikofizyolojik ve psikososyal durumların belirlenmesi gerekmektedir.

Bu çalışmamızda polikliniğimize başvuran Tip 2 DM’li hastalarda depresyon varlığını değerlendirmek, depresyonun demografik veriler, metabolik durum ve komplikasyonlarla ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. DİYABETES MELLİTUS TANIMI**

Tip 2 DM, bozulmuş insülin salınımı ve insülin direncine bağlı gelişen, kalıtsal veya edinilmiş etkenlere bağlı gelişebilen, kronik ve ilerleyici bir hastalıktır [1]. İnsülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya kısmi azlığı sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açar. Klinik olarak polidipsi poliüri, polifaji, ağırlık kaybı gibi klasik belirtiler ve hastalığa özel retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonlar ile şüphe edilebilir ve tanınabilir. Bazen hastanın hekime başvurusu ketoasidoz veya non-ketotik hiperosmolar durum gibi akut komplikasyonlarla da olabilir [4, 6].

### **2.2. EPİDEMİYOLOJİ**

IDF verilerine göre tüm dünyada 387 milyon diyabet hastası mevcuttur [4]. NDS 2014 verilerine göre ABD’de 29,1 milyon diyabet hastası olduğu, genel toplumun %9,3’ünün diyabetli bireyler olduğu ve bu diyabetli bireylerin %27,8’inin (8,1 milyon) tanı almamış olduğu belirtilmiştir [7]. ABD’de 20 yaşın üstündeki diyabetli bireylerin 13,4 milyonu (%11,2) kadın, 15,5 milyonu (%13,6) erkektir. Yine ABD’de ırklara göre dağılım değerlendirildiğinde İspanyol kökenli yetişkinler arasında, yaşa uyarlanmış diyabet sıklığı, merkezi ve Güney Amerika için %8,5, Kübalılar için %9,3, Meksikalı-Amerikanlar için %13,9 ve Porto Rikolular için %14,8’dir. Asyalı-Amerikan yetişkinler arasında yaşa uyarlanmış diyabet sıklığı; Çinliler için %4,4, Filipinler için %11,3, Asyalı Hintliler için %13 ve diğer Asyalılar için %8,8’dir. Kızılderili kökenli Amerikanlar ve Alaska yerli halkı arasında yaşa uyarlanmış diyabet sıklığı, Alaska Kızılderili ırk ile Güney Arizonada Amerikan Kızılderili ırk arasında bölgeye göre %6 ve %24,1 arasında değişmektedir [4, 8].

Tip 2 DM sıklığı, son yıllarda tehlikeli bir biçimde yükselmiştir ve bu durumdan sedanter yaşam değişiklikleri ve obezite artışı sorumlu tutulabilir [9, 10]. ABD’de 2010-2012 yılları arasında her yıl 1,7 milyon 20 yaş ve üstü yeni diyabet vakası saptanmıştır. 2012 yılında 20 yaş altında 208.000 diyabetli birey olduğu belirtilmiştir. 2008-2009 yılları arasında 20 yaş altında 18.436 yeni Tip 1 DM ve 5.089 birey yeni Tip 2 DM tanısı almıştır. Tüm bu diyabetli bireylerin 2,9 milyonu

(%14,0) sadece insulin kullanırken 11,9 milyonu (%56,9) OAD ve 3,1 milyonu (%14,7) hem insulin hem OAD kullanmaktadır. 3 milyon birey ise insulin ya da OAD kullanmamaktadır [8].

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi tarafından T.C. Sağlık Bakanlığı'nın lojistik işbirliği ile gerçekleştirilen Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması)'nin saha araştırması Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında 15 ilden 540 merkezin katılımı ile tamamlanmıştır. 2011 de yayınlanan bu çalışmaya göre Türkiye'de 20 yaş ve üzeri nüfus temel alındığında, diyabet oranı %13,7 (6.503.027 kişi) saptanmıştır bunlardan bilinen diyabetli birey sayısı 3.547.401 kişi (%54,55) ve yeni diyabetli birey sayısı 2.955.626 kişi (%45,45) olarak saptanmıştır. Yine bu çalışmaya göre bilinen diyabeti olan hastalarda %64,5 oranında kan şekeri kontrolü yetersizdir (HbA1c >%6,5) [11].

### **2.3. ETYOPATOGENEZ**

Diyabetin patofizyolojisi karmaşıktır. Çeşitli derecelerdeki insulin direnci, göreceli insulin eksikliği ile birlikte, kalıtsal ve çevresel faktörlerin etkisiyle hastalığın oluşumuna katkıda bulunabilir. Ayrıca hipergliseminin kendisi de beta hücre fonksiyonunu bozarak ve metabolik durumu kötüleştirerek bir kısır döngüye neden olur ve hastalığın oluşumuna katkı sağlayabilir [12-15].

GLUT-2 pankreastaki beta hücrelere glikoz girişini sağlayan ve bu sayede insulin yapımını tetikleyen bir membran taşıyıcısıdır. Çeşitli hayvan deneylerinde GLUT-2 kodlayan gendeki bir kusur sonucu glikoz intoleransı geliştiği, aynı şekilde sağlıklı farelerde yağdan zengin diyet alımı ile benzer değişikliklerin gerçekleştiği, insulin salınımının bozulduğu ve bu sayede diyabet gelişimine katkı sağladığı görülmüştür [16, 17]. Aynı zamanda Tip 2 DM'li bireylerde proinsülden insulin yapımında bozulma mevcuttur, buna bağlı olarak proinsulin artışı sonucunda beta hücrelerde granül olgunlaşması bozulur [18].

İnsulin direnci Tip 2 DM oluşumunun en önemli belirleyicisidir [12, 13]. Hastaların büyük çoğunluğunda genetik yatkınlık görülmektedir. İnsulin direnci kısmen, adipositler tarafından salgılanan maddelerle (leptin, adiponektin gibi adipokinler, TNF- $\alpha$  ve rezistin vb. faktörler) ile ilişkili olabilir [19-22]. İnsulin direnci

genellikle hastalığın başlangıcından yıllar önce belirir. Kas hücre içi lipit oranının artması insülin direncine aracılık edebilir.

Adacık amiloid polipeptit (amilin) insülin salınımı sırasında beta hücrelerden salınan bir proteindir ve Tip 2 DM'de arttığı görülmüştür [23]. Amilinin yüksek konsantrasyonlarının endojen insülin sekresyonunu engellediği ve bu nedenle Tip 2 DM patogenezinde rol alabileceği düşünülmüştür [24].

Tip 2 DM'nin gelişiminde monogenik kalıtsal faktörler sınırlı vakada sorumlu olsa da genellikle hastalığın gelişiminden poligenik risk faktörleri sorumludur. Afrikalı Amerikalılar, Amerikan Yerlileri, Pima Kızılderilileri ve İspanyol kökenli Amerikalılarda Tip 2 DM görülme sıklığı 2-6 kat daha fazladır. Ayrıca %39 Tip 2 DM'linin en az bir ebeveyninde Tip 2 DM mevcuttur. Tek yumurta ikizlerinde bir kardeşte görülmesi durumunda diğer kardeşte % 90 olasılıkla Tip 2 DM görülmektedir [25-28].

MODY, çeşitli genetik hasarlar sonucu beta hücre işlev bozukluğuna, insülin sekresyon bozukluğu ve insülin direncine yol açarak diyabet gelişimine yol açan bir grup hastalıktır ve OD kalıtım gösterir. MODY'den sorumlu olan genlere ek olarak ilişkili olan ve ilişkisi olduğu düşünülen birçok gen tanımlanmıştır [29, 30].

Bozulmuş glikoz toleransı ve Tip 2 DM'nin son 20 yılda ABD'de belirgin arttığı saptanmıştır. Genellikle bu artışın kilo artışı olan, fiziksel aktivitesi azalmış grupta olması dikkat çekmiştir [9, 10].

Obezitenin diyabetteki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak obezite, periferik insülin kaynaklı glikoz alımına karşı direnç gelişimine neden olur ve beta hücrelerinin glikoza duyarlılığını azaltır. Çeşitli faktörlerde bozukluk (JNK/c-Jun amino-terminal kinaz'da artış, beta-3-adrenerjik reseptörlerde[31, 32] genetik anormallik gibi) sonucu insülin duyarlılığında azalma olduğu ve insülin direnci meydana geldiği düşünülmektedir [33].

Obez bireylerin plazma serbset yağ asit değerleri artmıştır. Yüksek serbset yağ asit değerleri muhtemelen insülin salınımını ve insülin kaynaklı glukoz alımını bozması nedeniyle diyabet gelişimi açısından risk faktörüdür (rölatif risk 2,3) [34, 35].

Bunun yanında bazı ilaçlar da çeşitli mekanizmalarla diyabet gelişimine sebep olabilirler. Bazı antipsikotikler, sistemik kullanılan glukokortikoidler, bazı beta

blokürler, tiazid grubu diüretikler ve bazı immün baskılayıcı ajanlar çeşitli mekanizmalarla ilaç kaynaklı diyabete sebep olabilirler.

## 2.4. DİYABETİN SINIFLANDIRILMASI

ADA Diyabet Sınıflandırması aşağıdaki gibidir [36]:

1. TİP 1 DM
  - a. İmmün kaynaklı
  - b. İdiyopatik
2. TİP 2 DM
  - a. İnsülin direnci, insülin eksikliği veya insülin salgı bozukluğu
3. Diğer spesifik tipler
  - a. Beta hücre fonksiyonunda genetik hasar
    - i. MODY 1 (kromozom 20, HNF-4a)
    - ii. MODY 2 (kromozom 7, glukokinaz)
    - iii. MODY 3 (kromozom 12, HNF-1a)
    - iv. Diğer nadir görülen MODY formları (örneğin, MODY 4: kromozom 13, insülin promoter factor-1; MODY 6: kromozom 2, NeuroD1; MODY 7: kromozom 9, karboksil ester lipaz)
    - v. Geçici yeni doğan diyabet (en yaygın 6q24 üzerinde ZAC / HYAMI baskı hatası)
    - vi. Kalıcı yeni doğan diyabet (en yaygın beta hücresi KATP kanalının Kir6.2 alt-birimini kodlayan KCNJ11 geni)
    - vii. Mitokondrial DNA
    - viii. Diğer
  - b. İnsülin etkisinde genetik hasar
    - i. Tip A insülin direnci
    - ii. Leprekonizm
    - iii. Rabson-Mendenhall sendromu
    - iv. Lipoatrofik diyabet
    - v. Diğerleri

- c. Ekzokrin pankreas hastalıkları
  - i. Pankreotektomi/travma
  - ii. Neoplazi
  - iii. Pankreatit
  - iv. Kistik fibrozis
  - v. Hemokromatozis
  - vi. Diğer pankreatopatiler
- d. Endokrinopatiler
  - i. Akromegali
  - ii. Cushing sendromu
  - iii. Glukagonoma
  - iv. Feokromasitoma
  - v. Hipertiroidi
  - vi. Aldosteronoma
  - vii. Somatostatinoma
  - viii. Diğer endokrinopatiler
- e. İlaç ya da kimyasallara bağlı
  - i. Vakor
  - ii. Pentamidin
  - iii. Nikotinic asit
  - iv. Glukokortikoidler
  - v. Tiroid hormonu
  - vi. Diazoksit
  - vii. Beta adrenerjik agonistler
  - viii. Tiazidler
  - ix. Dilantin
  - x. G-Interferon
  - xi. Diğerleri
- f. İnfeksiyonlar (Konjenital rubella, sitomegalovirus, diğerleri)
- g. İmmün diyabetin diğer şekilleri
  - i. “Stiff-man” sendromu

- ii. Anti-insülin receptor antikorları
- iii. Diğerleri
- h. Diğer genetik sendromlar
  - i. Down sendromu
  - ii. Klinefelter sendromu
  - iii. Turner sendromu
  - iv. Wolfram sendromu
  - v. Friedreich ataksisi
  - vi. Huntington koresi
  - vii. Laurence-Moon-Biedl sendromu
  - viii. Miyotonik distrofi
  - ix. Porfiri
  - x. Prader-Willi sendromu
  - xi. Diğerleri
- 4. Gestasyonel Diyabetes mellitus

## 2.5. DİYABET TANI KRİTERLERİ

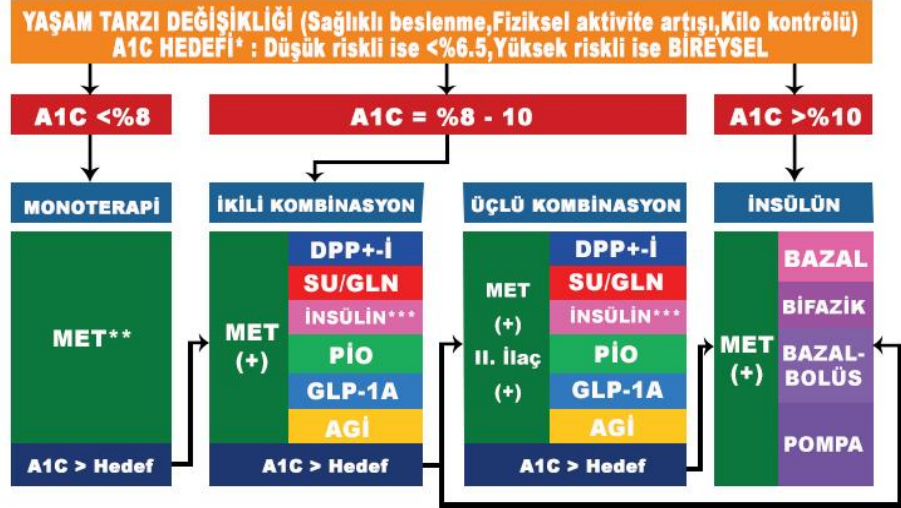
Diyabet tanısı aşağıda belirtilen kriterlerden en az birinin varlığında konulur [36]:

- A1C>%6,5. Test NGSP sertifikası almış DCCT'ye uyarlanmış yöntem kullanan laboratuvarlarda gerçekleştirilmektedir;
- AKŞ>126mg/dl (7,0 mmol/l). Açlık en az 8 saatlik açlık olarak tanımlanmıştır;
- OGTT 2. sa plazma glukoz>200 mg/dl (11.1mmol/l). Test Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanmış şekilde 75 g susuz glukoz eşdeğeri içeren bir glikoz yükü kullanılarak uygulanmalıdır\* veya
- Klasik hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomları olan hastada rastgele ölçülen plazma glukoz seviyesinin >200 mg/dl (11,1 mmol/l) olması

\*Açık hiperglisemi yokluğunda, 1-3. kriterler tekrar test ile teyit edilmelidir.

## 2.6. DİYABET TEDAVİSİ

TEMED diyabet tedavisi algoritması Şekil 1.de özetlenmiştir [37]:



\* Tedavi değişikliği için  $A1C > 7\%$  veya bireysel hedefin üstünde olmalı. \*\* Monoterapide MET tercih edilir, ancak MET kontrendike veya intolerans varsa diğer oral anti-diyabetiklerden biri başlanabilir. \*\*\* Bazal insülin tercih edilmeli, gerekirse bifazik insülin de başlanabilir. (MET: Metformin, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü, SU: Sulfonilüre, GLN: Glind, PİO: Pioglitazon, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid 1 analogu, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörü).

Şekil 1. TEMED Tip 2 DM'de tedavi algoritması - 2013

## 2.7. DİABETES MELLİTUSUN KOMPLİKASYONLARI

Tip 2 DM, kronik hiperglisemi sonucu, gözlerde böbreklerde sinirlerde, kalpte ve kan-damar sisteminde kronik komplikasyonlara yol açar. Bu organların fonksiyonlarını bozan ve morbiditeye yol açan bir hastalıktır. Yaştan bağımsız olarak diyabetli bireylerde diyabetli olmayanlara göre kalp hastalığı ve inme riskine bağlı ölümlerde 1,7 kat artış olduğu ve kalp krizi riskinin 1,8 kat artmış olduğu saptanmıştır. Böbrek yetmezliğinin en sık sebebi diyabettir. Non-travmatik alt ekstremitte amputasyonu olan hastaların %60'ında diyabet mevcuttur. 40 yaş üstü diyabetik bireylerde %28,5 oranında, körlüğe varan diyabetik retinopati görülmektedir. Bunların yanında diyabetli bireylerde sinirsel bozukluklar, alkol dışı karaciğer yağlanması, diş ve diş eti hastalıkları, işitme kaybı, cinsel fonksiyon kayıpları, depresyon, hamilelikle ilişkili komplikasyonlar gibi komplikasyonlar ve durumlar gelişebilmektedir. ABD'de ölüm nedenleri arasında en sık yedinci ölüm nedeni diyabet ile ilişkili ölümlerdir. Görüldüğü gibi diyabet yaşam kalitesini bozan, mortalite ve morbiditeyi artıran çok önemli bir sağlık sorunudur [4]. Diyabetin komplikasyonları, aşağıda özetlenmiştir;

1. Akut Komplikasyonlar
  - a. Diyabetik Ketoasidoz
  - b. Hiperosmolar Nonketotik Koma
  - c. Laktik Asidoz
  - d. Hipoglisemi
2. Kronik Komplikasyonlar
  - a. Göz
    - i. Diyabetik Retinopati
    - ii. Katarakt
    - iii. Motor Nöropati
  - b. Böbrek
    - i. İnterkapiler Glomerüloskleroz
    - ii. Enfeksiyon
    - iii. Renal Tübüler Nekroz
  - c. Sinir Sistemi
    - i. Periferik Nöropati
    - ii. Otonom Nöropati
    - iii. Motor Nöropati
  - d. Deri
    - i. Diyabetik Dermatopati
    - ii. Ayak Bacak Ülserleri
    - iii. Nekrobiyozis-Lipoidika Diyabetikorum
  - e. Kardiyovasküler Sistem
    - i. Koroner Arter Hastalığı
    - ii. Periferik Vasküler Hastalık
    - iii. Serebrovasküler Hastalık
  - f. Kemik Eklem
    - i. Diyabetik Artropati
    - ii. Dupuytren Kontraktürü
    - iii. Charcot Eklemi
  - g. Nadir Enfeksiyonlar
    - i. Nekrotizan Fasiitis

- ii. Nekrotizan Myozit
- iii. Mucor Menenjit
- iv. Amfizematöz Kolesistit
- v. Malin External Otit

### **2.7.1. DİYABETİK NÖROPATİ**

Diyabetli hastalarda küçük ve büyük damarların hastalığı sonucu çeşitli klinik durumlar oluşur. Bu durum “kronik vasküler sendrom” olarak adlandırılabilir. Diabetik mikroanjiopatik değişimler genelde diyabete has ve tespit edildiğinde diyabet varlığını akla getiren patolojik damar bozukluklarıdır.

Diyabetik nöropati bir diyabetik mikroanjiopati türüdür ve muhtemelen diyabet komplikasyonları içinde en sık görülendir. Farklı testler tanı yöntemleri olarak kullanıldığı için prevalans çalışmalarında farklı sonuçlar çıkabilmektedir. Çeşitli çalışmalarda diyabetik nöropati prevalansı yaklaşık %50 civarı bulunmuştur [38]. Batı toplumundaki en sık görülen nöropati tipi diyabetik polinöropatidir [38-40]. Hekimler tarafından atlanması ya da ihmal edilmesi muhtemeldir ancak ADA'nın önerisine göre her diyabetik hastanın muayenesi sırasında sorgulanmalıdır.

Yüksek görülen diyabetik nöropati oranları, tekrarlayan alt ekstremitte enfeksiyonları, ülserasyonlar ve bunları takiben amputasyonlar, hipoglisemi ve miyokard enfarktüsü gibi hayati komplikasyonları algılayamama gibi morbidite ve mortalitesi yüksek sonuçlara neden olabilir.

Diyabetik nöropati tipleri aşağıda özetlenmiştir:

- Distal Simetrik polinöropati
- Otonomik nöropati
- Poliradikülopatiye neden olan Torakal ve lomber sinir kökü hastalığı
- Fokal mononöropatiye neden olan, özellikle okülomotor sinir (kranial sinir III) ve median siniri etkileyen, kranial ve periferik sinir tutulumu,
- Çok sayıda periferik sinirlerin asimetric tutulumuna bağlı bir mononöropati multipleks

## 2.8. DİYABET VE DEPRESYON

İnsan biyo-psiko-sosyal bir bütündür. Bu açıdan hastalık halinde biyolojik, ruhsal, sosyal, çevresel, ailesel, psikososyal, psikoseksüel vb. yönden çok yönlü etkilenme söz konusu olabilir [41].

Diyabetin tüm davranış ve duygularımızın şekillendiği ortam yani beynimizde yaptığı etkiler göz önüne alındığında, diyabetli bireylerde uygun psikolojik organizasyon sağlamada yetersizlik sonucu ruhsal tepki ve bozuklukların oluşabilmesi mümkündür [42].

Tip 2 DM depresyon için bir risk faktörüdür ve Tip 2 DM'da depresyon sıklığı genel topluma göre artmıştır [3, 5, 43, 44]. Tip 2 DM'da depresyon görülme sıklığı çeşitli çalışmalarda farklı oranlarda görülmüş olup yaklaşık 5,4% - 41,3% saptanmıştır [44-48]. Diyabetle ilişkili komplikasyonlar varlığında depresyon görülme oranı %70'lere çıkmaktadır [49].

Diyabette depresyonun görülme sıklığı her iki cinsten de artar ancak genel toplumda olduğu gibi, kadınlarda erkeklere oranla görülme sıklığı daha fazladır ve sıklığı yaşla beraber artmaktadır [3, 44, 50]. Özellikle yaygınlığının arttığı yaşlı nüfus sıklıkla tanı alamamaktadır ve tedavisiz kalmaktadır [51]. Kötü glisemik kontrol de artmış depresyon riski ile ilişkilidir [52].

Tip 2 DM'li bireylerde depresyona artan yatkınlığın nedeni henüz tam olarak anlaşılamamıştır, ancak depresyon nöroendokrin sisteme dair fizyolojik değişiklikler içerir. Depresyonun altında yatan nedenin beyindeki ruh hali ve davranışı etkileyen monoamin nörotransmitter olan serotonin (5-HT), dopamin ve norepinefrindeki değişiklikler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Psikolojik stres sırasında karşı düzenleyici hormonların (katekolamin, glukokortikoid, büyüme hormonları ve glukagon gibi) aktive olduğuna inanılmaktadır [53]. Karşı düzenleyici hormonların aktivasyonu insülinin etkisine müdahale ederek kan şekerini yükseltir. Glikoz seviyesindeki artış metabolik kontrolü sağlamada daha büyük bir zorluk oluşturur. Artan diyabet komplikasyonlarına bağlı kötü glisemik kontrol ve fonksiyonel bozukluk depresyona neden olabilir, depresyonu kötüleştirir ve antidepresan tedaviye yanıtı azaltabilir [54]. Depresyonun diyabet üzerindeki bilinen etkilerine rağmen tedavi uygulanması ve tedaviye ulaşım oldukça düşüktür [55].

Ancak depresyonlu diyabetik bireylere uygulanan depresyon tedavisinin daha iyi glisemik kontrolün sağlanmasına yardım ettiği bilinmektedir [5].

Diyabet ve depresyon ilişkisinin altında yatan mekanizma karmaşık ve muhtemelen çift yönlüdür. Bir tarafta, depresyon, yeme davranışlarında bozukluk, ilaçlara bağlı kilo alımı, ya da stres bağımlı hormon yolları ve pro-inflamatuar sitokinlerin aktive olup glikoz metabolizmasını bozması ile diyabetin başlangıcını kolaylaştırabilir [51, 56-58]. Öte yandan, diyabet ile belirlenen fiziksel ve sosyal faaliyetlerde sınırlamalar, diyabet ile ilişkili bazı semptomlarla birlikte (örneğin, hiperglisemi tarafından uyarılan yorgunluk), depresif ruh haline neden olabilir [59]. Diyabetin depresyon açısından risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır. Rotella ve arkadaşlarının yayınladığı meta analiz, bazı çalışmalarda diyabetin, depresyon açısından bir risk faktörü olarak saptandığını ancak bazı çalışmalarda bununla çelişen sonuçların var olduğunu vurgulamıştır [43].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Komitesi'nin 30.05.2013 tarihli ve 2013/409 sayılı kararına ilişkin izni ile yürütülmüştür.

Çalışmaya Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları polikliniklerine Aralık 2013 ve Nisan 2014 tarihleri arasında başvuran, 2 yıl ve üzeri Tip 2 DM tanısı olan 86 hasta alındı.

Diyabet süresi 2 yıldan kısa olanlar, diyabet tanısı olup medikal tedavi almayanlar, bilinen kronik böbrek yetmezliği olanlar, hipotiroidi ve hipertiroidisi olanlar, bilinen majör depresif bozukluk veya DSM-V kriterlerine göre depresif epizotlardan herhangi biri ile teşhis edilmiş hastalar, serebrovasküler hastalık öyküsü olan hastalar, bilinen Alzheimer veya demans sendromlarından herhangi biri ile teşhis edilmiş hastalar, herhangi bir sebepten antidepresan ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan hastalardan ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Yaş, cinsiyet, diyabet süresi, özgeçmişleri, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, sigara alışkanlıkları, madde bağımlılığı durumları ile ilgili veriler kayıt edildi. Kan basıncı, boy ve vücut ağırlığı ölçümleri yapıldı.

Hastalardan laboratuvar parametreleri (12 saatlik AKŞ, 2. saat TKŞ, HbA1c, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, tam kan sayımı, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, ALT, AST, spot idrarda mikroalbuminüri düzeyi, TSH, B12, folat, albümin) ölçümleri yapıldı.

VKİ, Quetlet indeksi ile hastanın kilosu boyunun karesine bölünerek hesaplandı ( $\text{ağırlık/boy}^2 - \text{kg/m}^2$ ).

Mikroalbuminüri varlığını değerlendirmek için spot idrarda albümin/spot idrar kreatinin oranına (mg/g) bakıldı ve 0-30 arası normal, 30-300 arası mikroalbuminüri ve 300'ün üzeri olan değerler makroalbuminüri olarak değerlendirildi.

Nöropatik ağrı varlığı DN-4 anketi ile değerlendirildi. Otonom nöropati varlığının araştırılması için tüm hastaların istirahat EKG'si çekildi. Parasempatik sistem değerlendirilmesi için hızlı nefes testi uygulandı. Buna göre önce hastaların

istirahat kalp ritmi ölçüldü. Sonra bir dakika boyunca 5 saniye derin inspirasyonu takiben 5 sn derin ekspirasyon yaptırıldı. İstirahatteki kalp atım hızı ile derin solunum sırasındaki kalp atım hızı karşılaştırıldı, derin solunum ile kalp atım hızındaki artış 10 ve altındaysa otonomik tutulum lehine değerlendirildi. Ortostatik hipotansiyonu tespit etmek amacı ile tilt testi kullanıldı. Bunun için yatar durumda ve ayağa kalktıktan 5 dakika sonra kan basıncı ölçüldü. Sistolik 30 mmHg'dan fazla ve diastolik 15 mmHg'dan fazla düşme saptanması patolojik kabul edildi. Adrenerjik sistem (sempatik) değerlendirmesi için Valsalva manevrası yapıldı. Yatar durumda kan basıncı ölçüldü ve ayağa kalktıktan 2-3 dakika sonra tekrar kan basıncı ölçüldü. Kan basıncında sistolik 30 mmHg'dan fazla ve diastolik 15 mmHg'dan fazla düşme saptanması patolojik kabul edildi.

Hastaların depresyon durumunu belirlemek için BDI kullanıldı. BDI skoruna göre hastalar üç gruba ayrıldı: BDI skoru "0-9" olanlar, "10-16" olanlar ve  $\geq 17$  olanlar.

Çalışmadaki tüm verilerin tanımlayıcı değerleri (ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum ve yüzde) hesaplandı. Sürekli nitelikteki değişkenlerin normallik varsayım kontrolü Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile yapıldı. Grup sayısını da dikkate alarak gruplar arası karşılaştırmalarda One-Way ANOVA, Independent Samples t test, Kruskal Wallis (Post hoc Dunn testi) ve Mann Whitney-U testleri kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman ve Partial Spearman korelasyon testleri ile incelendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Pearson Chi-Square ve Fisher-Freeman-Halton testleri ile araştırıldı. BDI skorunu etkileyen faktörleri belirlemek için ordinal logistic regresyon analizi yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmelerin tümü PASW 18'de yapıldı ve  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları polikliniklerine Aralık 2013 ve Nisan 2014 tarihleri arasında başvuran, 2 yıl ve üzeri tip 2 DM tanısı olan 86 hasta alındı. Olguların 54'ü kadın (%62,8) ve 32'si erkekti (%37,2). Olgular ölçülen HbA1c değerlerine göre 2 gruba ayrıldı. Grup 1 HbA1c değeri  $< \%7,5$  (kan şekeri regüle olan grup) ve Grup 2 HbA1c değeri  $\geq \%7,5$  (kan şekeri regüle olmayan grup) olarak ayarlandı.

Tüm olguların demografik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

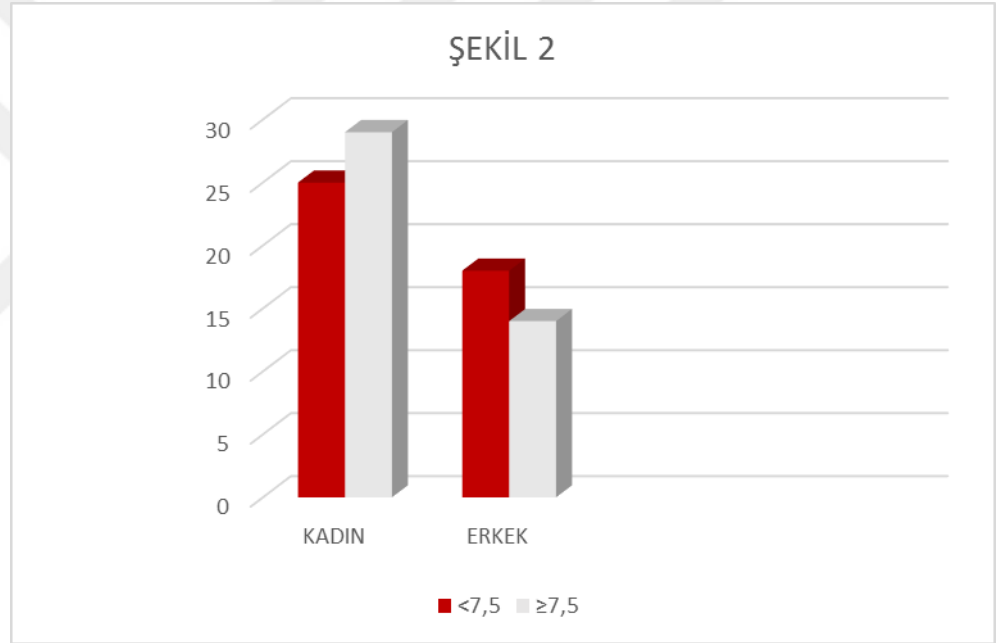
**Tablo 1. Tüm olguların demografik ve laboratuvar verileri**

|                       | <b>Birim</b>      | <b>Ortanca<br/>(Min; Maks)</b> | <b>Ortalama ± SD</b> |
|-----------------------|-------------------|--------------------------------|----------------------|
| <b>Yaş</b>            | yıl               | 57,5 (34; 74)                  | 55.55 ± 8.16         |
| <b>Ağırlık</b>        | kg                | 89 (55; 155)                   | 90.23 ± 16.23        |
| <b>VKİ</b>            | kg/m <sup>2</sup> | 31,2 (24; 52)                  | 32,64 ± 5,71         |
| <b>Diyabet süresi</b> | yıl               | 5 (2; 25)                      | 7,96 ± 6,07          |
| <b>Sistolik TA</b>    | mmHg              | 132,5 (100; 170)               | 129,7 ± 16,9         |
| <b>Diastolik TA</b>   | mmHg              | 79,5 (55; 100)                 | 77,7 ± 11            |
| <b>AKŞ</b>            | mg/dl             | 196 (73; 379)                  | 166 ± 62             |
| <b>TKŞ</b>            | mg/dl             | 219,5 (88; 452)                | 236 ± 87             |
| <b>BUN</b>            | mg/dl             | 13 (5; 21)                     | 12,86 ± 4,06         |
| <b>Kre</b>            | mg/dl             | 0,83 (0,5; 1,4)                | 0,86 ± 0,17          |
| <b>LDL</b>            | mg/dl             | 114 (37; 223)                  | 120,86 ± 37,35       |
| <b>HDL</b>            | mg/dl             | 48 (20; 77)                    | 48,68 ± 12,22        |
| <b>Trigliserit</b>    | mg/dl             | 165 (47; 559)                  | 180,52 ± 92,28       |
| <b>ALT</b>            | U/L               | 21 (8; 167)                    | 28,91 ± 25,62        |
| <b>AST</b>            | U/L               | 21 (10; 99)                    | 26,41 ± 17,47        |
| <b>Na</b>             | mmol/L            | 138 (129; 144)                 | 137,59 ± 3           |
| <b>K</b>              | mmol/L            | 4,55 (3,58; 5,6)               | 4,52 ± 0,35          |
| <b>Cl</b>             | mmol/L            | 101 (94; 109)                  | 100,65 ± 2,70        |
| <b>Ca</b>             | mg/dl             | 9,4 (8,4; 10,4)                | 9,39 ± 0,38          |
| <b>P</b>              | mg/dl             | 3,4 (2,2; 4,9)                 | 3,35 ± 0,54          |
| <b>Albümin</b>        | mg/dl             | 4,2 (3,8; 4,9)                 | 4,24 ± 0,24          |
| <b>Hemoglobin</b>     | mg/dl             | 13,5 (9,7; 18)                 | 13,45 ± 1,62         |
| <b>B12</b>            | pg/mL             | 317 (146; 1384)                | 384 ± 199            |
| <b>Folat</b>          | ng/mL             | 8 (2,14; 17)                   | 8,3 ± 2,71           |
| <b>TSH</b>            | mU/L              | 1,59 (0,34; 4,60)              | 1,82 ± 0,94          |
| <b>Albümin/kre</b>    | mg/g              | 18 (1; 800)                    | 64,51 ± 118,29       |

Grup 1’de olguların 25’i (58,1%) kadın ve 18’i (41,9%) erkekti. Grup 2’de olguların 29’u (67,4%) kadın ve 14’ü (32,6%) erkek saptandı. Cinsiyetin gruplara göre dağılımı tablo 2’de ve şekil 2’de gösterilmiştir. Cinsiyet dağılımına göre HbA1c grupları değerlendirildiğinde cinsiyet dağılımı açısından fark yoktur (p=0,372).

**Tablo 2. Grupların cinsiyet dağılımı**

| HbA1c       | Erkek      | Kadın      | TOPLAM    | p     |
|-------------|------------|------------|-----------|-------|
| Grup 1 <7,5 | 18 (41,9%) | 25 (58,1%) | 43 (50%)  | 0.372 |
| Grup 2 ≥7,5 | 14 (32,6%) | 29 (67,4%) | 43 (50%)  |       |
| TOPLAM      | 32 (%37,2) | 54 (%62,8) | 86 (100%) |       |



**Şekil 2. HbA1c gruplarına göre cinsiyet dağılımı**

Yaş ve ağırlık ortalama değerleri açısından karşılaştırıldığında, Hba1c grupları arasında yaş ve ağırlık ortalama değerleri açısından anlamlı bir fark yoktur (Tablo 3) (yaş için p=0,694; ağırlık için p=0,836).

**Tablo 3. Yaş ve ağırlık dağılımına göre grupların incelenmesi**

|                           | HbA1c          |               | p     |
|---------------------------|----------------|---------------|-------|
|                           | <7,5           | ≥7,5          |       |
| YAŞ:<br>ortalama (SS)     | 55,90 (±9,43)  | 55,20 (±6,75) | 0,694 |
| AĞIRLIK:<br>ortalama (SS) | 90.60 (±16,57) | 89,87(±16,07) | 0,836 |

Gruplar VKİ, paket/yıl cinsinden sigara kullanımları ve diyabet süreleri açısından ortanca değerlerine göre değerlendirildiğinde, HbA1c grupları arasında anlamlı bir fark yoktur (Tablo 4).

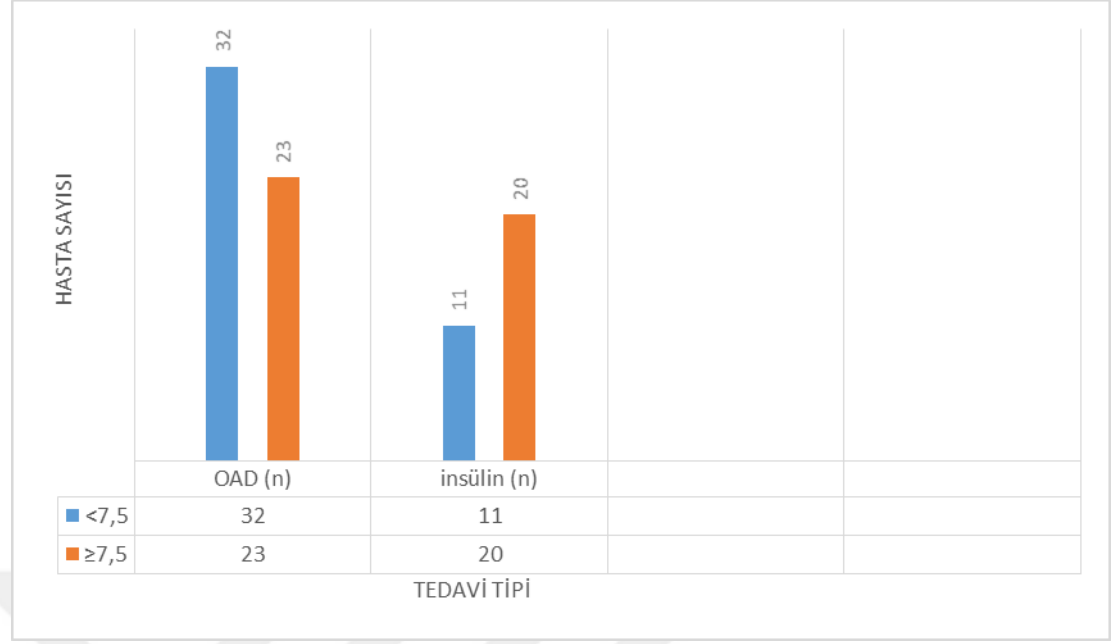
**Tablo 4. VKİ, sigara (paket/yıl) ve diyabet sürelerinin dağılımına göre grupların incelenmesi**

|   | HbA1c          |                | p     |
|---|----------------|----------------|-------|
|   | <7,5           | ≥7,5           |       |
| VKİ<br>ortanca (min; maks)                    | 31,00 (24; 46) | 31,40 (24; 46) | 0,415 |
| Sigara (paket/yıl)<br>ortanca (min; maks)     | 0,00 (0; 30)   | 0,00 (0; 25)   | 0,186 |
| Diyabet süreleri (yıl)<br>ortanca (min; maks) | 5 (2; 23)      | 6 (2; 25)      | 0,094 |

Olgular tedavi tipi açısından değerlendirildiğinde sadece OAD kullananlar ve insülin kullananlar olarak ayrıldı. HbA1c grupları arasında tedavi tipi dağılımları farklılık göstermektedir (p=0.043). HbA1c değeri <7,5 olan grupta OAD kullanan olguların oranı (%74,4), HbA1c değeri ≥7,5 olan gruptaki orana (%53,5) göre anlamlı düzeyde daha yüksektir. HbA1c değeri <7,5 olan grupta insülin kullananların oranı (%25,6), HbA1c değeri ≥7,5 olan gruptaki orana (%46,5) göre anlamlı düzeyde daha düşüktür. OAD kullananların %58,2'sinin HbA1c değeri 7,5'in altındadır (tablo 5 ve şekil 3).

**Tablo 5. Tedavi tipine göre gruplara dağılım**

|                  | HbA1c      |            |
|------------------|------------|------------|
|                  | <7,5       | ≥7,5       |
| OAD<br>n (%)     | 32 (74,4%) | 23 (53,5%) |
| İnsülin<br>n (%) | 11 (25,6%) | 20 (46,5%) |



Şekil 3: tedavi tipine göre gruplar

Ek hastalıkların HbA1c gruplarına dağılımı incelendiğinde gruplar arası anlamlı fark yoktur. (Tablo 6)

Tablo 6. Ek hastalıkların gruplara göre dağılımı

|                         | HbA1c      |            | p     |
|-------------------------|------------|------------|-------|
|                         | <7,5       | ≥7,5       |       |
| Hastalık yok<br>n (%)   | 20 (23,3%) | 12 (14%)   | 0,067 |
| HT<br>n (%)             | 16 (18,6%) | 20 (23,3%) |       |
| HT + KAH + KKY<br>n (%) | 7 (8,1%)   | 11 (12,8%) |       |

Olguların nöropati varlığına göre HbA1c gruplarına dağılımı incelendiğinde 6 gruba ayrıldı. Buna göre nöropatisi olmayan hasta sayısı 36, sadece periferik duysal nöropatisi olan hasta sayısı 31, ağrılı nöropatisi olan hasta sayısı 12, ağrılı ve otonom nöropatisi olan hasta sayısı 3, ağrılı ve periferik duysal nöropatisi olan hasta sayısı 2, otonom, ağrılı ve periferik duysal nöropatisi olan hasta sayısı 2 saptandı. Nöropati durumunun HbA1c gruplarına göre dağılımı tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7. Nöropati durumunun gruplara göre dağılımı**

|   | HbA1c      |            | TOPLAM     |
|---|------------|------------|------------|
|   | <7,5       | ≥7,5       |            |
| Nöropati yok<br>n (%)                       | 25 (29,1%) | 11 (12,8%) | 36 (41,9%) |
| Periferik duysal<br>n (%)                   | 11 (12,8%) | 20 (33,3%) | 31 (36,0%) |
| Ağrılı<br>n (%)                             | 4 (4,7%)   | 8 (9,3%)   | 12 (14,0%) |
| Periferik duysal + ağrılı<br>n (%)          | 2 (2,3%)   | 1 (1,2%)   | 3 (3,5%)   |
| Periferik duysal + Ağrılı + otonom<br>n (%) | 1 (1,2%)   | 3 (3,5%)   | 4 (4,6%)   |

Olguların retinopati varlığına göre HbA1c gruplarına dağılımı incelendiğinde 3 gruba ayrıldı. Buna göre retinopatisi olmayan grupta 50 (58,1%), non-proliferatif retinopatisi olan grupta 27 (31,4%) ve proliferatif retinopatisi olan grupta 9 (10,5%) hasta saptandı. (Tablo 8)

**Tablo 8. Retinopati durumunun gruplara göre dağılımı**

|                           | HbA1c      |            | TOPLAM     |
|---------------------------|------------|------------|------------|
|                           | <7,5       | ≥7,5       |            |
| Retinopati yok<br>n (%)   | 28 (32,6%) | 22 (25,6%) | 50 (58,1%) |
| Non-proliferatif<br>n (%) | 11 (12,8%) | 16 (18,6%) | 27 (31,4%) |
| Proliferatif<br>n (%)     | 4 (4,7%)   | 5 (5,8%)   | 9 (10,5%)  |

Olguların retinopati varlığına göre HbA1c gruplarına dağılımı incelendiğinde 3 gruba ayrıldı. Buna göre nefropatisi olmayan grupta 55 (64%), mikro-albüminürisi olan grupta 27 (31,4%) ve makro-albüminürisi olan grupta 9 (4,6%) hasta mevcuttu. (Tablo 9)

**Tablo 9. Nefropati durumunun gruplara göre dağılımı**

|                           | HbA1c      |            | TOPLAM     |
|---------------------------|------------|------------|------------|
|                           | <7,5       | ≥7,5       |            |
| Nefropati yok<br>n (%)    | 30 (34,9%) | 25 (29,1%) | 55 (64%)   |
| Mikro-albüminüri<br>n (%) | 12 (14%)   | 15 (17,4%) | 27 (31,4%) |
| Makro-albüminüri<br>n (%) | 1 (1,2%)   | 3 (3,5%)   | 9 (4,6%)   |

Hastalar BDI toplam puanlarına göre 3 gruba ayrılmıştır. BDI skoru 0-9 arası olan olgu sayısı 39 (45,3%), 10-16 olan olgu sayısı 23 (26,7%) ve BDI skoru ≥ 17 olan olgu sayısı 24 (27,9%) olarak saptandı. Bu olguların HbA1c gruplarına göre dağılımı tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10. Hastaların BDI puanlarına göre gruplara dağılımı**

|                      | HbA1c      |            | TOPLAM     |
|----------------------|------------|------------|------------|
|                      | <7,5       | ≥7,5       |            |
| BDI = 0-9<br>n (%)   | 25 (29,1%) | 14 (16,3%) | 39 (45,3%) |
| BDI = 10-16<br>n (%) | 8 (9,3%)   | 15 (17,4%) | 23 (26,7%) |
| BDI ≥ 17<br>n (%)    | 10 (11,6%) | 14 (16,3%) | 24 (27,9%) |

HbA1c ≥ 7,5 grubunda ölçülen BDI skoru ortanca değeri, HbA1c < 7,5 grubunda ölçülen BDI skoru ortanca değerinden anlamlı düzeyde daha yüksektir (p=0.004). (Tablo 11)

**Tablo 11. Grupların BDI ortanca değerlerine göre karşılaştırılması**

|                                    | HbA1c     |            | p     |
|------------------------------------|-----------|------------|-------|
|                                    | <7,5      | ≥7,5       |       |
| BDI<br>ortanca (minimum; maksimum) | 8 (0; 29) | 14 (4; 33) | 0,004 |

Yaş, VKİ ve diyabet süresi ile BDI puan değişkeni arasında anlamlı bir ilişki vardır. Bu nedenle yaş, VKİ ve diyabet süresi değişkenlerinin etkileri sabit iken BDI puanı ile HbA1c ölçüm değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $r=0.396$ ,  $p<0.001$ ).

BDI gruplarındaki cinsiyet dağılımları birbirinden farklı saptandı ( $p=0.023$ ).

BDI skoru “0-9” ve “≥17” olan depresyon grupları arasında kadınların oranları birbirinden farklıdır. “0-9” depresyon grubundaki kadınların oranı (%48,7), “≥17” depresyon grubundaki kadınların oranından (%83,3) anlamlı düzeyde düşüktür. “0-9” ve “≥17” depresyon grupları arasında erkeklerin oranları da birbirinden farklıdır. “0-9” depresyon grubundaki erkeklerin oranı (%51,3), “≥17” depresyon grubundaki erkeklerin oranından (%16,7) anlamlı düzeyde yüksektir. (Tablo 12)

**Tablo 12. Depresyon gruplarının cinsiyet dağılımı**

|                               | BDI  |       |      | p     |
|-------------------------------|------|-------|------|-------|
|                               | 0-9  | 10-16 | ≥17  |       |
| KADIN<br>(Grup içi yüzdeleri) | 48   | 65,2  | 83,3 | 0.023 |
| ERKEK<br>(Grup içi yüzdeleri) | 51,3 | 34,8  | 16,7 |       |

Olgular nöropati varlığına göre değerlendirildiğinde BDI skoru “0-9” olan grupta nöropatisi olmayan hastaların herhangi bir nöropatisi olan hastalara oranı, diğer gruplarda gözlenen oranlardan anlamlı düzeyde daha düşük saptandı ( $p<0,001$ ). (Tablo 13)

**Tablo 13. Nöropati varlığına göre depresyon gruplarının incelenmesi**

|                                | BDI        |          |            | p      |
|--------------------------------|------------|----------|------------|--------|
|                                | 0-9        | 10-16    | ≥17        |        |
| Nöropati yok<br>n (grup içi %) | 32 (82,1%) | 3 (13%)  | 1 (4,2%)   | <0,001 |
| Nöropati var<br>n (grup içi %) | 7 (17,9%)  | 20 (87%) | 23 (95,8%) |        |

Olgular retinopati varlığı açısından değerlendirildiğinde BDI grupları arasında anlamlı düzeyde fark saptandı.

BDI “0-9” grubunda non-proliferatif retinopatisi olanların oranı (%2,6), diğer gruplarda non-proliferatif retinopatisi olanların oranından anlamlı düzeyde daha düşüktür. BDI ≥17 grubunda proliferatif retinopatisi olanların oranı (%25), BDI 0-9 grubundaki proliferatif olanların oranından (0%) anlamlı düzeyde daha yüksektir. (Tablo 14)

**Tablo 14. Retinopati tipine göre depresyon gruplarının incelenmesi**

|                                    | BDI        |            |            | p      |
|------------------------------------|------------|------------|------------|--------|
|                                    | 0-9        | 10-16      | ≥17        |        |
| Retinopati yok<br>n (grup içi %)   | 38 (97,4%) | 9 (39,1%)  | 3 (12,5%)  | <0,001 |
| Non-proliferatif<br>n (grup içi %) | 1 (2,6%)   | 11 (47,8%) | 15 (62,5%) |        |
| Proliferatif<br>n (grup içi %)     | 0 (0%)     | 3 (13%)    | 6 (25%)    |        |

BDI 0-9 grubunda retinopatisi olanların oranı (%2,6), diğer gruplarda retinopati olanların oranından anlamlı düzeyde daha düşüktür (p<0,001). (Tablo 15)

**Tablo 15. Retinopati varlığına göre depresyon gruplarının incelenmesi**

|                                  | BDI        |            |            | p      |
|----------------------------------|------------|------------|------------|--------|
|                                  | 0-9        | 10-16      | ≥17        |        |
| Retinopati yok<br>n (grup içi %) | 38 (97,4%) | 9 (39,1%)  | 3 (12,5%)  | <0,001 |
| Retinopati var<br>n (grup içi %) | 1 (2,6%)   | 14 (60,9%) | 21 (87,5%) |        |

BDI 0-9 grubunda mikroalbüminürisi olanların oranı (%2,6), diğer gruplarda gözlenen mikroalbüminüri oranından anlamlı düzeyde daha düşüktür ( $p<0,001$ ). (Tablo 16)

**Tablo 16. Proteinüri tipine göre depresyon gruplarının incelenmesi**

|                                   | BDI        |            |            | p      |
|-----------------------------------|------------|------------|------------|--------|
|                                   | 0-9        | 10-16      | ≥17        |        |
| Proteinüri yok<br>n (grup içi %)  | 38 (97,4%) | 9 (39,1%)  | 8 (33,3%)  | <0,001 |
| Mikroalbüminüri<br>n (grup içi %) | 1 (2,6%)   | 11 (47,8%) | 15 (62,5%) |        |
| Makroalbüminüri<br>n (grup içi %) | 0 (0%)     | 3 (13%)    | 1 (1,2%)   |        |

Ek hastalık varlığına göre BDI grupları incelendiğinde; BDI 0-9 grubunda ek hastalığı olanların oranı (%43,6), diğer gruplarda ek hastalığı olanların oranından anlamlı düzeyde daha düşüktür ( $p=0,003$ ). (Tablo 17)

**Tablo 17. Ek hastalık varlığına göre depresyon gruplarının incelenmesi**

|                                   | BDI        |            |          | p     |
|-----------------------------------|------------|------------|----------|-------|
|                                   | 0-9        | 10-16      | ≥17      |       |
| Ek hastalık yok<br>n (grup içi %) | 22 (56,4%) | 4 (17,4%)  | 6 (25%)  | 0,003 |
| Ek hastalık var<br>n (grup içi %) | 17 (43,6%) | 19 (82,6%) | 18 (75%) |       |

Tedavi tipi ile BDI grupları arasında anlamlı bir ilişki saptandı ( $p=0,001$ ). BDI “0-9” grubunda sadece OAD kullanan olguların oranı diğer BDI gruplarındaki oranından anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. BDI “0-9” grubunda tedavi tipi insülin olan olguların oranı (%15,4), BDI “10-16” ve BDI “ $\geq 17$ ” gruplarındaki insülin kullananların oranından anlamlı düzeyde daha düşüktür (Tablo 18).

**Tablo 18. Tedavi tipine göre depresyon gruplarının incelenmesi**

|                           | BDI        |            |            | p     |
|---------------------------|------------|------------|------------|-------|
|                           | 0-9        | 10-16      | $\geq 17$  |       |
| OAD<br>n (grup içi %)     | 33 (84,6%) | 11 (47,8%) | 11 (45,8%) | 0,001 |
| insülin<br>n (grup içi %) | 6 (15,4%)  | 12 (52,2%) | 13 (54,2%) |       |

BDI skoruna ilişkili faktörlerin etki düzeylerini değerlendirmek amacıyla ordinal logistic regresyon analizi yapıldı. Cinsiyet, nöropati, retinopati, nefropati ve ek hastalığın var olup olmaması, HbA1c ve cinsiyet risk faktörü olarak modele alındı. Buna göre ordinal logistik modeli anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Cinsiyet, nöropati ve retinopati varlığı BDI skoru üzerinde en çok etkili risk faktörü olarak saptandı.

Diğer değişkenler sabit iken nöropati görülmesi durumunda olguların BDI skorunda 1,769 birimlik bir artış gözlemlendi. Nöropatisi olmayanlara göre nöropatili olgularda, yüksek BDI skoru gözlenme riski 5,865 kat fazla bulundu. Aynı şekilde diğer değişkenler sabitken retinopati varlığında BDI skorunun 2,907 birim arttığı ve kadın cinsiyet varlığında 1,366 birim arttığı görüldü. Retinopatisi olmayanlara göre olanların retinopatili olgularda yüksek BDI skoru görülme riski 18,302 kat artmış olduğu saptandı. Kadın cinsiyet varlığında BDI skorunda artış olma riski erkek cinsiyete göre 3,920 kat artmış olarak bulundu (Tablo 19).

**Tablo 19. BDI skorunun anlamlı bulunan parametrelerle ilişkisi**

|                        | Katsayı tahmini | Standart hata | p     | %95 Güven aralığı |           |            |
|------------------------|-----------------|---------------|-------|-------------------|-----------|------------|
|                        |                 |               |       | Alt sınır         | Üst sınır | Odds ratio |
| Kadın cinsiyet varlığı | 1,366           | 0,613         | 0,026 | 0,165             | 2,567     | 3,920      |
| Nöropati varlığı       | 1,769           | 0,776         | 0,023 | 0,249             | 3,290     | 5,865      |
| Retinopati varlığı     | 2,907           | 0,924         | 0,002 | 1,095             | 4,718     | 18,302     |
| Nefropati varlığı      | 0,139           | 0,768         | 0,857 | -1,367            | 1,644     | 1,149      |
| Ek hastalık varlığı    | 0,504           | 0,576         | 0,382 | -0,626            | 1,633     | 1,655      |

## 5. TARTIŞMA

Diyabet tüm dünyada sıklığı giderek artan, morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkileyen bir halk sağlığı sorunudur [4]. Diyabet ile mücadelede kan şekeri kontrolünü sağlamak kadar komplikasyonların ve eşlik eden hastalıkların tedavisi de önemli yer tutar. Ek hastalıkların varlığında diyabet kontrolünü sağlamak güçleşmektedir. Bunlardan en önemlilerinden biri kuşkusuz Tip 2 DM’de sıklığı artan depresyon varlığıdır. Depresyon varlığında diyabet kontrolü güçleşmekte, hasta uyumu kötüleşmektedir [54]. Tip 2 DM hastalarında depresyon düzeylerini ve bu depresyonun diyabet regülasyonu, demografik belirteçler, diyabetik komplikasyonlar ve eşlik eden hastalıklarla ilişkilerini belirlemek amacıyla yaptığımız bu çalışmamızın, diyabetik bireylerin değerlendirilmesi açısından tüm hekimlere ışık tutacağı kanaatindeyiz.

Çalışmamızda; BDI ile HbA1c arasında anlamlı fark saptandı. Kan şekeri regülasyonu bozuldukça ve HbA1c değeri yükseldikçe BDI skorunun arttığı görüldü. Diyabet süresi ile BDI skorları arasında da anlamlı ilişki saptandı. BDI skoruna göre oluşturulan gruplarda yaşla ve VKİ açısından anlamlı ilişki olduğu, yaş ve VKİ değeri arttıkça depresyon şiddetinin arttığı görüldü. BDI puanı yüksek olan grupta kadın cinsiyet anlamlı düzeyde daha fazla görüldü. Sigara kullanımı ve BDI skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ek hastalığı olmayan grupta ek hastalığı olan gruba göre BDI skoru anlamlı düzeyde düşük görüldü. Nöropati tipi ile BDI skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ancak herhangi bir nöropatisi mevcut olan hastalarla nöropatisi olmayan hasta grupları arasında BDI skoru değerlendirildiğinde anlamlı düzeyde bir ilişki görüldü. Depresyon şiddeti yüksek olan grupta nöropatinin görülme olasılığının arttığı saptandı. Benzer ilişki nefropati ve retinopati gruplarında da görüldü. BDI skoru yüksek olan hasta gruplarında mikroalbüminüri ve makroalbüminüri oranları BDI skoru daha düşük olan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Ayrıca BDI skoru yüksek olan gruptaki proliferatif veya non-proliferatif retinopati görülme oranı, BDI skoru düşük olan gruba göre anlamlı düzeyde yükseklik bulundu. BDI skoru ile ilişkili bulunan faktörler regresyon analizi ile incelendiğinde; diğer değişkenler sabit iken nöropatili olgularda yüksek BDI skoru gözlenme riski, nöropatisi olmayanlara göre 5,865 kat fazla olduğu saptandı. Aynı şekilde diğer değişkenler sabitken

retinopatili olgularda yüksek BDI skoru görülme riski retinopatisi olmayanlara göre 18,302 kat artmış bulundu. Kadın cinsiyet varlığında yüksek BDI skoru bulunma riski, erkek cinsiyete göre 3,920 kat artmış olarak bulundu.

Tip 2 DM patogenezi ve komplikasyonlarının patogenezi karmaşıktır. Hastalığın birçok doku, organ ve sistem üzerinde olumsuz etkisi vardır. DM tüm dünyada ve ülkemizde sıklığı artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünyada görülme sıklığı yaklaşık %8,3'tür [3] ve bu diyabetik bireylerin yaklaşık %90'ını Tip 2 DM oluşturur [4, 60].

Diyabetik bireylerde genel topluma göre depresyon sıklığı artmıştır [3, 43, 44, 46, 48, 50, 53-63]. Depresif durum kan şekeri kontrolünü kötüleştirebileceği gibi kötü kan şekeri kontrolü ve diyabet yükü ise depresyon yönetimini olumsuz etkileyebilir [43].

Rotella ve Mannuci'nin 2012'de yayınladığı diyabet ve depresyon ilişkisini inceleyen gözlemsel çalışmalarla ilgili meta-analizde, incelenen mevcut gözlemsel çalışmaların hepsinde diyabette depresyon görülme olasılığı yüksek bulunmuştur. Bu meta analizde diyabetle birlikte oluşan fiziksel kısıtlılık, ek hastalık varlığı ve obezitenin neden olduğu depresif modun, depresyon vakalarının tanısının güçleştirebileceği belirtilmiştir [43]. Bizim çalışmamızda VKİ ve ek hastalık varlığı ile yüksek BDI skoru arasındaki anlamlı ilişki bu durumdan kaynaklanabilir.

Bizim çalışmamızda HbA1c değerleri yüksek olan grupta BDI skorunun anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı. Diyabetik hastalarda en önemli kan şekeri kontrolü göstergelerinden ve takip kriterlerinden biri HbA1c'dir ve ADA'nın önerisine göre diyabetli hastalarda HbA1c düşük seviyelerde tutulmalıdır. Siddiqui'nin 2014'te yayınladığı bir inceleme, kötü kan şekeri kontrolünün ve yüksek glikolize hemoglobin seviyelerinin depresyon ile ilişkili olduğunu vurgulamıştır [60]. Yine aynı çalışmada herhangi bir duygu durum bozukluğu olmayanlara kıyasla Tip 2 DM'lu depresif yetişkinler kötü glisemik kontrole sahip bulunmuştur. Eren ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HbA1c değeri ve depresyon arasında pozitif bir anlamlı ilişki saptanmıştır [64].

Waleed ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, Filistin'de diyabete eşlik eden depresyon sıklığı incelenmiştir. BDI skoru ile depresif durumları sorgulanan

298 diyabetik bireyin 120'sinin (%40,2) BDI skoru  $\geq 16$  saptanmıştır. Araştırmacılar bu artmış oranı çalışmadaki katılımcıların %82'sinin kontrolsüz diyabeti olmasına bağlamışlardır. Her ne kadar bu çalışmada ve bazı çalışmalarda Tip 2 DM'ta kan şekeri kontrolü ile depresyon arasında ilişki gösterilememişse de [53, 65, 66], diğer birçok çalışmada bu ilişki gösterilmiştir [60, 62, 64]. Bizim çalışmamızda BDI skoru  $>16$  olan hastaların oranı %29,7 saptanmış olup bu oranın yüksek olma nedeni, glisemik kontrolü sağlanamayan hastaların oranının nispeten yüksek (%50) oluşu ile ilişkili olabilir. Aynı zamanda bu durum, BDI skoru  $>16$  olan grubun büyük çoğunluğunun yaşlı (ortanca yaş 61,5) bireyler olmasından ileri gelebilir. Mikaliükštienė ve arkadaşlarının yaptığı prevalans çalışmasında, diyabette yaş ile depresyon ve anksiyete arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Yani diyabetik bireylerde yaş arttıkça depresyon görülme olasılığı da artmaktadır [3].

Lynch ve arkadaşlarının yaptığı ve 2014'te yayınlanan çalışmada 625.903 Tip 2 DM'li gaziye incelemişlerdir. Bu çalışmaya göre orta ve ileri yaşlı diyabetik bireylerde, eşlik eden psikiyatrik hastalıkların ve/veya diğer hastalıkların varlığı mortalite üzerine anlamlı düzeyde bir artış ile ilişkili bulunmuştur [67]. Bu çalışmada mortaliteyi en çok etkileyen psikiyatrik bozukluğun psikoz ve depresyon olduğu görülmüştür. Psikiyatrik bozuklukların mortalite üzerine etkisi diğer komorbiditelere (serebro-vasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği, miyokart enfarktüsü gibi) göre daha düşük saptansa da, bu çalışma diyabette psikiyatrik bozuklukların mortaliteye etkisini göstermesi bakımından önemlidir. Bu sonuçlar, diyabetik hastaların rutin muayene sırasında psikiyatrik açıdan değerlendirilmelerinden yarar göreceğine işaret etmektedir.

Bizim çalışmamızda diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile depresif durum arasında anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmıştır. Nöropatisi, non-proliferatif ya da proliferatif retinopatisi, mikroalbüminüri ya da makroalbüminürisi mevcut olan hastalarda BDI skorunun anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının depresyon ile ilişkisi literatürde çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır.

Siddiqui'nin yayınladığı inceleme Tip 2 DM'li hastalarda diyabetik komplikasyonlar ile depresyon yaygınlığı arasında artış olduğunu

vurgulamaktadır [60]. Kötü kontrollü diyabete eşlik eden çeşitli komplikasyonlar (nefropati, retinopati, nöropati, kalp hastalıkları, periferik arter hastalıkları gibi) depresyon gelişimi ile ilişkili bulunmuştur [68-70]. Bu durum depresyon ve diyabetik komplikasyonların benzer patogenezler sonucu oluştuğuna veya depresyonun da diyabetin bir komplikasyonu olabileceğine işaret edebilir. Diğer bir çalışmada diyabetik nöropati, cinsiyet, yaş, diyabet süresi ve diyabet tipi gibi değişkenlerden bağımsız olarak depresyon ile ilişkili bulunmuştur [71]. Bu durumu destekleyen çalışmaların yanında [51, 72-74] bazı çalışmalar mikrovasküler komplikasyonlar ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki ortaya koyamamıştır [46, 75]. Bu konuyu araştırarak gelecekteki çalışmalar konunun aydınlatılmasına yarar sağlayacaktır.

Mikaliūkštienė ve arkadaşlarının diyabette depresyon sıklığını ve belirleyicilerini saptamak amacıyla yaptıkları çalışmada, depresyonu olan grupta ile kadın cinsiyet arasında anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur [3]. Bu durum bizim çalışmamızdaki cinsiyet dağılımı ile uyumludur. Bizim çalışmamızda BDI skoru >16 olan grupta kadın cinsiyeti %83,3 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır. Mikaliūkštienė ve arkadaşlarının çalışması diyabet süresiyle depresyon ve anksiyete arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır. Bizim çalışmamızdaki diyabet süresinin depresyon ile ilişkisine baktığımızda; BDI skoru 10-16 olan ve >16 olan grubun her ikisinde de, BDI skoru 0-9 olan gruptakine kıyasla anlamlı düzeyde yükseklik vardır. BDI skoru yüksek gruplar daha ileri yaştaki hastalardan oluşmaktadır.

Mikaliūkštienė ve arkadaşlarının yaptığı çalışma tedavi tipinin ya da insülin kullanımının depresyon ile anlamlı bir ilişkisini ortaya koyamamaktadır ancak insülin kullanımı uzun hastalık süresi ile ilişkili olabileceğinden, insülin kullanımının artmış komplikasyon ve komorbiditeye işaret edebileceğine dikkat çekmiştir [3]. Bizim çalışmamızda ise BDI skoru yüksek olan grupta insülin kullanımı, düşük olan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu durum yukarıda belirtildiği gibi uzun hastalık süresi ile ilişkili olabilir.

Mikaliūkštienė ve arkadaşlarının çalışması göstermiştir ki diyabetin kronik komplikasyonlarının varlığı hastaların duygu durumunu etkilemektedir. Diyabetik komplikasyonlara eşlik eden depresyon oranı (%45,7) diyabetik komplikasyonu

olmayan katılımcılardaki depresyon oranından (%33,5) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar bizim çalışmamızda mevcut olan BDI skoru ile ek hastalık varlığındaki anlamlı ilişkiyi ve BDI skoru ile mikrovasküler komplikasyonlar varlığındaki anlamlı ilişkiyi desteklemektedir.

Clyde ve arkadaşlarının yaptığı Kanada merkezli bir çalışma, diyabetik bireylerde depresyon ve sigara ilişkisini araştırmıştır. Bu çalışmaya göre karıştırıcı faktörlere göre düzeltilmiş modelde orta ve ağır sigara içiciliği ile depresyon sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur [76]. Bizim çalışmamızda sigara içimi ve depresyon arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Yukarıda bahsedildiği gibi Tip 2 DM'ta depresyon görülme sıklığı genel topluma göre artmıştır. Bu durum diyabetin kontrolünü güçleştirmekte ve mortaliteyi artırmaktadır. Diyabetik bireylerde depresyonu etkileyen faktörler ile ilgili farklı sonuçtaki çalışmalar nedeniyle halen aydınlığa kavuşturulamamış noktalar vardır. İleride farklı toplulukları kapsayan daha geniş kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇ

Diyabet tüm dünyada sıklığı artan bir hastalıktır. Dünyada yaklaşık 387 milyon diyabetik birey vardır ve bunların yaklaşık %90'ı Tip 2 diyabettir. Diyabet ile mücadelede kan şekeri kontrolünün yanında eşlik eden hastalıklar ve komplikasyonlarla mücadele de önemli yer tutar.

Diyabette depresyon sıklığı genel topluma göre artmıştır ve bu durum diyabet kontrolünü, yaşam kalitesini ve mortaliteyi olumsuz etkilemektedir. Diyabetik bireylerde özellikle kadın cinsiyet, ileri yaş, VKI, komplikasyon varlığı, ek hastalık varlığı, ileri diyabet yaşı depresyon görülme olasılığını artırmaktadır.

Bizim çalışmamıza göre diyabete eşlik eden nöropati varlığının nöropatisi olmayanlara göre 5,865 kat, retinopati varlığının retinopatisi olmayanlara göre 18,302 kat ve kadın cinsiyet varlığının ise erkek cinsiyete göre 3,920 kat yüksek BDI skoru saptanma riski mevcuttur.

Depresyonlu diyabetik bireylerde, depresyona yönelik tedavi verildiğinde, daha başarılı diyabet kontrolü sağlanmaktadır ve daha iyi bir yaşam kalitesi beklenmektedir. Bu açıdan diyabetik hastaların takibinde psikiyatrik belirtilerin ve psikiyatrik hastalıkların, özellikle en sık eşlik eden psikiyatrik hastalık olan depresyonun tanınması önemlidir. Bu açıdan diyabetik bireylerin rutin takibinde hastalar depresyon ve diğer psikiyatrik durumlar açısından değerlendirilmesi yararlı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Molenaar EA, Van Ameijden EJ, Grobbee DE, Numans ME. Comparison of routine care self-reported and biometrical data on hypertension and diabetes: results of the Utrecht Health Project. *Eur J Public Health*. 2007;17:199-205.
2. Yılmaz T. Diabetes Mellitusun Tanı Kriterleri ve Sınıflaması. 1. Baskı. Yılmaz T, Bahçeci M, Büyükbeşe A (eds). *Diabetes Mellitus'un Modern Tedavisi*. İstanbul: Türkiye Diyabet Vakfı; 2003.
3. Mikaliūkštienė A, Žagminas K, Juozulynas A, Narkauskaitė L, Šalyga J, Jankauskienė K et al. Prevalence and determinants of anxiety and depression symptoms in patients with type 2 diabetes in Lithuania. *Med Sci Monit*. 2014; 20:182-90.
4. IDF Diabetes Atlas. Sixth edition: Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
5. Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, Clouse RE. Predicting response to cognitive behavior therapy of depression in type 2 diabetes. *Gen Hosp Psychiatry*. 1998;20:302-6.
6. Signs and symptoms of diabetes. Available from: <http://www.idf.org/signs-and-symptoms-diabetes>.
7. National Diabetes Information Clearinghouse. National Diabetes Statistics. 2011; Available from: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/>.
8. National Diabetes Statistics Report. 2014; Available from: <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/statsreport14/national-diabetes-report-web.pdf>.
9. Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, Boyle JP, Benjamin SM, Gregg EW et al. The evolving diabetes burden in the United States. *Ann Intern Med*. 2004; 140:945-50.
10. Sullivan PW, Morrato EH, Ghushchyan V, Wyatt HR, Hill JO. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1599-603.
11. Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması Sonuçları. 2011; Available from: [http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP\\_II\\_2011.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP_II_2011.pdf).

12. Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1994; 94: 1714-21.
13. Kahn CR. Banting Lecture. Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes. *Diabetes.* 1994; 43: 1066-84.
14. Robertson RP. Antagonist: diabetes and insulin resistance--philosophy, science, and the multiplier hypothesis. *J Lab Clin Med.* 1995; 125:560-4; discussion 565.
15. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care.* 2004; 27: 2597-602.
16. Ohtsubo K, Takamatsu S, Minowa MT, Yoshida A, Takeuchi M, Marth JD. Dietary and genetic control of glucose transporter 2 glycosylation promotes insulin secretion in suppressing diabetes. *Cell.* 2005; 123: 1307-21.
17. Thorens B. A toggle for type 2 diabetes? *N Engl J Med.* 2006; 354: 1636-8.
18. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004; 350: 664-71.
19. Morioka T, Asilmaz E, Hu J, Dishinger JF, Kurpad AJ, Elias CF et al. Disruption of leptin receptor expression in the pancreas directly affects beta cell growth and function in mice. *J Clin Invest.* 2007; 117: 2860-8.
20. Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 4542-8.
21. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993; 259: 87-91.
22. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001; 409: 307-12.

23. Westermark P, Johnson KH, O'Brien TD, Betsholtz C. Islet amyloid polypeptide--a novel controversy in diabetes research. *Diabetologia*. 1992; 35: 297-303.
24. Hull RL, Westermark GT, Westermark P, Kahn SE. Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 3629-43.
25. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia*. 1981; 20: 87-93.
26. Carter JS, Pugh JA, Monterrosa A. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in minorities in the United States. *Ann Intern Med*. 1996; 125: 221-32.
27. Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care*. 1996; 19: 827-30.
28. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*. 1998; 21: 518-24.
29. Froguel P, Zouali H, Vionnet N, Velho G, Vaxillaire M, Sun F et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 328: 697-702.
30. Chiu KC, Tanizawa Y, Permutt MA. Glucokinase gene variants in the common form of NIDDM. *Diabetes*. 1993; 42: 579-82.
31. Friedman JE, Dohm GL, Leggett-Frazier N, Elton CW, Tapscott EB, Pories WP et al. Restoration of insulin responsiveness in skeletal muscle of morbidly obese patients after weight loss. Effect on muscle glucose transport and glucose transporter GLUT4. *J Clin Invest*. 1992; 89: 701-5.
32. Hirosumi JI, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*. 2002; 420: 333-6.
33. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991; 14: 173-94.

34. Boden G, Chen X. Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest.* 1995; 96: 1261-8.
35. Paolisso G, Tataranni PA, Foley JE, Bogardus C, Howard BV, Ravussin E et al., A high concentration of fasting plasma non-esterified fatty acids is a risk factor for the development of NIDDM. *Diabetologia.* 1995; 38: 1213-7.
36. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2013;36;67-74.
37. TEMD Tip 2 Diyabette tedavi algoritması. 2013; Available from: [http://www.turkendokrin.org/files/file/DIYABET\\_TTK\\_web.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/file/DIYABET_TTK_web.pdf).
38. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology.* 1993; 43: 817-24.
39. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther.* 2008; 120: 1-34.
40. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PC. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology.* 1995; 45: 1115-21.
41. Akbay Pırıldar Ş. Dahiliye ve psikiyatri V. Diyabetet Depresyon ve anksiyete bozuklukları. 1. baskı. İstanbul: Okuyan Us Yayınları; 2003.
42. Gries FA, Berger H, Cicmir I, Wiefels K, Ziegler D. [Diabetic polyneuropathies]. *Verh Dtsch Ges Inn Med.* 1987; 93: 202-13.
43. Rotella F, Mannucci E. Diabetes mellitus as a risk factor for depression. A meta-analysis of longitudinal studies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013; 99: 98-104.
44. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2001; 24: 1069-78.
45. Zahid N, Asghar S, Claussen B, Hussain A. Depression and diabetes in a rural community in Pakistan. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 79: 124-7.
46. Bailey BJ. Mediators of depression in adults with diabetes. *Clin Nurs Res.* 1996; 5: 28-42.

47. Rubin RT, Poland RE, Lesser IM, Winston RA, Blodgett AL. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. I. Cortisol secretory dynamics in patients and matched controls. *Arch Gen Psychiatry*. 1987; 44: 328-36.
48. Lloyd CE, Dyer PH, Barnett AH. Prevalence of symptoms of depression and anxiety in a diabetes clinic population. *Diabet Med*. 2000; 17: 198-202.
49. Swartz KL, M.S. Depression and Anxiety White Paper. Available from: [http://www.hopkinsmedicine.org/psychiatry/about\\_us/publications/](http://www.hopkinsmedicine.org/psychiatry/about_us/publications/).
50. Maraldi C, Volpato S, Penninx BW, Yaffe K, Simonsick EM, Strotmeyer ES et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and incident depressive symptoms among 70- to 79-year-old persons: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 1137-44.
51. Newman SC, Hassan AI. Antidepressant use in the elderly population in Canada: results from a national survey. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999; 54: M527-30.
52. Lustman PJ, Clouse RE. Treatment of depression in diabetes: impact on mood and medical outcome. *J Psychosom Res*. 2002; 53: 917-24.
53. Sweileh WM, Abu-Hadeed HM, Al-Jabi SW, Zyoud SH. Prevalence of depression among people with type 2 diabetes mellitus: a cross sectional study in Palestine. *BMC Public Health*. 2014; 14: 163.
54. Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications*. 2005; 19: 113-22.
55. Katon WJ. The comorbidity of diabetes mellitus and depression. *Am J Med*. 2008; 121: S8-15.
56. Champaneri S1, Wand GS, Malhotra SS, Casagrande SS, Golden SH. Biological basis of depression in adults with diabetes. *Curr Diab Rep*. 2010; 10: 396-405.
57. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008; 31: 2383-90.

58. Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia*. 2006; 49: 837-45.
59. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2010; 53: 2480-6.
60. Siddiqui S. Depression in type 2 diabetes mellitus--a brief review. *Diabetes Metab Syndr*. 2014; 8: 62-5.
61. Balhara YP, Sagar R. Correlates of anxiety and depression among patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011; 15: S50-4.
62. Al-Amer RM1, Sobeh MM, Zayed AA, Al-Domi HA. Depression among adults with diabetes in Jordan: risk factors and relationship to blood sugar control. *J Diabetes Complications*. 2011; 25: 247-52.
63. Li C, Ford ES, Strine TW, Mokdad AH. Prevalence of depression among U.S. adults with diabetes: findings from the 2006 behavioral risk factor surveillance system. *Diabetes Care*. 2008; 31: 105-7.
64. Eren I, Erdi O, Ozcankaya R. [Relationship between blood glucose control and psychiatric disorders in type II diabetic patients]. *Turk Psikiyatri Derg*. 2003; 14: 184-91.
65. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE, Hirsch IB. The relationship of depressive symptoms to symptom reporting, self-care and glucose control in diabetes. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003; 25: 246-52.
66. Surwit RS, van Tilburg MA, Parekh PI, Lane JD, Feinglos MN. Treatment regimen determines the relationship between depression and glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005; 69: 78-80.
67. Lynch CP, Gebregziabher M, Zhao Y, Hunt KJ, Egede LE. Impact of medical and psychiatric multi-morbidity on mortality in diabetes: emerging evidence. *BMC Endocr Disord*. 2014; 14: 68.
68. de Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2001; 63: 619-30.

69. Poongothai S1, Anjana RM, Pradeepa R, Ganesan A, Unnikrishnan R, Rema M et al. Association of depression with complications of type 2 diabetes--the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES- 102). *J Assoc Physicians India*. 2011; 59: 644-8.
70. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, Kubiak T, Haak T. How to screen for depression and emotional problems in patients with diabetes: comparison of screening characteristics of depression questionnaires, measurement of diabetes-specific emotional problems and standard clinical assessment. *Diabetologia*. 2006; 49: 469-77.
71. Kinder LS1, Katon WJ, Ludman E, Russo J, Simon G, Lin EH et al. Improving depression care in patients with diabetes and multiple complications. *J Gen Intern Med*. 2006; 21: 1036-41.
72. Black SA, Markides KS, Ray LA. Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2822-8.
73. Egede LE. Effect of comorbid chronic diseases on prevalence and odds of depression in adults with diabetes. *Psychosom Med*. 2005; 67: 46-51.
74. Katon WJ, Simon G, Russo J, Von Korff M, Lin EH, Ludman E et al. Quality of depression care in a population-based sample of patients with diabetes and major depression. *Med Care*. 2004; 42: 1222-9.
75. Peyrot M, Rubin RR. Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults. *Diabetes Care*. 1997; 20: 585-90.
76. Clyde M1, Smith KJ, Gariépy G, Schmitz N. The association between smoking and depression in a Canadian community-based sample with type 2 diabetes. *Can J Diabetes*. 2013; 37: 150-5.

## **Görkem Sucu**

**Adres:** Cemal Caymaz mahallesi, Elfrek sokak, Amaç Sitesi, B-blok D: 4  
Safranbolu/Karabük, Türkiye

**Cep:** 00905555886559

**E-posta:** gorkemsucu@gmail.com

### **Uzmanlık Eğitimi**

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları ABD 2010-2015  
Düzce, Türkiye

### **Eğitim**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2002-2009  
Ankara, Türkiye

Ortaöğretim ve Lise 1995-2002  
Safranbolu Anadolu Lisesi, Karabük, Türkiye

İlköğretim 1990-1995  
Kalealti İlköğretim Okulu, Karabük, Türkiye

### **Ulusal Yayın ve Etkinlikler**

1. Senocak E, **Sucu G**, Ermis F. İleri yaşta tanı alan Çölyak Hastalığı. 31. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi, Antalya, Türkiye, 2014.
2. Onec B, **Sucu G**, Unlu I, Unlu E, Kos M, Senocak Tasci E, Titiz H. Yutma Güçlüğü ile ortaya çıkan Non-Hodgkin Lenfoma Vakası. 16. Ulusal Hematoloji Kongresi, Antalya, Türkiye, 2014.
3. Ermis F, **Sucu G**. Fundus Divertikülü. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 21.05.2014. [Yayınlanmak üzere kabul edildi]
4. Onder E, **Sucu G**, Aydın Y, Büyükkaya R. Panhipopitüitarizmin nadir bir nedeni: PSIS. 36. Endokrinoloji ve Metabolik Hastalıklar Kongresi. Ankara, Türkiye, 2014

5. Kutlucan A, Erdoğan M, Dikici S, Aydın Y, Coşkun H, Celbek G, **Sucu G**, Ercan N. Gullian-Barre Sendromlu Hastada İntravenöz İmmünglobulin Tedavisi Sonrası Gelişen Trombositopeni. Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci. 2013; 25(2):75-7
6. 7. Hiofiz Sempozyumu, Ankara, Türkiye, 2010
7. 2. Ulusal Vakalar ile Romatoloji Eğitimi Sempozyumu, Mardin, Türkiye, 2012
8. 13. Çapa Gastroenterohepatoloji Günleri, İstanbul, Türkiye, 2014

**Yabancı Dil**

İngilizce