



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA; ANTİOKSİDAN MİNERALLER VE  
OKSİDATİF STRESİN ANKSİYETE İLE İLİŞKİSİ**

BAHAR DEĞER

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. TÜRKAN YİĞİTBAŞI

İSTANBUL-2020

## TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması ve çalışılması dahil tezin tüm aşamalarına titizlikle eğilen, tezime çok değerli katkılarda bulunarak yol gösteren, mesai dışı zamanlarda dahi vaktini harcamaktan çekinmeyen saygıdeğer danışman hocam Sayın Prof. Dr. Türkan YİĞİTBAŞI'na,

Sağlık bölümleri arasında ayırım yapmadan öğrencilerin önünü açan ve huzurlu ve güzel bir ortam oluşturan saygıdeğer Biyokimya A.B.D. başkanımız Sayın Prof. Dr. Nesrin EMEKLİ'a,

Tezimin klinik verilerinin toplanmasında, laboratuvar imkanlarının kullanımı konusunda yardımlarını esirgemeyen, Medipol Mega Hastanesi Biyokimya Laboratuvar Direktörü saygıdeğer hocam Dr. Öğr.Üyesi Gözde ÜLFER'a

Eğitimim konusunda her zaman beni yüreklendiren yüksek lisansta sürecinde de desteğini esirgemeyen, her zaman varlığını yanımda hissettiğim, çok sevdiğim değerli hocam Prof. Dr. Ahmet Zeki ŞENGİL'a,

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili büyüklerim, Ar. Gör. Feyza BAYRAMOĞLU, Ar. Gör. Çağrı ÇAKICI ve Ar. Gör. Ünsal Veli ÜSTÜNDAĞ'a,

Ayrıca bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, destek, ilgi ve sevgilerini esirgemeyen ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan çok sevdiğim canım annem Kerime DEĞER ve çok sevdiğim canım babam Erdal DEĞER'e ve bu süreçte bilgi ve tecrübeleriyle her an benimle paylaşan canım ablam Öğr.Gör.Nermin DEĞER'e, canım abim Mustafa DEĞER ve biricik kardeşim Mücahit DEĞER'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU.....	i
TEŞEKKÜR.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
1.ÖZET.....	1
2.ABSTRACT.....	2
3.GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4.GENEL BİLGİLER.....	6
4.1.Diabetes Mellitus.....	6
4.1.1.Diabetes Mellitus'un Tanımı.....	6
4.1.2. Diabetes Mellitus'un Tarihçesi.....	6
4.1.3.Diabetes Mellitus'un Etiyolojisi ve Patogenezi.....	7
4.1.4.Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi.....	8
4.1.5.Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması.....	9
4.1.5.1.Tip 1 Diabetes Mellitus.....	11
4.1.5.2.Gestasyonel Diabetes Mellitus.....	11
4.1.6. Tip 2 Diabetes Mellitus Kliniği.....	12
4.1.7. Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri (ADA).....	12
4.1.8.1.Hasta eğitimi.....	13
4.1.8.2. Beslenme tedavisi.....	13
4.1.8.3. Egzersiz.....	14
4.1.8.4. İnsülin tedavisi.....	14
4.1.8.5. Oral Antidiyabetik Ajanlar.....	15
4.1.9.Diabetes Mellitusun Komplikasyonları.....	15
4.1.9.1.Akut Komplikasyonları.....	16
4.1.9.2.Kronik Komplikasyonları.....	17
4.1.9.2.1.Mikrovasküler Komplikasyonlar.....	18
4.1.9.2.2.Makrovasküler Komplikasyonlar.....	19
4.2. Obezite.....	21
4.2.1. Obezitenin Tanımı.....	21

4.2.2.Obezitenin Epidemiyolojisi ve Prevalansı .....	21
4.2.3. Antropometrik Ölçümler .....	22
4.2.4.Obezite ile Tip 2 DM Arasındaki İlişki .....	23
4.3. Antioksidanlar .....	23
4.3.1.Antioksidan Mineraller.....	23
4.3.2.Magnezyum ve Tip 2 Diabetes Mellitus .....	27
4.3.3.Bakır ve Tip 2 Diabetes Mellitus .....	29
4.3.4.Çinko ve Tip 2 Diabetes Mellitus.....	29
4.3.5. Paraoksanaz ve Arilesteraz ile Tip 2 Diabetes Mellitus.....	30
4.Oksitativ Stres .....	32
4.4.1.Oksidatif Stres ve Tip 2 Diabetes Mellitus .....	33
4.4.2. Oksidatif Stres ve Cu İlişkisi.....	35
4.4.3.Oksidatif Stres ve Mg İlişkisi .....	35
4.4.4.Oksidatif Stres ve Zn İlişkisi .....	35
4.4.5. Paraoksanaz ve Arilesteraz'ın Oksidatif Stres İle İlişkisi .....	36
4.5.Anksiyete.....	37
4.5.1.Anksiyete Tanımı ve Epidemiyolojisi .....	37
4.5.2.Anksiyetenin Tanı ve Tedavisi.....	38
4.5.3.Anksiyete ile Tip 2 Diabetes Mellitus İlişkisi .....	40
4.5.4.Anksiyete ile Mg İlişkisi .....	41
4.5.5. Paraoksanaz ve Arilesteraz'ın Anksiyete ile ilişkisi .....	41
4.5.6. Anksiyete ile Zn İlişkisi .....	42
5.MATERYAL VE METOT .....	43
5.1.Araştırmanın Örneklemi ve Yeri .....	43
5.2.Araştırmanın Planı.....	43
5.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması .....	44
5.4. Kan Örneklerinde İncelenen Parametreler ve Yöntemleri .....	44
5.4.1. Kan Şekeri Ölçümü .....	44
5.4.2.HDL Kolesterol Ölçümü .....	45
5.4.3.LDL Kolesterol Ölçümü.....	46
5.4.4.Total Kolesterol Ölçümü .....	47
5.4.5. HbA1c Ölçümü.....	48

5.4.6.CRP Ölçümü.....	49
5.4.7. Serum Magnezyum Ölçümü.....	49
5.4.8. Serum Çinko Ölçümü.....	50
5.4.9. Serum Bakır Ölçümü.....	50
5.4.10. Serum PONNaCl Ölçümü.....	50
5.4.11.Serum ARES Ölçümü.....	51
5.4.12.TAK Ölçümü.....	51
5.4.13. TOS Ölçümü.....	52
5.5.Beck Anksiyete Ölçeği.....	53
5.6.Oksidatif Stres İndeksi (OSI).....	54
5.7.İstatiksel Analiz.....	54
6.BULGULAR.....	56
7.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	73
8.EKLER.....	82
9.KAYNAKLAR.....	89
10.ETİK KURLUL ONAYI.....	118
11.ÖZGEÇMİŞ.....	121

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ADA	Amerikan Diyabet Birliği
ACE-İ	Angiotensin-converting enzyme Inhibitors
ADP	Adenozin difosfat
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ARB	Angiotensin II reseptör blokerleri
ARES	Ariesteraz
APG	Açlık Plazma Glukoz
ATP	Adenozin trifosfat
BKI	Beden Kitle İndeksi
Ca	Kalsiyum
Cu	Bakır
CRP	C-reaktif protein
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5.SÜRÜM
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
GAD	Glutamik Asit Dekarboksilaz
G6PD	Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HHD	Hiperosmolar Hiperglisemik Durum

IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IDDM	İnsüline Bağımlı Diyabetes Mellitus
ICA	Adacık Sitoplazmik Antikoru
Kg	Kilogram
LA	Laktik Asidoz
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
Mg	Magnezyum
Mg/dl	Miligram/Desilitre
Mo	Molibden
MDB	Major Depresif Bozukluk
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NMDA	N-metil-D-aspartik asit
NDDG	Ulusal Diyabet Veri Grubu
NIDDM	İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
OAD	Oral antidiyabetik
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PG	Plazma Glukoz
PON	Paraoksanaz
PPG	Postprandiyal Plazma Glukoz
SOD	Süperoksit Dismutaz
SGLT2-İ	Sodyum Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörleri
T1DM	Tip 1 Diyabetes Mellitus
TGF-β	Dönüştürücü Büyüme Faktör-β
TKŞ	Tokluk Kan Şekeri

TURDEP	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans
USD	Amerikan Doları
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoproteins
Zn	Çinko





## TABLolar LİSTESİ

- Tablo 4.1.3. Diyabetes mellitusun etyolojik sınıflaması.
- Tablo 4.5.2.1. Anksiyete belirtileri
- Tablo 6.1. Hastaların Yaş Aralıkları
- Tablo 6.2. Kontrol Grubu ile Anksiyeteli Grubun Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırması
- Tablo 6.3. Minimal Anksiyeteli Tip 2 DM ile Anksiyeteli Tip 2 DM Grubunun Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırması
- Tablo 6.4. Kontrol grubu, Hafif Anksiyete Grubu ve Orta-Ağır Anksiyete Gruplarının Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması
- Tablo 6.5. Klinik Laboratuvar Parametreler Arasındaki Korelasyon İlişkisi

## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 4.1.4.1. 2017 yılında dünya genelinde ülkelere göre diyabetli hasta sayıları
- Şekil 4.1.5.1. Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'ne Göre
- Şekil 4.1.9.2.1. Vasküler disfonksiyonun oluşum mekanizması
- Şekil.4.3.1.1. Serbest radikallerin antioksidan savunma sistemi
- Şekil 4.3.1.2. Antioksidanların sınıflandırılması
- Şekil 4.3.2.1 Hipomagnezemi ile Tip 2 DM arasındaki kısır döngü
- Şekil 4.4.1. Oksidatif denge
- Şekil 4.4.1.1. Diyabette hiperglisemiye bağlı olarak gelişen oksidatif stresin  $\beta$  hücrelerindeki moleküler mekanizması
- Şekil 6.1. Kontrol ve Anksiyetesi olan hasta gruplarında BKI için boxplot grafiği
- Şekil 6.2. Erkek ve kadın bireylerde anksiyete seviyesi boxplot grafiği
- Şekil 6.4. Kontrol ve Anksiyetesi olan hasta gruplarında TOS için boxplot grafiği
- Şekil 6.3. Kontrol ve Anksiyetesi olan hasta gruplarında TAK için boxplot grafiği
- Şekil 6.5. Kontrol ve Anksiyetesi olan hasta gruplarında OSI için boxplot grafiği
- Şekil 6.6. Normal, Hafif, Orta-Ağır Anksiyeteli Gruplar arasında BKI için Boxplot Grafiği
- Şekil 6.7. Normal, Hafif, Orta-Ağır Anksiyeteli Gruplar arasında TAK için Boxplot Grafiği
- Şekil 6.8. Normal, Hafif, Orta-Ağır Anksiyeteli Gruplar arasında TOS için Boxplot Grafiği

- Şekil 6.9. Normal, Hafif, Orta-Ağır Anksiyeteli Gruplar arasında OSI için Boxplot Grafiği
- Şekil 6.10. Normal, Hafif, Orta-Ağır Anksiyeteli Grupların CRP Değerlerinin Karşılaştırılması
- Şekil 6.11. Normal, Hafif, Orta-Ağır Anksiyeteli Grupların HbA1c Değerlerinin Karşılaştırılması
- Şekil 6.12. Normal, Hafif, Orta-Ağır Anksiyeteli Grupların Serum Cu Değerlerinin Karşılaştırılması
- Şekil 6.13. Normal, Hafif, Orta-Ağır Anksiyeteli Grupların Serum Zn Değerlerinin Karşılaştırılması
- Şekil 6.14. Normal, Hafif, Orta-Ağır Anksiyeteli Grupların Serum Mg Değerlerinin Karşılaştırılması
- Şekil 6.15. Normal, Hafif, Orta-Ağır Anksiyeteli Grupların Serum ARES/PON Değerlerinin Karşılaştırılması

## 1. ÖZET

### **TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA; ANTİOKSİDAN MİNERALLER VE OKSİDATİF STRESİN ANKSİYETE İLE İLİŞKİSİ**

Diyabetes Mellitus, psikososyal rahatsızlıkların yanı sıra oksidatif stresin artmasıyla da ilişkili olan yaygın metabolik bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı; anksiyetesi olan ve olmayan Tip 2 DM'li hastaların serum magnezyum, bakır, çinko, paraoksanaz ve arilesteraz düzeyleri ile obezite, oksidatif stres ve anksiyete arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Çalışmamız Medipol Üniversitesi Mega Medipol Hastanesi Laboratuvarında 34 anksiyetesi olmayan, 32 hafif ve 13 orta-ağır anksiyetesi olan Tip 2 DM'li hasta olmak üzere toplam 79 hasta üzerinde yapıldı. AKŞ, HDL kolesterol, LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid, HbA1c, çinko, magnezyum, bakır, total oksidan kapasite, total antioksidan kapasite, paraoksanaz ve arilesteraz düzeyleri kolorimetrik yöntemle, CRP immünotürbidimetrik yöntemle kantitatif olarak ölçüldü. Oksidatif stres indeksi TOS/TAK formülü kullanılarak hesaplandı. BKİ açısından gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre hafif anksiyete ve orta-ağır anksiyete grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerler bulundu( $p<0.05$ ). TAK değerleri açısından incelendiğinde kontrol grubu ( $0,96 \pm 0,16$ ) ile hafif anksiyete grubu ( $0,90 \pm 0,16$ ) ve orta ağır anksiyete grubu ( $0,86 \pm 0,08$ ) arasında farklılık bulundu. Ayrıca TAK değerleri hafif anksiyete grubuna göre orta ağır anksiyete grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak düşüktü( $p<0.05$ ). Serum ARES/PON değerleri kontrol grubuna göre orta-ağır anksiyetesi olan grupta rakamsal olarak düşük çıkmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı( $p>0.05$ ). **Sonuç olarak;** Diyabetes mellitusta oksidatif stresin arttığı bilinmektedir. Ancak oksidatif stresin artışına paralel olarak anksiyete şiddetinin artışı bu çalışma tarafından ortaya konmuştur.

**Anahtar Kelimeler;** Anksiyete; Aril Esteraz; Diyabet; Oksidatif Stres; Paraoksanaz

## 2. ABSTRACT

### **THE RELATIONSHIP BETWEEN ANTIOXIDAN MINERALS AND OXIDATIVE STRESS WITH ANXIETY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES**

Diabetes Mellitus is a common metabolic disease that is associated with increased oxidative stress as well as psychosocial disturbances. The purpose of this study, to investigate the relationship between serum magnesium, copper, zinc, paraoxanase and arylesterase levels and obesity, oxidative stress and anxiety in patients with Type 2 DM with and without anxiety. Our study was performed in Medipol University Mega Medipol Hospital Laboratory, on a total of 79 patients, 34 patients with Type 2 DM without 34 anxiety, 32 mild and 13 moderate to severe anxiety. AKŞ, HDL cholesterol, LDL cholesterol, total cholesterol, triglyceride, HbA1c, zinc, magnesium, copper, total oxidant capacity, total antioxidant capacity, paraoxanase and arylesterase levels were measured quantitatively with colorimetric method and CRP immunoturbidimetric method. Oxidative stress index was calculated using the TOS/TAK formula. When the groups were compared in terms of BMI, statistically significant higher values were found in mild anxiety and moderate to severe anxiety group compared to the control group ( $P < 0.05$ ). When examined in terms of TAK values, a difference was found between the control group ( $0.96 \pm 0.16$ ) and the mild anxiety group ( $0.90 \pm 0.16$ ) and the moderate to severe anxiety group ( $0.86 \pm 0.08$ ). In addition, TAK values were statistically significantly lower in the moderate to severe anxiety group compared to the mild anxiety group ( $p < 0.05$ ). Serum ARES / PON values were found to be statistically significant in the group with moderate to severe anxiety compared to the control group, but were not statistically sig As a result; It is known that oxidative stress increases in diabetes mellitus. However, parallel to the increase in oxidative stress, the increase of anxiety severity has been revealed by this study significant ( $p > 0.05$ ).

**Keywords;** Anxiety; Aryl esterase; Diabetes; Oxidative Stress; Paraoxanase

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, pankreasın yeteri kadar insülin üretilmediğinde veya organizma oluşturduğu insülini gerektiği gibi kullanmadığında meydana gelen ciddi, kronik bir sağlık sorunudur. Diyabet, hem vaka sayısı hem de prevalansı son yıllarda sürekli artmakta olan önemli hastalıktır (1). Tip 2 DM (Diabetes Mellitus) etyopatogenetik olarak insülin direncinin ve insülin salınımının bozukluğunun bir arada bulunmasıyla meydana gelen ve tüm diyabetli hastaların %75-80'ini oluşturan bir hastalıktır (2). Bu bir halk sağlığı sorunu ve ciddi maliyeti olan kronik bir hastalıktır. Ölüm nedenleri arasında çoğu ülkede ilk beş nedenden birini oluşturmaktadır (3).

2015 yılında yayımlanan Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre; her 11 bireyden birinin (415 milyon) diyabetli olduğu tespit edilmiştir. 2040 yılı itibariyle ise her 10 adolesandan birinin diyabetli olacağı tahmin edilmektedir. Bununla beraber, dünyadaki her 7 doğumdan 1'i gestasyonel diyabetin etkisi altındadır ve her 6 saniyede 1 diyabetten kaynaklanan bir ölüm meydana gelmektedir (5 milyon) (4). Türkiye'deki diyabet prevalansı ise 2015 yılı itibariyle %12,5, yetişkin diyabetli sayısı ise 6,3 milyon olduğu tespit edilmiştir (5).

Tip 2 diyabet ve obezite yakın ilişki iki hastalıktır. Obezite; tip 2 DM e yakalanma riskini yükseltmekte, diyabet tedavisini ve metabolik kontrolü de güçleştirmektedir. Son yıllarda dünyamızda diyabet prevalansı ile obezite engellenemeyen bir şekilde paralel olarak artmaktadır. Gerekli tedaviler yapılmadığında diyabet; yaşam süresini kısaltıp yaşam kalitesini azaltmaktadır (6). Diyabetli bireylerde görülen obezite, hastalarda iyi bir glisemik kontrole engel olmakta, diyabette metabolik kontrolü güçleştirmektedir (7). Önemli çalışmalar Tip 2 DM'nin obez kişilerde daha sık görüldüğünü ve hastalık gelişim riskinin beden kitle indeksi (BKİ) olarak ölçülen yağ kütleindeki artışa paralel olarak meydana geldiğini saptamıştır (8). Doğrudan diyetle ilişkili obezite mekanizması, obezitenin en sık sebeplerinden birisidir ve antioksidan kapasiteyi aşacak miktarda serbest yağ asidi alımı lipid peroksidasyonuna sebep olarak oksidatif stresi indükleyebilir (9).

Tip 2 diyabetli bireylerde insülin salınımı, insülin sinyal transdüksiyonu ve insülin direnciyle ilgili mekanizmalarda magnezyumun çeşitli fonksiyonlarının

olduğu bilinmektedir (10). Tip 2 diyabetlilerde görülen magnezyum eksikliğinin oranı %25-39 arasında olduğu bildirilirken, bu oranın kötü glisemik kontrole sahip bireylerde artış gösterdiği ve bireylerin magnezyum düzeylerinin metabolik kontrol parametreleriyle negatif yönde bir ilişki olduğu ifade edilmektedir (11,12). Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan kesitsel çalışmalarda, HbA1c düzeyi, açlık ve tokluk kan glikoz düzeyi ve serum magnezyum düzeyi gibi glisemik kontrol parametreleriyle negatif yönde bir ilişki saptanmış ve bu ilişkinin kronik komplikasyonu olmayan diyabetik hastalarda anlamlı görülmediği tespit edilmiştir (13, 14,15).

Bakırın DM ile ilişkisini henüz net olarak açıklanamamıştır. Lipit metabolizmasında ve amino asitlerdeki değişim, oksidatif stres, adipokin seviyesindeki artış ve İnsülin seviyesi gibi bazı mekanizmalar diyabet hastalığını belirleyen etmenler olarak bilinmektedir (16,17). Serum Cu düzeylerindeki eksikliğin diyabetin başlangıcına olan etkisi halen net olarak anlaşılamamıştır (18). Bununla birlikte yapılan çalışmalarda diyabetik komplikasyonların meydana gelmesinde, aşırı Cu takviyelerinin önemli bir faktör olabileceği ifade edilmiştir (19).

DM ile çinko arasında nasıl bir ilişki olduğu birçok bilimsel araştırmaya konu olmuştur. Bazı çalışmalarda hasta bireylerin serum çinko düzeylerine, bazı çalışmalarda ise takviye olarak alınan çinkonun hastalardaki etkilerine bakılmıştır. alışmalar DM hastalarında serum Zn miktarının düşük seviyelerde seyrettiğini göstermiştir (20, 21). İnsanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda, yüksek dozdaki çinko takviyesinin Tip 2 diyabetli hastaların glikoz intoleransını bozduğu tespit edilmiştir (22). Bunun yanı sıra Tip 2 diyabetli hastaların diyetlerinde düşük çinko bulunması durumunda prevalansın arttığı grlmştir (23).

Paraoksonaz (PON1) ve arilesteraz (ARES), benzer aktif merkezlere sahip aynı gen tarafından kodlanan iki enzimdir (24,25). Bu enzimlerin antioksidan olmaları en belirgin özellikleri olarak karşımıza çıkar. Serum PON1 enzimi, ARES enziminin bir kısmından sorumludur (26,27). Oksidatif stresi artıran faktörler, PON1 gibi bazı antioksidan enzimlerin aktivasyonunu azaltarak bu gibi enzimlerle negatif yönde etkileşim halindedir (28).

Antioksidan seviyelerindeki azalmaya ve/veya oksidan seviyelerindeki artışa bağılı olarak dengenin oksidatif yönde ilerlemesi birçok hastalığın patogenezi ile ilişkili olan oksidatif strese neden olur (29). Oksidatif stres, moleküler ve hücrel doku harabiyeti olarak bilinmektedir (30). Diyabetin ortaya çıkmasından ve hastalığın seyrinden, diyabette görülen oksidatif stres sorumlu tutulmaktadır (31). Yapılan çalışmalarda, diyabetli ratlarda ve hastalarda yüksek seyreden oksidatif stres düzeylerinin, aşırı reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve azalmış antioksidan savunma mekanizmasının bir sonucu olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (32).

Tip 2 DM'a sıklıkla komorbid duygudurum bozukluğu eşlik etmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, Tip 2 DM ile birlikte seyreden %10-30 arasında hafiften orta ve ağır derecelere kadar meydana gelen depresif bozukluklar olduğunu göstermektedir (33, 34).

Tip 2 DM'de sıklıkla gözlenen psikiyatrik durumlar depresyon ve anksiyetedir (35). Diyabetli bireylerde anksiyete semptomlarının %40 gibi yüksek oranlarda görüldüğü ifade edilmiştir (36). Anksiyete artışı adrenalin salınımını arttırmakta, adrenalin de insülin etkisini azaltmaktadır. Bu nedenle anksiyete ve diyabet arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır. Hastalık halinde birçok psikososyal zorlanmalarda ve ruhsal çatışmalarda serbest yağ asitlerinin, kortizolün ve kan şekeri seviyesinin arttığı bilinmektedir (37). Diyabetin kontrol altına alınmasında ana hedef, hastalığın komplikasyonlarını minimuma indirerek kaliteli ve iyi bir yaşam sürdürebilmeyi sağlamaktır (38).

Bu çalışmanın amacı; anksiyeteli Tip 2 DM'li ve anksiyetesiz Tip 2 DM'li hastaların serum magnezyum, bakır, çinko, paraoksanaz ve arilesteras düzeyleri ile obezite, oksidatif stres ve anksiyete arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.



## **4.GENEL BİLGİLER**

### **4.1.Diabetes Mellitus**

#### **4.1.1.Diabetes Mellitus'un Tanımı**

Eski Yunanca'da "sifon" anlamına gelen 'diyabetes' aşırı idrar üretimini ifade eder. Mellitus ise "bal" anlamında kullanılan "mel" sözcüğünden türetilmiştir (39). DM, "insülin yetersizliği ya da insülin etkisindeki hasarlardan dolayı vücudun karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeteri kadar faydalanamadığı, devamlı tıbbi tedavi gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğu" olarak tanımlanmaktadır (40). DM daha çok komplikasyonlarla karşımıza çıkmaktadır. Diyabet kaynaklı ortaya çıkan hiperglisemi akut komplikasyonlar ile ölüme sebebiyet verebilirken, uzun dönemde gelişen kronik komplikasyonlar ile de yaşam kalitesini negatif yönde etkilemektedir (41).

DM kronik ve progresif seyirli bir hastalık olup, tüm organ ve sistemleri etkilemektedir. Kontrolsüz diyabetten kaynaklanan hiperglisemi, ketoasidoz veya nonketotik hiperosmolar koma gibi akut ve yaşamı tehdit eden durumlara neden olabilirken, uzun dönemde de mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonlar ile retinal, renal, nöral, kardiyovasküler hastalıklara sebep olarak morbidite ve mortalite de artışa yol açar. Gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde hayat tarzındaki çeşitlilik ile birlikte özellikle tip 2 diyabet prevalansı hızla artmaktadır (42, 43).

#### **4.1.2. Diabetes Mellitus'un Tarihçesi**

İnsanlığın ilk dönemlerinden itibaren tarihte yerini almış olan ve "tatlı idrar yapma" olarak ifade edilen diyabet, Yunanca diabetes ve mellitus sözcüklerinden türetilmiştir. Milattan önce 1500'lü yıllara ait olan Ebers papirüslerinde DM; 'aşırı idrar atılan hastalık' olarak tanımlanmış, antik Mısır hekimleri tedavi edici olarak buğday taneleri, meyve ve tatlı biradan uzak durulması gerektiğini savunmuştur. Aynı tarihlerde Hintli hekimler tarafından ilk klinik DM saptama yöntemi geliştirilmiş, bu yöntem sonucunda sinek ve karıncaların diyabetli hastaların

idrarlarına yöneldiği fark edilmiştir. Bu durum ‘bal idrar’ olarak isimlendirilmiş, diyabetlilerde aşırı susama, nefes nefese kalma ve aşırı idrar atımının görüldüğü ifade edilmiştir (44).

Kapadokyalı Areateus bu hastalık için “Diabetes” ifadesini kullanmıştır (45). “Diabetes” kelimesine, ballı veya tatlı anlamına gelen “Mellitus” kelimesi 18. yüzyılda William Cullen tarafından eklenmiştir. 1815 yılında Chevreul idrarda bulunan bu şekerin “glikoz” olduğunu, 1900’lü yıllarda ise Claude-Bernard glikozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını tespit etmiştir (46). İbn-i Sina hastalığın sinirsel olabileceğine açıklık getirmek için diyabetik gangreni tanımını yapmıştır (47)

1860’da Langerhans; pankreas adacıklarını, 1875’de Claud-Bernard; diyabetin nörohormonal mekanizmasını, 1889’da V. Mering ve Minkowski; pankreotektomi ile diyabet oluşumunu ortaya koymuşlardır ve şeker hastalığının merkez organın tanımlamalarından sonra 1922’de Best ve Banting insülini keşfederek hastalığın tedavisine yeni boyutlar getirmişlerdir (48).

#### **4.1.3. Diabetes Mellitus’un Etyolojisi ve Patogenezi**

Tip 2 DM, insülin sekresyon bozukluğu ve insülin direnci nedeniyle oluşan, etyolojisinde genetik ve çevresel etmenler gibi birçok faktörün rol aldığı multifaktöriyel kronik bir hastalıktır (49, 50).

**Tablo 4.1.3.1. Diyabetes mellitusun etyolojik sınıflaması (51)**

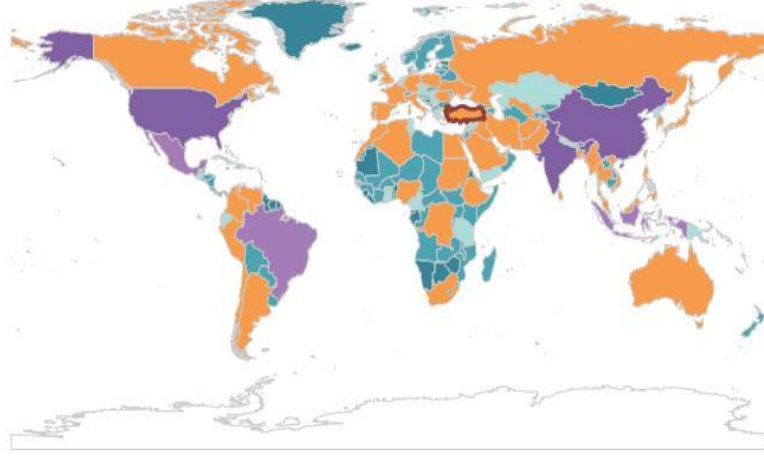
<b>Diyabetes Mellitus Tipleri</b>
<b>Primer diyabet</b> <ul style="list-style-type: none"><li>o Tip 1 DM (mutlak insülin yetersizliğine yol açan-hücre kaybı)</li><li>o Tip 2 DM (insülin direnci ile birlikte ilerleyici insülin salgısı defekti)</li><li>o Gestasyonel DM (gebelik süresi içinde gelişerek sıklıkla doğum sonrası düzelir)</li></ul>
<b>Sekonder diyabet (spesifik diyabet tipleri)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>o Hücre fonksiyonlarında genetik hasar (monogenik DM)</li><li>o İnsülin etkisinde genetik harabiyet</li><li>o Ekzokrin pankreas hastalıkları</li><li>o Endokrinopatiler</li><li>o İlaçlar / kimyasal ajanlar</li><li>o İmmünolojik nadir DM tipleri</li><li>o Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</li><li>o Enfeksiyonlar</li></ul>

#### **4.1.4. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi**

DM tüm dünyadaki en yaygın ve en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Ölüm nedenleri arasında birçok ülkede ilk beş nedenden birini oluşturmaktadır (3). 2017 yılı IDF verilerine göre ülkemizde yaklaşık 6,6 milyon diyabetli birey bulunmaktadır ve IDF 2017 atlasına göre ülkemizdeki 20-79 yaş arası diyabet prevalansı %12,8 olarak saptanmıştır. Diyabetli birey sayının 2045 yılında 11,2 milyon kişiye ulaşacağı öngörülmektedir (5). Düşük veya orta gelir düzeyine sahip ülkelerde yaşayan bireyler, diyabet vakalarının %80'ini oluşturmaktadır. Bu nedenle DM'nin küresel yükünü orta ve düşük gelirli ülkeler taşımaktadır. Bu ülkelerde tespit edilen diyabet vakalarının üçte biri 65 yaş altında, gelişmiş ülkelerde ise diyabetli bireylerin yarısından fazlası 65 yaş üzerindedir (4).

Diyabete bağlı ölümlerin %80'inin düşük ve orta gelir grubundaki ülkelerde meydana geldiği, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bildirilmiştir (52). Gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte diyabet prevalansı hızla artmaktadır. Bu yükselişin temel sebepleri nüfus artışı, yaşlanma ve kentleşmenin beraberinde getirdiği hayat tarzı değişimi sonucu obezite ve hareketsizlikte görülen artıştır (53,54).

Diabetes estimates >> People with diabetes (20-79), in 1000s (2017)



© IDF



< 100 bin
100-500 bin arası
500 bin - 1 milyon arası
1 milyon - 10 milyon arası
10 milyon - 20 milyon arası
>20 milyon

Şekil 4.1.4.1. 2017 yılında dünyada ülkelere göre diyabetli hasta sayıları (55).

#### 4.1.5. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması

1979 yılında Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) tarafından DM'nin ilk sınıflandırılması yapılmış, WHO 1980-1985 yılında bu sınıflamayı genişletmiştir. WHO, DM'yi İnsüline Bağımlı Diyabetes Mellitus (IDDM) ve İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus (NIDDM) olarak ikiye ayırmış, fakat temelinde hiperglisemi yatan etyolojik ve klinik heterojen bir hastalık grubu olduğuna dair kanıtlar giderek önem kazanmıştır. Bunun üzerine 1997 yılında Amerikan Diyabet

Birliği (ADA) tarafından başka bir sınıflama önerilmiş, tavsiye edilen yeni sınıflama Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM) ve Tip 2 DM tanımlarını kazandırmıştır (56, 57). Sık kullanılan bir başka terimiyle “insülin salgısındaki, insülin etkisindeki ya da her ikisinde ki bozukluklar sonucu ilerleyen ve hiperglisemi ile karakterize bir metabolik bozukluk” şeklinde tarif edilen diyabetin, etiyolojik sınıflamasında dört klinik tablo yer almaktadır (Şekil 4.1.5.1.) (41).

<b>I. Tip 1 diyabet</b> [Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan $\beta$ -hücre yıkımı vardır]	
A. İmmün aracıklı B. İdiyopatik	
<b>II. Tip 2 diyabet</b> [İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir]	
<b>III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)</b> Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet	
<b>IV. Diğer spesifik diyabet tipleri</b>	
<b>A. <math>\beta</math>-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20. Kromozom, HNF-4<math>\alpha</math> (MODY1)</li> <li>• 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)</li> <li>• 12. Kromozom, HNF-1<math>\alpha</math> (MODY3)</li> <li>• 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)</li> <li>• 17. Kromozom, HNF-1<math>\beta</math> (MODY5)</li> <li>• 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)</li> <li>• 2. Kromozom, KLF11 (MODY7)</li> <li>• 9. Kromozom, CEL (MODY8)</li> <li>• 7. Kromozom, PAX4 (MODY9)</li> <li>• 11. Kromozom, INS (MODY10)</li> <li>• 8. Kromozom, BLK (MODY11)</li> <li>• Mitokondriyal DNA</li> <li>• 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu)</li> <li>• Diğerleri</li> </ul>	<b>E. İlaç veya kimyasal ajanlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atipik anti-psikotikler</li> <li>• Anti-viral ilaçlar</li> <li>• <math>\beta</math>-adrenerjik agonistler</li> <li>• Diazoksid</li> <li>• Fenitoin</li> <li>• Glukokortikoidler</li> <li>• <math>\alpha</math>-İnterferon</li> <li>• Nikotik asit</li> <li>• Pentamidin</li> <li>• Proteaz inhibitörleri</li> <li>• Tiyazid grubu diüretikler</li> <li>• Tiroid hormonu</li> <li>• Vacor</li> <li>• Statinler</li> <li>• Diğerleri [Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar]</li> </ul>
<b>B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leprechaunism</li> <li>• Lipoatrofik diyabet</li> <li>• Rabson-Mendenhall sendromu</li> <li>• Tip A insülin direnci</li> <li>• Diğerleri</li> </ul>	<b>F. İmmün aracıklı nadir diyabet formları</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti insülin-reseptör antikorları</li> <li>• “Stiff-man” sendromu</li> <li>• Diğerleri</li> </ul>
<b>C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrokalkülöz pankreatopati</li> <li>• Hemokromatoz</li> <li>• Kistik fibroz</li> <li>• Neoplazi</li> <li>• Pankreatit</li> <li>• Travma/pankreatektomi</li> <li>• Diğerleri</li> </ul>	<b>G. Diyabette ilişkili genetik sendromlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alström sendromu</li> <li>• Down sendromu</li> <li>• Friedreich tipi ataksi</li> <li>• Huntington korea</li> <li>• Klinefelter sendromu</li> <li>• Laurence-Moon-Biedl sendromu</li> <li>• Miyotonik distrofi</li> <li>• Porfiriya</li> <li>• Prader-Willi sendromu</li> <li>• Turner sendromu</li> <li>• Wolfram (DIDMOAD) sendromu</li> <li>• Diğerleri</li> </ul>
<b>D. Endokrinopatiler</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akromegali</li> <li>• Aldosteronoma</li> <li>• Cushing sendromu</li> <li>• Feokromositoma</li> <li>• Glukagonoma</li> <li>• Hipertiroidi</li> <li>• Somatostatinoma</li> <li>• Diğerleri</li> </ul>	<b>H. İnfeksiyonlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Konjenital rubella</li> <li>• Sitomegalovirus</li> <li>• Koksaki B</li> <li>• Diğerleri [adenovirus, kabakulak]</li> </ul>

HNF-1 $\alpha$ : Hepatosit nükleer faktör-1 $\alpha$ , MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), HNF-4 $\alpha$ : Hepatosit nükleer faktör-4 $\alpha$ , IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1 $\beta$ : Hepatosit nükleer faktör-1 $\beta$ , NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksi-ribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virüsü, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırlık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin.

Şekil 4.1.5.1. Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (58).

#### **4.1.5.1. Tip 1 Diabetes Mellitus**

Tip 1 DM, çocukluk ve gençlik yıllarında ortaya çıktığı için, geçmiş yıllarda "juvenil başlangıçlı diyabet" ve "insüline bağımlı diabetes mellitus (IDDM)" olarak tanımlanmış olup kronik ve yaşam boyu görülen bir sağlık sorunudur (59). Tip 1 DM, hastaların çoğunluğunda otoimmün mekanizmayı başlatan faktör tam olarak bilinmemekle birlikte, çok sayıda genin rol oynadığı bir kalıtım niteliği taşımaktadır (60). Otoimmün reaksiyon sebebiyle pankreasta insülin yapımının azalmasına bağlı olarak gelişmektedir. Diyabetli bireylerin yaklaşık %5'i tip 1 DM'lidir. Genellikle erken yaşlarda başlar ve çocuklarda, gençlerde, genç yetişkinlerde teşhis edilir, tanı konulduktan itibaren mutlaka insülin kullanılmalıdır (61).

Tip 1 DM'li bireylerde, hemen klinik semptomların başlaması ile beraber serumda %65-85 gibi yüksek oranlarda çoğu adacık hücrelerine karşı antikorlar (ICA) saptanır. Tip 1 DM ile tip 2 DM'in erken başlangıçlı formunun ayırıcı tanısında Tip 2 diyabetiklerde ICA'nın negatif olması önemli bir laboratuvar bulgusudur. ICA dışında, daha az miktarda olmakla birlikte, insülin, proinsülin, glutamik asit dekarboksilaz (GAD), glukagon, mikobakteriyel ısı-şok proteini 65 ve karboksipeptidaz H proteinlerine karşı gelişen otoantikorlar saptanması da Tip 1 DM için karakteristiktir (62). Mutlak insülin yokluğu, hastalığın tedavisinde insülin kullanımını zorunlu hale getirmiştir (63).

#### **4.1.5.2. Gestasyonel Diabetes Mellitus**

İlk kez gebelik sırasında meydana gelen gebelik diyabeti, glukoz tolerans bozukluğu olarak ifade edilmektedir (64). Gebeliğin birinci trimesterinde insülin sekresyonundaki artışla birlikte insülin hassasiyetindeki azalış geçici insülin direnci ile sonuçlanmaktadır (65). Gestasyonel diyabet gelişen kadınlar genellikle fazla kiloludur. Hastalar obezite, büyük yaş (> 30 yaş) ve ailede tip 2 diyabet öyküsü gibi risk faktörlerine sahip olmakla beraber, çoğunlukla da yaşamlarının ilerleyen yıllarında kalıcı tip 2 diyabet geliştirir (66). Gebeliğin 24 ila 28. haftasında tüm gebe kadınların oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile düzenli olarak taranması önerilmektedir (41).

#### 4.1.6. Tip 2 Diabetes Mellitus Kliniği

Tip 2 DM'li bireyler genellikle obez (BKİ >30 kg/m<sup>2</sup>) veya kiloludur (BKİ >25 kg/m<sup>2</sup>). Hastalık genellikle sinsi başlangıçlı olup genellikle hastalığın başlangıcında hiçbir belirti göstermez. Poliüri, polidipsi, polifaji, iştahsızlık, noktüri, bulanık görme, halsizlik, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme gibi şikayetler hekime başvuru nedeni olabilir. Başlangıçta diyabetik ketoasidoza (DKA) yatkınlık yoktur, fakat hiperglisemik seyir uzun sürdüğünde veya beta hücre rezervi azaldıkça DKA görülebilir (67).

#### 4.1.7. Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri (ADA)

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) aracılığıyla dünyada sık olarak kullanılan diyabet tanı kriterlerine düzenlemeler getirilmiştir. Yapılan bu düzenlemeye göre DM tanısı açlık plazma glukoz seviyesinin ard arda yapılan minimum iki ölçümün 126 mg/dl veya 126 mg/dl'den daha yüksek olması ile konur. Poliüri, polidipsi, polifaji ve sebebi belli olmayan kilo kaybı gibi diyabetik belirtilerin görülmesi ve yine günün herhangi bir saatinde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın alınan plazma glukozunun 200 mg/dl' nin üzerinde olması ile de tanı konulabilmektedir (68).

#### Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri (ADA)

1. Açlık plazma glukoz düzeyinin en az iki ardışık ölçümde 126 mg/dl ve üstü olması
2. Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, polifaji, açıklanamayan kilo kaybı) ile günün herhangi bir saatinde rastgele ölçülen plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması
3. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. saat plazma glukoz düzeyi 200 mg/dl ve üstü olması
4. AKŞ düzeyi 100 mg/dl altında olan ancak diyabet açısından yüksek riskli kişilere (Hb1Ac 6.5 ve üzeri), belirli aralıklarla OGTT yapılarak bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet aranmalıdır. AKŞ tek başına tanı kriterlerini karşılıyorsa OGTT'ye gerek yoktur fakat bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu varsa OGTT yapmak gerekir. ADA,

AKŞ düzeyi 100 mg/dl ile 126 mg/dl arasındaki değerler için bozulmuş açlık glukozu ifadesinin kullanılmaktadır (68,69).

#### **4.1.8.Diabetes Mellitus'un Tedavisi**

Tedavide glisemik hedefler kişiselleştirilmelidir. Hedefler, HbA1c için  $\leq$  %7 ( $\leq$ 53 mmol/mol), AKŞ ve öğün öncesi plazma glukoz (PG) için 80- 130 mg/dl, öğün sonrası 2. saat postprandiyal PG (PPG) için  $<$ 160 mg/dl'dir. Fakat eşlik eden komplikasyonları veya diğer hastalıkları olan, diyabet süresi uzun olan, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, tekrarlayan hipoglisemi atakları yaşayan, yaşam beklentisi kısa olan veya glisemik kontrolü uzun süredir kötü seyreden hastalarda daha esnek hedefler tercih edilmelidir (70).

##### **4.1.8.1.Hasta eğitimi**

Yeni tanı almış diyabet hastaları; beslenme, fiziksel aktivite, metabolik kontrolü sağlamak için bireye özgü talimatlar içeren, kapsamlı bir diyabet eğitim programına alınmalıdırlar. Diyabet eğitimini normal bakımla kıyaslayan klinik çalışmalarda, diyabet eğitimi alan bireylerde HbA1c'de küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşüş görülmüştür (71).

##### **4.1.8.2. Beslenme tedavisi**

Beslenme tedavisi olmadan uygulanan DM tedavisinin başarısız olması kaçınılmazdır. Glisemik durum tamamen beslenme ile ilgili olduğu için diyet glisemik kontrolü sağlamada çok büyük önem arz etmektedir. Özellikle yeni tanı konmuş ve henüz diyabet tanısı almamış olan prediyabetli bireylerde diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile yeterli glisemik kontrol sağlanabilir. Bu sayede hasta ilaç bağımlılığından kurtarılabilir. Hastalar ilk tanı anında ve takiplerde aralıklı olarak konu hakkında uzman biri tarafından eğitilmelidir. Tip 1 ve tip 2 diyabetlilerin tanıyı izleyen ilk bir ay içinde, GDM olgularının ise tanıyı izleyen ilk hafta içinde Amerikan Diyetisyenler Derneği ve ADA, diyabetli bireylerin bir diyetisyene (mümkünse diyabet ekibinde bulunan bir diyetisyene) sevk edilmesini tavsiye etmektedir.



Tip 1 diyabetlilerde yaklaşık %1 (%0.3-1 aralığında), tip 2 diyabetlilerde %0.5-2 civarında (%0.5-2.6 aralığında) azalma sağladığı bilinen tıbbi beslenme tedavisi, A1C düzeylerinde tedavide kullanılan birçok ajanla benzer şekilde sonuçlar vermektedir. Tıbbi beslenme tedavisi ile hiperlipidemisi bulunan bireylerde trigliserid düzeyleri %11-31, LDL- kolesterol düzeyleri %7-22, ve total kolesterol düzeyleri %7-21 oranında azalmakta bunun yanı sıra yağ alımı %5-8, doymuş yağ alımı %2-4 ve enerji alımı 232-710 kkal azaldığı görülmektedir. Diyabet öncesinde bireylerde ise, tıbbi beslenme tedavisi ile 12 hafta sonunda ılımlı ağırlık kaybı ile birlikte diyabet risk puanı ve A1C seviyelerinde azalmayı desteklediği bildirilmiştir (40).

#### **4.1.8.3. Egzersiz**

Yüksek riskli tip 2 diyabetli bireylerde düzenli fiziksel aktivite insülin direncini azaltır ve hastalığın seyrini hafifletir. Fiziksel aktivite, diyabetli hastalarda kan glukoz seviyesinin düzenlenmesi, kan basıncı kontrolü, dislipidemi, kilo kaybı üzerine sağladığı pozitif etkilerinin yanı sıra yitirilen kilonun korunmasına yardımcı olan ve hayat kalitesini yükselten bir faktördür. Uygun olan her hastaya mutlaka tavsiye edilmelidir. Özellikle tempolu yürüme, koşma, yüzme gibi aerobik egzersizler ve kas gücünü artırmak için direnç egzersizleri diyabetli bireylere tavsiye edilir. Günde minimum 30 dk, haftanın en az 5 günü hafif tempolu yürüyüş TEMD'in önerdiği egzersiz tipidir. Fakat özellikle tip 1 DM ve insülin tedavisi uygulanan tip 2 DM hastalarına hipoglisemi hakkında önceden bilgi verilmelidir. Egzersiz sırasında yanlarında acil durumlarda kullanabilecekleri glukoz içeriği yüksek (meyve suyu, çikolata, şeker vs) besinler bulundurmaları önerilmelidir (40).

#### **4.1.8.4. İnsülin tedavisi**

Pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinden salınan insülin protein yapıda bir hormondur. İnsülin hormonunun temel görevi kan şekerini düşürmektir ve karaciğerde hepatik glikoz üretimini baskılayıp glikoneogenez ve glikojenolizi inhibe eder (72,73).

Tip 2 diyabette zamanla tedavide oral ajanlar ve kombinasyonları yetersiz kalmakta, eninde sonunda birçok hasta insülin tedavisine ihtiyaç duymakta ve insülininden yarar görmektedir. Hastalara diyabetin progresif doğası ışığında neden insülin kullanmaları gerektiği tarafsız bir şekilde anlatılmalı, insülin tehdit aracı veya hastaların bireysel başarısızlıkları, ceza olarak tanımlanmamalıdır (74;75). İnsülin tedavisi gören diyabetik hastalarda metabolik kontrolün regülasyonunda en öne çıkan faktörlerden biri, insülin tedavisinin doğru uygulanmasıdır (76).

İnsülin tedavisi başlanan bireylerin insülin kullanımını eğitimi ile birlikte tıbbi beslenme ve egzersiz eğitimlerini almaları ve kendi sağlık sorumluluklarını üstlenmeleri beklenir. Bu sorumluluklar; önerilen şekilde insülin enjeksiyonu yapmak, kan şekeri sonuçlarına göre insülin dozlarını ayarlamak, beslenmelerine ve egzersiz programlarına dikkat etmek olarak sıralanabilir (77,78,79,80).

#### **4.1.8.5. Oral Antidiyabetik Ajanlar**

Tip 2 DM’de yaşam tarzı değişikliklerine (tıbbi beslenme tedavisi ve fiziksel aktivite) ilaveten kullanılan oral antidiyabetik (OAD) ilaçlar, insülin salgısını arttırıcı (sekretogog), insülin duyarlılaştırıcı (sensitizer) ve insülin direncini azaltma etkisi olan insülinomimetik (inkretin bazlı), alfa glukozidaz inhibitörleri ve sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ, glukoretikler; gliflozinler) olmak üzere beş gruptan oluşan tedavi uygulamalarıdır (81).

#### **4.1.9.Diabetes Mellitusun Komplikasyonları**

Tedavi uygulansın ya da uygulanmasın, diyabetik hastalarda kan glukozu kontrol altında tutulmadığında kısa (akut) ve uzun (kronik) dönemde çeşitli sistem, organ veya doku hasarları ortaya çıkabilmektedir. Meydana gelen bu hasarlar ‘diyabete bağlı ikincil hastalıklar (komplikasyonlar)’ olarak isimlendirilmektedir (82).

TİP 2 DM komplikasyonlarının gelişmesinde en önemli risk faktörü diyabet yılıdır. Erken tanısı oldukça önemli olan ve özellikle akut komplikasyonları mortal

seyredebilen diyabetin komplikasyonları da hastalığın kendisi gibi yakın takip gerektirmektedir. Takibi ve tedavisi düzgün yapılan diyabetiklerde komplikasyon görülme sıklığı belirgin bir oranda düşmüştür (83).

Tip 2 DM'nin komplikasyonları iki grupta incelenmektedir (49, 84)

- A. Akut (metabolik) komplikasyonlar
- B. Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar

#### **4.1.9.1. Akut Komplikasyonları**

Diyabette görülen; diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD), laktik asidoz (LA) ve hipoglisemi olarak sıralanan ve mortalite nedeni olabilen acil ve akut 4 farklı durumdan söz etmek mümkündür (40).

DKA hızlı gelişir; ketonemi, asidoz ve hiperglisemi birlikteliğiyle seyreden bir durumdur ve Tip 1DM olan hastalarda daha fazla görülmektedir. Tedavisi temel olarak hipergliseminin düzeltilmesi, dehidratasyonun giderilmesi, elektrolit dengesizliğinin ortadan kaldırılması ayrıca serum ile idrarda bulunan keton cisimlerinin yok edilmesidir (85).

Diyabet sebebiyle hastanede tedavisi takip edilen hastaların yaklaşık olarak %1'inde HHD vardır. HHD genellikle 50 yaş üzeri bireylerde görülmektedir. Vakaların %25-35'i henüz tanısı konmamış T2DM'li bireylerdir (81). HHD tedavisinin en önemli bileşeni sıvı tedavisidir. Potasyum-bikarbonat replasmanı, insülin infüzyonu ve diğer tedavi basamakları DKA'daki kriterlerle aynı şekilde uygulanmaktadır (40). Kanda laktat konsantrasyonunun yükseldiği durumlarda görülen LA, anyon açıklı bir asidoz durumudur. Laktatın pirüvata dönüşümünü yavaşlatan ve laktik asit tüketimini engelleyen, her olay LA'a sebebiyet verebilir (86).

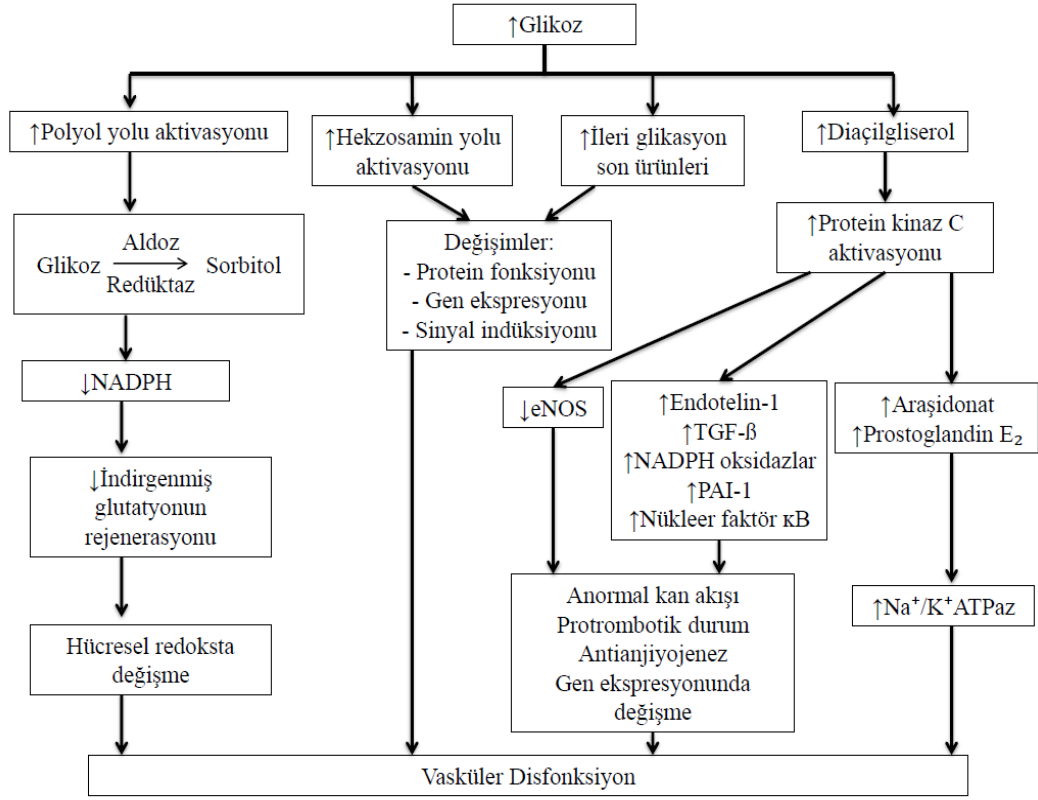
DM'nin diğer bir komplikasyonu olan hipoglisemi özellikle insülin kullanan hastalarda daha sık görülmektedir. Bu sebeple insülin kullanımı olan hastalara mutlaka hipoglisemi konusunda eğitim verilmelidir. Ağır hipoglisemi durumunda

hastanın oral alımı mevcutsa vakit kaybetmeden 15-20 gr glukoz verilmesi tavsiye edilir. Oral alımı olmayan ya da bilinci kapalı olan hastaya ise parenteral glukoz desteği sağlanmalıdır (87).

#### **4.1.9.2.Kronik Komplikasyonları**

Diyabetli hastalar, yaşam standartlarını sınırlayıcı ve hayati tehlike oluşturan komplikasyonlarla karşı karşıyadır. Multifaktöriyel olan diyabetik komplikasyonlar hemen hemen bütün vücut sistemlerini etkilemektedir. Diyabet tanısı almış bireyler mikrovasküler komplikasyonların morbiditesiyle mücadele ederken; bireylerin büyük çoğunluğu, en nihayetinde makrovasküler koroner arter hastalığının komplikasyonları sebebiyle yaşamını yitirmektedir (88).

Makrovasküler olarak periferik damar hastalıklarından, serebrovasküler hastalıklardan, kardiyovasküler hastalıklardan söz edilebilir. Mikrovasküler komplikasyonlar olarak da diyabetik nefropati, retinopati ve nöropati görülebilir. Bunların arasında diyabetli bireylerdeki en önemli morbidite ve mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (40). Yüksek kan glikozu aracılıklı vasküler disfonksiyon sebebiyle makro ve mikrovasküler komplikasyonların oluşum mekanizması şekil 4.1.9.2.1’de açıklanmaktadır (89).



**Şekil 4.1.9.2.1. Vasküler disfonksiyonun oluşum mekanizması.**

#### 4.1.9.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Azalmış glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve/veya mikroalbuminürinin klinik varlığıyla karakterize bir komplikasyon olan diyabetik nefropati, diyabetle ilişkili morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Türkiye’de ve ABD’de son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli ve sık nedenlerinden biri diyabetik nefropatidir (3, 90).

Nefropatinin önlenmesinde en mühim konu hastalara erken teşhis konulması ve erken dönemde koruyucu tedbirlerin alınmasıdır. Bunun yanı sıra iyi bir glisemik kontrol (diyet, egzersiz, gerekli ise ilaç tedavisi ile), optimal bir kan basıncı kontrolü, uygun hastalarda ACE-İ veya ARB kullanımı, tuz kısıtlaması, uygun hastalarda protein kısıtlaması verilebilecek tedaviler ve alınabilecek koruyucu tedbirlerdendir. DM hastalarının yaklaşık %50’sinde sıklıkla görülen bir komplikasyon olan diyabetik nöropatide patogenez nefropatideki gibi kronik hiperglisemi ile ilişkilidir (41).

Diyabetiklerde kalıtsal, travmatik, kompresif, metabolik, toksik, nutrisyonel, enfeksiyona dayalı, immün aracılı ve neoplastik nedenlere dayalı olmayan periferik sinir bozukluğu olarak görülen, diyabetin uzun vadeli komplikasyonlarından biri de nöropatidir (91, 92). Diyabetik bireylerde ayak ve ellerde hissizlik, yavaş sindirim, karpal tünel sendromu veya kardiyovasküler yanıtlarda bozulmanın yanısıra hastaların yaklaşık %20'sinde ağrı meydana gelebilmektedir. Ağır derecede sinir harabiyetinin alt ekstremitelerde amputasyonunda majör etken olduğu belirtilmiştir. Asemptomatik ayak ülserlerinin oluşumuna devamında ağır enfeksiyonlara ve uzuv kaybına ve bunların yanında his kaybı ve termal algıda bozulmaya sebebiyet verebilmektedir (93,94).

Diyabetin en yaygın mikrovasküler komplikasyonunun diyabetik retinopati olabileceği tahmin edilmektedir (95). Bu sebeple diğer mikrovasküler komplikasyonlarda olduğu gibi tip 1 DM olgularında tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 DM'de tanı anında diyabetik retinopati taraması yapılması tavsiye edilmektedir (41). Bazı biyokimyasal süreçler glukoz metabolizmasını etkileyerek diyabetik retinopatinin oluşması ve gelişmesine yol açmaktadır. Kapiller endotelyal bazal membran kalınlaşması, kapiller endotel, perisit hücre hasarı ve endotelyal proliferasyon, defektif oksijen transportu ve trombosit fonksiyon bozukluğu diyabetik retinopati neticesinde ortaya çıkan komplikasyonlardır (96).

WHO'nun diyabetli bireyler arasında yürüttüğü uluslararası vasküler hastalık çalışmasında, ağır seyreden proteinüri ve retinopatinin, KVH mortalitesine ilişkin relatif riski (RR) anlamlı kıldığı belirtilmiştir (97). Sıkı glisemik kontrol tüm komplikasyonlarda olduğu gibi ilk tedavi koşuludur. Hastanın bulgularına göre fotokoagülasyon, kriyoterapi, vitrektomi uygulanabilecek diğer tedavilerdir (41).

#### **4.1.9.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar**

Makrovasküler komplikasyonlar damarlarda oluşan değişikliklerle ortaya çıkmakta, ateroskleroza sebep olarak gösterilmektedir (98).

Kalpte koroner arter hastalığı (KAH veya iskemik kalp hastalığı-İKH) ve miyokard infarktüsü (MI), periferik arterlerde periferik arter hastalığı (PAH),

serebrovasküler sistemde serebrovasküler hastalık (SVH-inme) ve diyabetik nöropati ile vasküler yetersizliğin bir arada olmasının sonucu olarak gelişen diyabetik ayak olarak; makrovasküler komplikasyonları sınıflandırılmak mümkündür (99,3). DM'li hastalarda görülen en mühim morbidite ve mortalite nedenlerinin başında kardiyovasküler hastalıklar gelmektedir. Koroner arter hastalıkları; Tip 2 DM hastalarında, nondiyabetiklere oranla 2-4 kat fazladır (100,101).

Diyabet aynı zamanda, koroner arter hastalığında olduğu gibi inme ve serebrovasküler hastalık için güçlü ve bağımsız bir risk unsurudur (102). Tüm diyabetli hastalar yılda bir kez kardiyovasküler risk faktörleri (sigara kullanım durumu, dislipidemi, hipertansiyon ve albuminüri varlığı, ailede erken KAH öyküsü) yönünden ele alınmalıdır.

Bu faktörler şu şekilde sıralanabilir;

- Mikrovasküler veya makrovasküler hastalık olması
- KAH için çok sayıda ek risk faktörünün olması
- 40 yaşından büyük ve uzun diyabet süresine (>15 yıl) sahip olmak
- Baskın bir risk faktörünün olması (Kan basıncının >180 mm/Hg olması, LDLkolesterol >200 mg/dL olması gibi).

Riski yüksek saptanan bireyler kardiyovasküler korunma çalışmalarına dahil edilmelidir (40).

Diyabetle ilişkilendirilmiş iskemik kalp hastalığı ve inmenin görülme oranı oldukça yüksektir. Ayrıca diyabetli kişilerde diyabetli olmayanlara kıyasla inme gelişme riski dört kat daha fazladır ve diyabetli hastaların %70'inden fazlasında yüksek kan basıncı vardır ya da hipertansiyon için tedavi görmektedir.

Diyabetli bireylerde hipergliseminin kalp ve damar komplikasyonları üzerine etkisi tam olarak açıklanmamıştır (103).

## **4.2. Obezite**

### **4.2.1. Obezitenin Tanımı**

Vücutta aşırı yağ birikimi ile meydana gelen ve enerji dengesindeki bozukluk sonucu oluşan, bedensel ve ruhsal problemlere neden olabilen obezite, tüm dünyada ve ülkemizde yaygınlığının hızla arttığı önemli bir sağlık sorunudur (104). Dünya Sağlık Örgütü tarafından obezite, yağ dokularında sağlığı bozacak miktarda anormal ve aşırı derecede yağ depolanması şeklinde ifade edilmiştir (105). Obezitenin tanısı için farklı ölçümler geliştirilse de en yaygın kullanılan yöntem bireyin kg cinsinden ağırlığının, metre cinsinden boy ölçümünün karesine bölünmesiyle elde edilen Beden Kitle İndeksi (BKI)'dir (106).

Obezite, dünyada ve ülkemizde hızla artan bir halk sağlığı problemi olup, bazı proinflatuar sinyal yollarının aktivasyonu ve anormal adipositokin üretimi ile karakterize, kronik bir inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, metabolik olarak aktif olan intraabdominal yağ dokusunun artmasının (visseral obezite), tüm bu inflamatuvar durum ve insülin direnci, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar ile birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Bu duruma rağmen kilo kaybedilmesi ile tüm bu biyolojik parametrelerde düzelme meydana geldiği, diyabet insidansının azalış gösterdiği ve öglisemiye yeniden sağladığı, gestasyonel diyabeti azalttığı belirtilmiştir (107,108).

### **4.2.2. Obezitenin Epidemiyolojisi ve Prevalansı**

Prevalansı çok sayıda ülkede hızla yükselen obezite, bilhassa batılı hayat tarzını benimsemiş ülkelerde bir epidemi haline gelmiştir. Genetik ve çevresel faktörlerin dahil olduğu multifaktoriyel kronik bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkan obezite, epidemisinde çevresel faktörlerden de etkilendiği yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir (109).

Obezite, kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat daha fazla görüldüğü bilinmekle birlikte insidansının kültürel ve sosyo ekonomik vb unsurlara bağlı olarak değişim gösterdiği bilinmektedir (110). ABD'de 20 yaş üzerindeki bireylerde yapılan bir çalışmaya göre bireylerin %54.9'unun aşırı kilolu ve %22.5'inin obez olduğu



Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi (NHANES III) ile tespit edilmiştir. ABD’de yeni yapılan tahminler ise, nüfusun %30’unun obez olup, 2030 yılında obezite sıklığının %50 oranlarında olacağını göstermektedir. Diğer gelişmiş ülkelerde de obezite prevalansı ABD ile benzer bulunmuştur. Son yapılan araştırmalarda Türkiye’de obezite prevalansının Ortadoğu rakamlarına yaklaştığı fark edilmektedir. Erişkin popülasyonda obezite prevalansının, özellikle kadınlarda %30 gibi ciddi oranlara yükseldiği görülmüştür. 1997-98 yıllarında yapılan TURDEP-I çalışmasında, 20 yaş ve üstü 24788 kişi incelenmiş ve kadınlarda %32.9, erkeklerde %13.2, genelde %22.3 düzeyinde obezite prevalansı saptanmıştır. 30’lu yaşlarda obezite görülme sıklığının yükseldiği, 45-65 yaşları arasında ise en yüksek oranlarda seyrettiği gözlenmiştir. Kentsel bölgede obezite prevalansı %23.8 saptanmış iken kırsal bölgede %19.6 olarak bulunmuştur. Ülke genelinde ise Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde obeziteye daha az rastlanmıştır. TURDEP-I çalışmasından 12 yıl sonra gerçekleştirilen TURDEP-II çalışmasında tespit edilen obezite sıklıkları ise; kadınlarda %44, erkeklerde %27 ve genel toplumda %35’tir. Sonuçlara göre, 1998’de %22.3 olan obezite prevalansının %40 artışla 2010’da %31.2’ye ulaştığı sonucuna varılmıştır. Obezitenin son 12 yılda kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 oranında arttığı görülmektedir (40).

#### **4.2.3. Antropometrik Ölçümler**

Obezite tanısı için farklı ölçüm metodları geliştirilmiştir. Bu tanının konmasında boy ve vücut ağırlığını kullanarak bireyin obez olup olmadığını tespit etmek en kolay ve oldukça doğru sonuç veren nesnel bir ölçüm metodudur. BKİ en sık tercih edilen obezite tanı yöntemidir (111).

Beslenme durumunun belirlenmesinde, yağsız vücut dokusu ve yağ dokusu miktarının ve vücutta dağılımının göstergesi olması sebebiyle antropometrik analizler önem arz etmektedir (112).

#### **4.2.4.Obezite ile Tip 2 DM Arasındaki İlişki**

Tip 2 DM ve obezite arasında epidemiyolojik olarak etkili bir ilişki mevcuttur. İnsülin direnci ve Tip 2 DM'in en önemli risk etmenlerinden bir tanesi de obezitedir. Obezite tanısı konmuş hastalarda insülinin hepatik yıkımının ve klirensindeki azalma, hiperinsülinemi tablosunun meydana gelmesine sebebiyet vermektedir. Özellikle abdominal obezite, hiperinsülinemi ve insülin direnci ile karakterizedir (113).

DSÖ'ye göre diyabet vakalarının %44'ü obezdir ve obezite ile ilişkili diyabet prevalansının 2025 yılına kadar 300 milyona çıkması öngörülmektedir (114). Tip 2 diyabet için BKİ baskın risk faktörü olarak görülmektedir. San Antonio Kalp çalışmasında Haffner ve arkadaşları 1734 bireyi 7 yıl süreyle gözlemlemişler, Tip 2 DM meydana gelen 195 bireyin daha yüksek BKİ değerlerine sahip olduğunu saptamışlardır (115). BKİ'si 25 kg/m<sup>2</sup> olan bir kişide Tip 2 DM riski 2 kat artış gösterirken; BKİ 30 kg/ m<sup>2</sup> olan bir kişide Tip 2 DM görülme riski 10 kat artmaktadır (116). Stevens ve arkadaşları Tip 2 DM'li bireylerin %90'ının 23 kg/ m<sup>2</sup> üzerinde bir BKİ' ye sahip olduğunu ve diyabet gelişim riskinin erken dönemde kilo alımıyla (özellikle ailede diyabet öyküsü olanlar, abdominal obezitesi olanlar ve annelerinde gestasyonel diyabet öyküsü bulunanlarda anlamlı derecede arttığını göstermiştir (117). Obezite ve diyabet arasındaki moleküler mekanizma hala araştırılmaktadır (118).

### **4.3. Antioksidanlar**

#### **4.3.1.Antioksidan Mineraller**

Antioksidanlar, mevcut radikalleri süpürerek veya serbest radikallerin meydana gelmesini engelleyerek hücrenin hasar görmesine engel olan ve yapısında genellikle fenolik fonksiyon bulunduran moleküllerdir (119).

Antioksidanlar; serbest radikallerin daha zararlı radikallere dönüşmesine engel olan ve serbest radikalleri ortadan kaldırma kapasitesine sahip birincil grup antioksidanlar ve oksijen radikallerini inhibe edip radikal zincir reaksiyonlarının

durmasını sağlayan ikincil grup antioksidanlar diye iki bölüme ayrılmaktadırlar (120).

Antioksidan özelliğe sahip olan moleküller; şelat yapabilen, rejenere edilerek tekrar tekrar kullanılabilen, hem membran yapısına katılan hem de sıvı ortamda görev alabilen yapılardır. Vücutta, normal şartlarda meydana gelen reaksiyonlar sonucu üretilebildikleri gibi dışarıdan besinlerle de alınabilirler (121).

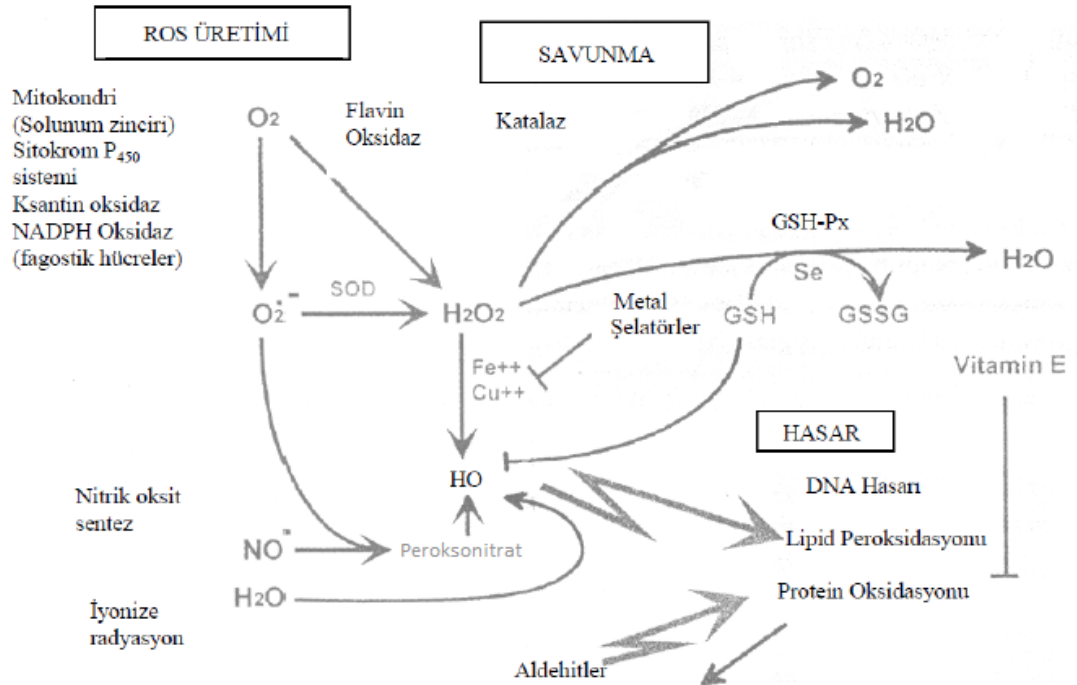
C, E ve A vitaminleri, flavonoidler, karotenoidler ve polifenoller, besinlerde bulunan ve organizmayı zararlı serbest radikallerden koruyan başlıca doğal antioksidanlardır. Yapılan birçok çalışmada belirli kanser ve kalp hastalıkları ile bu hastalıkların meydana gelmesi arasında meyve ve sebze tüketimi ile ters bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (122). Yaşlanmaya bağlı olarak, vücudun kendi oksidatif dengesi ve savunma mekanizmaları tahrip olmaktadır. Bu bozulma neticesinde, serbest radikal dengesi de olumsuz yönde değişir. Dengeyi tekrar sağlayabilmek için antioksidanların haricen alınması, fazlasıyla gerekli bir durum hâline gelir. Büyük bir kısmı polifenol yapısında olan antioksidanların bitkilerde, sebzelerde, meyvelerde, mikroorganizmalarda, mantar ve hayvansal dokularda yüksek oranlarda bulunduğu bilinmektedir. Doğal kaynaklarda önemli miktarlarda bulunabilen ve organizma için kilit işlevler üstlenen antioksidanlar, endüstride de ticari amaçlarla kullanılmaktadır (123).

Oksijen, insan vücudunda solunum zinciri içinde süperoksit, singlet oksijen, hidroksil vb. reaktif oksijen türleri (ROS) meydana getirmektedir. Reaktif oksijen birikimi organizmada bulunan veya besinlerle alınan antioksidanlarla dengelenemez ise OS oluşmaktadır. DNA ve hücre membranları gibi biyolojik yapıların oksidatif hasarına sebep olabilen radikalik zincir reaksiyonları OS vasıtasıyla meydana gelmektedir. İnsan vücudunda meydana gelen bu hasarlar kanser, koroner kalp rahatsızlığı, hücresel yıpranma ve yaşlanma, mutajenizm, bağışıklık sistemi hastalıkları ve lipoprotein (LDL) oksidasyonu gibi hastalıklara yol açar. Antioksidanlar serbest radikallerin bu gibi olumsuz etkilerini ciddi ölçüde önleyen bileşiklerdir (124).

Antioksidanların, serbest radikallere karşı ortaya koyduğu savunma mekanizmaları; radikalik reaksiyonlara son verme, radikal oluşumunu sonlandırma, oluşan radikalleri detoksifiye etme, oksidatif hasara maruz kalmış molekülleri onarma ya da ortamdan tamamen uzaklaştırma şeklinde dört farklı biçimde yürüyebilir (125).

Antioksidanlar ROS'ların hasarını azaltmada dört farklı şekilde etki gösterir;

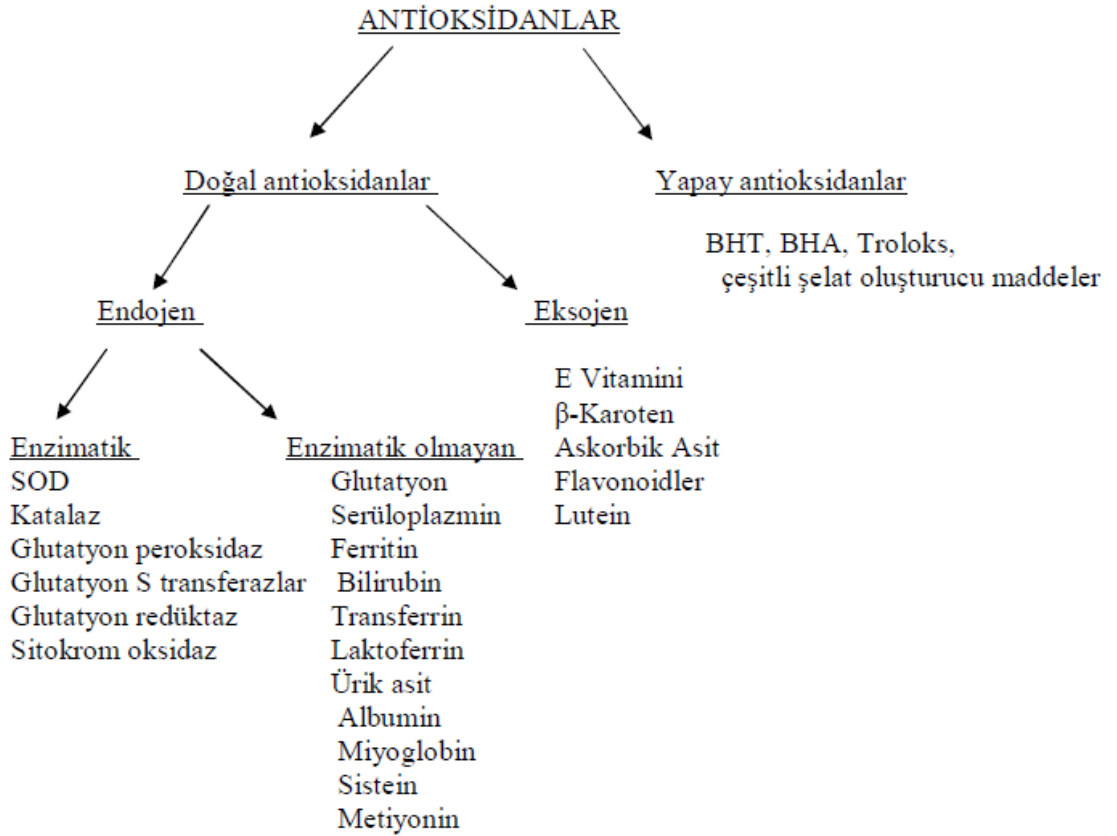
- **Toplayıcı Etki:** Serbest oksijen radikallerine etki ederek onları tutar ya da daha zayıf bir moleküle çevirir. Örnek olarak antioksidan enzimler verilebilir.
- **Onarıcı Etki:** Reaktif oksijen türlerinin oluşturduğu hasarı önler.
- **Bastırıcı Etki:** Reaktif oksijen türleriyle etkileşim haline geçerek, bu moleküllere tek hidrojen aktarır etkinliklerini azaltır ya da inaktif hale getirir. Vitaminler örnek olarak verilebilir.
- **Zincir Kırıcı Etki:** Reaktif oksijen türlerini bağlar ve zincirlerini kırarak fonksiyonlarını engeller. Örnek olarak hemoglobin verilebilir (126).



Şekil.4.3.1.1: Serbest radikallerin antioksidan savunma sistemi (127).

Bütün organizmalar hürelere zarar verebilecek oksidatif reaksiyon olarak bilinen reaktif oksijen radikallerini üreten metabolik ve fizyolojik reaksiyonlara sahiptir. Enzimatik ve non enzimatik antioksidan mekanizmalar hücreyi reaktif ROS'lere karşı korumaktadır (128; 129).

Antioksidan sistemler; doğal ve sentetik antioksidanlar olarak aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi iki gruba ayrılırlar (Şekil 4.3.1.2.) (130).



**Şekil 4.3.1.2. Antioksidanların sınıflandırılması**

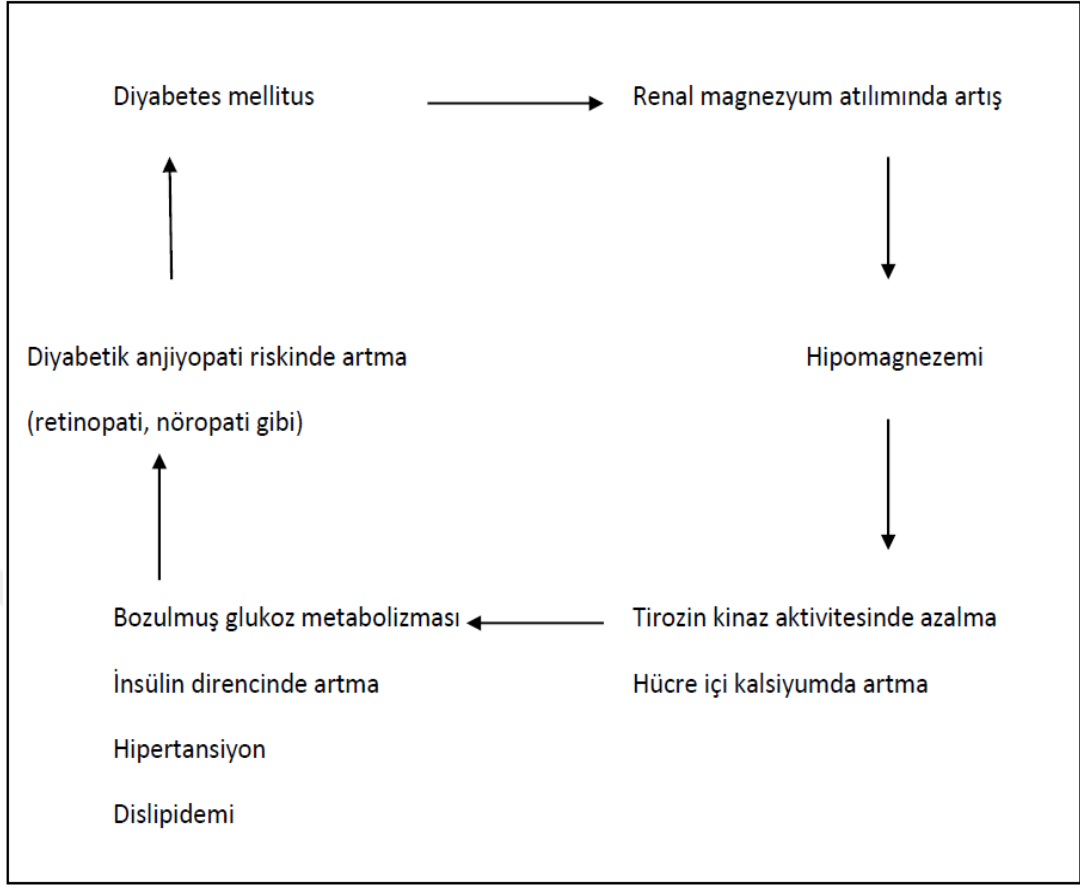
#### 4.3.2.Magnezyum ve Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabet, magnezyum (Mg) eksikliğiyle ilişkilendirilen en sık rastlanan metabolik bir sağlık sorunudur. Kronik stabil Tip 2 DM'de ekstraselüler ve intraselüler Mg eksikliğinin görülmesi kaçınılmazdır (131). Diyabet, idrarda artmış Mg kaybına sebep olur ve daha sonraki magnezyum yetersizliği, insülin sekresyonunu ve etkisini bozarak diyabet kontrolünü olumsuz etkileyebilir. Bu sebeplerden ötürü, hipomagnezemi ile Tip 2 DM arasındaki ilişki bir nevi kısır döngü olarak nitelendirilmektedir (132).

Yapılan çalışmalarda, Tip 2 DM'li bireylerde, hipomagnezemi insidansı %13.5-47.7 arasında değişkenlik gösterirken, hipomagnezemi prevalansının ise %65.0-85.5 arasında olduğu belirtilmiştir (133,134). Hipomagnezeminin Tip 2 DM'le olan ilişkisini araştıran birçok çalışmada, glisemik kontrol ile serum Mg seviyeleri arasında negatif yönde bir ilişki olduğu ifade edilmiştir (135,136).

Hipomagnezeminin, insülin aktivitesini modüle ederek diyabeti etkilediği düşünülmekte olup, bu durum hem hücre dışı hem de hücre içi Mg azalmasıyla ilişkilidir. Epidemiyolojik çalışmalarda Tip 2 DM'li vakalarda, özellikle kontrol altına alınmamış glisemik kontrolde yüksek oranda hipomagnezemi prevalansı belirlenmiş, diyabetik bireyler diyabetik olmayanlarla kıyaslandığında daha düşük oranda serum Mg düzeylerine sahip oldukları tespit edilmiştir. Morbid obez vakalarında, Tip 2 DM düşük serum Mg konsantrasyonları için başlıca faktör olduğu 200 obez hasta ile yapılan vaka-kontrol çalışmasında tespit edilmiştir (137).

Hipomagnezemi, hipertansiyon ve OS'i etkileyerek Tip 2 DM gelişimini ilerletebilir (Şekil 4.3.2.1) (138).



**Şekil 4.3.2.1 - Hipomagnezemi ile Tip 2 DM arasındaki kısır döngü**

Tip 2 DM’li hastaların diyetlerinde Mg tüketimi ve Mg durumunun kan glikoz regülasyonundaki tesirinin incelendiği kesitsel bir çalışmada, Mg seviyeleri ile glisemik kontrol arasında bariz bir bağlantı olduğu belirtilmiş, plazma Mg seviyesi ile açlık glikoz düzeyi ( $r=-0.28$ ,  $p=0.046$ ); idrar magnezyum düzeyi ile açlık glikoz seviyesi ( $r=0.291$ ;  $p=0.038$ ); plazma Mg düzeyi ile 2 saatlik postprandial glikoz seviyesi ( $r = -0.32$ ;  $p= 0.021$ ) arasındaki ilişkiler belirtilmiştir. Plazma magnezyum düzeylerine göre denekler iki gruba ayrıldığında ( $<0.75$  ve  $\geq 0.75$  mmol/L), glikozile hemoglobin (%) düzeyi ile plazma magnezyum düzeyi arasında da anlamlılık olduğu belirtilmiştir (15).

### 4.3.3.Bakır ve Tip 2 Diabetes Mellitus

Birçok araştırma oksidatif stres ve ROS üretimini diyabet ile ilişkilendirmiş ve bu konuda ortak bir görüşe ulaşılmıştır (139). Yapılan bazı çalışmalar; Cu, Mo, Fe, Mn, Zn, Cr gibi geçiş metallerinin oksidatif streste önemli katalizör rol üstlendiğini ifade etmektedir (140, 141). Bakır oksidatif stres ve ROS yapımındaki görevlerinden dolayı, diyabet için önem arz etmektedir. Bunun yanısıra bakır, bakır çinko süperoksit dismutaz (Cu/Zn SOD)'ın önemli bir bileşeni olup, hücrelerin serbest radikallerden arındırılmasında bir antioksidan gibi rol üstlenmektedir (142). Vücuttaki bakır fazlalığı, DM'in ilerlemesindeki yan etkilerde etkili olduğu düşünülmektedir (141).

Diyabet, bozulmuş açlık glikozu ve insülin direnci ile bir arada değerlendirilen obezite; bu hastalıkların bazı komplikasyonlarını içeren fonksiyonel bir harabiyet olarak karşımıza çıkmaktadır. Obez olan yetişkin bireyler üzerinde Lima ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, adelosan bireylerin normal kilolu hastalar ve sağlıklı bireylere göre serum bakır düzeylerinde anlamlı düzeyde artış olduğunu saptamışlardır (143).

### 4.3.4.Çinko ve Tip 2 Diabetes Mellitus

Gen ekspresyonu, DNA sentezi, enzimatik kataliz, hormonların depolanması ve salınımı, nörotransmisyon, hafıza ve görme, büyüme ve gelişme gibi, çok sayıda metabolik olaya dahil olan çinko, organizmada en fazla bulunan eser elementlerden birisidir (144).

Çinko hücre membranlarını oksidatif olaylara karşı koruyarak stabilizasyonunu sağlamanın yanısıra enzimatik fonksiyonlara da sahiptir. İnsülin ile kompleks bir yapı meydana getirir. Diyabetli bireyler insülin yerine çinko insülin kullandıklarında, insülinin daha uzun süreli etki sağladığı bilinmektedir (145). Çinkonun insülin duyarlılığına olumlu etkileri gözlenmiştir (146). Diyabetik insanlar ve hayvanlarda vücut çinko düzeyi idrarla yüksek oranda kayıp sebebiyle düşük düzeyde olabilir (147). Yeni yapılmış bir çalışmada ise diyabet oluşturulmuş sıçanlara beta hücre aktarımı yapıldıktan sonra, yüksek oranda çinko içeren diyet



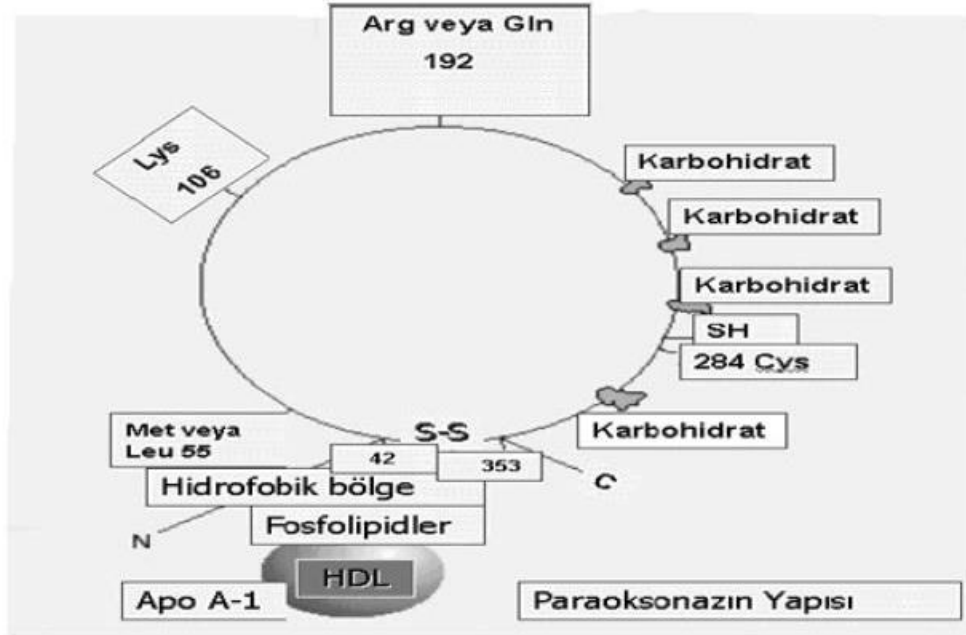
uygulanmasının kan glukoz düzeylerinde azalmaya neden olduğu ifade edilmektedir (148). Diğer bir çalışmada, insanlardaki yüksek çinko dozlarının (220 mg çinko sülfat x 3/gün 7-8 hafta) Tip 2 DM'li bireylerde glukoz intoleransını bozduğunu göstermektedir (22). Diyabet eğilimli BB Wistar sıçanlarda diyetle çinko uygulaması düşük çinko ile karşılaştırıldığında diyabet insidansını %60 kadar düşürdüğü gösterilmiştir (149).

#### **4.3.5. Paraoksonaz ve Arilesteraz ile Tip 2 Diabetes Mellitus**

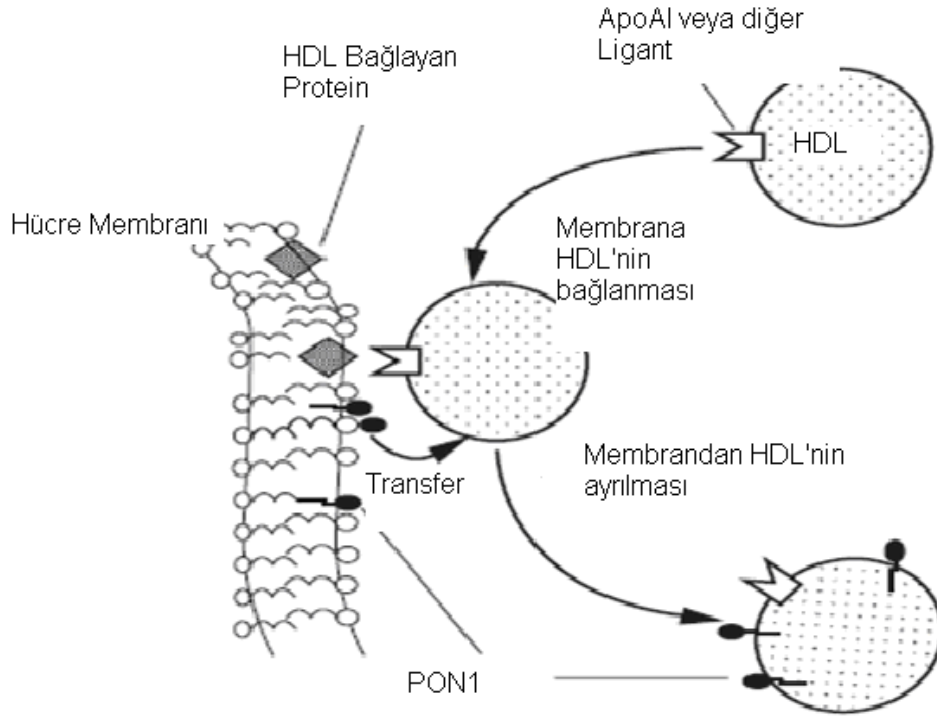
Paraoksonaz (PON) ve arilesteraz iki ayrı enzim olarak adlandırılıyor olsa da, insan serumunda tek gen ürünü olarak bulunan paraoksonazın hem arilesteraz, hem de paraoksonaz aktivitesi gösteren bir enzim olduğu yapılan çalışmalar ve araştırmalar sonucu ortaya konmuştur (150). PON1 enzimi HDL ile ilişkili olmasının yanısıra antioksidan etki gösteren bir enzimdir. Deneysel çalışmalarda da PON1 enziminin HDL-kolesterol'ün Apo- A1 ve Apo-J proteinleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (151,152). PON1'in, antioksidan fonksiyonunu LDL-kolesterolü Cu iyonu ve serbest radikallerinin indüklediği oksidasyondan koruyarak oluşturduğu düşünülmektedir (152,153). En bariz etkisi değişikliğe uğramış LDL'deki kolesterol linoleathidroperoksitleri hidroliz etmesidir. Arteriyoskleroz gelişiminde rol alan oksidatif stres altında oluşan hidrojen peroksiti hidroliz eder. Bu özellik PON'in peroksidaz aktivitesine sahip bir enzim olduğunu göstermektedir (154).

Tip 2 DM'te PON1 aktivitesinin azaldığı birçok araştırmada tespit edilmiştir. Bu azalmanın sebebi olarak; diyabetik bireylerde artan oksidatif stres ile ters orantılı olduğu bilinen antioksidan kapasitenin azalmasıyla ilişkili olabileceği tahmin edilmektedir. Tip 2 DM'li bireylerde PON1'in azalma mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak glukoz konsantrasyonundaki yükseklik ile ilişkili olabileceği öngörülmektedir. Glikasyon PON'un aktivasyonunu durdurmakla birlikte HDL üzerindeki lipid peroksidasyonunda da artışa sebep olmaktadır. Glikasyona uğramış HDL ise oksidasyona karşı dirençsiz hale gelir. Yüksek AKŞ seviyesine sahip sağlıklı bireylerde PON1 aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (155).

PON1 ve Lp-PLA2'nin antioksidan benzeri fonksiyonunun, değiştirilmiş enzim aktivitesi düzeylerini ve Tip 2 DM gelişme riskini ve bununla ilişkili klinik komplikasyonları içeren çeşitli bulguları açıklayabileceği öne sürülmüştür (156,157). Obez ve sağlıklı kişilerde lipoprotein, oksidatif stres ve HDL-PON aktivitesini araştıran Ferreti ve ark, HDL içeriğinde meydana gelen değişimlerin HDL yüzeyine paraoksonaz bağlanmasını etkileyerek enzim aktivasyonunu azalttığını belirtmişler ve obezler bireylerde HDL-PON aktivitesinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu görmüşlerdir (158).



Şekil 4.3.5.1. İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Yapısı (159)

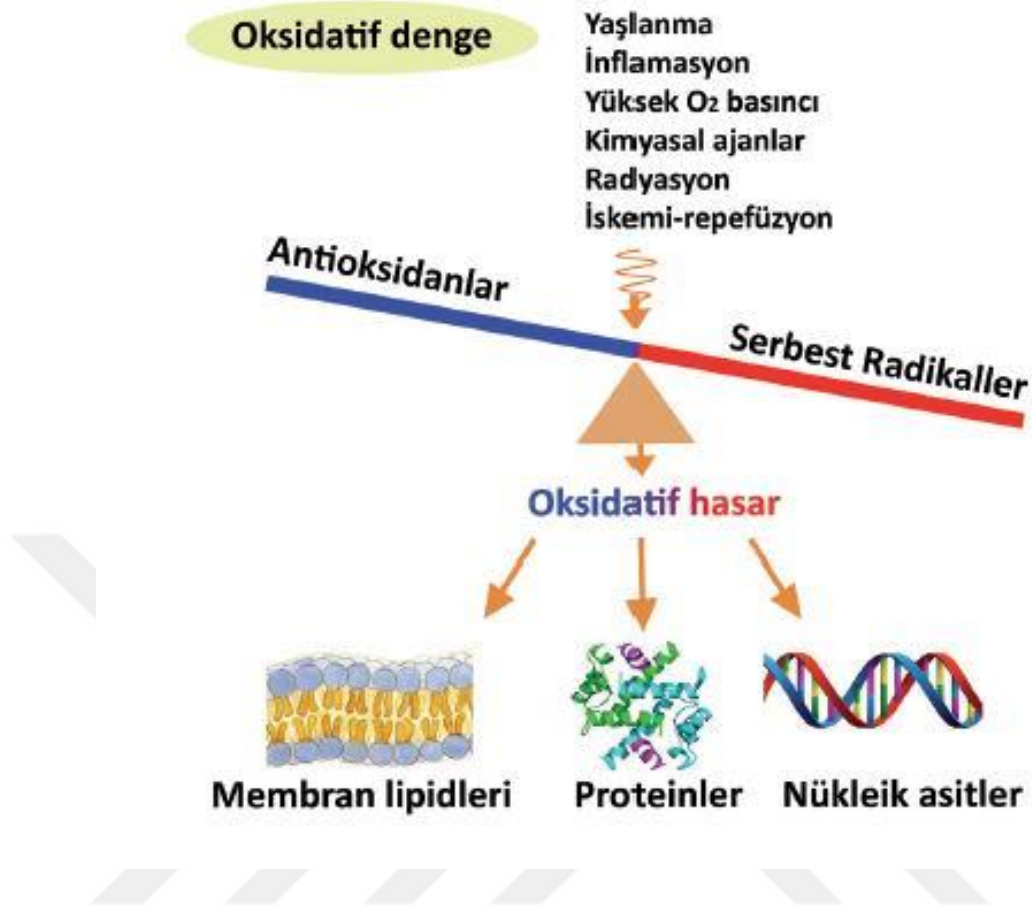


Şekil 4.3.5.2. Hücre membranında bulunan PON1'in HDL'ye transferi (160)

#### 4.4. Oksitatif Stres

ROS, her ne kadar olumsuz etkilerinden bahsedilen yapılar olsa da, kimi açılardan organizma için gerekli moleküllerdir. Oluşum hızları ile parçalanma hızları arasında bir denge olduğu takdirde, organizmalar, serbest radikallerden doğrudan etkilenmezler (161).

İnsan vücudunda serbest radikallerin meydana geliş hızı ile bu radikallerin yok oluş hızı bir denge içerisinde ve bu denge oksidatif denge olarak tanımlanmaktadır (162). Bu denge korunduğu sürece organizma, serbest radikallerden zarar görmez. Bu radikallerin meydana geliş hızında artma ya da yok edilme hızında bir düşüş meydana gelmesi dengenin negatif yönde etkilenmesine sebep olmaktadır. OS olarak belirtilen bu durum kısaca, serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasında meydana gelebilecek ciddi dengesizlikleri ifade etmektedir (Şekil 4.4.1.) (163).



Şekil 4.4.1. Oksidatif Denge

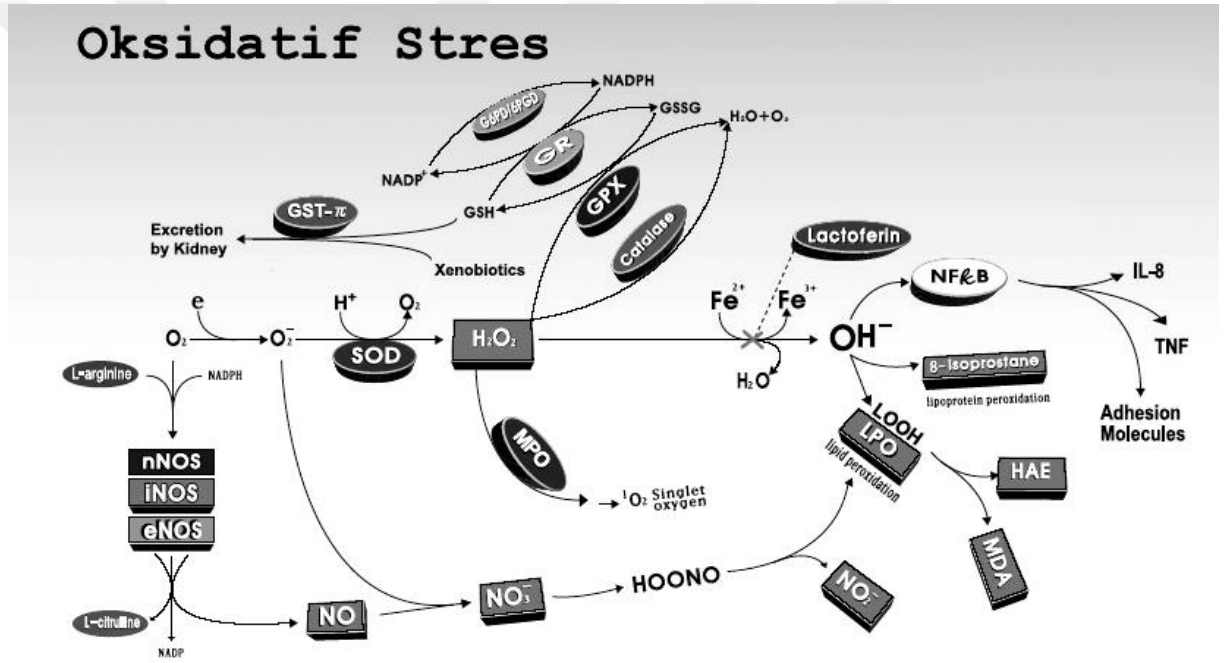
Serbest radikallerin en zararlı biyolojik etkisi; hücre membranı yağ asitlerine ve lipoproteinlere saldırması ve LPO olarak bilinen bir reaksiyon zincirini başlatarak, membran proteinlerine zarar verip yapısal ve işlevsel harabiyete neden olmasıdır (163).

#### 4.4.1. Oksidatif Stres ve Tip 2 Diabetes Mellitus

Hayat şartlarından dolayı tüm dünyada hızla artmakta olan diyabet günümüzde yüksek morbidite ve mortalite tehlikesi barındıran bir sağlık sorunudur. Birçok araştırmada diyabet tanısı alan bireylerde ve deneysel olarak diyabet oluşturulmuş ratlarda ROS'lerin, OS'in diyabet etiyolojisi ve ilerlemesinde rolü olduğu ve lipid peroksidasyonu önemli düzeyde arttırdığı belirtilmiştir. Bunlara ilaveten diyabetin kronik komplikasyonlarının ortaya çıkmasında, OS ve antioksidan

kapasitede ortaya çıkan değişikliklerin etkili olabileceği belirtilmektedir (142). OS diyabette hızlanmış ateroskleroz ve mikrovasküler komplikasyonlarıyla birlikte düşünülmelidir (164).

Birçok çalışma, oksidatif stresin Tip 2 DM patogenezinde rol oynadığını ve sık görülen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişmesinde kritik bir rol oynadığını açıkça göstermektedir (165). Diyabette hiperglisemiye bağlı olarak gelişen oksidatif stres  $\beta$  hücrelerinde meydana gelen hasar ile ilişkilidir. (Şekil 4.4.1.1) (166,167).



Şekil 4.4.1.1: Diyabette hiperglisemiye bağlı olarak gelişen oksidatif stresin  $\beta$  hücrelerindeki moleküler mekanizması

#### **4.4.2. Oksidatif Stres ve Cu İlişkisi**

Organizmada doğal olarak bulunan ve bazı enzimlerin yapısında esansiyel bir element olarak görev alan bakır, aynı zamanda redoks aktive edici bir metal olduğu için oksidatif stres üzerine de etkileri olduğu bilinmektedir (168).

Karaciğerde sentezlenen bir protein olan serüloplazmin sayesinde intravasküler bakırın %90-95 kadarı taşınmaktadır. Serüloplazminin antioksidan özellik gösterdiği bilinmektedir ve bunun yanı sıra bir ferrokسيداز olan serüloplazmin, stres durumlarında kanda uzun süre yüksek kalan bir akut faz reaktanı olarak tanımlanmaktadır (169, 170). Bakır oksidatif stresi teşvik eder ve çinkoyu vücut dokularından uzaklaştırır (171,172). Bu nedenle, sadece bakır ve çinkonun bireysel beslenme durumu değil, aynı zamanda bu iki metal arasındaki denge de önemli bir element olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar Cu / Zn oranının hesaplanmasının oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtlar hakkında önemli bilgiler sağladığını bildirmiştir (173).

#### **4.4.3. Oksidatif Stres ve Mg İlişkisi**

Mg yetersizliği, inflamasyon, OS, yaşlanma süreci ve birçok sağlık sorunu ile ilişkisi olduğu bilinmektedir. Ayrıca, diyabet, astım, kardiyovasküler hastalıklar, Alzheimer, migren gibi sağlık problemleri ile de ilişkilendirilmiştir (174). Hem Mg eksikliği hem de OS, yaşlanmada ve yaşla ilgili hastalıklarda patojenik faktörler olarak tespit edilmiştir (175).

#### **4.4.4. Oksidatif Stres ve Zn İlişkisi**

Çinko, vücutta hipokampus ve amigdalada en fazla konsantrasyona sahip olan ve birçok hayati fonksiyonda görev alan bir mineraldir. OS'e karşı korur, nöroplastisite ve nörojenez arttırır, N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör aktivitesini modüle eder, serotonin reseptör aktivitesini ve bağışıklık aktivitesine etki eder (176).

Önemli bir antioksidan olan süperoksit dismutazın (SOD) tam aktivitesi için bakır ve çinko gereklidir. Bakır, enzimin katalitik aktivitesi için gerekli iken çinko ise enzimlerin aktif bölgesine yapısal kararlılık kazandırmaktadır (177).

Çinko, dokuları serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyan metalloproteinlerin yapısında bulunan ve bu etkilere bağlı olarak OS seviyesini azalttığı düşünülen ve antioksidan olan süperoksit dismutazın yapısında bulunan bir elementtir (178).

Çeşitli doku ve hücrelerle yapılan çalışmalar göstermiştir ki; Zn desteği oksidatif hasarı önlemektedir ve Zn eksikliği OS parametreleri ile ilişkilidir (179,180). Zn yetersizliğinde doku oksidatif parametrelerinde yükselme görülürken antioksidan savunma sistemi de zayıflamaktadır (181,182). Zn konsantrasyonu seviyeleri azaldığında mitokondrial ve mikrozomal zarlarda lipid peroksidasyon arttığı, normal seviyede ise redoks dengesizliklerine karşı hücreyi koruduğu ve lipid peroksidasyonu önlediği bilinmektedir (183).

#### **4.4.5. Paraoksonaz ve Arilesteraz'ın Oksidatif Stres İle İlişkisi**

LDL'nin hücre kaynaklı oksidasyonuna karşı PON1'in koruyucu etki gösterdiği bilinmektedir (184). HDL bağımlı PON1'in, LDL oksidasyonunu inhibe etmesinin yanısıra HDL oksidasyonunu da engellediği yapılan çalışmalarla saptanmıştır. PON1'in bu etkisi lipoprotein aracılı peroksitleri hidroliz edebilme özelliğine bağlı olmasının yanısıra PON1; kolesterol ester peroksitlerinde ve lipoprotein kaynaklı fosfolipid peroksitlerinde bulunan O ve P arasındaki ester bağımlı hidroliz edebilme özelliğine sahiptir (185).

Paraoksonazın okside LDL'deki kolesteril linoleat hidroperoksitleri ve hidroksitleri indirgemesi nedeni ile fosfatidilkolinleri hidroliz etme kapasitesi PON'un peroksidaz benzeri aktivitesi olduğunu göstermektedir (186). Oksidatif stres düzeyi ile paraoksonaz arasında karşılıklı bir ilişki olduğu yapılan çalışmalar ile tespit edilmiştir (187). Hayvan çalışmaları, PON1'in makrofajlarda ve aort duvarındaki oksidatif stresi doğrudan azalttığını göstermiştir (188). Ayrıca, oksidatif stres durumunun yüksek glikoz seviyeleri ve inflamasyonun PON1 yapısında

biyolojik fonksiyonunu tehlikeye sokan modifikasyonları tekrarladığı gösterilmiştir (189, 190, 191, 192).

## **4.5.Anksiyete**

### **4.5.1.Anksiyete Tanımı ve Epidemiyolojisi**

Anksiyete sözcüğünün kökeni düşünce içinde sıkıntıya girmek anlamına gelen Latince “anxietas”den gelmektedir. Sıkıntıyı tanımlamak için Almanlar “Angst”, İspanyollar “Angustia”, Fransızlar ise “Angoisse” kelimelerini kullanmışlardır (193). Türkçede yaygın olarak anksiyete, endişe ve sıkıntı terimleri kullanılmaktadır. Bireyler genel olarak anksiyeteyi “nedensiz bir korku” ya da “kötü bir şey olacakmış hissi” olarak tanımlamaktadır (194).

Anksiyete, bir bireyin potansiyel veya gerçek bir tehlikeyle mücadele etmeye yardımcı olan, hayatta kalabilmek için bireyin alarm mekanizmalarını harekete geçiren, şiddeti ayarlanabilen bir uyarılmışlık durumudur (195).

Spielberger (1966) anksiyete konseptinin tanımının alt boyutlarına odaklanmış, anksiyeteyi durumluk ve sürekli olarak ayırtmıştır. Durumluk anksiyete geçici bir duygu olarak ifade edilirken, sürekli anksiyete bireyin tepkisel yatkınlığı ile ilişkilendirilmiştir. DSM-V’te, anksiyete olası tehditin beklenişi ile ilgili olarak ifade edilmiştir. Birey, kendini tehdiye karşı hazır tutma gayretindeyken kas gerginliği, aşırı uyarılmışlık, korunmacı veya kaçınmacı hareketlerde bulunur (196). Tüm psikiyatrik bozukluklar gibi anksiyete bozuklukları genetik, epigenetik, çevresel nedenler veya tetikleyicilerle beraber karmaşık etyolojiye sahiptir (197,198). Anksiyete bireyin enfeksiyon riskinin artmasına, yara iyileşmesinin gecikmesine, iyileşme sürecinin uzamasına ve anestezi ilaçların daha yüksek dozlarda verilmesine sebep olmaktadır (199).

Anksiyete bozuklukları toplumda fazlaca görülen psikiyatrik sorunlardır. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir. En sık 10-25 yaş arası bireylerde karşılaşılmaktadır. Anksiyete bozukluğunun genel nüfustaki yaşam boyu yaygınlık oranı %3-6 olarak belirtilmektedir (200). WHO’ya göre, anksiyolitikler



üzerine yapılan harcama dünya genelinde 100,000 kişi başına ortalama 94.880 USD; daha zengin ülkelerde ise 100.000 kişi başına 315.560 USD olarak tespit edilmiştir (201).

#### 4.5.2. Anksiyetenin Tanı ve Tedavisi

Depresyon ve anksiyetenin sinsi, komplike ve komorbid formlarda bulunması tanı koymadaki en büyük zorluktur. Depresyon ve anksiyete sıklıkla birbirleriyle ve diğer tıbbi hastalıklarla birlikte seyretmektedir ve bu sebeple de tedavi ve prognozu negatif yönde etkilerler (202).

Yaygın anksiyete bozukluğunun DSM-V'e göre tanı kriterleri;

A. En az altı aylık bir sürenin çoğu gününde, birtakım olaylar ya da etkinliklerle (işte ya da okulda başarı gösterebilme gibi) ilgili olarak, aşırı bir kaygı ve kuruntu (kaygılı beklenti) vardır.

B. Kişi, kuruntularını denetim altına almakta güçlük çeker.

C. Bu kaygı ve kuruntuya, aşağıdaki altı belirtiden üçü (ya da daha çoğu) eşlik eder (en azından kimi belirtiler son altı ayın çoğu gününde bulunmuştur):

Not: Çocuklarda yalnızca bir maddenin olması yeterlidir.

1. Dinginleşememe (huzursuzluk) ya da gergin ya da sürekli diken üzerinde olma.

2. Kolay yorulma.

3. Odaklanmada güçlük çekme ya da zihnin boşalması

4. Kolay kızma.

5. Kas gerginliği.

6. Uyku bozukluğu (uykuya dalmakta ya da uykuyu sürdürmekte güçlük çekme ya da dinlendirmeyen, doyurucu olmayan bir uyku uyuma).

D. Kaygı, kuruntu ya da bedensel belirtiler, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikle

düşmeye neden olur.

E. Bu bozukluk, bir maddenin (örn. Kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun (örn. Hipertirodi) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

F. Bu bozukluk, başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz (örn. Panik bozukluğunda panik atakları olacağına ilişkin kaygı ya da kuruntu, toplumsal kaygı bozukluğunda (sosyal fobi) olumsuz değerlendirilme, takıntı-zorlantı bozukluğunda bulaşma ya da diğer takıntılar, ayrılma kaygısı bozukluğunda bağlandığı kişilerden ayrılma, örselenme sonrası gerginlik bozukluğunda örseleyici olayların anımsatıcıları, anoreksiya nervozada kilo alma, bedensel belirti bozukluğunda bedensel yakınmalar, beden algısı bozukluğunda algılanan görünüm kusurları, hastalık kaygısı bozukluğunda önemli bir hastalığı olma ya da şizofreni ya da sanrılı bozuklukta sanrısız inançların içeriği (203).

Psikiyatrik açıdan depresyon, şizofreni, somatoform bozukluklar ve psikosomatik bozukluklar; psikiyatrik olmayan hastalıklardan hiper ve hipotiroidizm, hiperparatiroidizm, kardiyak hastalıklar, feokromasitoma, vestibüler sinir hastalığı, reaktif hipoglisemi, mitral valv prolapsusu ayırıcı tanıda akla gelebilecek hastalıklar arasındadır. Patolojik olmayan anksiyete ile yaygın anksiyete bozukluğu ayrımında, endişenin kontrol edilemez olması ve işlev bozucu niteliğine bakılması gerekir (204).

Anksiyete, psikososyal işlevleri ve yaşam kalitesini büyük oranda etkilemektedir. Prevalansı en aza indirebilmek ve sağlığı geliştirebilmek için ilk adım önleme programlarıdır ve bu hedef doğrultusunda risk faktörlerine dikkat çekilmeli, daha sonra müdahale metodlarının etkililiği araştırılmalıdır (205). Anksiyete ve anksiyete bozukluklarının tedavisinde farmakoterapi ve psikoterapilerin birlikte kullanımı tavsiye edilmektedir (206). Tercih edilen tedavi önemli olmaksızın başlangıçta hastayla konuşmak, eğitim ve güven vermek tedavi seyri açısından yararlıdır (207).

**Tablo 4.5.2.1. Anksiyete belirtileri (208)**

<b>Bedensel</b>	<b>Ruhsal</b>
Göğüste sıkıntı hissi, göğüs ağrısı	Gerginlik hissi
Titreme, bulantı, karın ağrısı Çarpıntı hissi Baş dönmesi	Endişe Kaygı hali Huzursuzluk, yerinde duramama
Kaslarda gerginlik Baş ağrısı	Delirme korkusu Uyku bozukluğu
Nefes darlığı Kolay yorulma	Konsantrasyon güçlüğü Kontrolünü kaybetme korkusu
Karıncaalanma, uyuşukluk hissi Bayılacakmış gibi hissetme	Kendini rüyada gibi hissetme Ölüm korkusu

### **4.5.3. Anksiyete ile Tip 2 Diabetes Mellitus İlişkisi**

Diyabet tanısı almış hastalarda normal nüfusa göre iki kat daha fazla depresyon ve anksiyete görülmektedir. Depresif ve anksiyöz bireylerde diyet rejimi ve ilaç kullanımına uyum daha güçtür (209).

Birçok araştırmaya göre diyabet olanlarda yaşam boyunca anksiyete bozukluğu prevalansının toplum ortalamasına göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (210). Bu bozukluklar sebebiyle hastalığın kontrol altında tutulması zorlaşmakta, daha yüksek maliyetler ortaya çıkmakta, yaşam kalitesi azalmakta ve mortalite artmaktadır (211, 212). Diyabetik bireylerde rastlanan anksiyetenin kötü glisemik kontrol ile ilişkili olduğu saptanmıştır (213). Yapılan araştırmalarda depresif atak sıklığı ile hemoglobin A1c (HbA1c) seviyelerinin ilişkili olduğu anlaşılmıştır (214).

Anksiyete semptomları yaygın olarak depresif semptomlarla bir arada görülmektedir. Diyabetli bireylerde anksiyete ve depresif semptomların birlikte görüldüğü genel bir emosyonel stres sendromunun varlığından bahsedilmektedir ve genel ruhsal semptomların görülme sıklığı anksiyete bozukluğu, MDB gibi mental

hastalıklardan daha fazladır. Anksiyete belirtileri genel emosyonel stresin bir göstergesi olabilmektedir (215).

#### **4.5.4. Anksiyete ile Mg İlişkisi**

Mineraller arasında Mg, pek çok hormonun mekanizmasında ve nöron membran akışkanlığında görev almaktadır (216,217). Mg, hipotalamus-adrenokortikal aksın tüm elementlerinde etki göstermektedir ve duygusal regülasyon ile yakından ilişkilidir ve bu seviyede herhangi bir bozulma depresyon gelişimine neden olabilmektedir (218). Bir araştırmada, sağlıklı bireylerin serum Mg seviyesi ve Ca/Mg düzeyleri ile depresyon ve anksiyete ölçeklerinden aldıkları puanlar kıyaslanmış, düşük Mg seviyesine sahip kadınların depresyon ve anksiyete puanlarının anlamlı seviyelerde yüksek olduğu saptanmıştır (219).

Grases ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada sınav sürecindeki öğrencilerin anksiyete seviyelerindeki artış, üriner Mg konsantrasyonundaki artışla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (220). Jacka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise Mg alımı ile anksiyete arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüş (221) fakat deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda gereksinime göre düşük düzeyde Mg alımının anksiyete düzeyinde artışa sebep olduğu görülmüştür (222, 223). Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde yapılan çalışmalar dikkate alındığında; bireylere uygulanan Mg müdahalesi ile çelişkili sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen (224; 225); beslenme programlarında alımı artırılan Mg miktarları serebrospinal sıvıdaki Mg seviyesini yükseltirken bireydeki anksiyete düzeyini azaltabileceği yapılan bir çalışma ile ortaya konmuştur (226).

#### **4.5.5. Paraoksanaz ve Arilesteraz'ın Anksiyete ile ilişkisi**

Anksiyete bozukluklarının biyolojik çalışmalarının sayısında son on yılda artış olmuştur, daha önce kaygı bozukluklarına ilişkin psikolojik, davranışsal ve bilişsel faktörler çalışmanın odağı olmuştur. Bu biyolojik çalışmalar yetişkin hastalarda anksiyete bozukluklarında oksidatif hasarın ve lipit peroksidasyonunun patofizyolojik bir role sahip olduğunu göstermiştir (227,228). Enzimler, paraoksanaz ve arilesteraz, kan dolaşımında dolaşır ve yüksek yoğunluklu lipoprotein ile

ilişkilidir. Bu iki enzim lipitleri peroksidasyondan korur ve böylece antioksidan özellikler sergiler. Beyinde oksidatif hasar nörotransmisyonu, nöronal fonksiyonu ve hatta beyin aktivitesini değiştirebilir (229,230) ve bu durum bireyi nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik hastalıklara yatkın hale getirebilir.

#### **4.5.6. Anksiyete ile Zn İlişkisi**

Zn, organizmadaki en baskın eser elementlerden biri olup beyin ve sistemik fizyoloji için gerekli bir besin ögesidir. Çeşitli hücrel süreçlerde ve hücrel sinyal ileti yollarında çok sayıda proteinin yapısında mevcut olan bir element olarak bilinir (231,232). Zn, beynin nörotransmisyon fonksiyonlarında ve vücudun antioksidan savunma sistemleri dâhil olmak üzere, birçok enzimin ko-faktörü olması sebebiyle önemli bir mineral olarak bilinmektedir (233,234,235).

Zn düzeylerinin düşüklüğü ile depresyon benzeri duygudurum bozuklukları arasında birtakım ilişkiler olduğu bilinmektedir. Zn'nun antidepresan benzeri aktivitesi serotonerjik sistem ile olan etkileşimi ihtiva etmektedir (236). Zn yetersizliği ile anksiyete ve depresyon arasındaki bağlantının araştırıldığı bir çalışmada yetersiz miktarda çinko ile beslenen deney hayvanlarının amigdalasında belirgin derecede moleküler farklılıklar gözlenmiş ve anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik hastalıklar ile bu gözlenen değişiklikler arasında korelasyon saptanmıştır (226).

## 5. MATERYAL VE METOT

### 5.1.Araştırmanın Örnekleme ve Yeri

Bu çalışmanın kapsamına Temmuz 2019- Nisan 2020 tarihleri arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Medipol Mega Hastanesi'ne başvuran hastalar alınmıştır. Araştırmaya, 29.08.2019 tarihinde İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu kararı (karar No:650) alındıktan sonra başlanmıştır. Çalışma, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu alınmış (Ek-1) 18-70 yaş arasında en az bir yıldır tip 2 diyabet tanısı ile takip edilen 80 kişi ile yapılmıştır.

Dışlama kriterleri olarak; 18 yaşından küçük, 70 yaşından büyük olmak, çinko, magnezyum ve selenyum takviyesi almak, sigara kullanıyor olmak, hekim tarafından herhangi bir psikiyatrik hastalık teşhisi almış olmak, gebe ve emzirme döneminde olmak, böbrek fonksiyon bozuklukları, hipertansiyon, kalp hastalığı, osteoartrit, kanser, polikistik over hastalığı, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkların varlığı olarak belirlendi.

Araştırma verilerinde yer alan antropometrik ölçümler yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak gönüllü katılımcılara uygulanmış olan anket formu ile elde edildi (EK-2). Anket formu; bireylere ilişkin genel bilgiler, biyokimyasal bulgular bölümlerinden oluşmaktadır.

### 5.2.Araştırmanın Planı

Katılımcılara genel özellikler, BAÖ, antropometrik ölçümler ve fiziksel aktivite durumu olmak üzere toplam 4 bölümden oluşan anket uygulanmış, araştırmacı tarafından bireylerin vücut ağırlığı, boy uzunluğu gibi antropometrik ölçümleri alınmıştır.

### 5.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması

Tip 2 DM'li hasta ve kontrol grubunda; açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri, HbA1c, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, CRP, selenyum, çinko ve magnezyum testleri için 12 saatlik açlık sonrasında vakumlu jelli tüpe 10 mL kan alındı ve oda sıcaklığında pıhtılaşmaya bırakıldı. Kan oda sıcaklığında pıhtılaştıktan sonra bekletilmeden santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar eppendorf tüplerine alınarak -80°C'de çalışma gününe kadar saklandı.

### 5.4. Kan Örneklerinde İncelenen Parametreler ve Yöntemleri

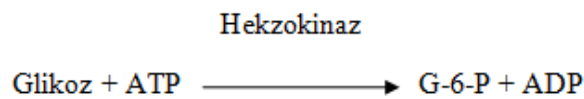
Tip 2 DM'li hastalarda, AKŞ, HDL kolesterol düzeyleri fotometrik yöntemle, LDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserid, HbA1c düzeyleri kolorimetrik yöntemle, CRP immünotürbidimetrik yöntemle Roche Cobas c 311/501 analizör (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) cihazında kantitatif olarak ölçüldü. Serum, çinko, magnezyum, bakır, paraoksanaz ve arilesteraz düzeyleri, Abbott Architect C8000 oto analizörü ile spektrofotometrik yöntemle ölçüldü. Serum TAK, TOS düzeyleri Erel tarafından tanımlanan kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Total Oksidan Düzeyi/Total Antioksidan Düzeyi formülü kullanılarak Total Oksidatif stres indeksi hesaplandı.

#### 5.4.1. Kan Şekeri Ölçümü

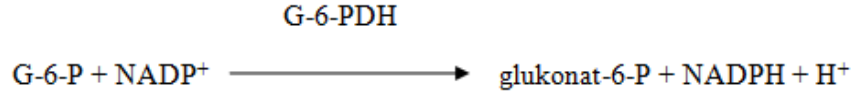
Kan glukozu otoanalizör ile fotometrik (Hekzokinaz) metodla Roche Cobas c 311/501 analizör (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) cihazında ölçüldü.

**Prensip:** Hekzokinaz ile enzimatik referans yöntem ile ölçüldü (237, 238).

Hekzokinaz glikozun ATP tarafından glikoz-6-fosfata fosforilasyonunu katalize eder.



Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz (G-6-PDH), NADP'nin varlığında glikoz-6-fosfatı glukonat-6-fosfata okside eder. Başka karbonhidrat oksitlenmez.



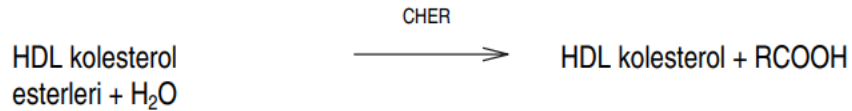
Reaksiyon sırasında NADPH'ın meydana geliş hızı glikoz konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.

#### 5.4.2.HDL Kolesterol Ölçümü

Serum HDL kolesterol seviyeleri, fotometrik Roche Cobas c 311/501 analizör (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) cihazında orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü.

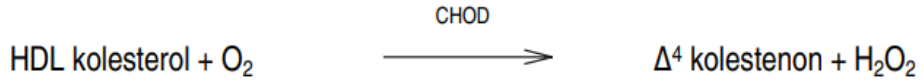
**Prensip:** Homojen kolorimetrik enzim testi kullanılarak ölçüldü (239, 240).

LDL, VLDL ve şilomikronlar gibi HDL dışı lipoproteinler, polianyonlar ve bir deterjan ile birleştirilerek suda çözünür bir kompleks oluşturulur. Bu komplekste, CHER ve CHOD'nin HDL dışı lipoproteinlere doğru enzimatik reaksiyonu bloke edilir. Sonunda yalnızca HDL partikülleri CHER ve CHOD ile reaksiyona girebilir. HDL kolesterolün konsantrasyonu CHER ve CHOD ile enzimatik olarak belirlenir. Kolesterol esterleri CHER tarafından kantitatif olarak serbest kolesterol ve yağ asitlerine bölünür

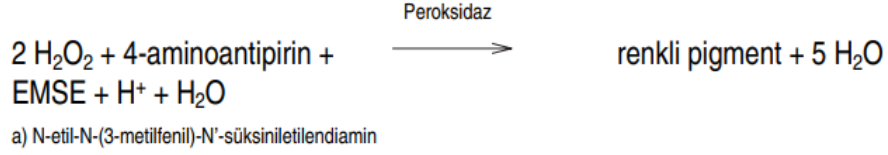


Oksijen varlığında kolesterol, kolesterol oksidaz tarafından oksitlenerek  $\Delta^4$ -kolestenon ve hidrojen peroksiti oluşturur.





Peroksidaz varlığında, oluşan hidrojen peroksit 4-aminoantipirin ve EMSEa) ile reaksiyona girerek bir boya oluşturur. Bu boyanın renk şiddeti kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.

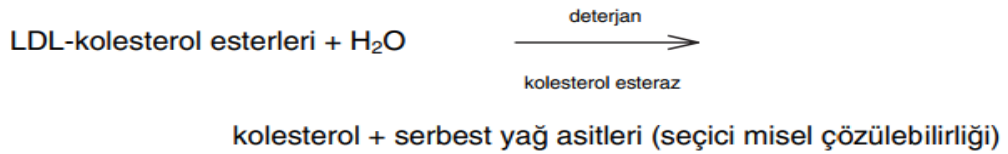


### 5.4.3.LDL Kolesterol Ölçümü

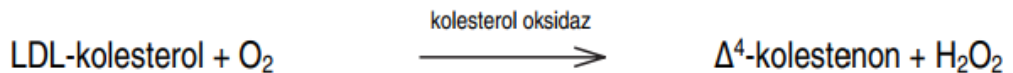
Serum LDL kolesterol seviyeleri enzimatik, kolorimetrik yöntemle Roche Cobas c 311/501 analizör (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) cihazında orjinal kitleri kullanılarak ölçüldü.

**Prensip:** Homojen enzimatik kolorimetrik testi kullanılarak ölçüldü (239, 240).

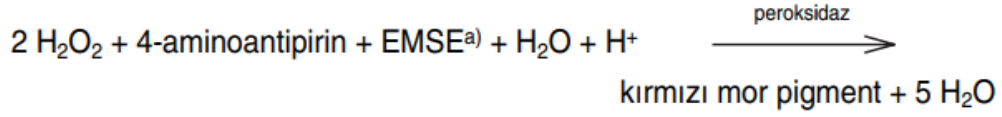
Seçici olarak sadece LDL'yi çözülür hale getiren yüzey aktif maddelerin varlığında kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz kullanılan bir enzimatik kolesterol yöntemine dayanarak LDL'deki serbest kolesterol ve kolesterol esterleri ölçülür. LDL dışındaki lipoproteinlere karşı enzim reaksiyonları yüzey aktif maddeler ve bir şeker bileşiğiyle inhibe edilir. HDL, VLDL ve şilomikron içindeki kolesterol tayin edilmez.



Kolesterol esterleri, kolesterol esteraz aracılığıyla serbest kolesterol ve yağ asitlerine kantitatif olarak parçalanır.



Oksijen varlığında kolesterol, kolesterol oksidaz tarafından oksitlenerek  $\Delta^4$ -kolestenon ve hidrojen peroksiti oluşturur.



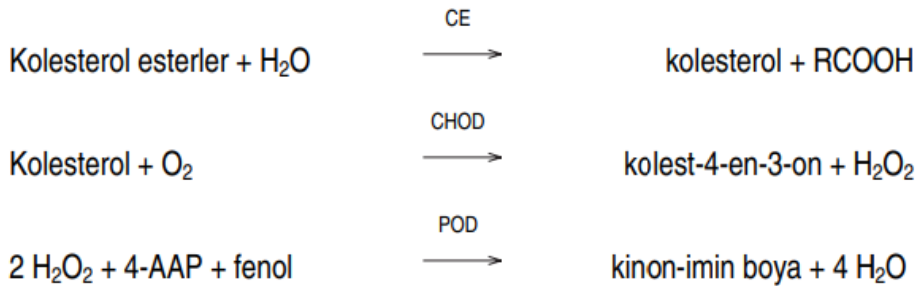
a) N-etil-N-(3-metilfenil)-N-süksiniletildiamin

Peroksidaz varlığında, oluşan hidrojen peroksit 4-aminoantipirin ve EMSE ile reaksiyona girerek kırmızı mor bir boya oluşturur. Bu boyanın renk şiddeti kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır ve fotometrik olarak ölçülür.

#### 5.4.4. Total Kolesterol Ölçümü

Serum total kolesterol seviyeleri enzimatik, kolorimetrik yöntemle Roche Cobas c 311/501 analizör (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) cihazında orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü.

**Prensip:** Kolesterol esterleri, kolesterol esterazın etkisiyle bölünerek serbest kolesterol ve yağ asitleri ortaya çıkarır. Ardından, kolesterol oksidaz kolesterolün kolest-4-en-3-on ve hidrojen peroksit oksidasyonunu katalize eder. Oluşan hidrojen peroksit, peroksidazın varlığında fenol ve 4-aminofenazonun oksidatif bağlanmasını etkileyerek kırmızı kinon-imin boya oluşmasına neden olur.



Oluşan boyanın renk yoğunluğu kolesterol konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Absorbanstaki artış ölçülerek tayin edilir.

### 5.4.5. HbA1c Ölçümü

HbA1c düzeyleri enzimatik kolorimetrik yöntemle Roche Cobas c 311/501 analizör (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) cihazında orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü.

**Prensip:** Bu metotta, lökositlerin sebep olabileceği etkileşimi ortadan kaldırmak için hemoliz edici reaktif içinde deterjan olarak Tetradetil Trimetil Amonyum bromür (TTAB) kullanılır (TTAB lökositleri parçalamaz). Kararsız HbA1c'nin uzaklaştırılması için numunede ön işlem gerekli değildir.  $\beta$ -zinciri N-terminal kısmında glikozillenmiş olan ve HbA1c' ninkine özdeş antikor tarafından tanınabilir bölgeleri olan tüm hemoglobin varyantları bu test çalışmasında ölçülür. Sonuç olarak, üremisi olan hastaların metabolik durumları veya en sık görülen hemoglobinopatiler (HbAS, HbAC, HbAE) bu test kullanılarak tayin edilebilir (241,242).

HbA1c tayini, hemolize tam kan için türbidimetrik inhibisyon immünolojik testine (TINIA) dayanmaktadır.

- Numune ve R1'in (tampon/antikor) eklenmesi Numune içindeki glikohemoglobin (HbA1c), anti-HbA1c antikoruna girerek çözünebilir antijen-antikor kompleksleri oluşturur.

Spesifik HbA1c antikor yeri HbA1c molekülü üzerinde sadece bir yerde bulunduğu için, çözünemeyen kompleksler oluşmaz.

- R3'ün (tampon/polihapten) eklenmesi ve reaksiyonun başlaması: Polihaptenler fazla anti-HbA1c antikorları ile reaksiyona girerek, türbidimetrik olarak tayin edilebilecek çözünmez antikor-polihapten kompleksi oluşturur.

Hemolize numunede serbest kalan hemoglobin, yukarıda sözü edilen immünolojik reaksiyonun enkübasyon öncesi fazı (numune + R1) sırasında bikromatik yöntemle ölçülebilen karakteristik absorpsiyon spektrumuna sahip bir türeve dönüştürülür. Bu nedenle ayrı bir Hb reaktifine gerek yoktur. Nihai sonuç mmol/mol HbA1c veya % HbA1c cinsinden ifade edilir.

#### 5.4.6.CRP Ölçümü

Serum CRP seviyeleri immünotürbidimetrik yöntemle Roche Cobas c 311/501 analizör (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) cihazında orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü.

**Prensip:** Partikül yüzeyi genişletilmiş immünotürbidimetrik test. İnsan CRP'si, monoklonal anti-CRP antikoları ile kaplı lateks partikülleri ile aglütinasyon gösterir. Çökelti türbidimetrik olarak tayin edilir (243; 244; 245).

#### Reaktifler - çalışma solüsyonları

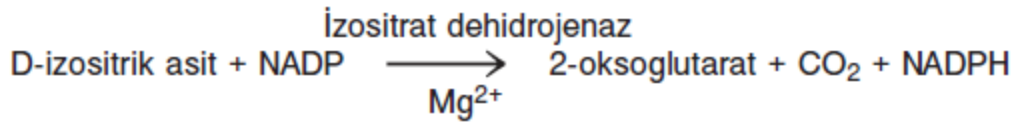
**R1** Sığır serum albümini ve immünoglobülin (fare) ile TRIS tamponu; koruyucu madde

**R2** Glisin tamponu içinde anti-CRP (fare) ile kaplı lateks partikülleri; koruyucu madde

#### 5.4.7. Serum Magnezyum Ölçümü

Serum Mg seviyeleri Abbott Architect C8000 oto analizörü ile spektrofotometrik yöntemle orijinal ticari kitleri kullanılarak ölçüldü.

**Prensip:** Numunede bulunan magnezyum, izositrat dehidrojenaz ile enzimatik reaksiyonda bir kofaktördür. NADPH oluşumuna bağlı olarak 340 nm'deki absorbans artışı oranı magnezyum konsantrasyonuyla doğrudan orantılıdır.



**R1:** İzositrat dehidrojenaz 2.2 U/mL

D-İzositrat potasyum tuzu 1.47 mg/MI

**R2:** NADP 8.37 mg/mL

#### 5.4.8. Serum Çinko Ölçümü

Serum Zn seviyeleri Abbott Architect C8000 oto analizörü ile spektrofotometrik yöntemle orijinal ticari kitleri kullanılarak ölçüldü.

Çinko eser elementinin şelatörü olan 5-Br-PAPS (2-(5-bromo-2-pyridylazo)-5-(N-n-propyl-N-3-sulfopropylamino)phenol) molekülü çinko bulunan ortamda kırmızı-menekşe rengi oluşturmaktadır. Şelatörün içerisinde bulunduğu bazik ortamda oluşan bu renk değişimi deiyonize su içerisinde hazırlanan çinko sülfat çözeltisi ile kalibre edilen spektrofotometre cihazında 548 nm’de kolorimetrik olarak ölçülerek numunede bulunan çinko miktarı belirlenir.

#### 5.4.9. Serum Bakır Ölçümü

Serum Cu seviyeleri Abbott Architect C8000 oto analizörü ile spektrofotometrik yöntemle orijinal ticari kitleri kullanılarak ölçüldü.

Bakır eser elementinin şelatörü olan 3,5-DiBr-PAESA (4-(3,5-Dibromo-2-pyridylazo)-N-ethyl-N-(3-sulfopropyl)aniline, monosodium salt, monohydrate) molekülü bakır bulunan ortamda mavi-çivit rengi oluşturmaktadır. Şelatörün içerisinde bulunduğu asidik ortamda oluşan bu renk değişimi deiyonize su içerisinde hazırlanan bakır sülfat çözeltisi ile kalibre edilen spektrofotometre cihazında 572 nm’de kolorimetrik olarak ölçülerek numunede bulunan bakır miktarı belirlenir.

#### 5.4.10. Serum PONNaCl Ölçümü

Serum PONNaCl seviyeleri Abbott Architect C8000 oto analizörü ile spektrofotometrik yöntemle orijinal ticari kitleri kullanılarak ölçüldü.

Paraoksonaz aktivitesi, enzimin substratı paraoxon ve kofaktörü kalsiyumun bulunduğu bazik ortam içerisinde oluşan p-nitrophenol ürününün 412 nm’de kinetik ölçümü ile belirlenir. P-nitrophenol molekülünün molar emilim katsayısı( $18,290 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) kullanılarak sonuç hesaplanır ve Unite/L olarak tanımlanır.

#### 5.4.11.Serum ARES Ölçümü

Serum ARES seviyeleri Abbott Architect C8000 oto analizörü ile spektrofotometrik yöntemle orijinal ticari kitleri kullanılarak ölçüldü.

Fenilasetat, arilesteraz aktivitesini ölçmek için substrat olarak kullanılmaktadır. Enzimatik aktivite, üretilen fenolün molar emilim kat sayısı ( $1310 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) kullanılarak hesaplanır. Arilesteraz aktivitesi, üretilen  $1 \mu\text{mol}$  fenol'ün  $1 \text{ Unite/L}$  olarak tanımlanması ve  $545 \text{ nm}$ 'de ölçülmesi ile tayin edilir.

#### 5.4.12.TAK Ölçümü

Serum TAK düzeyleri Erel tarafından tanımlanan kolorimetrik yöntemle ölçüldü (246).

**Prensip:** ABTS (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid)) reaktifi; tampon çözelti varlığında ortamın pH'sı sabit tutularak; hidrojen peroksit ile radikal hale getirilir. Oluşan çözelti kendine özgü koyu yeşil-lacivert arası bir renge sahiptir. Serum ilave edildiğinde serumun içerisindeki antioksidanlar mevcut ABTS radikallerini nötralize eder. Nötralizasyon gerçekleştiği ölçüde çözeltinin rengi açılır. Dolayısıyla serumda bulunan total antioksidan miktarı ile çözeltinin renk şiddeti orantılıdır.  $658 \text{ nm}$ 'de çözeltinin absorbansı ölçülür. Standart olarak kullandığımız çözeltinin absorbans molarite verileri kullanılarak; numunenin total antioksidan molaritesi hesaplanır.

#### Kullanılan Reaktifler:

**Reaktif 1** 0,4 M Asetat Tamponu (pH: 5,8): Na-Asetat ve  $\text{CH}_3\text{COOH}$

**Reaktif 2** 30 mM Asetat Tamponu (pH: 3,6)

10 mM ABST reaktifi: 0,01M, MA: 548g/mol

1000 ml için 278 ml  $\text{H}_2\text{O}_2$

%10 Etilen Glikol

(Karıştırılıp 24 saat bekletilip kullanılacak)

**Standart:** 01M (PH:8) Tris tamponu içinde 1mM Potasyum hekzosiyanoferat (C<sub>6</sub>FeK<sub>3</sub>N<sub>6</sub>) hazırlanır.

### Deney Prosedürü

	<b>Reaktif I (µL)</b>	<b>Reaktif II (µL)</b>	<b>Standart (µL)</b>	<b>Serum (µL)</b>
<b>Numune</b>	100µL	15µL	-	6µL
<b>Standart</b>	100µL	15µL	6µL	-
<b>Kör</b>	100µL	15µL	-	-

**658 nm’de köre karşı absorpsanları okunur.**

### 5.4.13. TOS Ölçümü

Serum TOS düzeyleri Erel tarafından tanımlanan kolorimetrik yöntemle ölçüldü (246).

**Prensip:** Fe<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> suda çözünür ve Fe<sup>2+</sup> açığa çıkar. Serumda bulunan oksidanlar Fe<sup>2+</sup> nin Fe<sup>3+</sup>e yükseltgenmesini sağlar. Kullanılan X-orange reaktifi Fe<sup>3+</sup> ile renkli bir kompleks verir. Oluşan rengin şiddeti; total oksidan miktarı ile orantılıdır.658 nm’de absorpsan ölçülür. Standart olarak kullandığımız çözeltinin absorpsanmolarite verileri kullanılarak; numunenin total oksidan molaritesi hesaplanır.

#### **Kullanılan Reaktifler:**

**Reaktif 1** Fox solüsyonu içine 150 mM D-Sorbitol+25 µM X-orange

**Reaktif 2** Fox solüsyonu içine 10 mM 4-Hidroksibenzoik asit

+ 5 mM Amonyum  $Fe^{2+}SO_4$

Fox solüsyonu: 140 mM NaCl, 25 mM Sülfirik asit

**Standart** :20  $\mu$ M  $H_2O_2$

### Deney Prosedürü

	<b>Reaktif I (<math>\mu</math>L)</b>	<b>Reaktif II (<math>\mu</math>L)</b>	<b>Standart (<math>\mu</math>L)</b>	<b>Serum (<math>\mu</math>L)</b>
<b>Numune</b>	225 $\mu$ L	10 $\mu$ L	-	35 $\mu$ L
<b>Standart</b>	225 $\mu$ L	10 $\mu$ L	35 $\mu$ L	-
<b>Kör</b>	225 $\mu$ L	10 $\mu$ L	-	-
<b>658 nm'de köre karşı absorbansları okunur.</b>				

### 5.5.Beck Anksiyete Ölçeği

Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilen, bireylerin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığının belirlenmesi amacıyla kullanılan bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Ulusoy ve ark. tarafından yapılmıştır. Toplam 21 kendini değerlendirme cümlesi içeren, 0-3 arası puanlanan likert tipi bir kendini değerlendirme ölçeğidir (247).

BAÖ, bireyin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığını ölçmektedir. Bu ölçek, bedende ağrı ve uyuşma, sıcak/ateş basması, bacaklarda halsizlik ve ya titreme, gevşeyememe, çok kötü şeyler olacak korkusu, baş dönmesi ve ya sersemlik, kalp çarpıntısı, dengeyi kaybetme duygusu, dehşete kapılma, sinirlilik, boğuluyormuş gibi olma duygusu, ellerde titreme, titreklilik, kontrolü kaybetme korkusu, nefes almada güçlük, ölüm korkusu, korkuya kapılma, midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi,



baygınlık, yüzün kızarması, terleme (sıcağa bağlı olmayan) gibi insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtileri sorgulayan 21 soru içerir. Toplam puanın yüksekliği kişinin anksiyete düzeyi ile doğru orantılıdır. Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup, ölçek skoruna göre, sırasıyla 8-15 puan-hafif düzeyde anksiyete, 16-25 puan-orta düzeyde anksiyete, 26-63 puan-şiddetli düzeyde anksiyete olarak yorumlanmaktadır (248, 249).

Bu ölçeğin avantajı, içeriğinin diğerlerinden farklı olmasıdır. Diğer anksiyete ölçekleri, hem depresyon hem anksiyete bulunan ortak semptomları da sorgularken BAÖ, spesifik olarak anksiyetede ortaya çıkan semptomlara odaklanarak anksiyetenin ayırt edilebilmesini kolaylaştırmaktadır (250).

### 5.6. Oksidatif Stres İndeksi (OSI)

OSI'nin hesaplanması için; TAK'ın birimi  $\mu\text{mol}$  Trolox ekivalent/L'ye çevrilir ve aşağıdaki formül kullanılarak oksidatif stres indeksi hesaplanır (251).

$$\text{Oksidatif stres indeksi (OSI)} = \frac{\text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ ekivalent/L})}{\text{TAK } (\mu\text{mol Trolox ekivalent/L})} \times 100$$

OSI Referans Aralığı: 0-3 tür.

Numunedeki OSI, örneklerin TOS düzeylerinin toplam antioksidan status oranına yüzdesi olarak belirtilir. Hesaplama önce TAK testinin birimindeki  $\text{mmol}$  değeri TOS testindeki gibi mikromol birimine çevrildi ve 100 ile çarpılarak bulundu.  $\text{OSI} = \text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equiv/L}) \times 100 / \text{TAK } (\mu\text{mol Trolox Equiv. /L})$

### 5.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için çalışmamızda 34 anksiyetesi olmayan Tip 2 DM'li hasta ve 45 orta-ağır anksiyeteli Tip 2 DM'li hastanın verileri için istatistiksel analizler MS-Excel 2007 ve Windows işletimi sistemi SPSS (versiyon 25, Chicago, IL, USA) programı ile değerlendirildi.

Çalışmamızda anksiyete ve kontrol gruplarının karşılaştırılması BKL, Glucose, HbA1c, TKol, HDL, LDL, TG, CRP, ARES, Cu, Zn, Mg, PONNaCL, TAK, TOS, OSI ve ARES/PON için grup dağılımları Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Grup dağılımları normal dağılım gösteren parametreler için Student t testi, normal dağılıma uymayan parametreler için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Yapılacak diğer istatistiksel analiz için anksiyete skor değerlerine göre, Anksiyete Skor düzeyleri  $\geq 8$  olan 45 kişi anksiyete grubunu ve anksiyete skor düzeyleri  $\leq 7$  olan 34 kişi kontrol grubunu oluşturdu. Tanımlayıcı istatistikler, normal dağılıma uygunluk analitik ve grafiksel yöntemlerle incelendi. Normal dağılıma uygun olan gruplar için parametrik, One Way Anova kullanıldı. Normal dağılıma uygun olmayan değişkenler için Mann-Whitney-U ve Non-Parametrik varyans analizi olan Kruskal Wallis testi uygulandı. Gruplar arasında korelasyon analizleri için Pearson korelasyon analizi testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p \leq 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 6. BULGULAR

Bu çalışma Beck Anksiyete ölçeğine göre derecelendirilmiş hafif, orta-ağır anksiyetesi olan 45 ve anksiyetesi olmayan 34 olmak üzere toplam 79 Tip 2 DM'li hasta üzerinde yapıldı. Çalışma grubunu oluşturan tüm hastaların yaşları 19 ile 65 arasında idi. Çalışmamıza katılan hastaların %29.1'i 46 yaş altında, %38'i 46-55 yaş aralığında ve %32.9'u 56-65 yaş arasındadır (Tablo 6.1).

**Tablo 6.1. Hastaların Yaş Aralıkları**

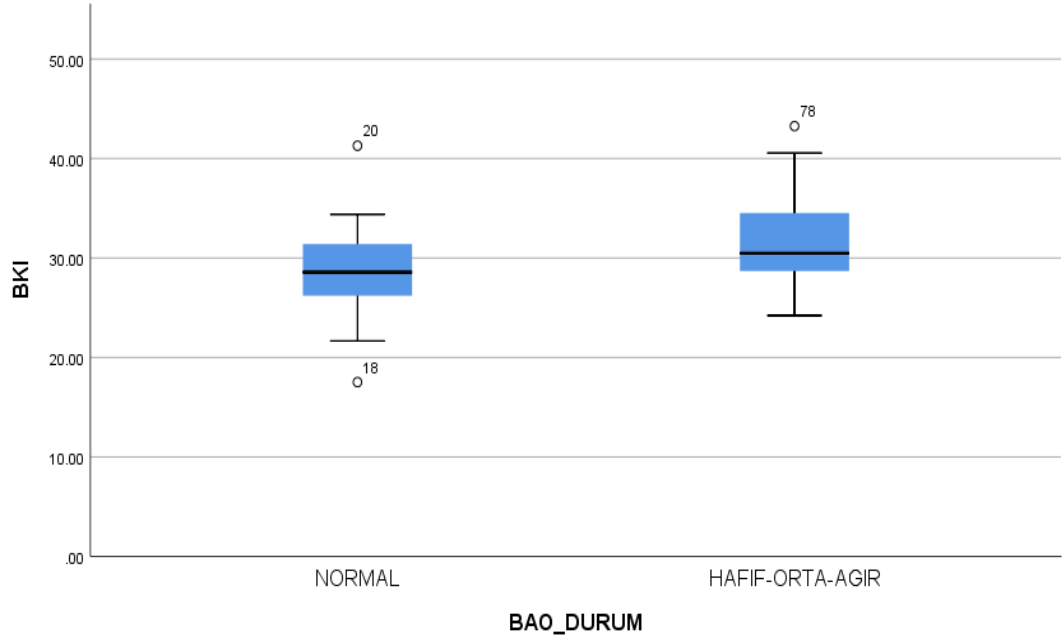
Yaş Aralıkları		
40 yaş altı	%29.1	n:23
40-55 yaş arası	%38.0	n:30
56-65 yaş arası	%32.9	n:26
<b>Toplam</b>	<b>100.0</b>	<b>n:79</b>

Anksiyete seviyelerine göre Tip 2 DM'li bireyler; anksiyetesi olmayan (0-7 puan), hafif anksiyete seviyesine sahip Tip 2 DM'li bireyler (8- 15 puan) ile orta-ağır şiddetli anksiyete seviyesine sahip Tip 2 DM'li bireyler (16-25 puan orta, 26-63 puan şiddetli) olarak gruplara ayrıldı ve glukoz, HbA1c, TKol, HDL, LDL, TG, CRP, ARES, Cu, Zn, Mg, PONNaCl, TAK, TOS, OSI ve ARES/PON değerleri açısından karşılaştırıldı.

Ortalama yaş kadın ve erkek gruplarının her ikisinde de  $50 \pm 9$  'idi. Çalışmaya alınan kontrol grubu olarak kabul edilen anksiyetesi olmayan grubun 24'ü erkek, 10'u kadın, anksiyetesi olan Tip 2 DM'li hastaların 25'i erkek, 20'si kadın olmak üzere, toplam çalışma grubununun 30'u (%39.2) kadın, 49'u (% 60.8) erkek idi.

Kontrol grubunda BKİ ( $\text{kg/m}^2$ )  $28.6 \pm 4.29$  iken anksiyetesi olan grupta BKİ  $31.54 \pm 4.37$  olarak bulundu. Anksiyetesi olan Tip 2 DM'li grubun BKİ değerleri

kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ( $p<0.05$ ) (Şekil 6.1).



**Şekil 6.1. Kontrol ve Anksiyetesi olan hasta gruplarında BAKI için boxplot grafiği**

Kontrol ve anksiyetesi olan Tip 2 DM’li hasta gruplarında hipertansiyon, hiperlipidemi ve böbrek hastalıkları görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken( $p>0,05$ ), kalp-damar hastalıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı( $p<0,05$ ) (Tablo 6.2).

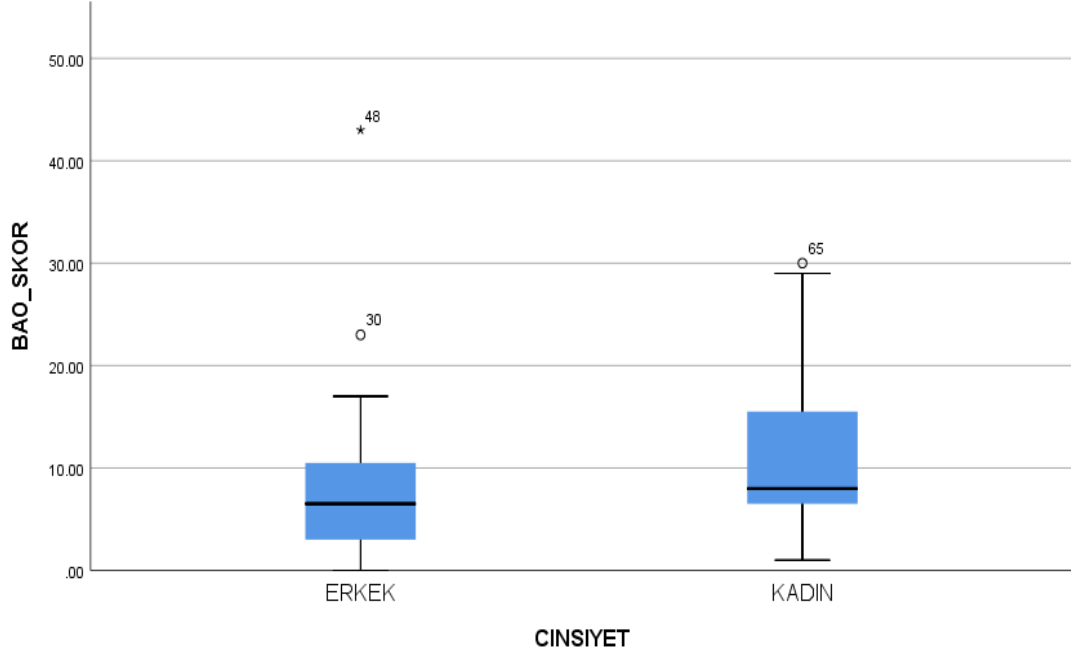
**Tablo 6.2. Kontrol Grubu ile Anksiyeteli Grubun Demografik Verilerinin Karşılaştırması**

	Kontrol Grup (n=34)	Anksiyete Grup (n=45)	<i>P</i> *
	Var/Yok	Var/Yok	
Cinsiyet(E/K)	24/10	24/21	>0.05
Yaş	50 ± 9.03	50 ± 9.39	>0.05
Vücut Ağırlığı	82 ± 15.78	88 ± 15.23	<b>&lt;0.05</b>
Boy uzunluğu	168 ± 8.93	167 ± 9.22	>0.05
Hipertansiyon	6/28	12/33	>0.05
Hiperlipidemi	0/34	2/43	>0.05
Kalp Damar Hastalıkları	3/31	13/32	<b>&lt;0.05</b>
Böbrek Hastalıkları	2/32	2/43	>0.05

\**p*<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Anksiyete seviyesi ise kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek oranda bulundu (Şekil 6.2) ancak anksiyetesi olmayan Tip 2 DM'li hastalar ile anksiyetesi

olan Tip 2 DM'li hastaların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ )(Şekil 6.2).

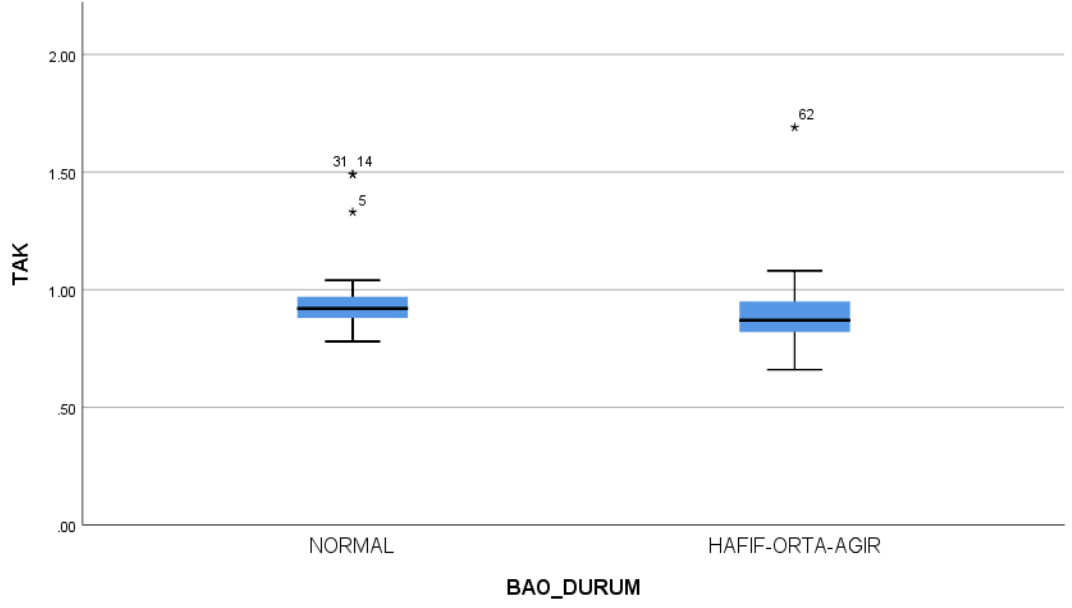


Şekil 6.2. Erkek ve kadın bireylerde anksiyete seviyesi boxplot grafiği

Gruplar arasında glukoz değerlerine bakıldığında; Anksiyetesi olmayan Tip 2 DM'li grupta rakamsal olarak anksiyetesi olan gruba göre daha düşük değerler olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 6.3).

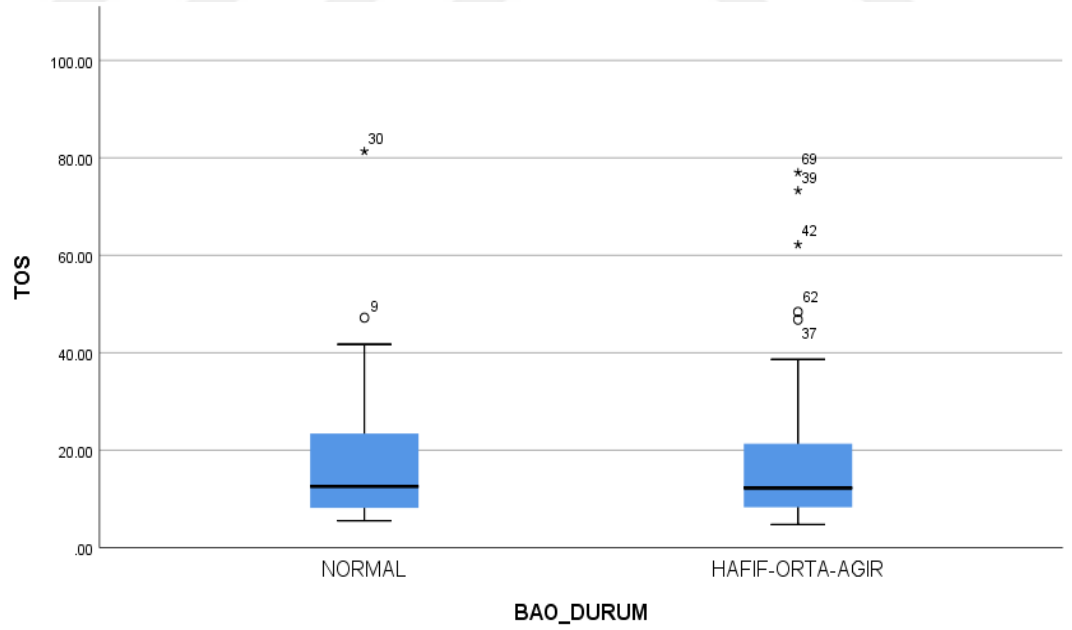
Tablo 6.1'de anksiyetesi olmayan Tip 2 DM'li hastalar ile ve anksiyetesi olan Tip 2 DM'li hastalar TAK, TOS, OSİ ortalamaları açısından karşılaştırılarak değerlendirildi.

Anksiyetesi olan Tip 2 DM'li bireylerin TAK değerleri ortalaması  $0.89 \pm 0.150$  iken anksiyetesi olmayan Tip 2 DM'li grubun TAK değerleri ortalaması  $0.96 \pm 0.167$  idi. Serum TAK seviyeleri açısından anksiyetesi olan Tip 2 DM'li bireylerin grubunda TAK değerleri anksiyetesi olmayan Tip 2 DM'li grup ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulundu ( $p<0,05$ ) (Şekil 6.3).



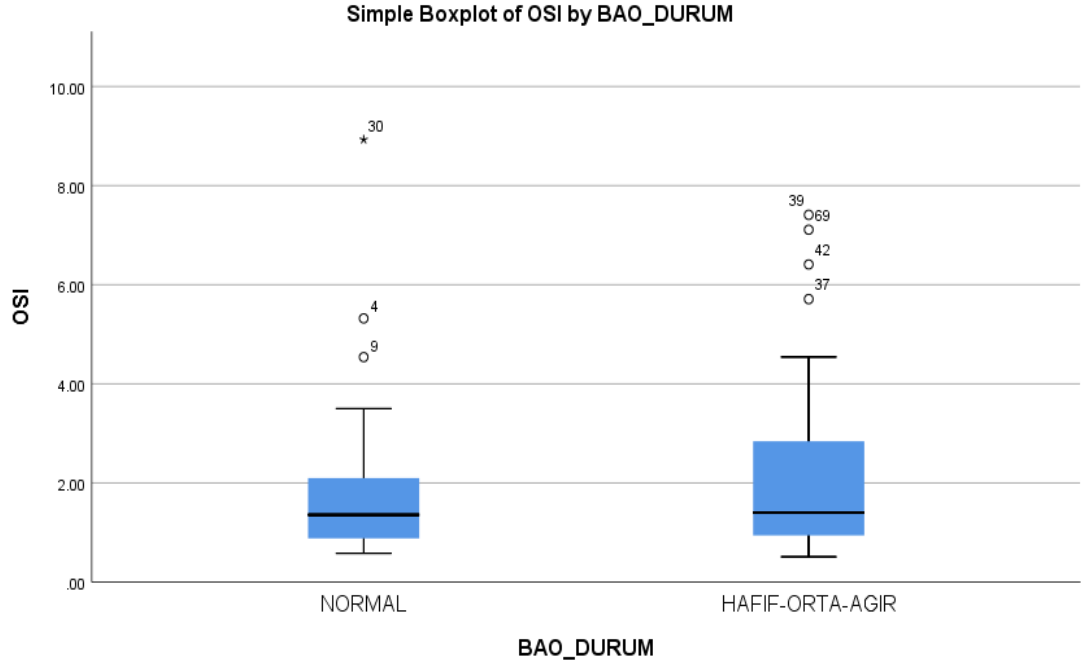
**Şekil 6.3. Kontrol ve nksiyetesi olan hasta gruplarında TAK için boxplot grafiği**

Serum TOS seviyelerine bakıldığında anksiyetesi olan Tip 2 DM’li bireylerin grubunda ( $19.630 \pm 17.585$ ) anksiyetesi olmayan Tip 2 DM’li grubuna ( $18.49 \pm 15.296$ ) göre rakamsal olarak yükseklik gözleendiği halde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Şekil 6.4).



**Şekil 6.4. Kontrol ve Anksiyetesi olan hasta gruplarında TOS için boxplot grafiği**

OSİ değerleri ortalamasında ise bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Şekil 6.5).



Şekil 6.5. Kontrol ve Anksiyetesi olan hasta gruplarında OSI için boxplot grafiği



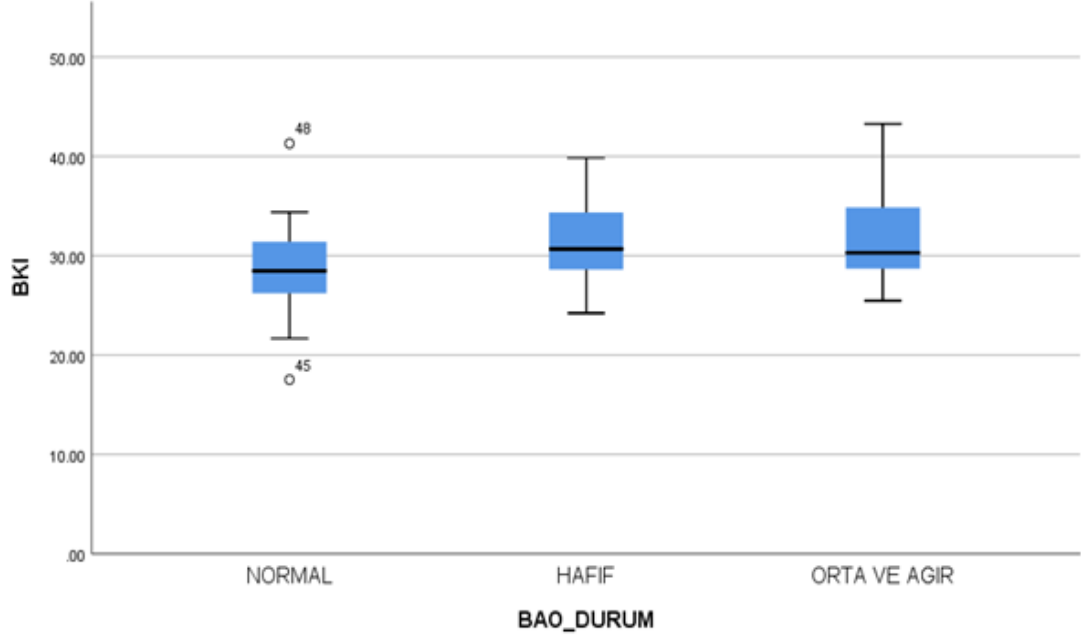
**Tablo 6.3. Minimal Anksiyeteli Tip 2 DM ile Anksiyeteli Tip 2 DM Grubunun Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırması**

	Control Group (n=34)		Anxiety Group (n=45)		P*
	$\bar{x} \pm SD$		$\bar{x} \pm SD$		
<b>Cinsiyet(E/K)</b>	24/10		24/21		>0.05
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28.6	± 4.29	31.54	± 4.38	<b>&lt;0.05</b>
<b>Glucose (mg/dl)</b>	141	± 43.96	156	± 63.67	>0.05
<b>HbA1c (pg/ml)</b>	7.3	± 1.35	7.5	± 1.81	>0.05
<b>TKol (mg/dl)</b>	200	± 53.61	216	± 70.06	>0.05
<b>HDL (mg/dl)</b>	40	± 10.56	43	± 11.77	>0.05
<b>LDL (mg/dl)</b>	109	± 40.27	127	± 65.48	>0.05
<b>TG (mg/dl)</b>	270	± 204.85	258	± 228.46	>0.05
<b>CRP (mg/l)</b>	5.53	± 7.28	5.57	± 5.828	>0.05
<b>ARES</b>	2465	± 824.44	2344	± 886.42	>0.05
<b>Cu (mg/l)</b>	82	± 19.62	85	± 15.37	>0.05
<b>Zn(mg/l)</b>	88	± 12.45	84	± 17.79	>0.05
<b>Mg (mg/l)</b>	1.86	± 0.24	1.74	± 0.29	>0.05
<b>PONNaCl</b>	71	± 49.59	77	± 52.40	>0.05
<b>TAK</b>	0.96	± 0.17	0.89	± 0.15	<b>&lt;0.05</b>
<b>TOS</b>	18.4 9	± 15.30	19.63	± 17.59	>0.05
<b>OSI</b>	1.96	± 1.67	2.17	± 1.77	>0.05
<b>ARES/PON</b>	57.6	± 43.53	53.3	± 46.12	>0.05
<b>BAO SKOR</b>	3.94	± 2.32	13.40	± 7.60	<b>&lt;0.05</b>

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

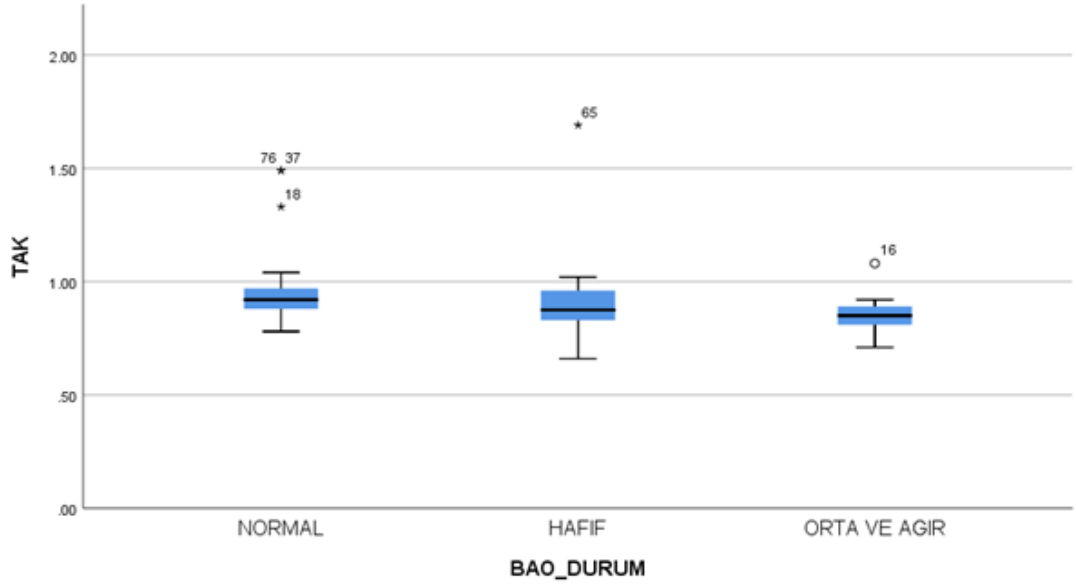
Hasta grubu ve kontrol grubunun subgrub analizleri yapıldı (Tablo 6.4).

BMI açısından gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubuna ( $28,66 \pm 4,29$ ) göre hafif anksiyete ( $31,26 \pm 3,98$ ) ve orta-ağır anksiyete grubu ( $32,23 \pm 5,34$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0,05$ ) (Şekil 6.6).



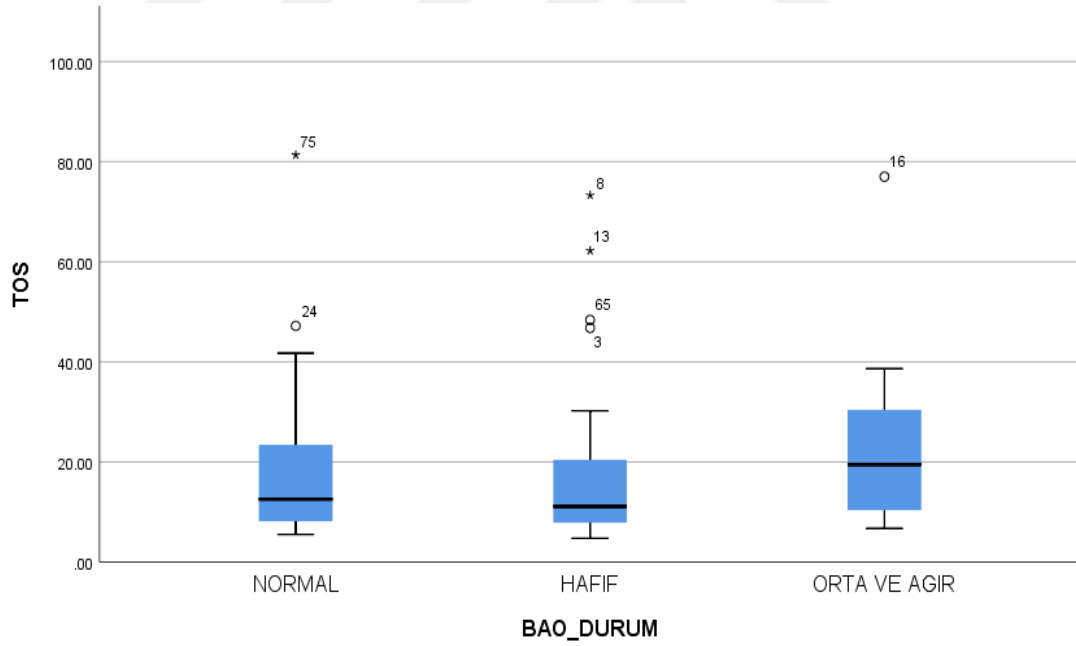
**Şekil 6.6. Normal, Hafif, Orta-Ağır Anksiyeteli Gruplar arasında BKI için Boxplot Grafiği**

Tablo 6.3'e bakıldığında, gruplar arasında TAK değerleri arasında anlamlı farklılık görüldü ( $p < 0,05$ ). TAK değerleri açısından incelendiğinde kontrol grubu ( $0,96 \pm 0,16$ ) ile hafif anksiyete grubu ( $0,90 \pm 0,16$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p < 0,05$ ). Yine kontrol grubu ile orta ağır anksiyete grubu ( $0,86 \pm 0,08$ ) arasında farklılık bulundu. Ayrıca hafif anksiyete grubu ( $0,90 \pm 0,16$ ) ile orta- ağır ( $0,86 \pm 0,08$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ( $p < 0,05$ ) (Tablo 6.4).



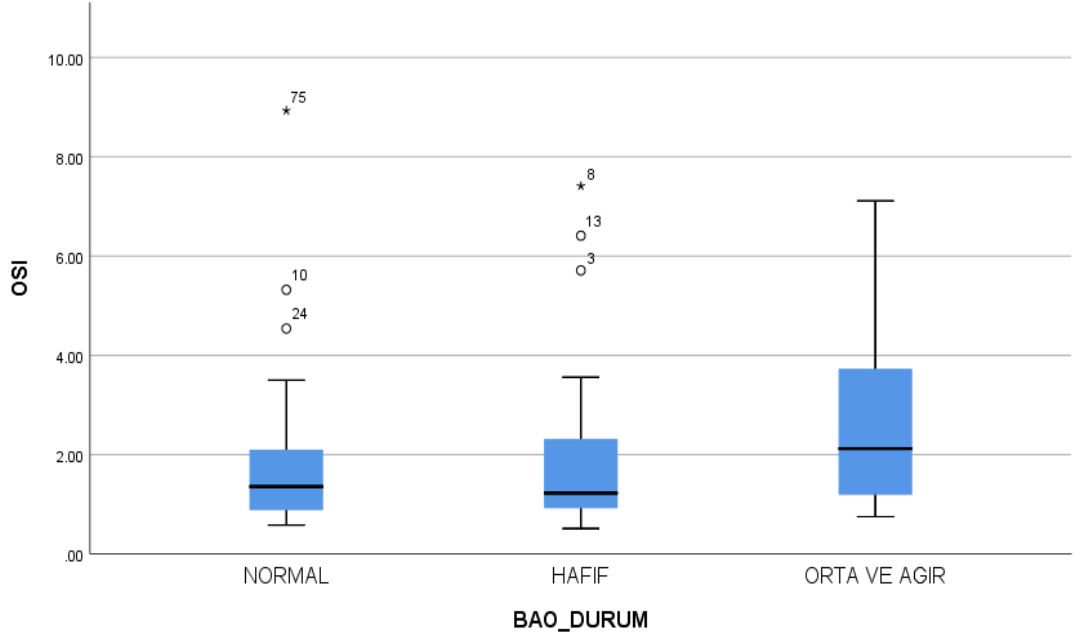
**Şekil 6.7. Normal, Hafif, Orta-Ağır Anksiyeteli Gruplar arasında TAK için Boxplot Grafiği**

Normal, Hafif, Orta-Ağır Anksiyeteli Grupların TOS değerlerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 6.8).



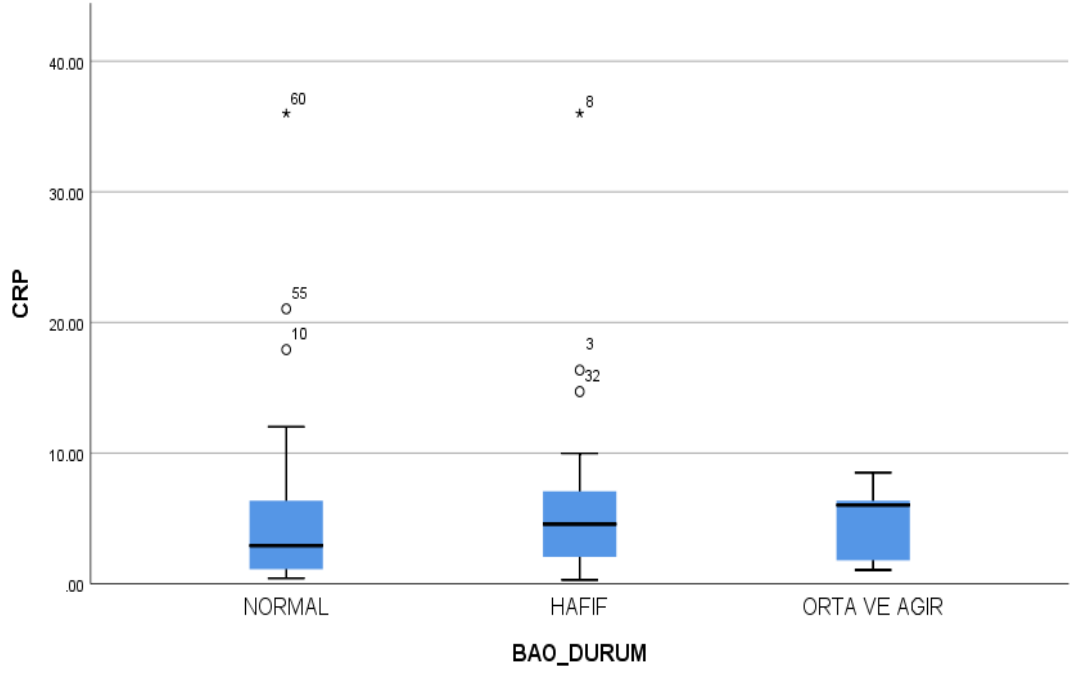
**Şekil 6.8. Normal, Hafif, Orta-Ağır Anksiyeteli Gruplar arasında TOS için Boxplot Grafiği**

OSI değerleri normal, hafif ve orta- ağır anksiyeteli grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ) (şekil 6.9).



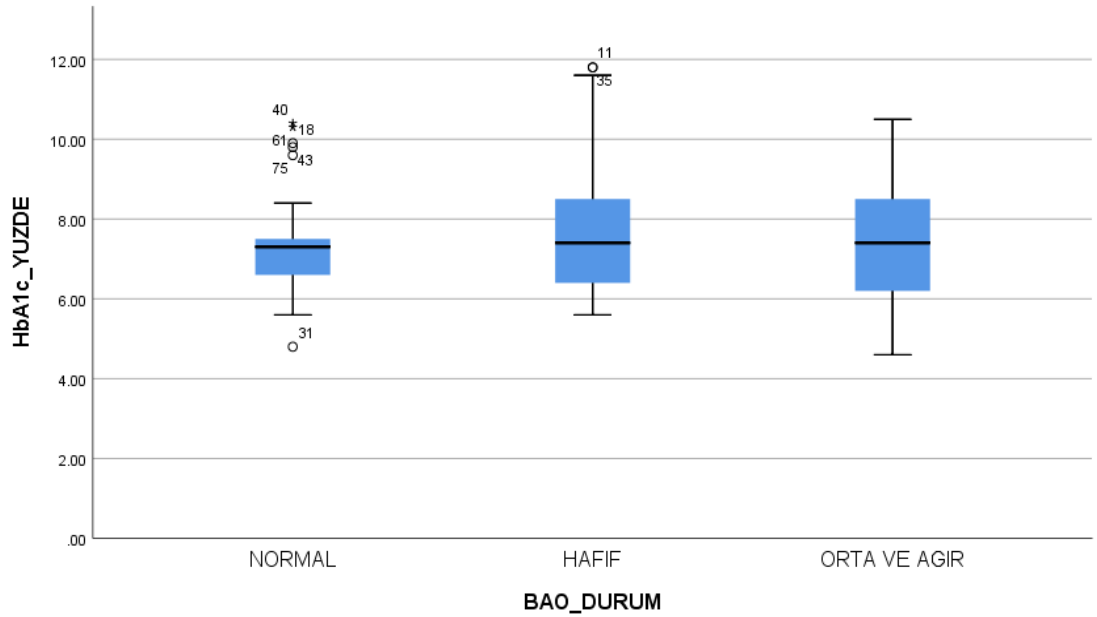
**şekil 6.9. Normal, Hafif, Orta-Ağır Anksiyeteli Gruplar arasında OSI için Boxplot Grafiği**

Normal, Hafif, Orta-Ağır Anksiyeteli Grupların CRP değerlerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ )(şekil 6.10).



**Şekil 6.10. Normal, Hafif, Orta-Ağır Anksiyeteli Grupların CRP Değerlerinin Karşılaştırılması**

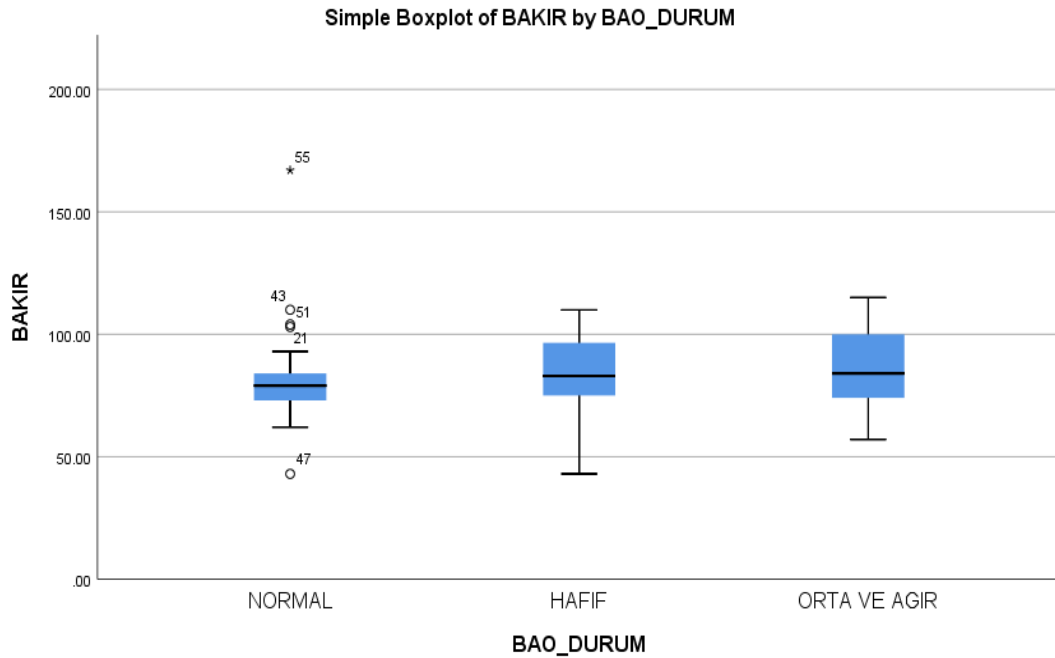
HbA1c değerleri de normal, hafif ve orta- ağır anksiyeteli grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Şekil 6.11).



### Şekil 6.11. Normal, Hafif, Orta-Ağır Anksiyeteli Grupların HbA1c Değerlerinin Karşılaştırılması

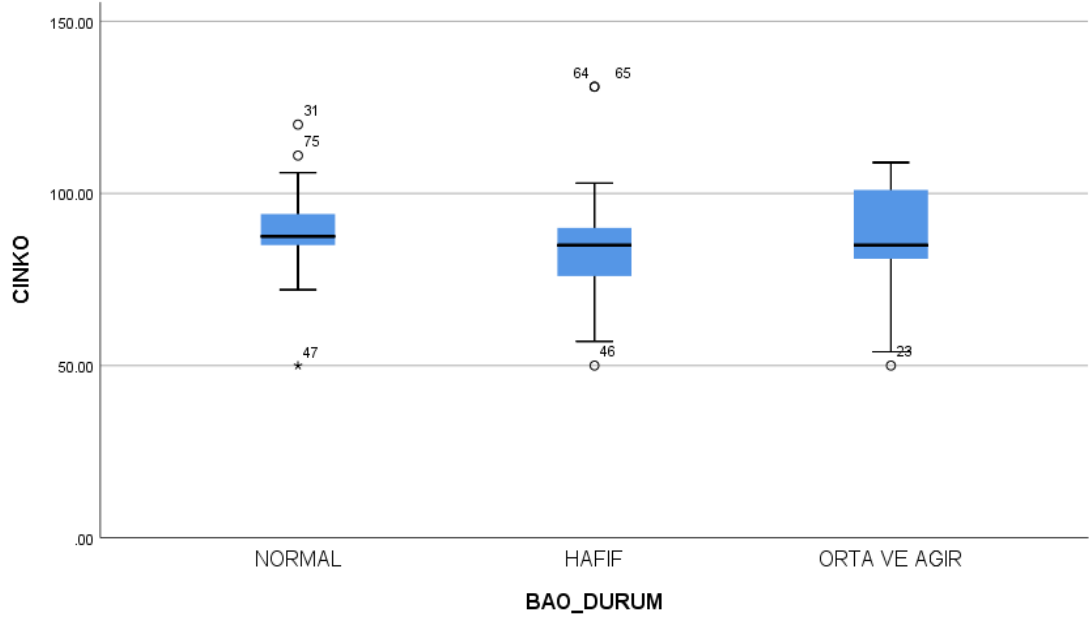
Kontrol grubunda; HDL, LDL ve Total Kolesterol değerleri anksiyetesi olan gruba göre rakamsal olarak daha düşük, TG değerleri daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 6.4).

Rakamsal olarak serum Cu değerleri anksiyete seviyesiyle doğru orantılı olarak artış gösterse de bu yükseklik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) (Şekil 6.12).



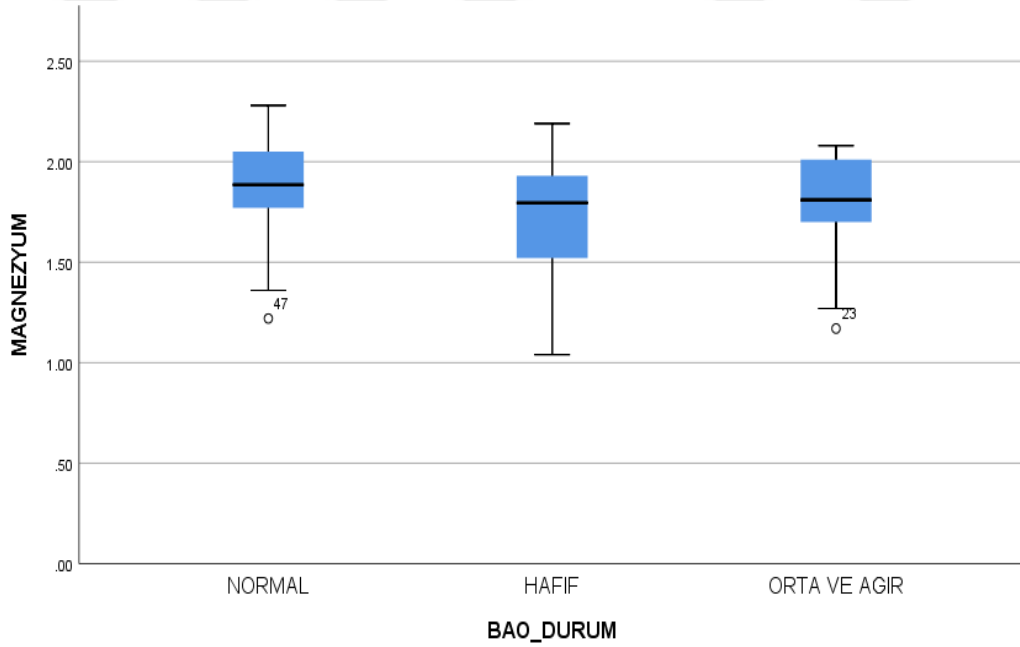
### Şekil 6.12. Normal, Hafif, Orta-Ağır Anksiyeteli Grupların Serum Cu Değerlerinin Karşılaştırılması

Kontrol grubuna göre anksiyete grubunda Zn seviyeleri rakamsal olarak daha düşük olsa da istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ) (Şekil 6.13).



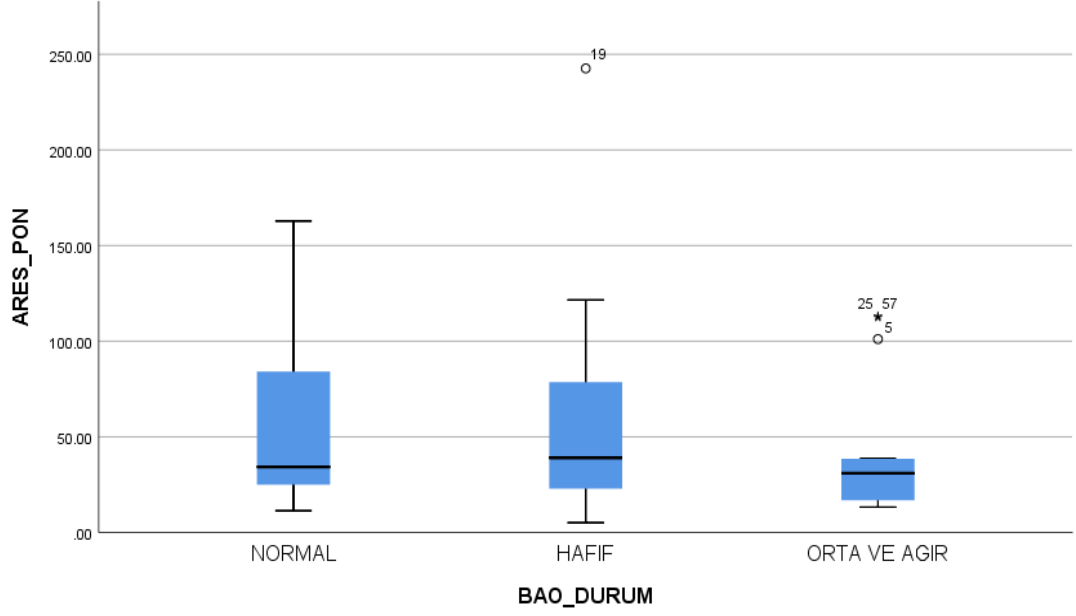
**Şekil 6.13. Normal, Hafif, Orta-Ağır Anksiyeteli Grupların Serum Zn Değerlerinin Karşılaştırılması**

Serum Mg seviyeleri incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ )(Şekil 6.14).



**Şekil 6.14. Normal, Hafif, Orta-Ağır Anksiyeteli Grupların Serum Mg Değerlerinin Karşılaştırılması**

Serum ARES/PON değerleri kontrol grubuna göre ( $57,6 \pm 43,52$ ) orta ve ağır anksiyetesi olan grupta ( $43,5 \pm 38,43$ ) rakamsal olarak düşük çıkmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ) (şekil 6.15).



**şekil 6.15. Normal, Hafif, Orta-Ağır Anksiyeteli Grupların Serum ARES/PON Değerlerinin Karşılaştırılması**



**Tablo 6.4. Kontrol grubu, hafif anksiyete grubu ve orta-ağır anksiyete gruplarının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması**

	<b>Kontrol(1)</b> <b>n=34</b>	<b>Hafif</b> <b>Anksiyete (2)</b> <b>n=32</b>	<b>Orta-Ağır</b> <b>Anksiyete (3)</b> <b>n=13</b>	<b>P*</b>	<b>*Intergrou</b> <b>P</b> <b>Significanc</b> <b>e</b>
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$		
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28.66 ± 4.29	31.26 ± 3.98	32.23 ± 5.35	<b>&lt;0.05</b>	1-2
<b>Glucose (mg/dl)</b>	141 ± 43.96	159 ± 65.39	147 ± 60.91	>0.05	-
<b>HbA1c (pg/ml)</b>	7.3 ± 1.35	7.6 ± 1.77	7.3 ± 1.97	>0.05	-
<b>TKol (mg/dl)</b>	200 ± 53.61	205 ± 50.6	243 ± 101.29	>0.05	-
<b>HDL (mg/dl)</b>	40 ± 10.56	45 ± 11.53	40 ± 12.01	>0.05	-
<b>LDL (mg/dl)</b>	109 ± 40.27	118 ± 44.43	148 ± 99.60	>0.05	-
<b>TG (mg/dl)</b>	270 ± 204.85	239 ± 219.25	307 ± 252.30	>0.05	-
<b>CRP (mg/l)</b>	5.53 ± 7.28	6.00 ± 6.69	4.49 ± 2.65	>0.05	-
<b>ARES</b>	2465 ± 824.44	2253 ± 945.16	2566 ± 705.55	>0.05	-
<b>Cu (mg/l)</b>	82 ± 19.61	84 ± 14.73	86 ± 17.29	>0.05	-
<b>Zn(mg/l)</b>	88 ± 12.45	84 ± 17.88	85 ± 18.26	>0.05	-
<b>Mg (mg/l)</b>	1.86 ± 0.24	1.73 ± 0.28	1.76 ± 0.32	>0.05	-
<b>PONNaCl</b>	71 ± 49.59	69 ± 49.78	97 ± 55.53	>0.05	-
<b>TAK</b>	0.96 ± 0.167	0.90 ± 0.169	0.86 ± 0.088	<b>&lt;0.05</b>	1-2;1-3;2-3
<b>TOS</b>	18.49 ± 15.29	18.12 ± 17.01	23.34 ± 19.11	>0.05	-
<b>OSI</b>	1.96 ± 1.67	1.97 ± 1.72	2.66 ± 1.85	>0.05	-
<b>ARES/PON</b>	57.6 ± 43.53	57.3 ± 48.88	43.5 ± 38.43	>0.05	-

\*p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Tablo 6.5. Klinik Laboratuvar Parametreler Arasındaki Korelasyon İlişkisi**

	BAO_SKOR	BKI	AKŞ	HbA1c	Tkol	HDL	LDL	TG	CRP	ARES	Cu	Zn	Mg	PONNaCl	TAK	TOS	OSI	ARES_PON	YAŞ	KİLO	BOY	
BAO_SKOR	1																					
BKI	.324**	1																				
AKŞ	0.090	0.024	1																			
HbA1c	0.011	-0.035	.821**	1																		
Tkol	.240*	-0.012	.276*	.253*	1																	
HDL	0.060	-0.052	-0.150	-0.112	-0.313**	1																
LDL	0.158	-0.110	-0.114	-0.159	.766**	-0.093	1															
TG	0.158	0.203	.253*	0.140	.521**	-0.574**	-0.070	1														
CRP	0.006	0.076	-0.024	-0.122	0.019	0.074	-0.041	0.080	1													
ARES	0.063	0.044	0.008	0.045	0.129	-0.147	0.053	0.195	-0.087	1												
Cu	0.141	0.202	0.053	0.101	0.063	-0.094	0.065	0.080	.307**	0.183	1											
Zn	-0.168	-0.027	0.029	0.097	-0.008	0.194	-0.019	0.132	-0.239*	.313**	.313**	1										
Mg	-0.159	-0.026	0.037	0.079	-0.098	0.115	-0.107	0.064	-0.171	.373**	.336**	.596**	1									
PONNaCl	0.105	0.009	0.010	0.063	-0.012	0.056	-0.025	0.065	0.102	.352**	-0.055	0.085	-0.026	1								
TAK	-0.126	-0.016	0.071	0.054	0.132	-0.156	-0.080	.328**	-0.025	0.171	-0.002	0.209	0.011	0.202	1							
TOS	0.156	0.146	0.192	0.108	.328**	-0.382**	-0.015	.635**	0.210	0.059	0.124	0.116	0.122	0.137	0.206	1						
OSI	0.176	0.134	0.194	0.122	.334**	-0.363**	0.030	.587**	.226*	0.041	-0.130	-0.170	-0.125	0.102	-0.007	.971**	1					
ARES_PON	-0.091	-0.038	0.141	0.082	0.015	0.080	0.039	-0.085	0.062	0.034	0.015	-0.058	0.178	-0.755**	0.157	-0.091	-0.059	1				
YAŞ	-0.070	-0.193	0.037	-0.077	-0.087	0.140	-0.032	-0.218	0.160	-0.220	-0.054	-0.223*	-0.136	-0.234*	0.139	-0.250*	-0.230*	0.090	1			
KİLO	0.203	.795**	0.190	0.151	0.004	-0.203	-0.153	.263*	0.032	0.058	0.161	0.007	0.055	-0.045	0.021	-0.230*	0.216	0.077	-0.361**	1		
BOY	-0.096	-0.044	.268*	.290**	0.008	-0.268*	-0.097	0.136	-0.048	0.029	0.001	0.041	0.135	-0.099	-0.023	0.180	0.174	0.199	-0.324**	-0.566**	1	

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , anlamlılık düzeyini göstermektedir.

Klinik laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkiler Tablo 6.5'e korelasyon katsayıları ile birlikte yer almaktadır.

Tablo 6.5'e göre: HbA1c ile glukoz arasında pozitif yönde güçlü korelasyon gözlemlendi ( $r=0,821$ ;  $p<0.01$ ).

TKol'ün HDL ile negatif yönde ( $r=-0,313$ ) TKol'ün LDL ile pozitif yönde ( $r=0,766$ ) bir korelasyon

TG ile glukoz arasında pozitif yönde korelasyon görülürken ( $r=0,253$ ;  $p<0.05$ ), HDL ile negatif yönde bir korelasyon görüldü ( $r=-0,574$ ;  $p<0.01$ ).

Cu ile CRP arasında pozitif yönde bir korelasyon görüldü ( $r=0,307$ ;  $p<0.01$ ).

Zn ile ARES ( $r=0,313$ ) ve Cu ( $r=0,313$ ) arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon görüldü ( $p<0.01$ ).

Mg ile ARES ( $r=0,373$ ), Cu ( $r=0,336$ ), Zn ( $r=0,596$ ) arasında pozitif yönde bir korelasyon görüldü ( $p<0.01$ ).

PONNaCl ile ARES arasında pozitif yönde bir korelasyon görüldü ( $r=0,352$ ;  $p<0.01$ ).

TAK ile TG arasında pozitif yönde bir korelasyon görüldü ( $r=0,328$ ;  $p<0.01$ ).

TOS ile TKol ( $r=0,328$ ) ve TG ( $r=0,625$ ) arasında pozitif yönde, HDL ( $r=-0,382$ ) arasında negatif yönde bir korelasyon görüldü ( $p<0.01$ ).

OSI ile TKol( $r=0,334$ ), TG ( $r=0,587$ ) ve TOS ( $r=0,971$ ) arasında pozitif yönde bir korelasyon görülürken, HDL arasında negatif yönde bir korelasyon görüldü ( $r=-0,363$ ;  $p<0.01$ ). Yine OSI ile CRP arasında pozitif yönde bir korelasyon görüldü ( $r=0,226$ ;  $p<0.05$ ).

ARES/PON ile PONNaCl arasında negatif yönde bir korelasyon görüldü ( $r=-0,755$ ;  $p<0.01$ ).

ARES ile BKI, glukoz, HbA1c, TKol, HDL, LDL, TG ve CRP arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı( $p>0,05$ ).

## 7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Pankreasta Langerhans adacıklarının  $\beta$  hücreleri tarafından üretilen insülinin mutlak veya kısmi yetersizliği ve/veya insülinin hedef dokuda yetersiz etkisinden kaynaklanan hiperglisemi ile karakterize olarak meydana gelen Tip 2 DM çeşitli sebeplere ve çoklu komplikasyonlara sahip metabolik bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır (252,253).

Tip 2 DM, metabolik bir sağlık sorunu olmakla beraber tüm kronik hastalıklar gibi psikososyal boyutları ve psikiyatrik olguları olan ve bireyi psikoseksüel, ruhsal, sosyal ve duygusal problemlere maruz bırakan hormonal bir bozukluktur (254).

Yaşla birlikte Tip 2 DM gelişme riski artmaktadır (255,256). Diyabetli hastaların yaklaşık yarısının 40-59 yaş aralığında olduğu IDF'nin en son güncellenen diyabet atlasında belirtilmektedir (257). Bu çalışmaya katılan bireylerin ise %29.1'i 46 yaş altında, %38'i 46-55 yaş aralığında ve %32.9'u 56-65 yaş arasındadır (Tablo 6.1.).

IDF, 2017 yılında dünya çapında 425 milyon kişinin diyabet hastası olduğunu raporlamış ve gerekli önlemler alınmadığı takdirde bu sayının 2045 yılında 629 milyona çıkacağını tahmin ettiğini bildirmiştir (258). Tip 2 diyabet prevalansındaki bu belirgin artışla ilişkili olduğu kabul edilen en önemli risk faktörlerinin başında obezite gelmektedir. Obezite, özellikle de abdominal obezite, tip 2 diyabet için bağımsız bir risk faktörüdür (259,260).

2014 yılında Meksika'da 702 Tip 2 DM'li hasta üzerinde yapılan bir çalışmaya göre, obez diyabetlilerin ise % 48.48'inde anksiyete görüldü. Benzer şekilde, anksiyete skalası ile BKİ arasında 0.107'lik bir korelasyon katsayısı gözlemlendi ( $p = 0.005$ ) (261). Bizim çalışmamızda ise BKİ açısından gruplar karşılaştırıldığında, kontrol grubunda BKİ ( $\text{kg/m}^2$ )  $28.6 \pm 4.29$  iken anksiyetesi olan grupta BKİ  $31.54 \pm 4.37$  olarak bulundu. Anksiyetesi olan Tip 2 DM'li grubun BKİ değerleri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 6.3).

2014 yılında Amerika’da yapılan bir çalışma sonucuna göre çalışmaya katılan bireylerin BKİ değerleri ile anksiyete seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (262).

Yapılan başka bir çalışmada, hafif, orta ve şiddetli anksiyete düzeyleri ile obezite arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmada yer alan her üç grupta da anksiyete düzeyleri ile obezite arasında pozitif yönde bir korelasyon bulunmuştur (263).

Tayvan’da yapılan bir çalışmada da obezite ile anksiyete ve depresyon semptomları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (264).

Çalışmaların çoğunluğunun desteklediği şekilde bizim çalışmamızda da Tip 2 DM’li hastalarının anksiyete seviyeleri ile BKİ değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu çalışma sonucuna göre obez bireylerde daha fazla anksiyete geliştiği sonucuna ulaşılmıştır ( $p<0.05$ ) (Tablo 6.3).

Kadın olmanın anksiyete ve depresyon için risk etkeni olduğu Hermanns ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma ile ortaya konmuştur (265). Lloyd ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmalarında, kadınlarda anksiyete düzeyinin yüksek oranlarda seyrettiğini bildirmişlerdir (266).

Shinkov ve ark.’larının metabolik sendrom ve bilinen DM’u olan hastalarda yaptıkları çalışmada, depresyon ve anksiyete ile yaş ve kadın cinsiyeti arasında pozitif bir ilişki olduğunu saptamışlardır (267). Altunoğlu ve ark.’nın yaptıkları çalışmada da yine kadınlarda saptanan depresyon, anksiyete puanlarının erkeklere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (268).

Bu çalışmaları doğrular nitelikte bir sonuç da bizim çalışmamızda elde edilmiştir. İstatistiksel bir fark bulunmama ile birlikte, çalışmamıza katılan kadın bireylerde erkek bireylere oranla anksiyete düzeyi daha yüksek olarak saptandı ( $p>0,05$ ) (Tablo 6.3).

Vücut ağırlığı reaktif oksijen türlerinin üretimini etkilemektedir (269).

Obezitede OS üretilmesinde çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır OS ve pro-inflamatuar süreçler güçlü bir şekilde ilişkilidir. Aktive olan bağışıklık hücreleri serbest radikaller üretir ve aynı şekilde ROS sentezi enflamasyonu teşvik eder (270).

Yine çalışmamızda BKI düzeyleri ile artan oksidatif stres artışını doğrular şekilde Cu ( $r=0.200$ ), ARES ( $r=0.040$ ), PONNaCl ( $r=0.007$ ), TOS ( $r=0.146$ ) ve OSI( $r=0.134$ ) değerleri arasında pozitif bir ilişki ; Mg ( $r=-0.028$ ), Zn ( $r=-0.026$ ), TAK ( $r=-0.018$ ) ve ARES/PON ( $r=-0.035$ ) arasında negatif bir ilişki gözlemlenmiştir. ( $p>0.05$ )(Tablo 6.5)

Diyabetik vakalarda meydana gelen komplikasyonların diyabet süreçleri ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Tip 2 DM'in beraberinde sıklıkla rastlanılan hastalıklar arasında ilk sırayı hipertansiyon (%55.3) ve hiperlipideminin (%53.5) aldığı Kore'de yapılan bir çalışma ile ortaya konmuştur (271).

Diyabet hastalarında solunum, kardiyovasküler ve hemostatik sistemlerin işlevlerinden kaynaklı sorunlar da anksiyete belirtilerinin görülmesine neden olabilir (272). Çalışmamızda ise anksiyete ile hipertansiyon, hiperlipidemi, böbrek hastalıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ( $p>0.05$ ), kalp-damar hastalıkları (KVH) anksiyetesi olan Tip 2 DM grubunda daha fazla görüldü ( $p<0.05$ ) (Şekil 6.2).

Ortaya çıkan bir literatür, anksiyete bozukluklarının KVH riskini artırdığını, ancak nedensel bir ilişki göstermediğini göstermektedir. Anksiyete, depresyondan bağımsız olarak kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde olumsuz prognozu göstermektedir (273). Glisemik kontrolün sağlanması diyabetli bireylerde uzun süreli ve kaliteli bir yaşam için gerekli en önemli faktörlerden biridir (274).

ADA, normal HbA1c düzeyini %4-6, hedef HbA1c düzeyini  $<7$ ; AKŞ ise 80-130 mg/dL olarak, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) ise, hedef HbA1c düzeyini  $\leq 6.5$ , hedef AKŞ düzeyini ise 70-120 mg/dL olarak kabul etmektedir (275,276).

TURDEP-II çalışmasında Satman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma sonuçlarına göre; dünyadakine benzer bir şekilde ülkemizde de diyabetli hastaların %64,7'sinde HbA1c >%6,5 iken; %51,'inde HbA1c> %7 olarak saptanmış ve glisemik kontrolün yetersiz olduğu ortaya konmuştur (277).

Çalışma grubumuzun HbA1c değerleri sadece diyabeti olan grupta ( $7.3\pm 1.35$ ) ve diyabetle beraber anksiyetesi olan grupta ( $7.5\pm 1.81$ ) IDF ve ADA tarafından belirlenen hedef değer üzerinde idi. Glukoz düzeyleri ise aynı şekilde diyabeti olan grupta ( $141\pm 43.96$ ) ve diyabetle beraber anksiyetesi olan grupta ( $156\pm 63.67$ ) hedef düzeylerin üzerinde idi.

Lustman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, yeteri kadar metabolik kontrol sağlanamayan diyabetik hastalarda psikiyatrik sorunların hayat boyu yaygınlık oranlarının daha yüksek seyrettiğini bildirmişler (278).

Kuloğlu ve arkadaşları Tip 2 DM tanılı hastalarla yaptıkları çalışmada, anksiyete ve depresif belirti düzeylerinin, HbA1c düzeyine göre kan şekeri kontrol altında olmayanlarda daha yüksek oranlarda görüldüğünü bildirmişlerdir (279). Bizim çalışmamızda da orta-ağır anksiyetesi olan grupta daha yüksek HbA1c değerleri saptandı (Şekil 6.11).

Tip 2 DM tanısı almış 144 hasta ile 41 sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan başka bir çalışmaya göre ise LDL, LDL / HDL, yaş, cinsiyet ve BKİ değerleri hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu. LDL / HDL ve TG arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı ( $r = 0.173$   $p = 0.037$ ). Tip 2 DM'li hastalarda LDL, HDL ile negatif korelasyon gösterdi ( $r = -0.2$   $p = 0.016$ ) ve TG ile pozitif korelasyon gösterdi ( $r = 0.45$   $p = 0.000$ ). Ve bu çalışmada ortaya konan bulgular, LDL / LDL ve LDL / HDL'nin, oksidatif stres durumunda lipitler arasındaki ilişkiyi yansıtan tip 2 diyabetin güçlü biyobelirteçleri olduğunu ortaya koydu (280). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayı destekler nitelikte; Tip 2 DM'li BKİ<25 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda TG değeri ile BKİ arasında negatif ilişkiye sahip iken HDL/LDL değerleri pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulundu. Tip 2 DM'li BKİ> 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> hastalarda TG/HDL/LDL değerleri BKİ ile arasında pozitif yönde bir

ilişkiye saptandı. Tip 2 DM'li BKİ> 30 kg/m<sup>2</sup> hastalarda TG/LDL değerleri BKİ ile arasında pozitif yönde bir ilişkiye sahip iken HDL ile negatif yönde ilişki görüldü.

Fransa'da yapılan bir çalışmada, 29 yetişkin kadın birey, diyabeti olan obez kadınlar, diyabeti olmayan obez kadınlar ve sağlıklı zayıf kadınlar olarak üç gruba ayrılmış ve serum CRP düzeyleri değerlendirilmiştir. Serum CRP düzeyleri, diyabeti olan ve diyabeti olmayan obez kadın bireylerde sağlıklı zayıf kadın bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (281). Bizim çalışmamızda CRP değerleri ile BKİ değerleri arasında pozitif yönde zayıf korelasyon görüldü ( $r=0,077$ ;  $p<0,05$ ) (Tablo 6.5).

Amerika'da yapılan başka bir çalışmaya göre ise anksiyete, obezite ve serum CRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ) (282). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayı destekler nitelikte; normal, hafif, orta-ağır anksiyeteli grupların serum CRP değerlerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 6.4).

Çalışmalar, oksidatif stres ile anksiyete etiyojisi arasında potansiyel bir ilişki olduğunu göstermiştir. Örnek olarak, oksidatif strese bağlı anksiyete, farelerde oksidatif stres mekanizmalarında dolaylı olarak yer alan enzimler olan NADPH oksidaz veya fosfodiesteraz-2'nin inhibisyonu üzerine tersine çevrilebilir (283).

Eser elementlerde meydana gelen moleküler değişikliklerin antioksidan savunma mekanizmasının etkinliğini olumsuz yönde etkileyerek serbest oksijen radikallerinin hücre bütünlüğü üzerine negatif etkilerinin artmasına neden olduğu bilinmektedir. Özellikle çinko, bakır ve demir gibi eser elementlerin lipid peroksidasyonu üzerine önemli etkileri vardır (284). Serbest radikal hasarının ortaya çıkmasında katalizör rol üstlenebilen bakır iyonlarının aynı zamanda redoks aktive edici bir metal olduğu için oksidatif stres üzerine de etkileri söz konusudur (285). Bakırın indüklediği oksidatif harabiyet çoğunlukla yüksek derecede reaktif olan hidroksil radikalının meydana gelmesi ile gerçekleşir ve bu hidroksillerin oluşumu dokularda lipid peroksidasyonunu başlatarak hasarların meydana gelmesine neden olabilir (286).



Yapılan bir çalışmada, anksiyetesi olan bireyler kontrollere kıyasla yüksek Cu (P = 0.0348), yüksek Cu / Zn oranı (P = 0.0493) ve daha düşük Zn (P = 0.0294) plazma düzeylerine sahipti (287). Ancak Cu-anksiyete ilişkisini araştıran çalışma sınırlıdır. Bizim çalışmamızda da rakamsal olarak serum Cu değerleri anksiyete seviyesiyle doğru orantılı olarak artış gösterdi. Ancak bu yükseklik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

Yapılan bir çalışmada serum bakır konsantrasyonları glikoz, total kolesterol, LDL- kolesterol ve TAS ile negatif yönde, CRP ile pozitif yönde korelasyon gösterdi (288). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmayı destekler nitelikte Cu ile CRP arasında pozitif yönde bir korelasyon görüldü ( $r=0,307$ ;  $p < 0.01$ ) (Tablo 6.5).

Tip 2 DM'de hipomagnezemi prevalansını % 14-48 arasında değişen oranlarda, sağlıklı kontroller arasında ise % 2,5-15 arasında gösteren (289) yayınların yanı sıra, tip 2 diyabetin 55 yaşın üstündeki kişilerde magnezyum düşüklüğü bakımından diğer faktörlerden bağımsız şekilde risk oluşturduğunu destekleyen çalışmalar (290) vardır.

93 gönüllünün 3 ay boyunca izlendiği bir çalışmada, anksiyete bozuklukları ile serum magnezyum düzeyleri arasında ilişki ortaya konmuştur (291). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmaya göre ise anksiyete seviyeleri ile serum Mg düzeyleri arasında negatif yönde bir korelasyon bulunmuştur (292). Bizim çalışmamızda Mg düzeyleri kontrol grubuna ( $1.86 \pm 0.24$ ) göre anksiyete grubunda ( $1.74 \pm 0.29$ ) rakamsal olarak daha düşük bulundu ( $p > 0.05$ )

Literatür bilgileri tarandığında serum Mg, Cu, Zn ve ARES/PON arasındaki ilişkiye dair yeterince çalışma yapılmadığı görülmüştür. Ancak bizim çalışmamızda; Mg ile ARES ( $r=0,373$ ), Cu ( $r=0,336$ ), Zn ( $r=0,596$ ) arasında pozitif yönde bir korelasyon görüldü ( $p < 0.01$ ) (Tablo 6.5).

Bizim çalışmamızda Zn düzeyleri kontrol grubuna ( $88 \pm 12.45$ ) göre anksiyete grubunda ( $84 \pm 17.79$ ) rakamsal olarak daha düşük bulundu ( $p > 0.05$ ) ve Zn ile anksiyete skoru negatif yönde korele ( $r: -0.168$ ) bulundu. Russo'nun çalışmasında sunulan sonuçlara dayanarak, muhtemelen eşzamanlı oksidatif stresle ilişkili olan

düşük çinko seviyelerinin, anksiyojenik bir etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur. GABA seviyelerini yükselten çinko takviyesinin kaygıyı iyileştirmeye yardımcı olabileceği düşünülmüştür (293).

DM'de artan oksidatif stres yaygın olarak kabul gören bir durumdur. Diyabete eşlik eden, artan serbest radikal üretimi ile veya bozulmuş antioksidan savunma sistemlerini içeren oksidatif stres diyabetin gelişimi, ilerlemesinde ve komplikasyonlarından sorumludur (294). Kronik bir hastalık olan diyabette anksiyete ve depresyon oranı genel populasyona göre daha fazladır. DM'li hastalarda anksiyete belirtilerinin %40 gibi yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmiştir (295).

İngiltere'de yapılan kesitsel bir çalışma, diyabet hastalarının neredeyse üçte birinin anksiyetesi olduğunu ortaya koymuştur (296). Diyabetik olan ve olmayan hastaların depresyon yaygınlığını araştıran Hermanns ve ark.; diyabet tanısı almış hastalarda duygu durum bozuklukları görülme sıklığının diyabetik olmayanlara kıyasla daha yüksek oranda görüldüğünü bildirmişlerdir (297).

Diyabetiklerde görülen depresif bozukluk oranını % 33 olarak saptayan Okanovich ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonucuna ilaveten, ülkemizde yapılan başka bir çalışma sonucuna göre de bir diyabet merkezine başvuran hastaların %30,8'inde anksiyete, % 51,1'inde ise depresyon görüldüğü bildirilmiştir (298,299).

Diyabette anksiyete sıklığının artmasının yanı sıra anksiyetenin diyabeti öngören bir durum olduğu da bilinmektedir. 10 yılı aşkın zamanda Birinci basamakta sağlık hizmeti esnasında 558 yaşlı erişkinde yapılan depresyon ve kaygı taramasında; anksiyetenin diyabeti öngören bir durum olduğu ortaya konmuştur (300).

Masood ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada, oksidatif stres ve anksiyete arasındaki ilişkinin anlaşılmasına dair önemli incelenmeler kaydedilmiştir ve bu çalışmaya göre oksidatif stresin farelerde anksiyete belirtilerine yol açtığını belirlediler (301). Postmenapozal kadınlarda yapılan bir çalışmada ise oksidatif stresi anksiyete ile ilişkili bulmuşlar (302). Tüm literatür bilgileri incelendiğinde ise oksidatif stres ile anksiyete ile arasında yüksek düzeyde bir bağlantı olduğu görülürken, neden sonuç ilişkisi henüz tam olarak kurulmamıştır ve bu ilişkinin aydınlatılmasına dair daha çok çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

TAK değerleri açısından incelendiğinde kontrol grubu ( $0,96 \pm 0,16$ ) ile hafif anksiyete grubu ( $0,90 \pm 0,16$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p<0,05$ ). Yine kontrol grubu ile orta ağır anksiyete grubu ( $0,86 \pm 0,08$ ) arasında farklılık bulundu. Ayrıca hafif anksiyete grubu ( $0,90 \pm 0,16$ ) ile orta- ağır ( $0,86 \pm 0,08$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ( $p<0,05$ ) (Tablo 6.4). Anksiyete düzeyi arttıkça TAK değerlerinin azaldığının gözlenmesi çalışmanın en önemli bulgusudur.

Tahran Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmaya göre çalışmaya katılan bireylerin serum TAK düzeyleri ile anksiyete seviyeleri anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Yine aynı çalışmada TAK ve diğer bazı oksidatif stres belirteçleri anksiyete ve depresyon ile ilişkili değildi (303).

Kuloglu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, oksidatif stres ile bazı anksiyete bozuklukları arasında bir bağlantı kurmuş ve oksidatif metabolizma gibi diğer sistemlerin anksiyetenin düzenlenmesini etkileyebileceğini göstermiştir (304,305).

Serum TOS seviyelerine bakıldığında anksiyetesi olan Tip 2 DM'li bireylerin grubunda ( $19,63 \pm 17,58$ ) anksiyetesi olmayan Tip 2 DM'li grubuna ( $18,49 \pm 15,29$ ) göre rakamsal olarak yükseklik gözlemlendiği halde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ) (şekil 6.4). TOS ile TKol ( $r=0,328$ ) ve TG ( $r=0,625$ ) arasında pozitif yönde, HDL ( $r=-0,382$ ) arasında negatif yönde bir korelasyon görüldü ( $p<0,01$ ) (Tablo 6.5).

OSI ile TKol, TG, TAK arasında pozitif yönde bir korelasyon görüldürken, HDL arasında negatif yönde bir korelasyon görüldü ( $p<0,01$ ). Yine OSI ile CRP arasında pozitif yönde bir korelasyon görüldü ( $p<0,05$ ) (Tablo 6.5).

Bir çalışmada depresif bozukluklar ile kolesterol seviyeleri arasında yaşa bağlı olarak artış gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Ancak başka bir çalışmada ise çelişkili sonuçlara rastlanmıştır (306). Anksiyete ile serum kolesterol seviyelerini araştırmış çalışmalar sınırlıdır.

Yapılan bir çalışma BOS, anksiyete ve serum TG düzeyleri arasında pozitif yönde bir ilişki saptandı (307).

Amerika'da çocukların BKİ değerleri ve metabolik sendromları üzerinde yapılan bir çalışmaya göre; anksiyete, metabolik sendrom, BKİ değerleri, glukoz değerleri, HDL, LDL ve TG seviyeleri arasında anlamlı fark görülmedi (308). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmayı destekler nitelikte bir sonuca ulaşıldı. Gruplar arasında HDL, LDL ve Total Kolesterol değerleri kontrol grubunda rakamsal olarak anksiyetesi olan gruba göre daha düşük, TG değerleri daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 6.3).

Ve yine çalışmamızda, TKol'ün HDL ile negatif yönde ( $r=0,313$ ) TKol'ün LDL ile pozitif yönde ( $r=0,766$ ) bir korelasyon görüldü ( $p<0.01$ ). TG ile glukoz arasında pozitif yönde korelasyon görülürken ( $r=0,253$ ;  $p<0.05$ ), HDL ile negatif yönde bir korelasyon görüldü ( $r=0,574$ ;  $p<0.01$ ) (Tablo 6.5).

Yapılan bir çalışmada anksiyete seviyeleri ile serum PON aktivitesi arasında negatif bir ilişki görülürken, serum ARES arasında pozitif bir ilişki olduğu belirtildi. Yine aynı çalışmada serum ARES ve PON seviyeleri arasındaki paralellik ile anksiyete seviyeleri arasında da pozitif bir ilişki olduğu bulundu (309). Bizim çalışmamızda ise PONNaCI ile ARES arasında pozitif yönde bir korelasyon görüldü ( $r=0,352$ ;  $p<0.01$ ). ARES/PON ile PONNaCI arasında negatif yönde bir korelasyon görüldü ( $p<0.01$ ). Yine çalışmamızda, Serum ARES/PON değerleri kontrol grubuna göre ( $57,6 \pm 43,52$ ) orta ve ağır anksiyetesi olan grupta ( $43,5 \pm 38,43$ ) rakamsal olarak düşük çıkmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Şekil 6.15). Ancak anksiyete, PON ve ARES ilişkisini araştıran çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**Sonuç olarak:** Diyabetes Mellitus, psikososyal rahatsızlıkların yanı sıra oksidatif stresin artmasıyla da ilişkili olan yaygın metabolik bir hastalıktır. Bununla birlikte oksidatif stres ve anksiyete diyabette ayrı ayrı incelenmiştir. Bu çalışma Diabetes mellitusta anksiyete şiddetinin artışı ile oksidatif stresin arttığını ortaya koyan ilk çalışmadır.

## 8. EKLER

### EK-1

#### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Değerli Gönüllü,

Bu çalışma Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya ABD yüksek lisans öğrencisi Dyt. Bahar DEĞER'in tez araştırması olup 18-70 yaş arası Tıp 2 diyabetli hastalarda; antioksidan mineraller ve oksidatif stresin anksiyete ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılmaktadır.

Bu araştırma sırasında ilgili araştırmacı tarafından içerisinde genel bilgiler, antropometrik ölçümler, biyokimyasal bulgular ve kan basıncı ile fiziksel aktivite durumunun bulunduğu anket formu uygulanacaktır.İlgili araştırmacı tarafından boy uzunluğu, bel-kalça çevresi gibi ölçümleriniz alınacaktır.Standart biyokimyasal bulgular ve kan basıncı değerleriniz hastane veri tabanından elde edilecektir. Anket formunun yanı sıra Beck Anksiyete Ölçeği de kullanılacaktır. Beck Anksiyete Ölçeği'ni sizin okumanız ve kendinizi en iyi şekilde ifade eden cümleyi işaretlemeniz istenecektir. Bu çalışmada size herhangi bir tedavi önerilmeyecektir. Araştırmada yer almanız için öngörülen süre, size ait anket verilerinin toplanma sürecine bağlıdır.

Bu çalışmada size ait doğru bilgiler ile anket sorularına cevap vermek sizin sorumluluklarınızdır.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmaya katılmayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz. Bu durumda herhangi bir ceza ya da yaptırıma maruz kalmazsınız.

Gerekli durumlarda izleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilecektir ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Bu formun imzalanmasıyla söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız. Kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak olup araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

Araştırma hakkında ek bilgi almak için 05350232194 numaralı telefondan Dyt. Bahar DEĞER'e her zaman başvurabilirsiniz.

Çalışmaya katkılarınızdan dolayı teşekkür ederim.

#### **Çalışmaya Katılma Onayı**

Bu bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum ve anladım. İlgili araştırma sorumlusu tarafından araştırmaya ilişkin yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildim. Tüm sorularımı araştırmacıya sordum ve cevapladı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

#### **Gönüllü**

Adı Soyadı:

İmza:

Tarih: ...../...../.....

#### **Açıklamayı Yapan Araştırmacı**

Adı Soyadı:

İmza:

Tarih: ...../...../.....

**Olur İşlemine Tanıklık Yapan Kişinin Adı/Soyadı İmzası ve Tarih:**

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**TIBBİ BİYOKİMYA A.B.D.**  
**TİP 2 DİYABETLİ HASTALARDA; ANTİOKSİDAN MİNERALLER VE**  
**OKSİDATİF STRESİN ANKSİYETE İLE İLİŞKİSİ**

**Anket Formu**

**Anket No:**

...../...../.....

**Tarih:**

**Ad ve Soyad:**

**Tel:**

**E-mail:**

**A) GENEL BİLGİLER**

1) Yaş:

2) Cinsiyet:

a) Kadın

b) Erkek

3) Medeni Durum:

a) Evli

b) Bekar

c) Diğer

4) Eğitim Durumu:

a) Okuryazar değil

b) Okuryazar

c) İlkokul mezunu

d) Ortaokul mezunu

e) Lise mezunu

f) Lisans mezunu

g) Yüksek lisans ve üzeri

5) Meslek:

- a) İşsiz
- b) Ev hanımı
- c) Memur
- d) İşçi
- e) Öğrenci
- f) Emekli
- g) Diğer (Belirtiniz.....)

6) Aylık ortalama gelir durumunuz:

- a) 0-2000 TL
- b) 2000-3000 TL
- c) 3000-5000 TL
- d) 5000 TL ve üzeri

7) Kaç yıldır Tip 2 diyabetlisiniz?

- a) 1
- b) 2
- c) 3
- d) 4
- e) 5 ve üzeri

8) Oral antidiyabetik ilaç kullanıyor musunuz?

- a) Evet
- b) Hayır

9) İnsülin kullanıyor musunuz?

- a) Evet
- b) Hayır



10) Tip 2 Diyabet dışında doktor tarafından tanısı konmuş başka bir sağlık sorununuz var mı?

- a) Hayır      b) Hipertansiyon      c) Hiperlipidemi      d) Kalp damar hastalıkları
- e) Karaciğer Hastalıkları      f) Böbrek Hastalıkları      g) Tiroid Hastalıkları
- h) Kabızlık      ı) İshal      j) Astım      k) Psikiyatrik Hastalık      l) Diğer  
(.....)

11) Son bir aydır düzenli vitamin/mineral desteği kullanıyor musunuz?

- a) Evet  
b) Hayır

12) Cevabınız evet ise hangi vitamin/mineral destek ürünlerini kullanmaktasınız?

- a) ...../gün  
b) ...../gün  
c) ...../gün

13) Son bir aydır düzenli bitkisel ürün/gıda takviyesi kullanıyor musunuz?

- a) Evet  
b) Hayır

14) Cevabınız evet ise hangi bitkisel ürün/gıda takviyesini kullanıyorsunuz.

- a) .....gün  
b) .....gün  
c) .....gün

15) Sigara içme durumunuz nedir?

- a) Evet, sigara kullanırım (.....adet/gün, içme süresi .....gün/ay/yıl)  
b) Hayır, sigara kullanmıyorum

16) Alkol kullanma durumunuz nedir?

- a) Evet kullanırım ( ..... kadeh/bardak ..... (tür) gün/hafta/ay)  
b) Hayır kullanmam  
c) Bazen ( ..... kadeh/bardak ..... (tür) gün/hafta/ay)

## B) ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Vücut ağırlığı (kg)	
Boy uzunluğu (cm)	
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	
Bel çevresi (cm)	
Kalça çevresi (cm)	
Bel/Kalça oranı	

## E) FİZİKSEL AKTİVİTE DURUMU

Düzenli fiziksel aktivite/egzersiz yapıyor musunuz?

- a) Evet
- b) Hayır

Cevabınız evet ise aşağıdaki tabloyu doldurunuz?

Fiziksel Aktivite Türü	Haftada 1 kez	Haftada 2 kez	Haftada 3-4 kez	Haftada 5-6 kez	Her gün	Fiziksel Aktivite Süresi (dk)
Yürüyüş						
Koşu						
Yüzme						
Bisiklete binme						
Pilates						
Diğer (Belirtiniz.....)						

## BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandaki uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif Düzeyde Beni pek etkilemedi	Orta Düzeyde Hoş değildi fakat katlanabildim	Ciddi Düzeyde Dayanmakta çok zorlandım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma				
2. Sıcak/Ateş Basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklilik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme(sıcağa bağlı olmayan)				

Beck Anksiyete Ölçeği Skoru: .....

Katılımmız için teşekkür ederiz.

## 9. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global report on diabetes. World Health Organization;2016.<https://apps.who.int/iris/handle/10665/204871>,Accessed: Mar 26, 2018.
2. Biberoglu G, Ünal S. Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezi: 2296-2297,2003.
3. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. Physical therapy;88(11):1254-64,2008.
4. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, Eighth edition, 2017 IDF. Diabetes Atlas Eighth Edition 2017. International Diabetes Federation. Inzucchi, SE., Bergenstal, RM., Buse, JB. Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., ve ark. (2015). Diabetes Care, 38: 140-9, 2017.
5. IDF Members İn Europe / Turkey [İnternet],2017. [<http://www.idf.org/membership/eur/turkey> ,Erişim Tarihi: 31 Ocak 2017]
6. Blonde L, Pencek R, MacConel L. ,,"Association among weight change, glycemic control, and markers of cardiovascular risk with exenatide once weekly: a pooled analysis of patients with type 2 diabetes""", Cardiovascular Diabetology, 14:12, 2015.
7. Ji L, Zou D, Qian L, Kadziola Z. ,,"Increasing body mass index identifies Chinese patients with type 2 diabetes mellitus at risk of poor outcomes""", Journal of Diabetes and its Complications, 15: 1056-8727, 2015.
8. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu.1.Basım, BAYT bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım ltd.şti, Ankara, s:11-17, 2014.
9. Kılıç T. Obezite ile oksidatif stresin altında yatan mekanizmalar: Leptin ve adiponektinin rolü, Anadolu Kardiyoloji Dergisi, 10.5397: 2010.
10. Barbagallo, M. ve Dominguez, L.J. Magnesium and the Cardiometabolic Syndrome. Current Nutrition Reports, 1 (2), 100-108, 2012.
11. Pham, P.-C. T., Pham, P.-M. T., Pham, S. V., Miller, J. M., Pham, P.-T. T. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. Clinical journal of the American Society of Nephrology, 2(2), 366-373, 2007.

12. Dong, J.-Y., Xun, P., He, K., Qin, L.-Q. Magnesium Intake and Risk of Type 2 Diabetes Meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care*, 34(9),2116-2122, 2011.
13. Agrawal, P., Arora, S., Singh, B., Manamalli, A. ve Dolia, P.B. Association of macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus with serum magnesium levels. *Diabetes Metab Syndr*, 5 (1), 41-44, 2011.
14. Lecube, A., Baena-Fustegueras, J.A., Fort, J.M., Pelegri, D., Hernandez, C. Ve Simo, R. Diabetes is the main factor accounting for hypomagnesemia in obese subjects. *PLoS One*, 7 (1), e30599, 2012.
15. Sales, C.H., Pedrosa, L.F., Lima, J.G., Lemos, T.M. ve Colli, C. Influence of magnesium status and magnesium intake on the blood glucose control in patients with type 2 diabetes. *Clin Nutr*, 30 (3), 359-364, 2011.
16. CAHILL, J. G. J. J.-M. S. M. S. Insulin, diabetes and adipose tissue. A brief review. 59, 1513-1518, 1960.
17. Trevisan, R., Nosadini, R., Avogaro, A., Lippe, G., Duner, E., Fioretto, P.,Metabolism. Type I diabetes is characterized by insulin resistance not only with regard to glucose, but also to lipid and aminoacid metabolism. 62(6), 1155-1162, 1986.
18. Zheng, Y., ve arkl., The role of zinc, copper and iron in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications: therapeutic effects by chelators. *Hemoglobin*, 32(1-2): p. 135-45, 2008.
19. Cooper G, Phillips A, Choong S, Leonard B, Crossman D, Brunton D, Saafi L, Dissanayake A, Cowan B, Young A, Occleshaw C, Chan Y, Leahy F, Keogh G, Gamble G, Allen G, Pope A, Boyd P, Poppitt S, Borg T, Doughty R, Baker J, Regeneration of the heart in diabetes by selective copper chelation. *Diabetes*, 53, (9), 2501-8, 2004.
20. Afridi, HI, Kazi TG, Kazi N, Baig JA, Jamali MK, Arain MB. Status of essential trace metals in biological samples of diabetic mother and their neonates. *Arch Gynecol Obstet*. 280(3):415-423, 2009.
21. Viktorínová, A, Toserová E, Krizko M, Duracková Z. Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated

- hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Metabolism*;58(10):1477-1482, 2009.
22. Raz I, Karsal D, Katz M. The influence of zinc supplementation on glucose homeostasis in NIDDM. *Diabetes Res*, 22, 7309, 1989.
  23. Singh A, Failla ML, Deuster PA. Exercise-induced changes in immune function: effects of zinc supplementation. *J Appl Physiol*, 76, 2298-303, 1994.
  24. Kirbas A, Kirbas S, Anlar O, Efe H, Yilmaz A. Serum paraoxonase and arylesterase activity and oxidative status in patients with multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*;20(8):1106-9, 2013.
  25. Draganov DI, La Du BN. Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*;369(1):78-88, 2004.
  26. Kaya Z, Esmer A, Yıldız A, Yeşiltaş AB, Güntekin Ü, Sezen H, et al. Pulmoner Hipertansiyonda Serum Paroksonaz ve Arilesteraz Aktivitesinin Değerlendirilmesi. *TGKD*;16(4):135-40, 2012.
  27. Canales A, Sánchez-Muniz FJ. Paraoxonase, something more than an enzyme. *Med Clin*;121(14):537-48, 2003.
  28. Nguyen SD, Sok DE. Oxidative inactivation of paraoxonase 1, an antioxidant protein and its effect on antioxidant action. *Free Radic Res*;37(12):1319-30, 2003.
  29. Cochrane, C. G., Cellular injury by oxidants. *Am J Med*, 91(3C), 23S-30S, 1991.
  30. Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., ve ark., Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 39(1), 44-84, 2007.
  31. Pieper GM, Gross GJ. Oxygen free radicals abolish endothelium dependent relaxation in diabetic rat aorta. *Am J Physiol*; 255: H825-H833, 1988.
  32. Wollf SP, Dean RT. Glucose autooxidation and protein modification: the potencial role of 'autoxidative glycosylation' in diabetes. *Biochem J*; 245: 243-50, 1987.

33. Ali S, Stone MA, Peters JL, Davies MJ, Khunti K. The prevalence of comorbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*;23:1165-73, 2006.
34. Lin EH, Korff MV, Alonso J, et al. Mental disorders among persons with diabetes-results from the World Mental Health Surveys. *J Psychosom Res*;65:571-80, 2008.
35. Lloyd CE, Brown FJ. Depression and diabetes. *Curr Women's Health Rep*; 2:188-193, 2002.
36. Akbay Pırıldar, Ş. Dahiliye ve Psikiyatri V., Diabette Depresyon ve Anksiyete Bozuklukları, I. Basım, İstanbul, Okuyan Us Yayın, 2003.
37. Küçük, L. Diyabetin ruhsal boyutu. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 31(Ek sayı), 52-56, 2015.
38. Olgun, N. Diabette Kendi Kendine Takip İlkeleri, Diabetes Mellitus'un Modern Tedavisi, 1. Baskı, İstanbul, s;181-188, 2003.
39. Sodeman WA. Sodeman's Pathologic Physiology mechanisms of disease. [çev.] N. Kemal, V. Cesur. Ankara. Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1. Baskı Hekimler Birliği Vakfı, Cilt 2, 1992.
40. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED),2018.
41. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği,2017.
42. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes, 2008. *Diabetes Care* 31:12-54//Markku Laakso. Epidemiology and Diagnosis of Type 2 Diabetes. Text book of Type 2 Diabetes. Ed. B.J. Goldstein, D.Müller Wieland *J Clin Invest* 1999; 104: 33-97- IDF Diabetes Atlas,. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation,2009.
43. IDF Diabetes Atlas, Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 4th ed., 2009.
44. Bağrıaçık, N. Diyabetes Mellitus: Tanımı, tarihçesi, sınıflandırması ve sıklığı. D. Ü: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Diabetes Mellitus Sempozyumu 18 - 19 Aralık 1997, İstanbul, s.9-18, 1997.

45. Yılmaz M.T: Editörden, Galenos aylık sağlık meslek dergisi; 1:3, 1997.  
Hatemi H: Diabetes Mellitusun tarihçesi. Aktuel tip dergisi; 7:497-499, 1996.
46. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: Diabetes and its management 5th ed. Blackwell Co:3, 1996.
47. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Diyabet Programı 2015-2020, Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayınları, 2014 Erişim adresi:<http://beslenme.gov.tr/content/files/diyabet/turkiyedyabetprogrami.pdf>, Erişim tarihi: 14.07.2017.
48. Boyle JP, Engelgau MM, Thompson TJ, Goldschmid MG, Beckles GL, Timberlake DS, et al. Estimating prevalence of type 1 and type 2 diabetes in a population of African Americans with diabetes mellitus. Am J Epidemiol; 149 (1): 55-63, 1999.
49. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. editors. Sağlıkler Y (çev. ed.). 13.Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, cilt 2, Nobel Kitabevleri, S:2109 2138, 2004.
50. Kahn CR. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. Diabetes;43(8):1066-85,1994.
51. TEMD Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. (2018). Ankara: BAYT Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri.  
Erişim adresi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> Erişim tarihi : 30.10.2017.
52. International Diabetes Federation, Mayıs 2013. Diabetes Atlas. (Rapor No: 6). Erişim adresi: <http://www.idf.org/diabetesatlas>, Erişim tarihi: 05 Ocak 2015.
53. WHO. Global Report on Diabetes. France; (İnternette) 2016. Erişim adresi; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf), Erişim tarihi; 14 Temmuz 2017.
54. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. Ankara; THSK. (İnternette) Ekim 2014. Erişim adresi: <https://www.saglik.gov.tr>, 14.07.2017.



55. Erişim adresi: <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html>, Erişim tarihi:18 Eylül 2016.
56. Harris, M. I., Eastman, R. C., Cowie, C. C., Flegal, K. M., Eberhardt, M. S. Comparison of diabetes diagnostic categories in the US population according to 1997 American Diabetes Association and 1980–1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care*, 20(12), 1859-1862.85, 1997.
57. Alberti, K., Davidson, M. B., DeFronzo, R. A., Drash, A., Genuth, S., Harris, M. I., Kahn, R., Al-Naama LM, Hassan MK, Mehdi JK. Association of erythrocytes antioxidant enzymes and their cofactors with markers of oxidative stress in patients with sickle cell anemia. *Qatar Med J.*, 2015.
58. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Diabetes Mellitus ve komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*; sayfa 22, 2017.
59. TEMD, Diabetes Mellitus Çalışma Ve Eğitim Grubu, Tip 1 Diyabet, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma Ve Eğitim Grubu Hasta Eğitim Kitapçıkları Serisi 3, 8.Baskı, İstanbul, 2011.
60. Cordell, Heather J., and John A. Todd. "Multifactorial inheritance in type 1 diabetes." *Trends in Genetics* 11.12: 499-504, 1995.
61. Erişim adresi; <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/diabetes.html>, Erişim tarihi; 24 Haziran 2020.
62. Fajans SS. *Diabetes Mellitus: Classification and testing procedures*, in: DE Groot LJ (ed). *Endokrinoloji* WB Saunders:1346,1996.
63. ADA, American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 39(Supplement 1), S13-S22, 2016.
64. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovic L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* Nov;98(11):4227-49. PubMed PMID: 24194617, 2013.
65. Ahmad, S. I. (Editör). *Diabetes An Old Disease, a New Insight*, USA: Springer, 1-11, 2013.
66. Kaaja, Risto, and Tapani Rönnemaa. "Gestational diabetes: pathogenesis and consequences to mother and offspring." *The review of diabetic studies: RDS* 5.4 :194, 2008.

67. Ronald A, Codario. Tip 2 Diyabet, Pre-Diyabet ve Metabolik Sendrom,2007.
68. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM: A balanced overview. *Diabetes Care*; 15 (3): 168,318,1997.
69. Gedik O. Diabetes Mellitusun Patogenezi. In: Endokrinoloji. Koloğlu S (Ed.), Medikal Network. 1. Baskı: 48,395,1996.
70. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 8. Baskı: 45, 2016.
71. Pal K, Eastwood SV, Michie S, et al. Computer-based diabetes self-management interventions for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*:CD008776, 2013.
72. Aslan G. Diyabetli bireylerde aile desteği ile yaşam kalitesi ve tedaviye uyum arasındaki ilişkinin incelenmesi (tez). Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2018.
73. Ulu MS, Yüksel ř. İnsülin direnci. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2015.
74. TEMD, TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2019.
75. Association AD. 14. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S165-S72, 2019.
76. American Diabetes Association. Standarts of medical care in diabetes: glycemc goalsin adults. *Diabetes Care* (suppl 1): 19-20, 2009.
77. Lebovitz, H.E., Treating hyperglycemia in type 2 diabetes: new goals and strategies. *Cleve Clin J Med*, 69(10):809-20, 2002.
78. Monahan, F.D., Neighbors, M., editors. Nursing care of patient with diabetes mellitus. *Medical Surgical Nursing, Foundations for Clinical Practice*, 2nd Ed. WB. Saunders Company, Philadelphia, p.1223-1263,1998.
79. Nathan, D.M. Clinical practice. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 347(17):1342-1349, 2002.
80. Wright, A., Burden, A.C., Paisey, R.B., Cull, C.A., Holman, R.R., Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in

- patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care*, 25(2):330-336, 2002.
81. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C. TEMD Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. 10. Baskı, Miki Matbaacılık San ve Tic Ltd Şti Ankara:15-141,2018.
  82. Uludağ, M. O. Diyabete bağlı ikincil hastalıklar (komplikasyonlar). *Diyabet ve Obezite*, 39-44, 2010.
  83. Metin Arslan. Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. İç Hastalıkları. 2.Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi; 2279–2291, 2003.
  84. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal G. İç Hastalıkları 3. Baskı, Ankara, 2012.
  85. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*; 32:1335-43,2009.
  86. Aral Y. Tip 2 Diabetes Mellitus Akut Komplikasyonları ve Tedavisi, In: Türk Diabet Yıllığı 1999-2000, Türk Diyabet Vakfı, Türk Diyabet Cemiyeti, S: 201-218,2000.
  87. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society.; American Diabetes Association; Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*; 98:1845-59,2013.
  88. Mudaliar, S. ve Henry, R. R. Management and Prevention of Diabetic Complications. J.S. Skyler (Ed.). *Atlas of Diabetes* (s. 233-248). Miami, USA: Springer Science+Business Media, 2012.
  89. Brownlee, M. The Pathobiology of Diabetic Complications. *DIABETES*,54, 1615-1625, 2005.
  90. Fonseca, V. A. Complications of diabetes V. Fonseca, M. Pendergrass ve R.H. McDuffi (Ed.). *Diabetes in Clinical Practice* (s. 41-58). NY, USA: SpringerVerlag London Limited, 2010.
  91. Singh, R., Kishore, L., Kaur, N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacological Research*, 80, 21-35, 2014.

92. Boulton, A. J., Vinik, A. I., Arezzo, J. C., Bril, V., Feldman, E. L., Freeman, R., Malik, R. A., Maser, R. E., Sosenko, J. M., Ziegler, D. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care*, 28(4), 956-962, 2005.
93. Codario, R.A. Microvascular Disease. N. S. Skolnik (Ed.). *Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the Metabolic Syndrome* (s. 187-211). Philadelphia, Pennsylvania, USA: Humana Press, 2011.
94. Vinik, A.I. Diabetic Neuropathies. J.S. Skyler (Ed.). *Atlas of Diabetes* (s.295-312). Miami, USA: Springer Science+Business Media, 2012.
95. Fowler, M.J. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*, 29, 116-122, 2011.
96. Mohamed, Q., Gillies, M. C., Wong, T. Y. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *Jama*, 298(8), 902-916, 2007.
97. Fuller, J. H., Stevens, L. K., Wang, S.L. ve WHO Multinational Study Group. Risk Factors for Cardiovascular Mortality and Morbidity: The WHO Multinational Study of Vascular Disease of Diabetes. *Diabetologia*, 44(2), S54-S64, 2001.
98. Boyle, P. J. Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators. *The American Journal of Medicine*, 120(9), 12-17, 2007.
99. Beulens, J. W., Grobbee, D. E., Nealb, B. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 17(1 suppl), 3-8, 2010.
100. Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes Home. Prevent Complications; <https://www.cdc.gov/diabetes/managing/problems.html>, Erişim tarihi: 4 Kasım 2018.
101. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *The Lancet*;368(9529):29-36. doi:10.1016/S0140 6736(06)68967-8, 2006.
102. Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä Laakso M. Predictors of stroke in middleaged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke*. 1996;27(1):63-8.

103. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*; 360(9349), p1903-1913, 2002.
104. Ogunbode AM, Ladipo M, Ajayi IO, Fatiregun AA. Obesity: An emerging disease. *Niger J Clin Pract*;14(4):390-394, 2011.
105. Esteghamati A, Mazaheri T, Rad M, Noshad S. "Complementary and Alternative Medicine for the Treatment of Obesity: A Critical Review", *Int J Endocrinol Metab*, 13(2): 19678, 2015.
106. Arslan M., Obezite. *Endokrinoloji Temel ve Klinik*, Koloğlu S(ed). Medical Network. Nobel Ankara;775-87, 1996.
107. Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insülin resistance and associated diseases. *Clinica Chimica Acta*; 375(1-2): 20-35, 2007.
108. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, Hoskin M, Kriska AM, Mayer-Davis EJ, Pi-Sunyer X, Regensteiner J, Venditti B, Wylie-Rosett J. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care*; 29: 2102-2017, 2006.
109. Gedik O. Obezite ve Çevresel Faktörler. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, (Suppl. 2): 1-4, 2003.
110. Teixeira P, Carraça E, Marques M, Rutter H, Oppert J, Bourdeaudhuij I, Lakerveld J, Brug J. "Successful behavior change in obesity interventions in adults: a systematic review of self-regulation mediators", *BMC Medicine*, 13:84, 2015.
111. Seidell JC, Deurenberg P, Hatvast JGAJ: Obesity and fat distribution, in relation to health. Current insights and recommendations. *World Rev Nutr Diet* 50: 57-91,1987.
112. Bermudez V, Rojas J, Salazar J, Anez R, Toledo A, Bello L, Apruzzese V, Ganzalez R, Chacin M, Cabrera M, Cano C, Velasco M, Miranda J. "Sensitivity and Specificity Improvement in Abdominal Obesity

- Diagnosis Using Cluster Analysis during Waist Circumference Cut-Off Point Selection", *Journal of Diabetes Research*,14, 2015.
113. Kopelman PG, Dunitz M. *Obezite ve İlişkili Hastalıkların Tedavisi*, 1.Baskı, And yayıncılık, İstanbul, 2003.
114. Leitner DR, Frühbeck G, Yumuk V, Schindler K, Micic D, Woodward E ve ark. Obesity and Type 2 Diabetes: Two Disease with a Need for Combined Treatment Strategies – EASO Can Lead the Way. *Obes Facts*,10:483-492,2017.
115. Gür C, Polat H, Müderrisoğlu C, Altunoğlu E, Yılmaz M. "In Patients with Type-2 Diabetes, Diabetes Regulation, Hba1c, Duration of Diabetes, BMI, Dyslipidemia, and Microalbuminuria Compared with Macrovascular Complications" *İstanbul Med J*, 14: 243-7, 2013
116. Wilding JPH. The importance of free fatty acids in the development of Type 2 diabetes. *Diabetic Med*, 24:934-945, 2007.
117. D. W. Haslam ve W. P. James, «Obesity,»*Lancet*, cilt 366, pp. 1197-1209, 2005.
118. Zhang S, Wang B, Shi J, Li J. Network-based association study of obesity and type 2 diabetes with gene expression profiles. *BioMed Research International*, 2015.
119. Kahkönen, M.P., Hopia, A.I., Vuorela, H. J., Rauha, J. P., Pihlaja, K., Kujala, T. S. Heinonen, M. Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47:3954-3962, 1999.
120. Koca, N., Karadeniz ,F., Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. *Gıda Mühendisliği Dergisi Sayı: Aralık/2003*, 2003.
121. Bat, M., Çemen Otunun Antioksidan Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul 2018.
122. Güçlü, K., Apak, R., Özyürek, M. Hidroksil ve Süperoksit Radikallerinin Süpürülmesine Dayalı Yeni Antioksidan Aktivite Tayin Yöntemlerinin Geliştirilmesi. *Tübitak Proje*, pp. 1-114, 2009.

123. Andiç, M., *Centaurea triumfetti* Bitkisinin Antioksidan Aktivitesinin Belirlenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Erzincan, 2012.
124. Halliwell, B. ve Aruoma, O. I., “DNA Damage by Oxygen-Derived Species: Its Mechanisms and Measurement In Mammalian Systems”, *FEBS Letters*, 281: 9-19, 1991.
125. Özdemir, E., Geleneksel Probiyotik Fermente Gıdaların Antioksidan ve DNA Bağlanma Etkilerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul, 2015.
126. Akkuş, İ., Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, Mimoza Yayınları, Konya, 1995.
127. Bilge, M., Hemodiyaliz Hastalarında Serbest Radikallerin Organizmaya ve Antioksidan Savunma Sistemleri Üzerine Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya, 2010.
128. Halliwell, B., ve Gutteridge, J. M., Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet*, 1(8391), 1396-1397, 1984.
129. Yiyenoglu, O. B., Ugur, M. G., Ozcan, H. C., Can, G., Ozturk, E., ve ark., Assessment of oxidative stress markers in recurrent pregnancy loss: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet*, 289(6), 1337-1340, 2014.
130. İmamoğlu, S., *Asphodelus aestivus* Brot. (Çiriş Otu) Bitkisinin Çeşitli Ekstraktlarının İn Vitro Antioksidan Aktivitelerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2010.
131. Emila, S. ve Swaminathan, S. Role of Magnesium in Health and Disease. *World Journal of Science and Technology*, 3(4):43-54, 2013.
132. Gommers, L. M., Hoenderop, J. G., Bindels, R. J., & de Baaij, J. H. Hypomagnesemia in type 2 diabetes: a vicious circle, *Diabetes*, 65(1), 3-13, 2016.
133. Seyoum, B., Siraj, E. S., Saenz, C. ve Abdulkadir, J. Hypomagnesemia in Ethiopians with Diabetes Mellitus. *Ethnicity & Disease*, 18, 147-151, 2008.

134. Shaikh, M.K., Devrajani, B.R., Soomro, A.A., Shah, S.Z.A., Devrajani, T. ve Das, T. Hypomagnesemia in Patients with Diabetes mellitus. *World Applied Sciences Journal*, 12 (10), 1803-1806, 2011.
135. Paolisso G, Sgambato S, Gambardella A, et al. Daily magnesium supplements improve glucose handling in elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 55: 1161-1167, 1992.
136. Resnick L, Altura BT, Gupta RK, et al. Intracellular and extracellular magnesium depletion in type 2 (non-insulin-independent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 36: 767-770, 1993.
137. Eibl, N. L., Kopp, H. P., Nowak, H. R., Schnack, C. J., Hopmeier, P. G., & Scherthaner, G. Hypomagnesemia in type II diabetes: effect of a 3-month replacement therapy. *Diabetes Care*, 18(2), 188-192, 1995.
138. Takaya, Junji, Hirohiko Higashino, and Yohnosuke Kobayashi. "Intracellular magnesium and insulin resistance." *Magnesium research* 17.2 126-136, 2004.
139. Mohamed, A. J. B. The role of oxidative stress and NF (B) activation in late diabetic complications. 10, 175-179, 1999.
140. Viktorínová, A., Tošerová, E., Križko, M. ve Ďuračková, Z. J. M. Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. 58(10), 1477-1482, 2009.
141. Zheng, Y., Li, X.-K., Wang, Y. ve Cai, L. J. H. The role of zinc, copper and iron in the pathogenesis of diabetes and diabetic complications: therapeutic effects by chelators. 32(1-2), 135-145, 2008.
142. Maritim, A., Sanders, a., Watkins Iii, J. J. J. o. b. ve toxicology, m. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. 17(1), 24-38, 2003.
143. Das, U. J. N. Is obesity an inflammatory condition, 17(11-12), 953-966, 2001.
144. Vallee, B. L., Falchuk, K. H. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiological Reviews*, 73, 79-118, 1993.
145. Taşkapın Ç, Atambay M, Aycan ÖM, Özyalın F, Yoloğlu S, Miman Ö, Daldal N. Giardiosisli hastalarda serum çinko(zn) düzeyleri. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*; 31(1):14-16, 2007.



146. Brun JF, Giuntrand-Hugret R, Fons C. et al. Effects of oral glucose effectiveness and insulin sensitivity in humans. *Biol Trace Elem Res*; 47: 385-91, 1995.
147. Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr*; 17:109-15, 1998.
148. Duprez J, Roma LP, Close AF, Jonas JC. “Protective antioxidant and antiapoptotic effects of ZnCl<sub>2</sub> in rat pancreatic islets cultured in low and high glucose concentrations”, *PLoS One*, 7(10):46831, 2012.
149. Tobia MH, Zdanowicz MM, Wingertzhan MA. et al. The role of dietary zinc in modifying the onset and severity of spontaneous diabetes in the BB Wistar rat. *Mol Gen Metab*; 63: 205-13, 1998.
150. Aslan M, Kosecik M, Horoz M, Selek S, Celik H, Erel O . Assessment of paraoxonase and arylesterase activities in patients with iron deficiency anemia. *J.atherosclerosis*. 04.007.2006.
151. Kelso GJ, Stuart WD, Richter RJ, Furlong CE, Jordon-Starck TJ, Harmony JAK. Apolipoprotein J is associated with paraoxonase in human plasma. *Biochemistry*; 33:832-9,1994.
152. Canales A, Sanchez-Muniz FJ. Paraoxanase, something more than an enzyme *Med Clin (Barc)*; 121: 537–48, 2003.
153. Otani, K. S. Shimizu, K. Chijiwa. Increased Urinary Excretion of Bilirubin Oxidative Metabolites in Septic Patients: A New Marker for Oxidative Stress in Vivo. *Journal of Surgical Research*; 96: 44–9, 2001.
154. Cathcart, M.K., A.K. McNally and G.M. Chisolm: Lipoxygenase-mediated transformation of human low density lipoprotein to an oxidized and cytotoxic complex. *J. Lipid Res.*; 32:63-70, 1991.
155. Deakin S., James R. W., Genetic and Environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-I *Clinical Science* 107, 435-447, 2004.
156. Stefanović A., Kotur-Stevuljević J., Spasić S., et al. HDL 2 particles are associated with hyperglycaemia, lower PON1 activity and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients. *Clinical Biochemistry*; 43(15):1230–1235. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.08.005., 2010.

157. Oei H.-H. S., van der Meer I. M., Hofman A., et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Circulation.*;111(5):570-5.doi: 10.1161/01.CIR.0000154553.12214.CD, 2005.
158. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Savino S, Liuzzi A, Balzola F, et al. Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. *J Clin Endocrinol Metabol*; 90(3): 1728-33, 2005.
159. Başkol G, Köse G. Paraoksonaz: Biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi *Erciyes Tıp Dergisi*;26 (2): 75-80, 2004.
160. Deakin S, James R. W, Genetic and Enviromental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-I *Clinical Science*; 107: 435-47, 2004.
161. Altan, N., Dinçel, A. ve Koca, C., "Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres", *Türk Biyokimya Dergisi*, 31 (2): 51-56, 2006.
162. Derin D, Yazıcı A, Erkoç Ş. Şizofrenik Bozukluğu Olan Hastalarda Serbest Radikal Metabolizması ve Nonenzimatik Antioksidan Savunma Sistemi Elemanlarının incelenmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*;11:174-82, 2001.
163. Gutteridge, JM., (1995). "Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage", *Clin Chem*, 41:1819-1828; Derleyen: Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G. ve Yönden, Z., "Oxidative Stress and Its Impacts on Lipids, Proteins and Dna", *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6 (3): 331-336, 2015.
164. Laaksonen DE, Atalay M, Niskanen LK, Mustonen J, Sen CK, Lakka TA et al. Aerobic exercise and the lipid profile in type 1 diabetic men: a randomized controlled trial. *Medicine and Science in Sports and Exercise*; 32: 1541-1548, 2000.
165. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stres in diyabetic complications: A new perspective on an old paradigm. *Diyabetes* 48(1), 1-9, 1999.
166. Kılıç N, Malhatun E, Elmalı E, Altan N. An Investigation into the Effects of the Sulfonylurea Glyburide on Glutathione peroxidase activity in StreptozotocinInduced Diyabetic Rat Muscle Tissue. *General Pharmacology* 30(3), 399-401, 1988.

167. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V.  $\beta$  -cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* 53 (supplement1), 119-124, 2004.
168. Can M. Mineraller. Paşaoğlu H. (Editör) *Temel/Klinik Biyokimya*. PelikanYayınevi; 193-212, 2017.
169. Dubick MA, Barr JL, Keen CL, Atkins JL. Ceruloplasmin and hypoferrremia: Studies in burn and non-burn trauma patients. *Antioxidants*; 4: 153-69, 2015.
170. Olivares M, Uauy R. Copper as an essential nutrient. *Am J Clin Nut*; 63: 791-6, 1996.
171. Lyubartseva G., Lovell M.A. A potential role for zinc alterations in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biofactors*; 38:98–106. doi: 10.1002/biof.199, 2012.
172. Capasso M., Jeng J.M., Malavolta M., Mocchegiani E., Sensi S.L. Zinc dyshomeostasis: A key modulator of neuronal injury. *J. Alzheimer's Dis.*; 8:93–108. doi: 10.3233/JAD-2005-8202, 2005.
173. Malavolta M., Giacconi R., Piacenza F., Santarelli L., Cipriano C., Costarelli L., Tesei S., Pierpaoli S., Basso A., Galeazzi R., et al. Plasma copper/zinc ratio: An inflammatory/nutritional biomarker as predictor of all-cause mortality in elderly population. *Biogerontology*; 11:309–319. doi: 10.1007/s10522-009-9251-1, 2010.
174. Grober U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*;7(9):8199-226, 2015.
175. Manuel Y, Keenoy B, Moorkens G, Vertommen J, Noe M, Neve J, De Leeuw I. Magnesium status and parameters of the oxidant-antioxidant balance in patients with chronic fatigue: Effects of supplementation with magnesium. *J Am Coll Nutr*; 19:374-82, 2000.
176. Lopresti AL. A review of nutrient treatments for paediatric depression. *Journal of Affective Disorders* 181: 24-32, 2015.
177. Al-Naama LM, Hassan MK, Mehdi JK. Association of erythrocytes antioxidant enzymes and their cofactors with markers of oxidative stress in patients with sickle cell anemia. *Qatar Med J.*, 2015.

178. Jansen J, Karges W, Rink L. Zinc and diabetes clinical links and molecular mechanisms. *J Nutr Biochem*; 20:399-417, 2009.
179. Aimo L, Cherr GN, Oteiza PI. Low extracellular zinc increases neuronal oxidant production through nadph oxidase and nitric oxide synthase activation. *Free radical biology & medicine*; 48(12):1577-87, 2010.
180. Andreini C, Banci L, Bertini I, Rosato A. Zinc through the three domains of life. *Journal of proteome research*; 5(11):3173-8, 2006.
181. Oteiza PL, Olin KL, Fraga CG, Keen CL. Oxidant defense systems in testes from zinc deficient rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine*; 213(1):85-91, 1996.
182. Bicer M, Gunay M, Baltaci AK, Uney K, Mogulkoc R, Akil M. Effect of zinc supplementation on lipid peroxidation and lactate levels in rats with diabetes induced by streptozotocin and subjected to acute swimming exercise. *Bratislavske lekarske listy*; 113(4):199-205, 2012.
183. Borges de Araújo CG, Oliveira do Nascimento Holanda A, de Souza Rocha CV, Soares do Nascimento AP, Simplício Revoredo CM, Borges da Silva B, do Nascimento Nogueira N, do Nascimento Marreiro D. Relationship Between Zincemia, Süperoxide Dismutase Activity and Marker of Oxidative Strees in Women With Breast Cancer. *Nutr Hosp*, 32, 785-791, 2015.
184. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett*; 286:152-4, 1991.
185. Navab M, Hama-Levy S, Van Lenten BJ, et al. Mildly oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/paraonase ratio. *J Clin Invest*; 99:2005–2019.58, 1997.
186. Shih DM, Xia Y-R, Wang Y-P, et al. Combined serum paraonase knockout/apolipoprotein E knockout mice exhibit increased lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *J Biol Chem*; 275:17527–17535, 2000.
187. Aviram M, Rosenblat M et al. Human serum paraonase (PON1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med*; 26:892–904, 1999.

188. Rozenberg O, Shih DM, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) attenuates macrophage oxidative status: studies in PON1 transfected cells and in PON1 transgenic mice. *Atherosclerosis*; 181:9–18. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.12.030, 2005.
189. Stafforini D. M. Biology of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH, lipoprotein associated phospholipase A<sub>2</sub>) *Cardiovascular Drugs and Therapy*; 23(1):73–83. doi: 10.1007/s10557-008-6133-8, 2009.
190. Costa L. G., Vitalone A., Cole T. B., Furlong C. E. Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochemical Pharmacology*; 69(4):541–550. doi: 10.1016/j.bcp.2004.08.027, 2005.
191. Huang Y., Wu Z., Riwanto M., et al. Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex. *The Journal of Clinical Investigation*; 123(9):3815–3828. doi: 10.1172/JCI67478, 2013.
192. Cervellati C., Wood P. L., Romani A., et al. Oxidative challenge in Alzheimer's disease: state of knowledge and future needs. *Journal of Investigative Medicine*; 64(1):21–32. doi: 10.1136/jim-2015-000017, 2016.
193. Stein DJ, Hollander E. *Textbook of Anxiety Disorders*. The American Psychiatric Publishing. Washington DC, 2001.
194. Lehrer p, Carr R. *Anksiyete Terapisi*. Editörler: Yalom Irvin D, Roth Walton. Çeviren: Büyükdere Bengü. Prestij Yayınları, 1 Baskı, ss:117-15, 2014.
195. Rosen JB, Schulkin J. From normal fear to pathological anxiety. *Psychol Rev*; 105(2): 325-50, 1998.
196. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Andreini C, Banci L, Bertini I, Rosato A. Zinc through the three domains of life. *Journal of proteome research*; 5(11):3173-8, 2006.
197. Yehuda R, LeDoux J. Response variation following trauma: a translational neuroscience approach to understanding PTSD. *Neuron*; 56(1): 19-32, 2007.
198. McEwen BS, Eiland L, Hunter RG, Miller MM. Stress and anxiety: structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology*; 62(1):3-12, 2012.

199. Rosenberger, PH, Patricia H., Jokl P, Ickovics J. Psychosocial factors and surgical outcomes: an evidence-based literature review. *J Am Acad Orthop Surg*, 14:397-405, 2006.
200. Öztürk M. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 10. Baskı, Ankara: Nobel Tıp Kitabevi: 343-389, 2004.
201. Whitley R. Global mental health: concepts, conflicts and controversies. *Epidemiol Psychiatr Sci*; 24(4): 285-91, 2015.
202. Karamustafalıoğlu O, Yumrukçal H. Depresyon ve anksiyete bozuklukları. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni*; 45(2): 65–74, 2011.
203. American Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal Ve Sayımsal Elkitabı. [çev.] Köroğlu E.5. baskı. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2013.
204. Çevik A. Yaygın anksiyete bozukluğunun kliniği, 2. Anksiyete Bozuklukları Sempozyumu Dergisi. Sivas: Cumhuriyet Üniv. Tıp Fak. Basımevi;25-33, 1993.
205. García-Campayo J, López del Hoyo Y, et al. Primary prevention of anxiety disorders in primary care: A systematic review. *Preventive Medicine* 76: 12–15, 2015.
206. Merikangas KR. Anxiety Disorders. *Epidemiology*. Sadock BJ, Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (8th ed) Lippincott Williams & Wilkins New York;1720-1728, 2010.
207. Tomb AD. Aile Hekimleri için Psikiyatri. (çev. Tunca Z, Fidaner H,) İzmir, Saray Medikal Yay.;70-77, 1994.
208. Anksiyete bozuklukları ve depresyon. T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Tanı ve Tedavi Rehberleri. Arısoy ES (Editör). İkinci Baskı: 235-45, 2003.
209. Collins MM, Corcoran P, Perry IJ. Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. *Diabet Med*; 26:153-61, 2009.
210. Li C, Barker L, Ford E, Zhang X, et al. Diabetes and anxiety in US adults: findings from the 2006 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Diabet Med.*; 25(7): 878-81, 2008.

211. Bajor LA, Gunzler D, Einstadter D, Thomas C, et al. Associations between comorbid anxiety, diabetes control, and overall medical burden in patients with serious mental illness and diabetes. *Int J Psychiatry Med.*; 49(4): 309-20, 2015.
212. Naicker K, Johnson JA, Skogen JC, Manuel D, et al. Type 2 diabetes and comorbid symptoms of depression and anxiety: longitudinal associations with mortality risk. *Diabetes Care*; 40(3): 352-58, 2017.
213. Turkat ID. Glycosylated hemoglobin levels in anxious and nonanxious diabetic patients. *Psychosomatics*; 23(10): 1056-58, 1982.
214. Siddiqui S. Depression in type 2 diabetes mellitus—a brief review. *Diabetes Metab Syndr*; 8:62-5, 2014.
215. E lloyd C, Pouwer F, Hermanns N. Screening for Depression and Other Psychological Problems in Diabetes. *A Practical Guide*, 2013.
216. De Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev.*;95(1):1-46, 2015.
217. Serefko A, Szopa A, Wlaź P, Nowak G, Radziwoń-Zaleska M, Skalski M, et al. Magnesium in depression. *Pharmacol Rep.*;65(3):547-54, 2013.
218. Murck H. Magnesium and affective disorders. *Nutr Neurosci*;5(6):375-89, 2002.
219. Jung KI, Ock SM, Chung JH, Song CH. Associations of Serum Ca and Mg Levels with Mental Health in Adult Women Without Psychiatric Disorders. *Biol Trace Elem Res.*;133(2):153-61,2010.
220. Grases G, Perez-Castello JA, Sanchis P, Casero A, Perello J, Isern B, et al. Anxiety and stress among science students. Study of calcium and magnesiumalterations. *Magnes Res.*;19(2):102-6, 2006.
221. Jacka FN, Maes M, Pasco JA, Williams LJ, Berk M. Nutrient intakes and the common mental disorders in women. *J Affect Disord*;141(1):79-85, 2012.
222. Singewald N, Sinner C, Hetzenauer A, Sartori SB, Murck H. Magnesiumdeficient diet alters depression- and anxiety-related behavior in mice influence of desipramine and *Hypericum perforatum* extract. *Neuropharmacology*;47(8):1189-97, 2004.

223. Sartori SB, Whittle N, Hetzenauer A, Singewald N. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: Modulation by therapeutic drug treatment. *Neuropharmacology*; 62(1):304-12, 2012.
224. Yary T, Lehto SM, Tolmunen T, Tuomainen TP, Kauhanen J, Voutilainen S, ve ark. Dietary magnesium intake and the incidence of depression: A 20-year follow-up study. *J Affect Disord*; 193:94-8, 2016.
225. Derom ML, Martinez-Gonzalez MA, Sayon-Orea Mdel C, Bes-Rastrollo M, Beunza JJ, Sanchez-Villegas A. Magnesium intake is not related to depression risk in Spanish university graduates. *J Nutr.*;142(6):1053-9, 2012.
226. K. Mlyniec MG, U. Doboszewska, G. Starowicz, G. Nowak. Vitamins And Hormones. In: Litwack G, editor. *Anxiety*. Academic Press. p. 131-46, 2017.
227. Herken H, Akyol O, Yilmaz HR, Tutkun H, Savas HA, Ozen ME, et al. Nitric oxide, adenosine deaminase, xanthine oxidase and superoxide dismutase in patients with panic disorder: alterations by antidepressant treatment. *Hum Psychopharmacol*; 21(1):53–9, 2006.
228. Bulut M, Selek S, Bez Y, Karababa IF, Kaya MC, Gunes M, et al. Reduced PON1 enzymatic activity and increased lipid hydroperoxide levels that point out oxidative stress in generalized anxiety disorder. *J Affect Disord*;150(3):829–33, 2013.
229. Nunez EA. Fatty acids and cell signalling. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*;48(1):1–4, 1993.
230. Delion S, Chalon S, Hérault J, Guilloteau D, Besnard JC, Durand G. Chronic dietary g-linolenic acid deficiency alters dopaminergic and serotonergic neurotransmission in rats. *J Nutr*;124(12):2466–76, 1994.
231. İçtenlik S, Ajite Depresyonlu Hastalarda Elementlerin Araştırılması, İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü Fen Bil. ABD, İstanbul, Yüksek Lisans Tezi, 2010.
232. Frederickson CJ, Suh SW, Silva D, Frederickson CJ, Thompson RB. Importance of zinc in the central nervous system: the zinc-containing neuron. *J Nutr*;130:1471–1474,2000.
233. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Beslenme Rehberi 2015. Yayın no:1031. Ankara: 2016.



234. Akbulut G. *Psikiyatrik ve Mental Hastalıklarda Beslenme Tedavisi*. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, 2015.
235. Młyniec K, Davies CL, Agueero Sanchez IG, et al. Essential elements in depression and anxiety. Part I. *Pharmacological Reports*;66(4):534-544, 2014.
236. Donma, M. Metin, and Orkide Donma. "Trace elements and physical activity in children and adolescents with depression." *Turkish Journal of Medical Sciences* 40.3,323-333, 2010.
237. Kunst A, Draeger B, Ziegenhorn J. In: Bergmeyer. *Methods of Enzymatic Analysis*, 3rd ed. Volume VI, Metabolites 1: Carbohydrates;163-172, 1984.
238. Tietz NW, ed. *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co;444-451, 2006.
239. Miida T, Nishimura K, Okamura T, et al. Validation of homogeneous assays for HDL-cholesterol using fresh samples from healthy and diseased subjects. *Atherosclerosis*;233(1):253-9, 2014.
240. Katayama Y, Soya H, Fujinaka M, et al. Evaluation of New Homogeneous Assay Kit to Determine HDL-C with a High Reactivity with Cholesterol in Various Types of HDL. AACC Meeting, Poster Abstract B-103, 2009.
241. Frank EL, Moulton L, Little RR, et al. Effects of hemoglobin C and S traits on seven glycated hemoglobin methods. *Clin Chem*;46(6):864-867, 2000.
242. Chang J, Hoke C, Ettinger B, et al. Evaluation and Interference Study of Hemoglobin A1c Measured by Turbidimetric Inhibition Immunoassay. *Am J Clin Pathol*;109(3):274-278, 1998.
243. Senju O, Takagi Y, Gomi K, et al. The quantitative determination of CRP by latex agglutination photometric assay. *Jap J Clin Lab Automation*; 8:161-165, 1983.
244. Price CP, Trull AK, Berry D, et al. Development and validation of a particle-enhanced turbidimetric immunoassay for C-reactive protein. *J Immunol Methods*; 99:205-211, 1987.
245. Eda S, Kaufmann J, Roos W, et al. Development of a New Microparticle-Enhanced Turbidimetric Assay for C-reactive Protein with Superior Features in Analytical Sensitivity and Dynamic Range. *J Clin Lab Anal*; 12:137-144, 1998.

246. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radicalcation. *ClinBiochem* 37: 277-85, 2004.
247. Güleç H, Güleç H, Sayar K, Özkorumak E. Depresyonda Bedensel Belirtiler, *Türk Psikiyatri Dergisi*,; 16: 90-96, 2005.
248. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 4; 561-71, 1961.
249. Ulusoy M, Sahin N, Erkmen H. Turkish version of the Beck Anxiety Inventory: psychometric properties. *J Cognitive Psychoter*. 12; 163-72, 1998.
250. Ulusoy M., Erkmen H.. Turkish Version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric Properties. *Journal of Cognitive Psychotherapy: An International Quarterly*;12(2):163-72, 1998.
251. Kösecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol* 100(1):61-64, 2005.
252. McCowen, K., and Smith R.J. Diabetes Mellitus: Classification and Chemical Pathology A2 - Caballero, B. (Ed.). in *Encyclopedia of Human Nutrition* (Third Edition). Waltham: Academic Press, 17-24, 2013.
253. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33(1), 62-69, 2010.
254. Özkan S.: Psikiyatrik ve psikososyal açıdan diabet, *Diabetolojiye giriş*, Bölüm v,(Büyükdevrim S., Yılmaz M.T. Ed.) Fatih Ofset, İstanbul,221, 1996.
255. Wild, S., Bchir, M.B., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., King, H. Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27, 047–1053, 2004.
256. Shaw, J.E., Sicree, R.A. ve Zimmet, P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87, 4-14, 2010.
257. International Diabetes Federation. (Mayıs 2013). *Diabetes Atlas*. (Rapor No: 6). Erişim adresi: <http://www.idf.org/diabetesatlas>, Erişim tarihi: 05 Ocak 2015
258. IDF. *IDF Diabetes Atlas Eighth Edition*. International Diabetes Federation 2017. Erişim adresi; <https://www.idf.org/e-library/welcome.html>, Erişim tarihi: 2 Haziran 2018

259. Baptiste Roberts, K., Gary, T. L., Beckles, G. L., Gregg, E. W., Owens, M., Porterfield, D., and Engelgau, M. M. Family history of diabetes, awareness of risk factors, and health behaviors among African Americans. *American Journal of Public Health*, 97(5), 907-912, 2007.
260. Feng, B. Y., Huang, C., Cao, J., Dong, Z., Liu, F. C., and Ji, L. N. Diabetes awareness, treatment, control rates and associated risk factors among Beijing residents in 2011:A cross-sectional survey. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, 2(3), 147-158, 2016.
261. Fátima MH, Carlos Alfonso TZ, Lilia LN, Isela E. JR, María A. JS, Cristell P. GG, Prevalencia y gravedad de la depresión y la ansiedad en pacientes con obesidad y diabetes de tipo 2: estudio en población de Tabasco, México, *Gaceta Médica de México*;150 Suppl 1:101-6, 2014.
262. Katherine R., Ramon DA, Kiang L., Erin DM., Amy L., Holly K., Association between anxiety levels and weight change in the multiethnic study of atherosclerosis;2014:894627. doi: 10.1155/2014/894627. Epub 2014 Oct 8, 2014.
263. Abhay PK., Rajashri AK., Vrushali NL., Association between anxiety, obesity and periodontal disease in smokers and non-smokers: A cross-sectional study, 2016 Autumn; 10(4): 234–240. Published online Dec 21. doi: 10.15171/joddd.2016.037, 2016.
264. Te-Chang C, Chi-Ming T, Chih-Kun H, Chia-Chang C, Yung-Chieh Y., Psychiatric symptoms and leptin in obese patients who were bariatric surgery candidates, *Neuropsychiatr Dis Treat.*; 11: 2153–2158. Published online 2015 Aug 19. doi: 10.2147/NDT.S88075, 2015.
265. 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*, 22:293-300, 2005.
266. Lloyd, CE., Brown, FJ. Depression and Diabetes, *Current Women’s Health Reports*, 2:188-193, 2002.
267. Shinkov A, Borissova AM, Kovatcheva R, Vlahov J, Dakovska L, Atanassova I, Petkova P. Increased prevalence of depression and anxiety

- among subjects with metabolic syndrome and known type 2 diabetes mellitus - a population-based study. *Postgrad Med.*;130(2):251-257), 2018.
268. Altunoğlu EG, Sarı Z, Erdenen F, et al. Tip 2 Diabetes mellitus'lu hastalarda diyabet süresi ve HbA1c düzeyleri ile depresyon, anksiyete ve yeti yitimi arasındaki ilişki. *Istanbul Tıp Dergisi*; 13:3, 2012.
269. Horn RC, Gelatti GT, Mori NC, Tissiani AC, Mayer MS, Pereira EA, Ross M, Moreira PR, Bortolotto JW, Felippin T. Obesity, bariatric surgery and oxidative stress. *Rev Assoc Med Bras.* 2017 Mar;63(3):229-235), 1992.
270. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Nicotera A, Parisi E, Di Rosa G, Gitto E, Arrigo T. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *Int J Mol Sci.* Dec 26;16(1):378-400, 2014.
271. Lee WJ, Song KH, Noh JH and et al. Health-related quality of life using the euroQol 5D questionnaire in Korean patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci* 27(3): 255-260, 2012.
272. Gabbard GO. Anxiety Disorders: Psychodynamic Aspects. In: Sadock VA eds. *Comprehensive textbook of psychiatry.* PA: Lippincott Williams and Wilkins,1464-1476, 2000.
273. Tully PJ, Harrison NJ, Cheung P, Cosh S. Anxiety and Cardiovascular Disease Risk: a Review.*Curr Cardiol Rep.* Dec;18(12):120, 2016.
274. Sezgin H, Çınar S. „ Tip 2 Diyabetli Hastaların Cep Telefonu ile Takibi: Randomize Kontrollü Çalışma““, *MUSBED*, 3(4):173-183, 2013.
275. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu (6. baskı).* Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, 2013.
276. American Diabetes Association. *Standarts of medical care in diabetes.* *Diabetes Care* 38: 20-30, 2015.
277. Satman İ, Alagöl F, Ömer B, Kalaca S, Tütüncü S, Çolak N, Boztepe H, Genç S, Çakır B. „TURDEP-II Study Group““, *Eur J Epidemiol*, 28:169-80, 2013.
278. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE ve ark. Psychiatric illness in diabetes mellitus. Relationship to symptoms and glucose control. *J Nerv Ment Dis*, 174: 736-42, 1986.

279. Kuloğlu M, Karaoğlu A, Atmaca M ve ark. Tip II diabetik hastalarda psikiyatrik belirtiler ve kan şekeri kontrolü. *Düşünen Adam*, 13: 19–23, 2000.
280. Mahtab M., Arash AN, Behnam H., Hossein M., Alireza E., Manouchehr N., Oxidized Low-Density Lipoprotein (ox-LDL) to LDL Ratio (ox-LDL/LDL) and ox-LDL to High-Density Lipoprotein Ratio (ox-LDL/HDL), *Clin Lab*, Sep 1;62(9):1609-1617.doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.150412, 2016.
281. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E and et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 85(9): 3338-3342, 2000.
282. Jane EP., Gary LP, Jess GF., Anxiety, C-reactive protein, and obesity in NHANES 1999–2004, *Heliyon*; 5(8): e02267.  
Published online 2019 Aug 17. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02267, 2019.
283. Russo A.J..Decreased Zinc and Increased Copper in Individuals with Anxiety *Nutr Metab Insights*; 4: 1–5, 2011.
284. Halliwell B, Gutteridge JMC.Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem. J*; 219: 1-14, 1984.
285. Hochstein P, Kumar KS, Forman SJ Lipid Peroxidation and the cytotoxicity of copper. *Ann NY Acad Sci.*; 355: 240-248, 1980.
286. Salonen JT, Salonen R, Korpela H, Suntioinen S, Tuomilehto J Serum copper and the risk of acute myocardial infarction: A prospective study in men in Eastern Finland. *Am. J. Epidemiol.*, 134: 268-74, 1991.
287. A.J. Russo, Decreased Zinc and Increased Copper in Individuals with Anxiety, *Nutr Metab Insights*; 4: 1–5. Published online 2011 Feb 7. doi: 10.4137/NMIS6349, 2011.
288. Narasimha RK., N Suchetha K., Damodara Gowda KM., Swathi KR., The Evaluation of Micronutrients and Oxidative Stress and their Relationship with the Lipid Profile in Healthy adults, *J Clin Diagn Res*; 7(7): 1314–1318. Published online 2013 Jul 1. doi: 10.7860/JCDR/2013/6127.3124, 2013.
289. Pham, P. C. T., Pham, P. M. T., Pham, S. V., Miller, J. M., & Pham, P. T. T. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 2(2), 366-373, 2007.

290. Liamis, G., Rodenburg, E. M., Hofman, A., Zietse, R., Stricker, B. H., & Hoorn, E. J. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *The American journal of medicine*, 126(3), 256-263, 2013.
291. Larissa ASS, Vilma BA., Diane Eloy CB, Solange AS, Seric ion level and its relationship with the symptoms of premenstrual syndrome in young women, *Nutr Hosp*;28(6):2194-200, 2013.
292. S.B. Sartori, N. Whittle, A. Hetzenauer, and N. Singewald, Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: Modulation by therapeutic drug treatment, *Neuropharmacology*; 62(1): 304–312.doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.027, 2012.
293. Russo A.J..Decreased Zinc and Increased Copper in Individuals with Anxiety *Nutr Metab Insights*; 4: 1–5, 2011.
294. Maritim AC, et al. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol*. PMID: 12616644 Review, 2003.
295. Nichols L, Barton PL, Glazner J, McCollum M. Diabetes, minor depression and health care utilization and expenditures: a retrospective database study. *Cost Eff Resour Alloc*; 5:4, 2007.
296. Collins MM, Corcoran P, Perry IJ. Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. *Diabet Med*;26(2):153-61, 2009.
297. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, et al. Affective and anxiety disorders in a German sample of diabetic patients: prevalence, comorbidity and risk factors. *Diabetic Medicine*; 22 (3): 293-300, 2005.
298. Pibernik-Okanovic M, Peros K, Szabo S, et al. Depression in Croatian Type 2 diabetic patients: prevalence and risk factors. A Croatian survey from the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. *Diabetic medicine*; 22 (7): 942-5, 2005.
299. Bahar A, Sertbaş G, Sönmez A. Diyabetes Mellituslu Hastaların Depresyon ve Anksiyete Düzeylerinin Belirlenmesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*,2006,7;18-26. Sevim B. Diyabetes Mellituslu Hastalarda Demografik ve Klinik Özellikler. Uzmanlık Tezi. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2009.

300. Khambaty T, Callahan CM, Perkins AJ, Stewart JC. Depression and Anxiety Screens as Simultaneous Predictors of 10-Year Incidence of Diabetes Mellitus in Older Adults in Primary Care. *J Am Geriatr Soc.* 2017 Feb;65(2):294-300, 2016.
301. Masood A, Nadeem A, Mustafa SJ, O'Donnell JM. Reversal of oxidative stress-induced anxiety by inhibition of phosphodiesterase-2 in mice. *J Pharmacol Exp Ther*; 326:369–379, 2008.
302. Abshirini M, Siassi F, Koohdani F, Qorbani M, Mozaffari H, Aslani Z, Soleymani M, Entezarian M, Sotoudeh G. Dietary total antioxidant capacity is inversely associated with depression, anxiety and some oxidative stress biomarkers in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Ann Gen Psychiatry*, Mar 19;18:3, 2019.
303. Maryam A., Fereydoun S., Fariba K., Mostafa Q., Hadis M., Zahra A., Mahshid S., Mahdiah E., Gity S., Dietary total antioxidant capacity is inversely associated with depression, anxiety and some oxidative stress biomarkers in postmenopausal women: a cross-sectional study, *Ann Gen Psychiatry*; 18: 3. Published online 2019 Mar 19. doi: 10.1186/s12991-019-0225-7, 2019.
304. Kuloglu M, Atmaca M, Tezcan E, Gecici O, Tunckol H, Ustundag B. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychobiology*; 46:27–32, 2002.
305. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell B.*; 39:44–84, 2007.
306. Chien-Chin C., Tiao-Lai H., Association of serum lipid profiles with depressive and anxiety disorders in menopausal women, *Chang Gung Med J*;29(3):325-30, 2006.
307. Ahmed A. E., Amr A. A., Mohamed E. A., Yasser M. B., Anxiety and depression relationship with coronary slow flow, *PLoS One*; 14(9): e0221918. Published online 2019 Sep 5. doi: 10.1371/journal. Pone.0221918, 2019.

308. Meghan EB, Marian TK, Nichole RK, Anne CG, Manuela J, Sarah JM. Ve ark., Pediatric Loss-of-Control Eating and Anxiety in Relation to Components of Metabolic Syndrome, *J Pediatr Psychol*; 44(2): 220–228. Published online 2018 Oct 18. doi: 10.1093/jpepsy/jsy077, 2019.
309. Ella HS, Alexander L, Mira K, Ya'acov R, Daniel ML, Tuomo R. Ve ark., Acetylcholinesterase/paraoxonase genotype and expression predict anxiety scores in Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics study, *Proc Natl Acad Sci U S A*;101(15):5512-7. doi: 10.1073/pnas.0307659101,2004.





## 10. ETİK KURLUL ONAYI



T.C.  
**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ**  
**Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı**

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.45859  
Konu : Etik Kurulu Kararı

03/09/2019

### Sayın Bahar DEĞER

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Tip 2 Diyabetli Hastalarda; Antioksidan Mineraller ve Oksidatif Stresin Anksiyete İle İlişkisi” isimli başvurunuz incelenmiş olup etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı

Ek:  
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 03.09.2019 tarihinde e-imzalanmıştır.  
Evrâğınızı <https://eys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden BDA328C9X6 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacık Mah. Ekinciler Cad. No.19 Kavacık Kavşağı - Beykoz  
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44  
İnternet: [www.medipol.edu.tr](http://www.medipol.edu.tr)  
Ayrıntılı Bilgi İçin : [bilgi@medipol.edu.tr](mailto:bilgi@medipol.edu.tr)

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU







<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tip 2 Diyabetli Hastalarda; Antioksidan Mineraller ve Oksidatif Stresin Anksiyete İle İlişkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Bahar DEĞER			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Diyetisyen/Tıbbi Biyokimya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		21/08/2019		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	<b>Karar No: 650</b>	<b>Tarih: 29/08/2019</b>		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “oybirliği” ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* :Toplantıda Bulunma

## 11. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı	Bahar	Soyadı	DEĞER
Doğum Yeri	İstanbul	Doğum Tarihi	21.03.1994
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	64639204802
E-mail	bahardgrdyt@gmail.com	Tel	+90 535 023 2194

### Eğitim Düzeyi

Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	
Yüksek Lisans	
Lisans	İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü 2017
Lise	Dr. Kemal Naci Ekşi Anadolu Lisesi 2012

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1. MEDİMED Sorumlusu/Genel Sekreteri	İstanbul Medipol Üniversitesi	2018-Halen

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma
İngilizce	İyi	Orta	Orta
Almanca	Orta	Orta	Orta
Fransızca	Zayıf	Zayıf	Zayıf

### Sertifikalar

Sertifika Adı	Kurumu
Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Kursu	İstanbul Medipol Üniversitesi Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi
Obezite Tedavisinde Egzersiz Reçetelendirme Kursu	Türkiye Obezite Araştırma Derneği
Bariatrik Cerrahi Diyetisyenliği Kursu	İstanbul Medipol Üniversitesi
Tip 2 DM'li Hastalarda Karbonhidrat Sayımı Kursu	İstanbul Medipol Üniversitesi

