

Major Depresif Bozukluğu Olan Diabetes Mellituslu Hastalarda Fluoksetin ve Paroksetinin Depresyon-Anksiyete, Yaşam Kalitesi, Yeti Yitimi ve Metabolik Kontrol Üzerine Etkisi: Tek-Kör, Karşılaştırmalı Bir Çalışma

Dr. Leyla Gülseren¹, Dr. Şeref Gülseren¹, Dr. Zeliha Hekimsoy²,
Dr. Zeynep Bodur³, Dr. Savaş Kültür¹

ÖZET:

MAJOR DEPRESİF BOZUKLUĞU OLAN DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA FLUOKSETİN VE PAROKSETİNİN DEPRESYON-ANKSİYETE, YAŞAM KALİTESİ, YETİ YİTİMİ VE METABOLİK KONTROL ÜZERİNE ETKİSİ: TEK-KÖR, KARŞILAŞTIRMALI BİR ÇALIŞMA

Amaç: Major depresif bozukluk tanısı konmuş diabetes mellituslu (DM) hastalarda fluoksetin ve paroksetinin depresyon-anksiyete düzeylerine, yaşam kalitesine, yeti yitimine ve metabolik kontrol üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışma, DM tanısıyla İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi "Endokrinoloji Birimine"ne ardışık poliklinik başvurularından çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarla yapıldı. Hastalara önce Hastane Anksiyete-Depresyon Ölçeği (HAD-A ve HAD-D) verildi. Eşik üstü puan alan hastalarla yapılan psikiyatrik görüşme sonunda DSM-IV ölçütlerine göre major depresif bozukluk saptananlara Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) uygulandı. HAM-D'den 13 ve üzerinde puan alan 25 hasta çalışmaya alınarak Kısa Form-36 (SF-36) ve Kısa Yeti Yitimi Anketi (KYA) verildi, HbA1c düzeyleri ölçüldü. Başka bir psikiyatri uzmanınca hastalara ardışık olarak 20 mg/gün fluoksetin ya da 20 mg/gün paroksetin başlandı. Hastalar 2., 4., 6. ve 12. haftalarda aynı ölçeklerle değerlendirildiler. Onikinci hafta sonunda HbA1c düzeylerine yeniden bakıldı.

Bulgular: Her iki grupta da HAM-D, HAM-A, KGI, GI ve KYA puanlarında başlangıca göre istatistiksel yönden anlamlı düzeyde azalma ve yaşam kalitesinde düzelleme olduğu saptandı. Sağaltım sonrasında HbA1c değerlerinde anlamlı değişiklik olmazken istatistiksel yönden anlamlı olmamakla birlikte fluoksetin alan grupta HbA1c değerlerinde bir düşme olduğu belirlendi.

Sonuç: Metabolik kontrole ilişkin diğer bileşenlerin de değerlendirileceği daha çok sayıda hastayla yapılacak izleme çalışmalarına gereksinim vardır. Böylece diabetik hastalarda depresyonun sağaltımının diabetin seyrini nasıl etkilediği, depresyonla metabolik kontrol arasında nasıl bir ilişki bulunduğu, farklı SSRI'ların metabolik kontrolü düzeltme yönünden birbirlerine üstünlükleri olup olmadığı konusunda bilgi sağlanabilir.

Anahtar sözcükler: diabetes mellitus, depresyon, anksiyete, SSRI, yaşam kalitesi, yeti yitimi.

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;11:1-10

ABSTRACT:

EFFICACY OF FLUOXETINE AND PAROXETINE ON DEPRESSION-ANXIETY, QUALITY OF LIFE, DISABILITY AND METABOLIC CONTROL IN DIABETIC PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: A SINGLE-BLIND, COMPARATIVE STUDY

Objective: To study the efficacy of fluoxetine and paroxetine on the level of depression-anxiety, quality of life, disability and metabolic control in patients with Diabetes Mellitus (DM) diagnosed also as major depressive disorder.

Method: The study was carried out with patients with a diagnosis of Diabetes Mellitus attending the Endocrinology Unit of İzmir Atatürk Training and Research Hospital consecutively and willing to participate. First the patients were screened with Hospital Anxiety-Depression Scale (HAD-A and HAD-D). By the psychiatric interview with patients with a total score above the cut-off point, patients diagnosed as major depressive disorder according to DSM-IV were subjected to Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) and Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A). Twenty five patients with a score of 13 or above on HAM-D were included to the study and evaluated with Short Form-36 (SF-36) and Brief Disability Questionnaire (BDQ), and their HbA1c levels were tested. A different psychiatrist started either a treatment of fluoxetine with a daily dose of 20 mg or paroxetine with a dose of 20 mg per day randomly. Patients were evaluated with the same scales in the 2nd, 4th, 6th and 12th weeks. HbA1c was re-tested at the end of the 12th week.

Results: In both groups, statistically significant decrease in the HAM-D, HAM-A, CGI, GI and BDQ scores was obtained, and quality of life was significantly improved. At the end of the treatment, while there was no statistically significant difference in the HbA1c levels, a slight decrease in the HbA1c level in the fluoxetine group was found.

Conclusion: There is need for longitudinal studies with larger patient groups where other components of metabolic control of DM are evaluated. Thus, data on how depression in diabetic patients affects the prognosis of DM, what kind of relationship there is between depression and metabolic control, and whether some SSRI's have superiority to others in terms of improvement in metabolic control will be obtained.

Key words: diabetes mellitus, depression, anxiety, SSRI, quality of life, disability

Bull Clin Psychopharmacol 2001;11:1-10

GİRİŞ

Yapılan çalışmalar, diabetes mellitusta (DM) özellikle duygudurum ve anksiyete bozuklukları

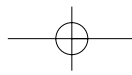
olmak üzere psikiyatrik bozuklukların sık görüldüğünü ortaya koymuş, major depresyonun yaşam boyu yaygınlığı için %24-29'a ulaşan oranlar bildirilmiştir (1, 2, 3, 4). Ülkemizde yapılan

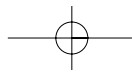
¹İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği,

²İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Metabolizma ve Endokrin Hastalıklar Birimi, ³Bornova Acil Yardım ve Trafik Hastanesi

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Leyla Gülseren, 1831 sok. Centaş Apt. 50/26, Karşıyaka-İZMİR

Telefon: +90 (232) 366 5819 E-mail: leylagulseren@hotmail.com





çalışmalarda, major depresyon için %6-11 arasında değişen oranlar verilmektedir (5, 6). Diabetik hastalarda gelişen depresyon birincil olarak serum glukoz düzeyleriyle ilişkili iken, serebrovasküler hastalığın sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Bunun dışında obezite, egzersiz alışkanlığı ve ilaç kullanımı gibi kendileri de depresyon riskini arttırabilen etmenlere bağlı olabilir. Hipoglisemiye ikincil olarak nöronal ve yapısal hasar oluşması, akut hipoglisemi belirtileriyle çevresel olaylar arasında klasik koşullama tarzında bağlantı kurulması, diabetin gidişine psikolojik tepki ya da psikolojik ve fiziksel etmenlerin bileşimi; DM'ta sık görülen bir diğer bozukluk olan anksiyetenin etyolojisine ilişkin ileri sürülmüş olan görüşlerdir (4). Depresyon sağaltılmadığında komplikasyon oranlarında artışa yol açtığı gibi (7), komplikasyonu olan hastalarda da depresif belirti düzeylerinin daha yüksek olduğu yönünde bulgular vardır (8). Belirti örüntüsü, diabeti olmayan hastalardakinden farklı değildir (3). Depresyonun varlığı, kan şekerinin kontrol altına alınmasını (1,9,10) ve hastaların sağaltıma uyumlarını olumsuz yönde etkiler (9). Depresyonu bulunan diabetik hastalarda insuline direnç geliştiği de bildirilmiştir (11). Tüm bu etmenler gözönünde bulundurulduğunda, diabetik hastalarda depresyonun tanınması ve uygun biçimde sağaltılması önem kazanmakta, farklı organları ve sistemleri etkileyebilen bir metabolik hastalık olması antidepresan seçiminde dikkatli davranılmasını zorunlu kılmaktadır. Goodnick ve arkadaşları (12), DM'ta depresyonun sağaltımına ilişkin kapsamlı bir gözden geçirme yapmışlardır. Çalışmacılar, hayvan deneylerinde MAOI'lerinin glukoneojenez üzerinde doğrudan etkiye bağlı olarak hipoglisemide artışa ve kilo almaya yol açtıklarının gösterildiğini, bu nedenle diabetik hastalarda kullanımlarının sınırlı olduğunu belirtmişlerdir. TSA'lar karbonhidrat alımının artmasına bağlı hiperglisemiye neden olabilirler. Ayrıca bellek bozukluğu yaparlar. SSRI'lar ise genellikle diabetik hastalarca iyi tolere edilirler. Hipoglisemi ve iştahta azalma yapabilirler. Bu gerekçeler göz önünde bulundurulduğunda, diabetik hastalardaki depresyonun sağaltımında SSRI'ların TSA'lara tercih edilebileceğine dikkat çekmişlerdir. DM'lu hastalarda depresyonun sağaltımında SSRI'ların uygun bir seçenek olduğu başka çalışmacılarca da vurgulanmıştır (7). Antidepresanlar DM'lu hastalarda depresyon dışında, diabetik nöropatinin sağaltımında da kullanılmaktadır. Bu amaçla özellikle TSA'lar verilmeyle birlikte (13, 14, 15, 16), SSRI'ların da etkili

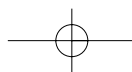
olduğu yönünde bulgular vardır (17, 18, 19).

Son yıllarda ortalama yaşam süresinin uzamasıyla birlikte kronik hastalığı olanlarda yaşam kalitesinin iyileştirilmesi konusu ön plana çıkmış, bu amaçla farklı ölçekler geliştirilerek kullanıma sunulmuştur. Diabetik hastalarda farklı sağaltım yöntemlerinin, belirti şiddetinin ya da komplikasyonların yaşam kalitesine etkisini değerlendirme amacıyla yapılan çalışmalarda Kısa Form 36 (SF-36) sık olarak kullanılmaktadır (20, 21, 22, 23, 24,25, 26).

Bu çalışmanın amacı, major depresif bozukluk tanısı konmuş DM'lu hastalarda fluoksetin ve paroksetinin depresyon-anksiyete düzeylerine, yaşam kalitesine, yeti yitimine ve metabolik kontrol üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

YÖNTEM

Çalışma, Nisan 2000-Temmuz 2000 tarihleri arasında DM tanısıyla İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi "Endokrinoloji Birimi"ne ardışık poliklinik başvurularından, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarla yapıldı. Görüşme yapmayı ya da ölçekleri doldurmayı engelleyecek düzeyde bedensel hastalığın ya da bilişsel yetersizliğin olması, halen psikiyatrik bir hastalık nedeniyle sağaltım görüyor olması dışlama ölçütleri oldu. Hastalar önce endokrinoloji uzmanınca DM yönünden değerlendirilip metabolik kontrol göstergesi olan HbA1c düzeylerini de içeren gerekli laboratuvar incelemeleri ve konsültasyonları yaptırıldıktan sonra hastalığa ilişkin ayrıntılı bir bilgi formuyla birlikte psikiyatri kliniğine gönderildi. HbA1c ya da glikolize hemoglobin diabetik hastalarda uzun süreli kan şekeri kontrolünü değerlendirmede en önemli gösterge olarak kabul edilmektedir. HbA1c'nin %6'dan küçük olması beklenir ancak %7'ye kadar olan değerler de kabul edilebilir sınırlar içindedir. Kan şekeri düzeyleri stabilize olan hastalarda 2-4 ayda bir yapılacak kontroller yeterlidir (27,28). Burada bir psikiyatri uzmanı tarafından Hastane Anksiyete-Depresyon Ölçeği (HAD-A ve HAD-D) verildi. Başlangıçta değerlendirmeye alınan toplam 180 hasta arasından HAD-D'den eşik üstü puan alanlarla klinik görüşme yapıldı. Buna göre DSM-IV (29) ölçütlerine göre major depresif bozukluk saptanan 27 hastaya Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) ve Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A) uygulandı. HAM-D skoru 13 ve üzerinde olanlar çalışmaya alınarak Kısa



Form-36 (SF-36) ve Kısa Yeti Yitimi Anketi (KYA) uygulandı. Hastalardan 2'si düzenli olarak kontrollere gelemeceklerini bildirdikleri için çalışma dışı bırakıldılar. Çalışmaya alınan 25 hastaya başka bir psikiyatri uzmanınca ardışık olarak 20 mg/g fluoksetin ya da 20 mg/g paroksetin başlandı. Hastalar 2., 4., 6. haftalarda ve 3. ayın sonunda kullanılan ilaca kör olan bir psikiyatri uzmanınca HAM-D ve HAM-A ile değerlendirildiler. Bu görüşmeler sırasında Klinik Global İzlenim (KGI) ve Global İyileşme (GI) düzeyleri de belirlendi. Üçüncü ayın sonunda SF-36, KYA yeniden uygulandı ve HbA1c düzeyleri ölçüldü. Altıncı haftaya kadar ilaçlara sabit dozda devam edildi. Altıncı haftada yapılan değerlendirmede HAM-D skoru başlangıca göre %50'den daha fazla azalma göstermeyen hastaların ilaç dozları arttırıldı. Çalışma boyunca hastalara uykusuzluk için benzodiyazepin dışında başka bir psikotrop ilaç verilmedi.

Ölçme araçları

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD, Hospital Anxiety and Depression Scale): Bedensel hastalığı olan hastalar ve birinci basamak sağlık hizmetine başvuranlarda anksiyete ve depresyon yönünden riski belirlemek, düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla geliştirilmiş bir kendini değerlendirme ölçeğidir (30). Türkçe'ye çevrilmiş, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (31). Anksiyete (HAD-A) ve depresyon (HAD-D) alt ölçekleri vardır. Toplam 14 sorudan oluşur. HAD, bedensel belirtilere ilişkin madde içermemesi nedeniyle yeğlenmiştir.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D, Hamilton Depression Rating Scale): Hamilton tarafından 1960 yılında geliştirilmiş ve daha sonra yapılandırılmış hale dönüştürülmüştür. Depresyon düzeyini ve şiddet değişimini ölçmede yaygın olarak kullanılan bir ölçektir (32). Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (33). Bu çalışmada 17 maddelik formu kullanılmıştır.

Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale): Anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla Hamilton tarafından 1959 yılında geliştirilmiş olan bir ölçektir (34). Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (35). Hem bedensel hem de ruhsal belirtileri sorgulayan toplam 14 madde içermektedir.

Kısa Form 36 (Short Form-36: SF-36): Yaşam

kalitesini değerlendirmek amacıyla Rand Corporation tarafından geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur (36). Türkçe'ye çevrilmiş, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (37). Jenerik ölçüt özelliğine sahip bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Sekiz boyutun ölçümünü sağlayan 36 maddeden oluşmaktadır: fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü, mental sağlık, enerji, ağır ve sağlığın genel algılanması. Alt ölçekler sağlığı 0-100 arasında değerlendirir ve 0 kötü sağlık durumunu, 100 iyi sağlık durumunu gösterir. Bedensel hastalığı olanlarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği bildirilmektedir (38).

Kısa Yeti Yitimi Anketi (KYA, Brief Disability Questionnaire): Bedensel ve sosyal yeti yitimini değerlendirmek üzere, Genel Sağlık Taraması Kısa Formu'ndaki (39) yeti yitimine ilişkin sorular temel alınarak geliştirilmiştir. Türkçeye çevrilmiş ve test-tekrar test güvenilirlik çalışması yapılmıştır (40). Son bir aylık dönemin değerlendirildiği KYA 11 sorudan oluşur. Ayrıca son bir ay içinde günlük işlerin aksatıldığı ve yatakta geçirilen günlerin sayısının soruşturulduğu iki madde içermektedir.

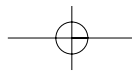
Sosyodemografik Veri Formu: Çalışmanın amaçları gözönünde bulundurularak sosyodemografik bilgileri almak amacıyla araştırmacılar tarafından hazırlanan bir form kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirmeler

Bu çalışmada istatistiksel değerlendirmeler için SPSS-PC paket programı kullanıldı. Örneklem sayısının düşük olması ve dağılımın normal olmaması nedeniyle değerlendirmelerde parametrik olmayan testler uygulandı. Gruplar karşılaştırılırken kategorik değişkenler için ki-kare; sürekli değişkenler açısından iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi, grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon testi uygulandı. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 25 hastanın 20'si kadın (%80), 5'i erkek (%20) tir. Hastalar 21-74 yaş grubunda olup, yaş ortalaması 55.5 ± 13.4 'dür. Hastaların 17'si (%68.0) ilkokul mezunu, 1'i (%4.0) ortaokul mezunu, 5'i (%20.0) lise mezunu, 2'si (%8.0) üniversite mezunudur. Onaltı hasta (%64.0) ev kadını, 6 hasta (%24.0) emekli, 2 hasta (%8.0) serbest meslek



sahibi, 1 hasta (%4.0) memurdur. Medeni durumlarına bakıldığında 17'sinin (%68.0) evli, 6'sının (%24.0) dul, 1'inin (%4.0) boşanmış, 1'inin de (%4.0) bekar olduğu belirlenmiştir.

Hastalık süresi 5-27 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 13.7 ± 6.2 yıldır. Hastaların 23'ü (%92.0) insuline bağımlı olmayan (tip II) DM, 2'si (%8.0) insuline bağımlı (tip I) DM tanısıyla sağaltım görmektedir. Ondört hasta (%56.0) oral antidiabetik, 9 hasta (%36.0) insülin, 2 hasta (%8.0) hem oral antidiabetik hem de insülin kullanmaktadır. Hastaların 10'unda (%40.0) DM'a bağlı herhangi bir komplikasyon saptanmazken, komplikasyonu olanlarda en sıklıkla retinopatinin görüldüğü (11 hasta, %44.0) belirlenmiş, 5 hastada da (%20.0) nöropati saptanmıştır. Hastaneye yatış sayısı 0-4 arasında değişmektedir. Ondokuz hasta (%76.0) DM ile ilgili ilaçlar dışında hipertansiyon, kalp hastalığı, hiperlipidemi ve osteoporoz olmak üzere dört grupta toplayabileceğimiz başka bir kronik hastalık nedeniyle de ilaç kullanmaktadır. Hastaların 8'inin (%32.0) daha önce psikiyatrik bir hastalık geçirdiği, 4 hastanın (%16.0) birinci derece yakınının da psikiyatrik bir hastalık nedeniyle sağaltım gördükleri belirlenmiştir. Sosyodemografik özellikler yönünden iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Çalışmaya başlangıçta 25 hasta alınmış, ancak hastaların 4'ü ilk görüşmeden sonraki kontrollere gelmedikleri için çalışma 21 hasta ile sürdürülerek tamamlanmıştır. Ölçeklere ilişkin veriler 21 hastadan elde edilen verilerdir.

Ortalama ilaç dozları fluoksetin alan grup için 20.0 ± 0.0 mg/gün, paroksetin alan grup için

26.1 ± 6.0 mg/gündür. Fluoksetin alan hastalardan 4'üne ortalama 4.1 ± 1.2 mg/gün, paroksetin alan hastalardan 2'sine ortalama 3.8 ± 1.8 mg/gün dozlarında benzodiyazepin verilmiştir.

Tüm hasta grubu değerlendirildiğinde, 12 haftalık antidepresan sağaltımının sonunda HAM-A, HAM-D, KGi, Gi ve KYA puanlarında başlangıca göre istatistiksel yönden anlamlı düzeyde azalma olduğu, "fiziksel rol güçlüğü" dışındaki tüm alanlarda hastaların yaşam kalitelerinin düzeldiği saptanmıştır (Tablo 1).

Her iki grupta 2. haftadan başlayarak depresif belirtilerin şiddetinde anlamlı düzeyde bir azalma olmuştur ($p < 0.01$) (Grafik 1). HAM-A skorlarına bakıldığında, her iki grupta 4. haftadan itibaren anksiyete belirtilerinin şiddetinin azaldığı, ancak bu azalmanın fluoksetin alan grupta daha anlamlı düzeyde olduğu ($p < 0.01$), 6. haftada yapılan değerlendirmede paroksetin grubunda da belirtiler şiddetindeki azalmanın aynı düzeye ulaştığı görülmektedir (Grafik 2).

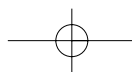
KGi yönünden yapılan değerlendirmelerde, fluoksetin alan grupta hastalık şiddetindeki azalmanın daha erken başladığı (2. hafta) ve çalışma tamamlandığında paroksetin alan gruba göre daha anlamlı düzeyde olduğu ($p < 0.01$) görülmektedir (Grafik 3). Benzer biçimde, fluoksetin alan grupta global iyileşme daha erken (4. hafta) ortaya çıkmıştır (Grafik 4).

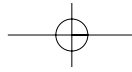
SF-36 alt ölçekleri ve KYA puanları açısından başlangıçta ve 12 hafta sonunda yapılan değerlendirmelerde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 2 ve 3).

Tablo 1. 12 haftalık ilaç sağaltımı sonunda uygulanan ölçeklerin puanlarında başlangıca göre ortaya çıkan değişim

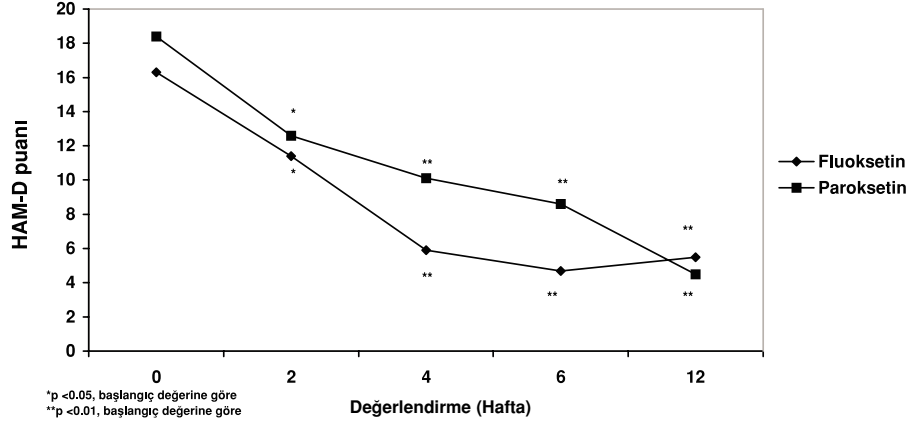
Ölçekler	Başlangıç		12. hafta		İstatistiksel anlamlılık*	
	Ortalama	ss	Ortalama	ss	z	p
Yaşam Kaliteleri alt ölçeği						
Fizik fonksiyon	51.9	23.1	60.8	20.5	2.2	0.025
Fiziksel rol güçlüğü	22.6	34.4	40.0	46.8	1.6	0.1
Ağrı	39.9	25.9	50.7	20.4	2.1	0.036
Genel sağlık	28.3	16.7	41.5	22.1	2.6	0.009
Enerji	25.4	16.0	43.2	20.6	3.6	0.001
Sosyal fonksiyon	54.0	33.6	81.7	29.2	3.04	0.002
Emosyonel rol güçlüğü	14.2	32.5	56.1	49.7	2.7	0.006
Mental fonksiyon	40.6	19.5	58.0	18.6	3.1	0.002
Yeti Yitimi toplam puanı	12.2	4.2	9.3	3.7	3.4	0.001
HAM-D	17.2	3.5	6.1	5.3	4.01	0.001
HAM-A	16.5	6.7	5.8	4.3	3.8	0.001
KGi	4.7	0.46	2.1	1.3	3.7	0.001
Gi	2.6	1.1	1.5	0.74	3.2	0.001

* Wilcoxon testi

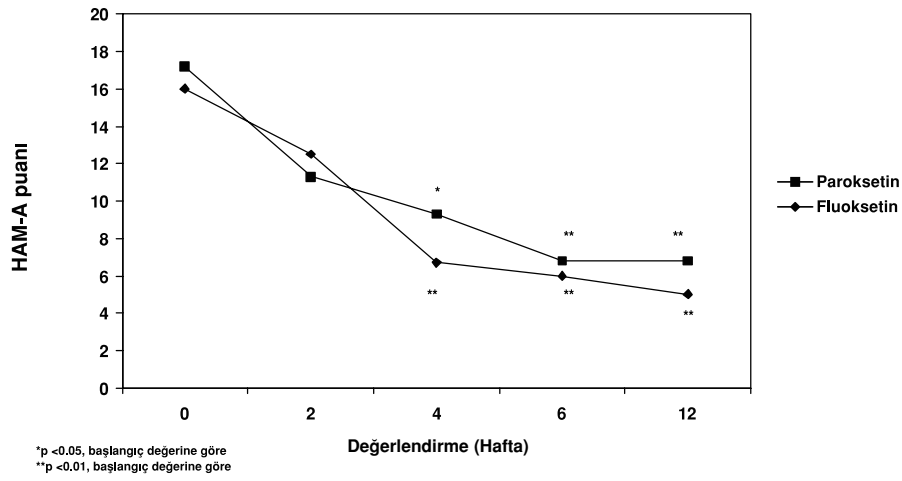




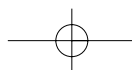
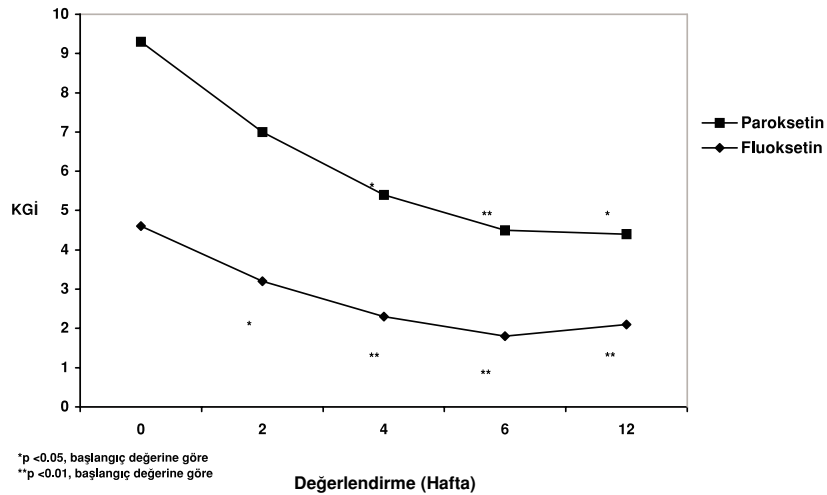
Grafik 1. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'ne göre her iki ilaç grubunda depresif belirtilerin şiddetinde ortaya çıkan değişim

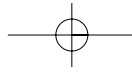


Grafik 2. Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği'ne göre her iki ilaç grubunda anksiyete belirtilerinin şiddetinde ortaya çıkan değişim



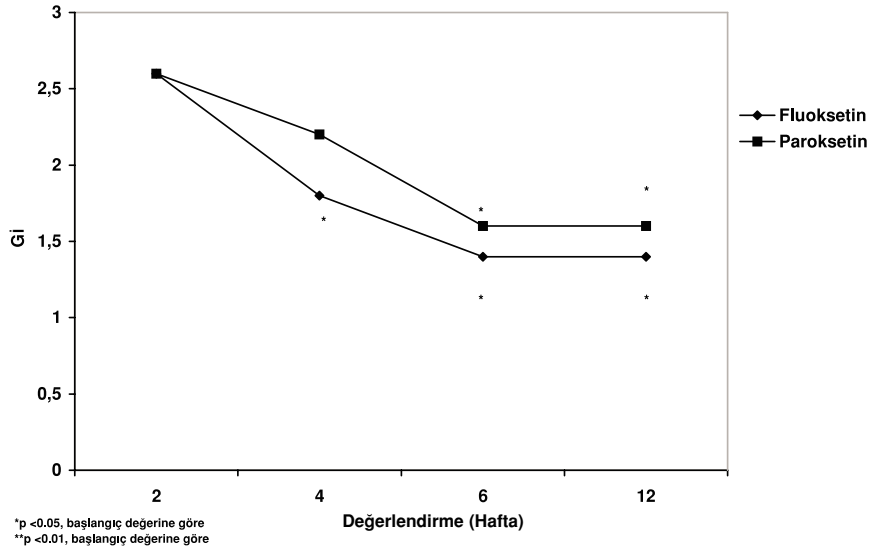
Grafik 3. Klinik Global İzlenim açısından iki grubun karşılaştırılması





Major Depresif Bozukluğu Olan Diabetes Mellituslu Hastalarda Fluoksetin ve Paroksetinin Depresyon-Anksiyete, Yaşam Kalitesi, Yeti Yitimi ve Metabolik Kontrol Üzerine Etkisi:

Grafik 4. Global İyileşme açısından iki grubun karşılaştırılması



Tablo 2. SF-36 alt ölçekleri ve KYA başlangıç değerlendirmesi açısından iki grubun karşılaştırılması

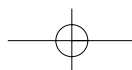
SF-36 alt ölçekleri	Hastanın ait olduğu grup				İstatistiksel anlamlılık*	
	Fluoksetin		Paroksetin			
	Ortalama	ss	Ortalama	ss	z	p
Fizik fonksiyon	57,5	18,5	44,4	27,4	37,0	0,22
Fiziksel rol güçlüğü	22,9	36,1	22,2	34,1	51,5	0,83
Ağrı	42,4	24,9	36,5	28,5	43,0	0,46
Genel sağlık	31,8	19,3	23,5	11,8	3,5	0,46
Enerji	25,0	17,7	26,1	14,5	52,0	0,91
Sosyal fonksiyon	42,5	28,8	69,2	35,1	28,5	0,07
Emosyonel rol güçlüğü	2,8	9,5	29,6	45,4	39,0	0,31
Mental fonksiyon	43,3	20,6	36,9	19,2	40,5	0,34
Yeti yitimi toplam puanı	12,6	4,4	11,8	3,9	40,0	0,34

* Mann Whitney-U testi

Tablo 3. SF-36 alt ölçekleri ve KYA son değerlendirmesi açısından iki grubun karşılaştırılması

SF-36 alt ölçekleri	Hastanın ait olduğu grup				İstatistiksel anlamlılık*	
	Fluoksetin		Paroksetin			
	Ortalama	ss	Ortalama	ss	z	p
Fizik fonksiyon	60,4	21,5	61,1	20,4	48,5	1,94
Fiziksel rol güçlüğü	36,3	50,4	44,4	44,6	40,5	0,50
Ağrı	49,9	16,7	51,6	25,3	46,0	0,82
Genel sağlık	44,6	25,2	37,7	18,3	38,5	0,42
Enerji	42,2	22,7	44,4	18,9	48,0	0,94
Sosyal fonksiyon	74,8	33,6	90,2	21,1	33,5	0,23
Emosyonel rol güçlüğü	50,0	52,7	62,8	48,4	40,0	0,72
Mental fonksiyon	59,6	18,6	56,0	19,4	46,5	0,82
Yeti yitimi toplam puanı	9,6	3,9	9,0	3,6	38,5	0,59

* Mann Whitney-U testi



Tablo 4. HbA1c değerlerindeki değişim yönünden iki grubun karşılaştırılması

İlaç	Hastanın ait olduğu grup				İstatistiksel anlamlık*	
	Tedavi öncesi		Tedavi sonu		Z	p
	Ortalama	ss	Ortalama	ss		
Fluoksetin	6.9	1.6	5.9	1.6	1.8	0.07
Paroksetin	6.9	1.3	6.7	2.1	0.8	0.44

* Wilcoxon testi

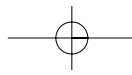
Oniki haftalık antidepresan sağaltımı tamamlandıktan sonra tüm hasta grubu için ortalama HbA1c değerleri yönünden anlamlı bir değişiklik olmadığı belirlenmiştir (İlk 6.9 ± 1.5 , son 6.3 ± 1.9). İlk değerlendirmede iki grup arasında ortalama HbA1c değerleri yönünden anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir. Sağaltım sonrasında yapılan değerlendirmede ise istatistiksel yönden anlamlı olmamakla birlikte fluoksetin alan grupta HbA1c değerlerinde bir düşme olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

TARTIŞMA

Diabetik hastalarda ortaya çıkan depresyonun sağaltımında iştah artışı ve kilo almaya yol açmalarını gibi avantajları nedeniyle SSRI'ların kullanılması önerilmekle birlikte, konuyla ilgili az sayıda çalışma olduğu görülmektedir. Tip II DM'u olan bir grup hastada sertralinle yapılan açık çalışmada, depresif belirtilerin şiddetinde ve HbA1c düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir (41). Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgulara baktığımızda, her iki ilaç grubunda 2. haftadan başlayarak depresif belirtilerin şiddetinde anlamlı düzeyde azalma olduğu görülmektedir. Her iki ilaçla da anksiyete düzeylerindeki azalma depresyona göre daha geç başlamış ve başlangıçta fluoksetin alan grupta daha anlamlı düzeyde olmuştur. Fluoksetin grubunda daha fazla sayıda hastaya benzodiyazepin verilmiş olması nedeniyle bu bulgunun yorumlanması güçtür. Hastalık şiddetindeki azalmanın ve global iyileşmenin fluoksetin alan grupta daha erken ortaya çıktığı, hastalık şiddetindeki azalmanın fluoksetin grubunda paroksetin grubuna göre sağaltım boyunca görece daha anlamlı düzeyde devam ettiği saptanmıştır. Bu sonucun, fluoksetin grubunda başlangıçta anksiyetede azalmanın daha belirgin olmasıyla ilişkili olduğu söylenebilir.

Aksi yönde veriler olmakla birlikte (42), yeterli metabolik kontrolün sağlanamadığı diabetik hastalarda psikiyatrik bozuklukların yaşam boyu yaygınlık

oranlarının, anksiyete ve depresyon belirti düzeylerinin daha fazla olduğu yönünde bulgular vardır (1, 43). Major depresyonu olan 25 diabetik hastanın 5 yıl süreyle izlendiği bir çalışmada, yineleme oranları yüksek bulunmuş, depresyonun yinelediği hastalarda glisemik kontrolün anlamlı olarak daha kötü olduğu saptanmıştır. Bu sonuç, hem yinelemeleri önlemede hem de kan glukoz düzeylerini kontrol altında tutmada antidepresanlarla sürdürüm sağaltımının yararlı olup olmayacağı sorusunu da gündeme getirmiştir (10). Depresyonu olan DM'lu hastalarda sağaltımın metabolik kontrol üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla, Lustman ve arkadaşlarınınca iki kontrollü çalışma yapılmıştır. Bunlardan birisi, diabet eğitim programına ek olarak bilişsel-davranışçı terapi alan ve tek başına diabet eğitim programına katılan hastaların karşılaştırıldıkları çalışmadır (44). Destekleyici diabet eğitim programı ve bilişsel-davranışçı terapiyi birlikte alan hastaların depresyonunun düzeldiği saptanmıştır. Sağaltım sonrasında iki grup arasında glikolize hemoglobin düzeyleri yönünden anlamlı farklılık olmamakla birlikte, uzun dönemde bilişsel-davranışçı terapi alan grupta glikolize hemoglobinin anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Bir diğer çalışmada (9), nortriptilinin depresyon ve glisemik kontrol üzerine etkisi değerlendirilerek diabetik hastalardaki depresyonun sağaltılabilir bir durum olup olmadığı ve depresyonun düzelmesinin diabetin seyrini etkileyip etkilemediği araştırılmıştır. Nortriptilinin depresif belirtileri düzelttiği ancak depresif belirtilerdeki düzelmenin glisemik kontroldeki düzelmeden bağımsız olduğu, hatta glisemik kontrolde bir kötüleşmeye yol açtığı saptanmış, bu durum nortriptilinin direkt olarak hiperglisemik etki göstermesine bağlanmıştır. Çalışmacılar, depresyonu düzeltmesi yanı sıra diabetin kontrolünü sağlayacak ve seyrini de düzeltebilecek daha ideal bir antidepresanın kullanılmasını önererek; diabetik hastalarda depresyonun sağaltımında ilaç seçiminin önemine dikkati çekmişlerdir. Çalışmamızda, 3 aylık antidepresan sağaltımı sonunda depresif belirtilerde düzelme



olmasına karşın, HbA1c düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı saptanmıştır.

Konuyla ilgili yayımlar gözden geçirildiğinde, fluoksetinin obesitesi olan tip 2 DM'li hastalarda anti-depresan etkisinden bağımsız olarak anorektik etkisinden yararlanılması amacıyla sık olarak kullanıldığı, kilo kaybına yol açması yanı sıra glisemik kontrolü de olumlu yönde etkilediğine ilişkin veriler olduğu görülmektedir (45, 46, 47, 48, 49). Potter van Loon ve arkadaşları (50), fluoksetinin kilo kaybına yol açıcı etkisinden bağımsız olarak insuline dirençli obez hastalarda, insulinin periferik ve hepatik etkisini düzelttiğine dikkat çekmişlerdir. Bulgularımız bu verileri destekler yönde olup, istatistiksel yönden anlamlı olmamakla birlikte fluoksetin alan grupta paroksetin alan gruba göre HbA1c değerlerinde bir düşme olduğunu göstermiştir.

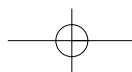
DM'ta depresyon ve anksiyetenin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (51) Bizim çalışmamızda, 3 aylık antidepresan sağaltımın sonunda hastaların yaşam kaliteleri düzelmiş ve yeti yitimleri azalmıştır.

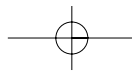
Diabetik hastalarda gelişebilen depresyonun hastaların yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilediği, yeti yitimine yol açtığı ve hastalığın metabolik kontrolünü bozduğu göz önünde bulundurulduğunda, bir an önce tanınması ve sağaltılması önem kazanmaktadır. DM'un farklı vücut organlarını etki-

leyerek komplikasyonlara yol açması, hastaların sıklıkla diabetle ilişkili ilaçlar dışında komplikasyonlara ya da eşlik eden diğer hastalıklara yönelik çok sayıda ilacı kullanmak zorunda olmaları; bu hastalardaki depresyonun sağaltımında ilaç seçiminin önemli olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmada, fluoksetin ve paroksetinin depresif belirtiler ve anksiyete belirtilerinin şiddetinde anlamlı düzeyde azalmaya yol açtığı, hastaların yaşam kalitelerinin düzeldiği, yeti yitimlerinin azaldığı ancak ortalama HbA1c değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. Çalışmanın belki de en dikkat çekici bulgusu, istatistiksel yönden anlamlı olmamakla birlikte 12. hafta sonunda; fluoksetin alan hastalarda paroksetin alan hastalara göre HbA1c değerlerinde bir düşme olmasıdır. Olgu sayısının az olması çalışmanın bir kısıtlılığıdır. Farklı SSRI'lar kullanılarak daha fazla sayıda hastayla ve HbA1c ile birlikte kan basıncı, lipidler, vücut ağırlığı gibi metabolik kontrolle ilgili diğer bileşenlerin, diyet ve antidiabetiklerle sağaltıma uyumun da değerlendirileceği uzun süreli izleme çalışmalarına gereksinim vardır. Böylece diabetik hastalarda depresyonun sağaltımının diabetin seyrini nasıl etkilediği, depresyonla metabolik kontrol arasında nasıl bir ilişki bulunduğu, farklı SSRI'ların metabolik kontrolü düzeltme yönünden birbirlerine üstünlükleri olup olmadığı konusunda bilgi sağlanabilir.

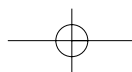
Kaynaklar:

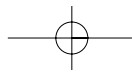
1. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Cryer PE. Psychiatric illness in diabetes mellitus. Relationship to symptoms and glucose control. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174:736-42
2. Popkin MK, Callies AL, Lentz RD, Colon EA, Sutherland DE. Prevalence of major depression, simple phobia, and other psychiatric disorders in patients with long-standing type I diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 64-68
3. Eiber R, Berlin I, Grimaldi A, Bisserbe JC. Insulin-dependent diabetes and psychiatric pathology: general clinical and epidemiologic review. *Encephale* 1997; 23:351-57
4. Geffken GR, Ward HE, Staab JP, Carmichael SLK, Evans DL. Psychiatric morbidity in endocrine disorders. CB Nemeroff (ed), *The Psychiatric Clinics of North America* 1998; 21:473-89
5. Özkan S, Turgay M Tip I-II diabetik hastalarda psikiyatrik morbidite ve hastalıkla baş etme güçlükleri. In: Özkan S (ed) *Konsültasyon-Liyezon Psikiyatrisi*, 1.baskı, İstanbul, 1994:398-407
6. Çolak R, Yabanoğlu İ, Baştürk M, Bayram F, Sofuoğlu S, Keleştimur F. Diabetes mellituslu hastaların psikiyatrik değerlendirilmesi. XXXV. Ulusal Diyabet Kongresi ve Uluslararası Obesite Sempozyumu Bildiri Kitabı, 1999:42
7. Warnock JK, Mutzig EM. Diabetes mellitus and major depression: considerations for treatment of Native Americans. *J Okla State Med Assoc* 1998; 91:488-93
8. Leedom L, Meehan WP, Procci W, Zeidler A. Symptoms of depression in patients with type II diabetes mellitus. *Psychosomatics* 1991; 32:280-86





9. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Freedland KE, Eisen SA, Rubin EH, Carney RM, McGill JB. Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 1997;59:241-50
10. Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, Clouse RE. The course of major depression in diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 1997; 19:138-43
11. Okamura F, Tashiro A, Utsumi A, Imai T, Suchi T, Hongo M. Insulin resistance in patients with depression and its changes in the clinical course of depression. *Intern Med* 1999; 38:257-60
12. Goodnick PJ, Henry JH, Buki VM. Treatment of depression in patients with diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:128-36
13. Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B, Dubner R. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987;37:589-96
14. Sindrup SH, Ejlersen B, Froland A, Sindrup EH, Broesen K, Gram LF. Imipramine treatment in diabetic neuropathy: relief of subjective symptoms without changes in peripheral and autonomic nerve function. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:151-53
15. Bryson HM, Wilde MI. Amitriptyline. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. *Drugs Aging* 1996;8:459-76
16. Joss JD. Tricyclic antidepressant use in diabetic neuropathy. *Ann Pharmacother* 1999;33:996-1000
17. Sindrup SH, Gram LF, Broesen K, Eshoj O, Mogensen EF. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990;42:135-44
18. Holliday SM, Plosker GL. Paroxetine. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in diabetic neuropathy. *Drugs* 1993;3:278-99
19. Goodnick PJ, Jimenez I, Kumar A. Sertraline in diabetic neuropathy: preliminary results. *Ann Clin Psychiatry* 1997; 9:255-57
20. Weinberger M, Kirkman MS, Samsa GP, Shortliffe EA, Landsman PB, Cowper PA, Simel DL, Feussner JR. A nurse-coordinated intervention for primary care patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: impact on glycemic control and health-related quality of life. *J Gen Intern Med* 1995; 10:59-66
21. Lee PP, Whitcup SM, Hays RD, Spritzer K, Javitt J. The relationship between visual acuity and functioning and well-being among diabetics. *Qual Life Res* 1995; 4:319-23
22. Tilly KF, Belton AB, McLachlan JF. Continuous monitoring of health status outcomes: experience with a diabetes education program. *Diabetes Educ* 1995; 21:413-19
23. Piehlmeier W, Bullinger M, Kirschberger I, Land W, Landgraf R. Evaluation of the quality of life of patients with insulin-dependent diabetes mellitus before and after organ transplantation with the SF-36 health survey. *Eur J Surg* 1996; 162:933-40
24. Wikblad K, Smide B, Bergstrom A, Kessi J, Mugusi F. Outcome of clinical foot examination in relation to self-perceived health and glycaemic control in a group of urban Tanzanian diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 37:185-92
25. Silvers D, Kipnes M, Broadstone V, Patterson D, Quigley EM, McCallum R, Leidy NK, Farup C, Liu Y, Joslyn A. Domperidone in the management of symptoms of diabetic gastroparesis: efficacy, tolerability, and quality-of-life outcomes in a multicenter controlled trial. *Clin Ther* 1998; 20:438-53
26. Wu SY, Sainfort F, Tomar RH, Tollios JL, Fryback DG, Klein R, Klein BE. Development and application of a model to estimate the impact of type 1 diabetes on health-related quality of life. *Diabetes Care* 1998; 21:725-31
27. DeFronzo RA. Goals of Diabetes Management. *Current Management of Diabetes Mellitus*, cilt 1, DeFronzo (ed), Philadelphia, Mosby A Times Mirror Company, 1998; pp.5-7
28. Skyler JS. Monitoring of Type 1 Diabetes Mellitus. *Current Management of Diabetes Mellitus*, cilt 1, DeFronzo RA (ed), Philadelphia, Mosby A Times Mirror Company, 1998; pp.50-54
29. American Psychiatric Association (1994) *Mental Bozukluklar Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, dördüncü baskı (DSM-IV)* (Çev. Ed: E. Köroğlu) Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995
30. Zigmond AS, Snaith PR. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67:361-70
31. Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe Formu'nun Geçerlilik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1997; 8:280-7
32. Williams BW. A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arcs Gen Psychiatr* 1978; 45:742-47





Major Depresif Bozukluğu Olan Diabetes Mellituslu Hastalarda Fluoksetin ve Paroksetinin Depresyon-Anksiyete, Yaşam Kalitesi, Yeti Yitimi ve Metabolik Kontrol Üzerine Etkisi:

33. Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar MH, İşcan N, Özbay H. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4:251-59
34. Aydemir Ö, Köroğlu E. *Psikiyatride Kullanılan Klinik Ölçekler*. Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2000
35. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998; 9:114-17
36. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30:473-83
37. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N, Memiş A. SF-36'nın Türkçe için güvenilirliği ve geçerliliği. *Ege Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Dergisi* 1999
38. Aydemir Ö. Konsültasyon-liyezon psikiyatrisinde yaşam kalitesi ölçümü: Kısa Form-36 (SF-36). *Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji Dergisi* 1999;7 (Ek. 2) 14-22
39. Stewart AL, Hays RD, Ware JEJ. The MOS short-form general health survey: reliability and validity in a patient population. *Med Care* 1988; 26:724-35
40. Kaplan İ. Yarıkrısal bir sağlık ocağına başvuran hastalarda ruhsal bozuklukların yetiyitimi ile ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1995; 6:169-79
41. Goodnick PJ, Kumar A, Henry JH, Buki VM, Goldberg RB. Sertraline in coexisting major depression and diabetes mellitus. *Psychopharmacol Bull* 1997;33:261-64
42. Winocour PH, Main CJ, Medlicott G, Anderson DC. A psychometric evaluation of adult patients with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Prevalence of psychological dysfunction and relationship to demographic variables, metabolic control and complications. *Diabetes Res* 1990; 14:171-76
43. Kuloğlu M, Karaoğlu A, Atmaca M, Özkan Y, Tezcan AE. Tip II Diabetik Hastalarda Psikiyatrik Belirtiler ve Kan Şekeri Kontrolü. *Düşünen Adam* 2000; 13:19-23
44. Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE. Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 15:613-21
45. Gray DS, Fujioka K, Devine W, Bray GA. A randomized double-blind trial of fluoxetine in obese diabetics. *Int J Obes relat Metab Disord* 1992;16 (suppl 4):67-72
46. O'Kane M, Wiles PG, Wales JK. Fluoxetine in the treatment of obese type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 1994; 11:105-10
47. Connolly VM, Gallagher A, Kesson CM. A study of fluoxetine in obese elderly patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 1995; 12:416-18
48. Breum L, Bjerre U, Bak JF, Jacobsen S, Astrup A. Long-term effects of fluoxetine on glycemic control in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus or glucose intolerance: influence on muscle glycogen synthase and insulin receptor kinase activity. *Metabolism* 1995;44:1570-76
49. Daubresse JC, Kolanowski J, Krzentowski G, Kutnowski M, Scheen A, Van Gaal L. Usefulness of fluoxetine in obese non-insulin-dependent diabetics: a multicenter study. *Obes Res* 1996;4:391-96
50. Potter van Loon BJ, Radder JK, Frolich M, Krans HM, Zwinderman AH, Meinders AE. Fluoxetine increases insulin action in obese type II (non-insulin dependent) diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16 (suppl.4):55-61
51. Kohen D, Burgens AP, Catalan J, Lant A. The role of anxiety and depression in quality of life and symptom reporting in people with diabetes mellitus. *Qual Life Res* 1998;7:197-204

