



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**YETERLİ GLİSEMİK KONTROL SAĞLANAMAYAN
TİP 2 DİYABETLİLERİN TEDAVİSİNE
SÜLFONİLÜRE(GLİKLAZİD) EKLENMESİNİN
ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Habibe Serranur BAĞCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Aralık 2024
İSTANBUL**



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**YETERLİ GLİSEMİK KONTROL SAĞLANAMAYAN
TİP 2 DİYABETLİLERİN TEDAVİSİNE
SÜLFONİLÜRE(GLİKLAZİD) EKLENMESİNİN
ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Habibe Serranur BAĞCI

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet SARGIN**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Aralık 2024
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. Habibe Serranur Bağcı'nın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "YETERLİ GLİSEMİK KONTROL SAĞLANAMAYAN TİP 2 DİYABETLİLERİN TEDAVİSİNE SÜLFONİLÜRE(GLİKLAZİD) EKLENMESİNİN ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı uzmanlık tezi başarılı kabul edilmiştir.

İMZA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mehmet SARGIN
(Aile Hekimliği Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Üyeler

Doç. Dr. Hacer Hicran MUTLU
(Aile Hekimliği Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Doç. Dr. Kağan GÜNGÖR
(Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Tarih: 26.12.2024

YAZAR BİLDİRİMİ

“YETERLİ GLİSEMİK KONTROL SAĞLANAMAYAN TİP 2 DİYABETLİLERİN TEDAVİSİNE SÜLFONİLÜRE(GLİKLAZİD) EKLENMESİNİN ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ ” başlıklı uzmanlık tezinde Dr. Habibe Serranur Bağcı;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Aralık, 2024

BİLGİLENDİRME

YETERLİ GLİSEMİK KONTROL SAĞLANAMAYAN TİP 2 DİYABETLİLERİN TEDAVİSİNE SÜLFONİLÜRE(GLİKLAZİD) EKLENMESİNİN ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ başlıklı tez çalışmam ile ilgili olarak;

Bu tezin daha önce herhangi bir yerde yayınlanmadığını, bu tezin kendi çalışmam olduğunu,tezin hazırlanmasında danışman hocam Prof. Dr. Mehmet Sargın'ın katkıda bulunduğunu,bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemeleri üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim olmadığını, bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması olmadığını,tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve/veya telif haklarını ihlal edici bir davranışım olmadığını beyan ederim.

Dr. Habibe Serranur BAĞCI

TEŞEKKÜR

Göztepe Prof. Dr. Süleyman YALÇIN Şehir Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda eğitimim süresince katkıda bulunan tüm değerli hocalarıma;

Asistanlık dönemimde klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam ve tez danışmanım İstanbul Medeniyet Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet SARGIN'a;

Uzmanlık eğitimimin tüm aşamalarında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, değerli hocam Doç. Dr. Hacer Hicran MUTLU'ya;

Uzmanlık eğitim sürecimin verimli ve keyifli geçmesini sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim kıymetli aileme; başta babam Rasim DEMİR ve annem Zeynep DEMİR olmak üzere ablalarım Tubanur DURAN ve Betül Nur ÇELİK' e

Her zaman olduğu gibi tez sürecimde de desteğini esirgemeyen, hayat arkadaşım Serdar BAĞCI' ya;

Doğduğu günden beri hayatıma renk katan, asistanlık ve tez sürecindeki sabrı için canım oğlum Yunus'a;

Tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Habibe Serranur BAĞCI

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ	iii
BİLGİLENDİRME	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DIABETES MELLITUS.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Sınıflandırma	3
2.2. TİP2 DİABETES MELLİTUS.....	4
2.2.1. Epidemiyoloji.....	4
2.2.2. Patofizyoloji.....	4
2.2.3. Tanı kriterleri	5
2.2.4. Glisemik hedefler.....	5
2.2.6. Komplikasyonlar.....	6
2.3. TEDAVİ SEÇİMİ	7
2.3.1. İnsülin dışı antihiperglisemik (oral antidiyabetik ve insülinomimetik) ilaçlar	7
2.4. HBA1C HEDEFİNE ULAŞILAMAMIŞ, TAKİPTEKİ HASTA	8
2.5. SÜLFONİLÜRELERİN TİP 2 DİYABET TEDAVİSİNDEKİ YERİ VE ÖNEMİ ..	9
2.5.1 Gliklazid: öne çıkan bir sülfonilüre	9
3. GEREÇ ve YÖNTEM	10
3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ.....	10
3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER ve ÖZELLİKLERİ	10
3.3. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ.....	10
3.4. VERİLERİN TOPLANMASI.....	11
3.5. TANIMLAR.....	11
3.6. VERİLERİN ANALİZİ	11

3.7. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ	12
4. BULGULAR.....	13
5. TARTIŞMA	22
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	26
KAYNAKLAR	27
EKLER.....	29
EK 1: ETİK KURUL KARAR FORMU	29
EK 2: İNTİHAL RAPORU	31



KISALTMALAR

AACE	: American Association of Clinical Endocrinology /Amerikan Klinik Endokrinolojistler Birliği
ADA	: American Diabetes Association / Amerikan Diyabet Birliği
AGA	: American Geriatric Association/Amerikan Geriatri Birliği
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
APG	: Açlık Plazma Glukozu
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diabetes Mellitus
GLP1RA	: Glukagon Benzeri Peptid 1 Reseptör Analogları
HbA1c	: Glikolize Hemoglobin
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
MODY	: Maturity Onset Diabetes of Young
OAD	: Oral antidiyabetik
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testinde
PG	: Plazma Glukozu
SGLT2	: Sodyum-glukoz Kotransporter 2
SU	: Sülfonilüreler
T1DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
TEMĐ	: Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi
TZD	: Tiazolidinedionlar
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: World Healt Organisation/Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Diyabet tanı kriterleri	5
Tablo 2.2. Diyabet tedavisinde glisemik hedefler	6
Tablo 2.3. Yaşlı hastalar için farklı klavuzlarda belirtilen hedef HbA1c değerleri.	6
Tablo 2.4. Diyabete bağlı komplikasyonlar	7
Tablo 4.1. Katılımcılara ait tanımlayıcı özellikler.	13
Tablo 4.2. Kronik hastalıkların dağılımları.	14
Tablo 4.3. Diyabete bağlı komplikasyonların dağılımları.....	15
Tablo 4.4. Kullanılan anti hipertansif ilaç gruplarının dağılımı.....	16
Tablo 4.5. Kullanılan anti hiperlipidemik ilaç gruplarının dağılımı.	16
Tablo 4.6. Kullanılan anti diyabetik ilaç gruplarının dağılımı.	17
Tablo 4.7. Katılımcıların diyabete ilişkin laboratuvar değerleri.	18
Tablo 4.8. Katılımcıların diğer metabolik laboratuvar değerleri.	19
Tablo 4.9. Katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası diyabete ilişkin laboratuvar değerleri farklarının korelasyon analizleri.	20

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1.	Kronik hastalıkların dağılımları.....	15
Şekil 4.2.	Kullanılan anti diyabetik ilaç gruplarının dağılımı.....	17
Şekil 4.3.	Kullanılan anti diyabetik ilaç gruplarının dağılımı.....	18



ÖZET

YETERLİ GLİSEMİK KONTROL SAĞLANAMAYAN TİP 2 DİYABETLİLERİN TEDAVİSİNE SÜLFONİLÜRE(GLİKLAZİD) EKLENMESİNİN ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmanın amacı, Tip 2 Diabetes Mellitus tanılı hastalarda gliklazid tedavisinin glisemik regülasyon, beta hücre fonksiyonları ve renal sonuçlar üzerindeki etkilerini değerlendirmektir. Çalışmaya Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite ve Diyabet Polikliniği'nde takip edilen ve tedavisine gliklazid eklenen 66 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası verileri retrospektif olarak incelenmiştir. İstatistiksel analizler için JASP 0.19.1 (Jeffreys's Amazing Statistics Program)yazılımı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiş, normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında Student's t-testi ve ANOVA, normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Çalışmada yer alan hastaların yaş ortalaması $56,72 \pm 8,16$ yıl olup, %77,27'si kadın, %22,73'ü erkektir. Tedavi sonrası HbA1c değerinde başlangıçta %9,30 olan ortalama düzeyin %8,11'e düştüğü ve bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,001$). Benzer şekilde, açlık kan şekeri (AKŞ)düzeyinde de anlamlı bir azalma görülmüştür ($p < 0,001$). Ancak, insülin ve C-peptid seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p > 0,05$). Çalışmada tedavi sürecinde lipid profili ve renal fonksiyonlar üzerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Sonuç olarak, gliklazid tedavisinin Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarında glisemik hedeflere ulaşmada etkili ve güvenilir bir seçenek olduğu gösterilmiştir. C-peptid seviyelerinin diyabet süresi ile negatif bir ilişki göstermesi, beta hücre rezervinin zamanla azaldığını düşündürmektedir. Çalışmanın retrospektif yapısı ve sınırlı örneklem büyüklüğü nedeniyle, gliklazid'in uzun vadeli etkilerini değerlendirmek için daha geniş kapsamlı ileriye dönük çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Gliklazid, Glisemik regülasyon, HbA1c hedefleri, Tip 2 diyabet

ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF ADDING SULFONYLUREA (GLICLAZIDE) TO THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETICS WITH POOR GLYCEMIC CONTROL

The aim of this study was to evaluate the effects of gliclazide MR therapy on glycemic regulation, beta-cell function, and renal outcomes in patients with Type 2 Diabetes Mellitus . Sixty-six patients treated at the Endocrinology and Metabolism Diseases Obesity and Diabetes Outpatient Clinic of Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital, whose therapy was supplemented with gliclazide, were included in this retrospective study. Pre-treatment and post-treatment data of the patients were analyzed. Statistical analyses were performed using JASP 0.19.1 (Jeffreys's Amazing Statistics Program). Normality of data distribution was tested with the Kolmogorov-Smirnov test. For normally distributed variables, Student's t-test and ANOVA were used, while Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests were applied for non-normally distributed variables. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

The average age of the patients was 56.72 ± 8.16 years, with 77.27% female and 22.73% male participants. Post-treatment HbA1c levels decreased significantly from an initial mean of 9.30% to 8.11% ($p < 0.001$). Similarly, fasting plasma glucose levels showed a significant reduction ($p < 0.001$). However, no statistically significant changes were observed in insulin and C-peptide levels ($p > 0.05$). No significant changes were found in lipid profiles or renal function parameters during the treatment process.

In conclusion, gliclazide MR therapy proved to be an effective and reliable option for achieving glycemic targets in T2DM patients. The negative correlation between C-peptide levels and diabetes duration suggests a decline in beta-cell reserve over time. Given the retrospective nature of the study and its limited sample size, further large-scale, prospective studies are needed to evaluate the long-term effects of gliclazide therapy.

Keywords: Gliclazide, Glycemic regulation, HbA1c targets, Type 2 diabetes

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. 1995 yılında dünya genelinde 135 milyon diyabet vakası varken, bu sayının 2025 yılına kadar en az 300 milyona çıkması beklenmektedir [1]. Özellikle yaşlı yetişkinlerde diyabetin komplikasyonları, sağlık sistemleri üzerinde büyük bir mali baskı yaratmaktadır [2].

Diyabetin patofizyolojisi, insülin salgısındaki ve insülinin etkisindeki bozukluklarla ilişkilidir. Tip 1 diyabetes mellitus (T1DM), pankreasın beta hücrelerine karşı otoimmün bir reaksiyon sonucu insülin salgısının yetersizliği ile karakterizedir [3]. Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) ise, insülin direnci ve beta hücre fonksiyon bozukluğunun bir kombinasyonu ile ortaya çıkar [4, 5]. İnsülin direnci, kas, yağ ve karaciğer gibi insüline duyarlı dokuların insüline yanıt verememesi durumudur [4]. Bu durum, pankreasın daha fazla insülin üretmeye çalışmasına ve zamanla beta hücrelerinin tükenmesine yol açar [6].

Diyabet, dünya genelinde hızla artan bir sağlık sorunu olup, hem mikro hem de makrovasküler komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu komplikasyonlar, diyabetli bireylerin yaşam kalitesini düşürmekte ve ölüm oranlarını artırmaktadır. Diyabet, retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlara yol açar. Bu komplikasyonlar, görme kaybı, böbrek yetmezliği ve sinir hasarına neden olabilir [7, 8]. Diyabet ayrıca kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar ve periferik vasküler hastalıklar gibi makrovasküler komplikasyonlarla da ilişkilidir. Bu durumlar, kalp krizi, felç ve dolaşım bozukluklarına yol açabilir [9]. Mikro ve makrovasküler komplikasyonlar haricinde diyabet bilişsel gerileme, akciğer fonksiyonlarında bozulma ve kanser riskinde artış gibi klasik olmayan komplikasyonlara da neden olabilir [10]. Kan şekeri ve kan basıncı kontrolü, bu komplikasyonların ilerlemesini yavaşlatmada önemli rol oynar [8].

Diyabet tedavisinde kullanılan yöntemler, hastalığın ilerleyişine ve hastanın bireysel özelliklerine göre değişiklik göstermektedir. Tedavide insülin, oral antidiyabetik ilaçlar veya bunların kombinasyonları tercih edilmektedir. Tip 2 diyabet tedavisinde metformin, sülfonilüreler (SU), tiazolidinedionlar (TZD), DPP-4 inhibitörleri, meglitinid analogları gibi oral antidiyabetik ilaçlar insülinle birlikte kullanılır [11]. Metformin çoğu hasta için ilk

seenekdir [12]. SU bileşikleri ve metformin gibi oral antidiyabetik (OAD) ajanların kullanıldığı kombinasyon tedavisi, hedef kan şekeri düzeylerine ulaşmada ve bu düzeyleri korumada oldukça etkili olabilmektedir [13].

Bu çalışmadaki amaç, hastanemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite ve Diyabet Polikliniğinde Tip 2 Diabetes Mellitus tanısıyla takip edilen ve buradaki takipleri sırasında tedavisine SU(gliklazid) eklenen hastaların , bu tedavi eklenmeden önceki ve tedavi eklendikten sonraki verilerini inceleyerek tedavinin glisemik regölasyon üzerine etkisini değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. DIABETES MELLITUS

2.1.1. Tanım

Diyabet, insülin salgısındaki yetersizlik veya insülin etkisine karşı direnç nedeniyle ortaya çıkan kronik hiperglisemi ile karakterize edilen bir grup metabolik hastalıktır. Diyabetin gelişiminde çeşitli patojenik süreçler yer alır. Bu süreçler, pankreasın beta hücrelerinin otoimmün yıkımından insülin etkisine karşı direnç oluşturan anormalliklere kadar uzanır. Laboratuvar bulgular yanında diyabetin neden olduğu hiperglisemiye bağlı olarak poliüri, polidipsi, kilo kaybı, polifaji ve bulanık görme gibi klinik semptomlar görülebilir [15].

2.1.2. Sınıflandırma

- 1) Tip 1 Diyabet: β -hücre yıkımı, genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açar.
Alt türleri:
I. Bağışıklık aracılı: Otoimmün sistem tarafından β -hücrelerin tahrip edilmesi.
II. İdyopatik: Nedeni bilinmeyen β -hücre yıkımı.
- 2) Tip 2 Diyabet
 - İnsülin direncinin baskın olduğu ve göreceli insülin eksikliği ile insülin direnci olan olduğu geniş bir yelpazeyi kapsar.
- 3) Diğer Spesifik Diyabet Türleri
 - I. β -hücre fonksiyonundaki genetik kusurlar:
 - Maturity Onset Diabetes of Young (MODY) alt türleri, örneğin Kromozom 12, HNF-1 α (MODY3), Kromozom 7, glukokinaz (MODY2), vb.
 - II. İnsülin etkisinde genetik kusurlar:
 - III. Ekzokrin pankreas hastalıkları:
- 4) Gestasyonel Diyabet Mellitus (Gebelik Diyabeti)

Bu sınıflama, diyabetin çok çeşitli nedenlere olduğunu gösterir. Farklı sınıflarda olan diabetes mellitus tiplerinin tanı kriterleri ve tedavi yöntemleri de farklılık göstermektedir [15].

2.2. TİP2 DİABETES MELLİTUS

2.2.1. Epidemiyoloji

2019 yılında, dünya genelinde 20-79 yaş arası 463 milyon yetişkinin (%8,8'lik yetişkin nüfus) diyabetle yaşadığı ifade edilmiştir [16]. Bu bireylerin 327 milyonu çalışma çağında (20-64 yaş) ve 136 milyonu ise 65-79 yaş grubundaydı. Aynı yıl diyabete bağlı dört milyondan fazla ölüm meydana gelmiş ve bu hastalık, dünya genelinde dokuzuncu önde gelen ölüm nedeni olarak sıralanmıştır. En güncel kanıtlar, diyabetin küresel bir sağlık sorunu olarak önemini koruduğunu ve önümüzdeki yıllarda bu durumun daha da artacağını göstermektedir. Bu küresel diyabet salgını, sağlık maliyetleri üzerinde de büyük bir yük oluşturmaktadır; çoğu ülke, toplam sağlık kaynaklarının %5 ile %20'sini diyabet ve komplikasyonlarının tedavisine ayırmaktadır [17, 18]. Türkiye’de yetişkin diyabet görülme sıklığı 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi-I (TURDEP-I) çalışmasında %7,2 iken TURDEP II(2010) çalışmasında %13,7 olarak saptanmıştır.2013’te yapılan bir çalışmada ise %16,5 olarak saptanmıştır [19].

2.2.2. Patofizyoloji

T2DM risk faktörleri, genetik, metabolik ve çevresel unsurların karmaşık bir etkileşimi sonucu ortaya çıkar. Değiştirilemeyen risk faktörleri arasında etnik köken ve aile öyküsü/genetik yatkınlık gibi unsurlar bulunur ve bu durum, bireylerin T2DM'ye yatkınlığında genetik temelinin güçlü olduğunu göstermektedir. Ancak, epidemiyolojik çalışmalar, T2DM vakalarının büyük bir bölümünün önlenabilir olduğunu ortaya koymaktadır.Başlıca değiştirilebilir risk faktörleri olan obezitenin azaltılması, fiziksel aktivitenin artırılması ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarının benimsenmesi, hastalığın önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu bulgular, yaşam tarzı değişikliklerinin T2DM’nin görülme sıklığını azaltma potansiyeline işaret etmekte ve koruyucu sağlık politikalarının önemini vurgulamaktadır [4]. Hastalığın patofizyolojisi açısından, insülin etkisi ile insülin salgısı arasındaki geri bildirim döngülerinin bozulması, kandaki glikoz seviyelerinin anormal şekilde yükselmesine neden olur. Beta hücre disfonksiyonu durumunda, insülin salgısı azalır ve bu durum, vücudun normal glikoz seviyelerini koruma kapasitesini sınırlar.Bunun yanı sıra, insülin direnci, karaciğerde artan glikoz üretimi ile birlikte kas, karaciğer ve yağ dokularında glikoz alımının azalmasına yol açar. Bu iki süreç, hastalığın erken döneminde ortaya çıkarak Tip 2 diyabetin patogenezeine katkıda bulunur. Ancak, beta hücre disfonksiyonu genellikle insülin direncinden daha belirgin ve şiddetli bir etkiye sahiptir.Beta hücre disfonksiyonu ve insülin direncinin bir arada bulunması,

hipergliseminin daha da şiddetlenmesine neden olarak Tip 2 diyabetin ilerlemesini hızlandırır. Bu etkileşim, hastalığın kronikleşmesi ve komplikasyon riskinin artmasında kritik bir rol oynar [4, 20].

2.2.3. Tanı kriterleri

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO), diyabet teşhisi için laboratuvar testine dayanan 4 farklı tanı kriterleri belirlemiştir. Değerlendirilen parametreler şunlardır: Açlık plazma glukozu (APG), Oral glukoz tolerans testi (OGTT), Glikolize hemoglobin (HbA1c) ve Klasik hiperglisemik semptomlar ile birlikte rastgele plazma glukozunun(PG) değeridir.

Tablo 2.1. Diyabet tanı kriterleri [21].

Tanı Testi	Değer
Açlık Plazma Glukozu	≥ 126 mg/dl
Rastgele Plazma Glukozu + Semptom Varlığı	≥ 200 mg/dl
Oral Glukoz Testi (2. Saat Glukoz)	≥ 200 mg/dl
HbA1c	$\geq \%6.5$

Klasik hipergliseminin semptomları arasında poliüri (aşırı idrara çıkma), polidipsi (aşırı susama), kilo kaybı (bazı durumlarda polifaji ile birlikte) ve bulanık görme yer alır. Kronik hiperglisemi ise büyüme geriliği ve bazı enfeksiyonlara karşı artan bir yatkınlık ile ilişkilendirilebilir. Kontrol altına alınamayan diyabetin akut ve yaşamı tehdit eden sonuçları arasında ketoasidozla birlikte görülen hiperglisemi veya nonketotik hiperozmolar sendrom bulunmaktadır. Bu durumlar, acil müdahale gerektiren ciddi komplikasyonlar arasında yer alır [15, 21, 22].

2.2.4. Glisemik hedefler

Tip 2 diyabetli hastaların yönetiminde hastalara özgü HbA1c hedeflerinin belirlenmesi önerilmekte ve son yıllarda bu hedeflerin kişiye özel hale getirilmesine daha fazla vurgu yapılmaktadır. Belirli bir hasta için uygun HbA1c aralığını seçmek, hiperglisemiye bağlı komplikasyon riski ile tedavinin getireceği risklerin dengelenmesini gerektirir ve bu değerlendirme hastanın genel klinik durumu göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Tip 2 diyabet tanısı nazaran yeni konulmuş, mikro ve makrovasküler komplikasyonları çok az ya da hiç bulunmayan genç hastalarda, normal glisemik hedeflerin standart olarak benimsenmesi gerektiği öne sürülmektedir. Bu yaklaşımın, uzun vadede komplikasyonların önlenmesine katkı sağlayabileceği ifade edilmektedir [23]. Amerikan diyabet birliği sağlıklı yaşlı bireylerde HbA1c hedefinin $<\%7,5$ olmasını ve açlık veya

yemek öncesi kan şekeri değeri 90-130 mg/dL arasında tutulmasını önerir. Ancak, yaşam beklentisi sınırlı olan hipoglisemi riski bulunan, morbid hastalıkları olan kırılğan yaşlı hastalar için daha esnek hedefler (HbA1c <8,0-8,5; AKŞ 100-180 mg/dL) uygundur [24].

Tablo 2.2. Diyabet tedavisinde glisemik hedefler [25].

	Hedef	Gebelikte İnsülin Kullanmayan	Gebelikte İnsülin Kullanan
HbA1c	≤%7 (53 mmol/mol)	<%6-6.5 (42-48 mmol/mol)	<%6-6.5 (42-48 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dL	<95 mg/dL	70-95 mg/dL
1. saat PPG	-	<140 mg/dL	110-140 mg/dL
2. saat PPG	<160 mg/dL	<120 mg/dL	100-120 mg/dL

Tablo 2.3. Yaşlı hastalar için farklı klavuzlarda belirtilen hedef HbA1c değerleri. TEMD, Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği; ADA, Amerikan diyabet birliği; AGA, Amerikan geriatrist birliği; AACE, Amerikan Klinik Endokrinolojistler birliği [24, 25].

Uluslararası klavuz,yıl	HbA1c hedefi(bilişsel ve fonksiyonel durumu stabil olan yaşlı hastalar)	HbA1c hedefi (komorbiditesi olan,yaşam beklentisi düşük olan yaşlılar)
TEMD,2024	<%7	<%7,5-8
AGA,2013	%7-%7,5	%7,5-%9
AACE,2018	≤%6,5	>%6,5
ADA,2019	<%7,5	<%8-%8,5

2.2.6. Komplikasyonlar

Diyabet komplikasyonları akut ve kronik olarak iki kısımda incelenebilir. Diyabetin akut komplikasyonları, diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperglisemik hiperozmolar durum , laktik asidoz ve hipoglisemi gibi durumlar, büyük ölçüde önlenabilir olmasına rağmen, diyabet hastaları arasında yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaya devam etmekte ve diyabet bakımının yüksek maliyetlerine önemli ölçüde neden olmaktadır [26].

Kronik komplikasyonlar, mikrovasküler ve makrovasküler olarak iki gruba ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonlar sinir hasarı (nöropati), böbrek hasarı (nefropati) ve göz hasarı (retinopati) gibi sorunları içerirken, makrovasküler komplikasyonlar kardiyovasküler hastalık, inme ve periferik vasküler hastalık gibi durumları kapsar. Periferik vasküler hastalık, iyileşmeyen yaralar veya yaralanmalar, kangren ve nihayetinde amputasyon gibi ciddi sonuçlara yol açabilir [27].

Tablo 2.4. Diyabete bağı komplikasyonlar [27].

Akut Komplikasyonlar	Kronik Komplikasyonlar	Diğer Komplikasyonlar
Hipoglisemi	Mikrovasküler Komplikasyonlar	Enfeksiyonlar
Diyabetik Ketoasidoz (DKA)	- Diyabetik Retinopati	Cilt Problemleri
Hiperglisemik Hiperozmolar Sendrom	- Diyabetik Nefropati	Diyabetik Ayak
	- Diyabetik Nöropati	Cinscel ve Üreme Sağlığı Sorunları
	Makrovasküler Komplikasyonlar	Duygusal ve Psikolojik Etkiler
	- Koroner Arter Hastalığı	
	- Periferik Arter Hastalığı	
	- Serebrovasküler Hastalık	

1980'lerden bu yana diyabet insidansındaki artış ve diyabetli bireylerde azalan ölüm oranları, bu hastalıkla geçirilen toplam yaşam süresini artırmıştır. Diyabetli bireylerin daha uzun yaşam beklentisi, kanser, enfeksiyonlar ve fiziksel ve bilişsel yeti kaybı gibi yeni tanımlanan komplikasyonların görülme sıklığını da artırmaktadır. Ancak, bu "yeni" diyabet komplikasyonlarına dair eğilimler, sınırlı sayıda çalışmayla gözlemlenmiştir. Diyabetli bireylerin, diyabeti olmayanlara kıyasla tüberküloz, ciddi gram-pozitif enfeksiyonlar, hastane kaynaklı cerrahi sonrası enfeksiyonlar, idrar yolu enfeksiyonları ve tropikal hastalıklara yakalanma riskinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir [26, 29].

2.3. TEDAVİ SEÇİMİ

Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tani, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-2024 'e göre diyabette tedavi seçimlerinde yaşam tarzı düzenlemeleri (fiziksel aktivite ,sağlıklı beslenme, fazla kiloların verilmesi, sigara ve alkol tüketilmemesi veya azaltılması, strese faktörlerinin azaltılması ve düzgün uyku vb.), tip 2 diyabet tedavisinin önemli yapı taşlarındandır ve hastalığın her aşamasında uygulanmalıdır [25]. Antihiperglisemik tedavi seçiminde tercih edilecek ilacın glukoz düşürücü özelliklerinin yanısıra yan etkileri, özel hasta gruplarında kullanımı, ilacın güvenlik ve tolere edilebilme özellikleri de göz önünde bulundurulmalıdır.

2.3.1. İnsülin dışı antihiperglisemik (oral antidiyabetik ve insülinomimetik) ilaçlar

Metformin tedavisine ek olarak ikinci bir ilaç seçilirken, hastanın özellikleri ve hastalığa özgü faktörler dikkate alınmalıdır. Eğer hastada eşlik eden aterosklerotik kardiyovasküler hastalık varsa, glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1 RA) veya sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT2) inhibitörleri önerilmektedir. Konjestif kalp yetersizliği (KKY) olan hastalarda SGLT2 inhibitörleri tercih edilirken, kronik böbrek

hastalığı (KBH) bulunan hastalarda SGLT2 inhibitörleri veya GLP-1 RA kullanımı uygun bir yaklaşımdır.

Ciddi hiperglisemik semptomları olmayan hastalarda, kilo üzerinde etkisi olmayan ve hipoglisemi riski düşük olan DPP-4 inhibitörleri tercih edilebilir. Aşkar insülin direnci bulunan hastalarda pioglitazon, obeziteli hastalarda ise kilo kaybını destekleyen GLP-1 RA grubundan bir ilacın kullanımı önerilir.

Metforminle birlikte sekretagoglar (SU/GLN) ya da insülin tedavisi uygulanan hastalarda, hipoglisemi ve kilo alımı açısından yakın takip yapılmalıdır. Glisemik kontrol sağlandığında, gerekirse bu ilaçların dozları azaltılmalıdır.

2.4. HbA1c HEDEFİNE ULAŞILAMAMIŞ, TAKİPTEKİ HASTA

Daha önce tip 2 diyabet teşhisi almış bir hastada, HbA1c hedeflerine ulaşamaz veya bu hedefler sürdürülemezse, tedavi planı gözden geçirilerek kısa sürede (3 ay içinde) ilaç dozlarının artırılması ya da yeni bir tedavi rejimine geçilmesi önerilir. Eğer yaşam tarzı değişiklikleri ve günlük 2000 mg metformin kullanımı sonrasında 3 ay içinde HbA1c hedefe ulaşmıyorsa, yaşam tarzı düzenlemeleri yeniden değerlendirilmelidir. Buna rağmen bireysel glisemik hedeflere ulaşamıyorsa tedaviye ikinci bir ilaç eklenmelidir.

Metformine eklenen insülin dışı antihiperglisemik ilaçların HbA1c düşürme etkisi, tek başına kullanımına kıyasla genellikle daha azdır (ortalama %0.8-1 oranında azalma). HbA1c değeri %7.5-8 (58-64 mmol/mol) arasında olduğunda, hastanın durumuna bağlı olarak SU, GLN, DPP-4 inhibitörü, alfa-glukozidaz inhibitörü, GLP-1 reseptör agonisti, pioglitazon veya SGLT2 inhibitörleri tedaviye eklenebilir. Özellikle kilo kaybının yararlı olacağı düşünülen hastalarda GLP-1 RA veya SGLT2 inhibitörleri tercih edilebilir. SU/GLN grubu en ekonomik seçeneklerdendir. Bu ilaçlar HbA1c'yi diğer birçok antihiperglisemik ilaçtan daha etkili bir şekilde düşürmekle birlikte hipoglisemi ve kilo artışı riskleri göz önünde bulundurulmalıdır. Gliklazid MR preparatı, diğer SU grubu ilaçlara kıyasla daha düşük hipoglisemi riski taşır.

Eğer metformine ikinci bir antidiyabetik ilaç eklenmesinden sonra 3 ay içinde HbA1c >%8 (64 mmol/mol) olarak devam ediyorsa veya bireysel glisemik hedeflere ulaşamıyorsa, hasta fazla kilolu ya da obeziteye sahipse GLP-1 RA enjeksiyon tedavisi önerilir. GLP-1 RA, ciddi hipoglisemi riskine neden olmadan ve vücut ağırlığını azaltarak HbA1c'yi etkili bir şekilde düşürebilir. Ancak, bu ilaçların gastrointestinal yan etkileri ve maliyetleri uzun süreli kullanımını sınırlayabilir. Hiperglisemik semptomları olan, zayıf veya GLP-1 RA'yı tolere edemeyen hastalarda, gecikmeden insülin tedavisine geçilmesi önerilir.

Tip 2 diyabetli hastalarda farmakolojik tedavi seçimi, hiperglisemi düzeyi, diyabet süresi, ilaçların etkinliği ve yan etkileri, kardiyovasküler güvenlik profili, kontrendikasyonlar, hipoglisemi riski, maliyet, mevcut komplikasyonlar, eşlik eden hastalıklar, hastanın yaşam beklentisi ve tercihleri gibi bireysel faktörlere göre yapılmalıdır. Bu bağlamda, kan şekeri düzenlenemeyen hastalarda, uzun yıllardır kullanılan ve yan etki profili iyi bilinen SU grubu ilaçlar, HbA1c düşüşü sağlamada klinik pratikte önemli bir seçenek olmaya devam etmelidir.

2.5. SÜLFONİLÜRELERİN TİP 2 DİYABET TEDAVİSİNDEKİ YERİ VE ÖNEMİ

SU'ler T2DM yönetiminde maliyet etkinliği ve HbA1c seviyelerini düşürme kapasiteleri sayesinde halen yaygın olarak tercih edilen bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Ancak bu ilaçların seçimi ve kullanımı sırasında bireyselleştirilmiş yaklaşımlar büyük önem taşır. Tedavi planlanırken hastanın yaşı, eşlik eden komorbiditeler ve hipoglisemi riski gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

Düşük gelirli veya kaynakların sınırlı olduğu bölgelerde ekonomik tedavi seçeneklerine duyulan ihtiyaç, SU'lerin önemini daha da artırmaktadır. Düşük maliyetleri ve etkili glisemik kontrol sağlamaları nedeniyle, bu ilaçlar özellikle bu tür sağlık sistemlerinde diyabet yönetiminde önemli bir yere sahiptir.

Modern SU formülasyonlarından olan gliklazid, düşük hipoglisemi riski ve güvenlik profili ile bu ilaç grubunun daha cazip bir seçenek olarak değerlendirilmesine katkıda bulunmuştur. Ancak, SU tedavisinin etkinliği ve güvenliği açısından bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları benimsenmeli, hasta eğitimi ve düzenli takip süreçleriyle desteklenmelidir. Bu şekilde, SU'lerin T2DM tedavisindeki rolü daha etkili ve güvenli bir şekilde sürdürülebilir.

2.5.1 Gliklazid: öne çıkan bir sülfonilüre

Gliklazid, hipoglisemi riski diğer SU'lere göre daha düşük olan ikinci nesil bir SÜ'dür. Bu avantajı, daha seçici etkisi ve karaciğerdeki metabolik yıkım farklılıklarından kaynaklanır. Gliklazid, özellikle yaşlı hastalar ve hipoglisemi riski taşıyan bireyler için daha güvenli bir seçenek olarak kabul edilir. Gliklazid'in uzun salımlı formu, hipoglisemi epizodlarını azaltırken glisemik kontrolü sürdürülebilir kılar.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 ARAŞTIRMANIN TİPİ

Bu araştırma; tek merkezli, retrospektif, gözlemsel araştırma özelliğindedir.

3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER ve ÖZELLİKLERİ

Bu araştırma, Sağlık Bakanlığı Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite ve Diyabet Polikliniğinde yapılmıştır.

3.3. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite ve Diyabet Polikliniğinden diyabet tanısıyla takipli 2504 hastanın dosyası taranmıştır. Dosyası taranan bu hastalardan takipleri sırasında tedavisine gliklazid tedavisi eklenen 143 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. İnceleme sonrası hastalardan tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri incelenmek üzere 66 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

1) Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak,
- Hastanemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite ve Diyabet Polikliniğinde Tip 2 Diabetes Mellitus tanısıyla takip ediliyor olmak
- Takipleri sırasında ek tedavi olarak gliklazid başlanmış olmak

2) Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Tip1 diyabetes mellitus hastası olmak,
- 18 yaşından küçük olmak,
- Gebelik
- Tedavide gliklazid kullanmamak veya gliklazid tedavisinin tarafımızca başlanmamış olması

3.4. VERİLERİN TOPLANMASI

Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite ve Diyabet Polikliniğinde takip edilen Tip 2 Diabetes Mellitus tanılı 2504 hasta arasında takipleri sırasında gliklazid tedavisi başlanılan 143 hasta; hasta dosyaları taranarak tespit edilmiştir. Dahil olma-dışlama kriterlerine göre değerlendirildiğinde 66 hastanın yaş, cinsiyet, ek hastalıkları, kullandığı antidiyabet tedaviler ve ek hastalıkları için kullandığı diğer tedaviler, diyabet süresi gibi bilgileri hasta dosyalarından elde edilmiştir. Boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), HbA1c, açlık plazma glukozu, açlık insülin düzeyi, C peptid, , HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid, böbrek fonksiyon testleri kullanılmak üzere toplanmıştır.

3.5. TANIMLAR

Diyabet tanısı ve ek hastalıklar hastanın takip olduğu klinikteki hekimin kayıtları esas alınarak değerlendirildi.

3.6. VERİLERİN ANALİZİ

Çalışmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için JASP 0.19.1 (Jeffreys's Amazing Statistics Program) yazılımı kullanılmıştır.

Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri ile, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden faydalanıldı.

Normal dağılım gösteren niceliksel iki grup değerlendirmelerinde Student T-Test kullanılmıştır. Üç ve üzerindeki grupların karşılaştırılmasında normal dağılan veriler için Oneway Anova Test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Bonferroni Test kullanılmıştır.

Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki gruba göre değerlendirmelerinde Mann Whitney-U test; üç grup ve üzeri karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn test kullanılmıştır.

Değişkenlerin arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde normal dağılan gruplar için Pearson Korelasyon Analizi, normal dağılmayan gruplar için Spearman's Korelasyon Analizi yapılmıştır.

Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3.7. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ

Bu alıőma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Klavuzuna göre hazırlanmıőtır. Etik kurul onayı İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2024/1096 karar no ile verilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Diyabet-Obezite Polikliniği'ne başvuran ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 66 kişi dahil edilmiştir.

Tablo 4.1. Katılımcılara ait tanımlayıcı özellikler.

Değişkenler	N
Cinsiyet	
• Kadın	51(%77,27)
• Erkek	15(%22,73)
Yaş(yıl)	56,72±8,16
Diyabet Tanısı Üzerinden Geçen Zaman(yıl)	16,93±7,92
Diyabete Ek Kronik Hastalık	
• Yok	1(%1,51)
• Var	65(%98,49)
Diyabete Bağlı Komplikasyon	
• Yok	35(%53,03)
• Var	31(%49,67)
Boy(cm)	161,48 (140-190)
Vücut Ağırlığı(kg)	94,56 (53-160)
Vücut Kütle İndeksi (VKİ) (kg/m²)	36,25±6,06
• Fazla Kilolu	11(%16,66)
• Obezite Sınıf I	19(%28,78)
• Obezite Sınıf II	18(%27,28)
• Morbid Obezite	18(%27,28)
Toplam	66(%100)

Sürekli değişkenler, normal dağılımlar için ortalama $\pm$ standart sapma olarak normal dağılmayanlar için ise medyan, en büyük ve en küçük değerleri ile ifade edilmiştir.

Çalışma sonucunda değerlendirmeye alınan katılımcılara ait tanımlayıcı özellikler Tablo 4.1.'de sunulmuştur. Dahil edilen hastaların 51'i (%77,27) kadın, 15'i (%22,73) erkektir. Katılımcıların yaş ortalaması 56,72'dir, standart sapması ise 8,16'dır.

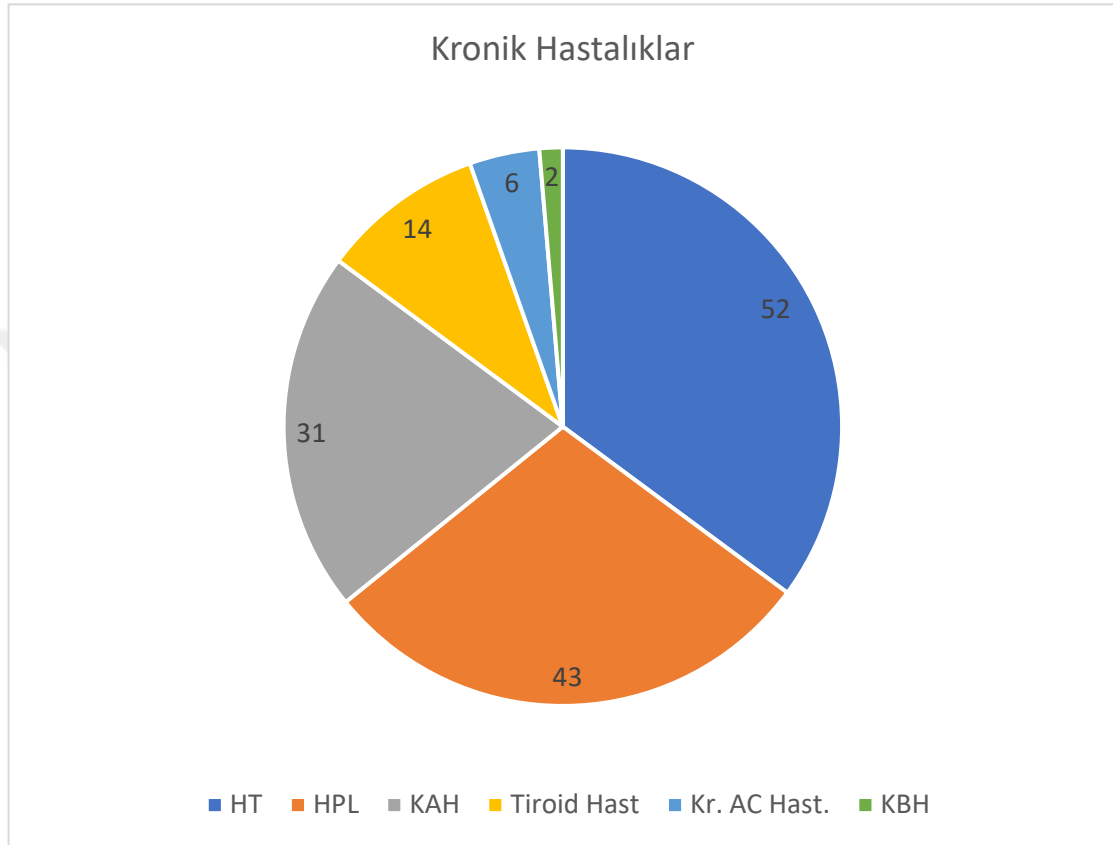
Katılımcıların ilk diyabet tanısı aldığı zamanın üzerinden geçen yılların ortalaması 16,93, standart sapması 7,92'dir. 1 kişi hariç tüm katılımcıların (%98,49) diyabete ek bir kronik hastalığı vardır. Diyabete bağlı herhangi bir komplikasyonu olan 31 kişi (%49,67) varken komplikasyonu olmayan 35 kişi (%53,03) vardır.

Katılımcıların boy için ortanca değeri 161,48 cm olup en küçük değer 140 cm, en büyük değer ise 190 cm'dir. Dahil edilenlerin çalışmaya dahil edildiklerindeki vücut ağırlığı ortanca değeri 94,56 kg ve en küçük değer 53 kg en büyük değer ise 160 kg'dır. Bu değerlerden hesaplanan VKİ'lerin ortalaması 36,25 kg/m² ve standart sapması 6,06'dır. Buna göre katılımcılar DSÖ sınıflamasına göre obezite sınıflarına ayrıldığında 11 kişi (%16,66) fazla kilolu, 19 kişi (%28,78) sınıf I obeziteli, 18 kişi (%27,28) sınıf II obeziteli ve 18 kişi (%27,28) ise morbid obeziteli sınıfa denk gelmektedir. Morbid obeziteye göre ayırım yapıldığında da 48 kişinin (%72,72) morbid obezitesi yokken 18 kişinin (%27,28) morbid obezitesi vardır.

Tablo 4.2. Kronik hastalıkların dağılımları.

Değişkenler	N	%
Hipertansiyon	52	78,78
Hiperlipidemi	43	65,15
Koroner Arter Hastalığı	31	46,97
Tiroid Hastalıkları	14	21,21
Kronik Akciğer Hastalıkları	6	9,09
Kronik Böbrek Hastalığı	2	3,03
Toplam	66	100

Yukarıda 65 kişinin (%98,49) diyabete ek bir kronik hastalığı olduğu gösterilmiştir. Tablo 4.2.'de bu hastalıkların dağılımları gösterilmiştir. Buna göre en çok görülen 52 kişi (%78,78) ile hipertansiyondur. Sırasıyla hiperlipidemi 43 kişide (%65,15), koroner arter hastalığı 31 kişide (%46,97), tiroid hastalıkları 14 kişide (%21,21), kronik akciğer hastalıkları 6 kişide (%9,09) ve kronik böbrek hastalığı 2 kişide (%3,03) mevcuttur.



Şekil 4.1. Kronik hastalıkların dağılımları.

Şekil 4.1.'de Tablo 4.2.'de gösterilen veriler görsel olarak ifade edilmiştir.

Tablo 4.3. Diyabete bağlı komplikasyonların dağılımları.

Değişkenler	N	%
Periferik Nöropati	30	45,45
Nefropati	4	6,06
Retinopati	4	6,06
Toplam	66	100

Diyabete bağlı komplikasyonu olan 31 kişide hangi komplikasyonların görüldüğü Tablo 4.3.'te sunulmuştur. Buna göre 30 kişide (%45,45) periferik nöropati, 4 kişide (6,06) nefropati ve 4 kişide (%6,06) de retinopati mevcuttur.

Tablo 4.4. Kullanılan anti hipertansif ilaç gruplarının dağılımı.

Değişkenler	N	%
Kalsiyum Kanal Blokörleri	19	28,78
Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri	18	27,28
Diüretikler	11	16,66
Beta Blokörler	8	12,12
Anjiotensin Reseptör Blokörleri	7	10,60
Toplam	66	100

Katılımcılar arasında diyabete ek görülen kronik hastalıklar arasında en çok görülen hastalık hipertansiyondur. Hastaların kullandıkları anti hipertansif ilaç gruplarının dağılımı da tablo 4.4.'te gösterilmiştir. Buna göre en sık kullanılan ilaç grubu 19 kişi (%28,78) ile kalsiyum kanal blokörleri iken diğerleri sırasıyla 18 kişi (%27,28) ile anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, 11 kişi (%16,66) ile diüretikler, 8 kişi (%12,12) ile beta blokörler ve 7 kişi (%10,6) ile anjiotensin reseptör blokörleri şeklinde dir.

Tablo 4.5. Kullanılan anti hiperlipidemik ilaç gruplarının dağılımı.

Değişkenler	N	%
Kullanmayanlar	21	31,81
Sadece Statin	40	60,60
Sadece Fibrat	4	6,06
Statin+Fibrat	1	1,51
Toplam	66	100

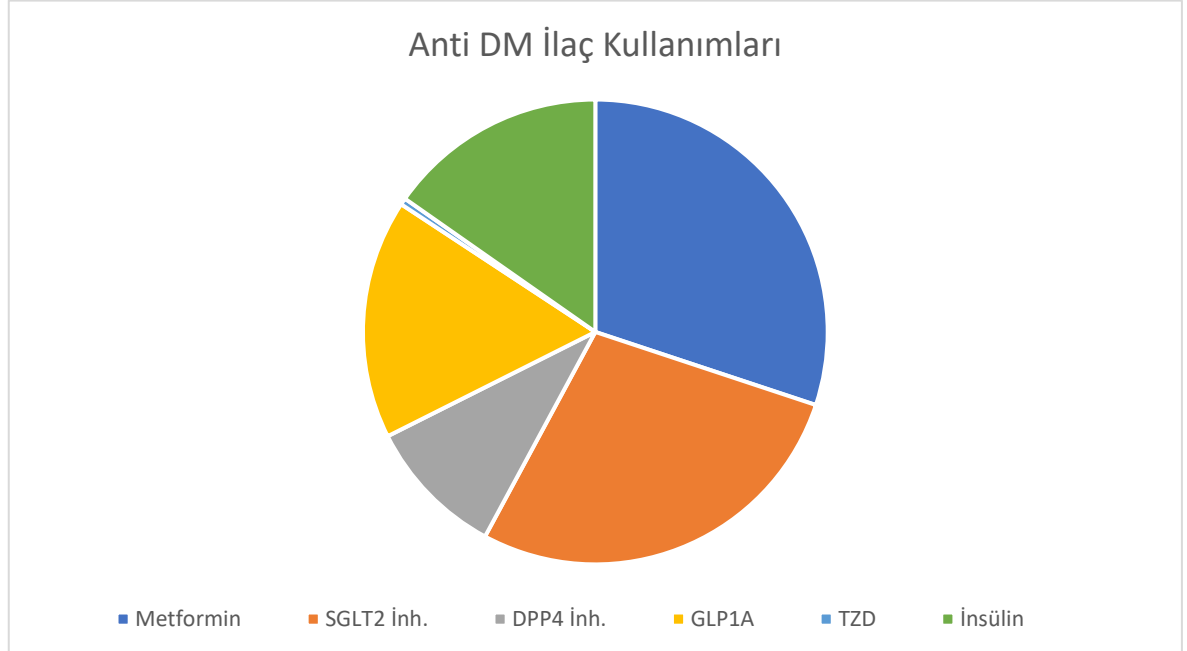
Tablo 4.5.'te ise en sık görülen ikinci hastalık olan hiperlipidemi için kullanılan ilaç gruplarının kullanım sıklığı görülmektedir. Buna göre 21 kişi (%31,81) hiperlipidemiye yönelik bir tedavi kullanmazken 40 kişi (%60,6) yalnızca statin grubu, 4 kişi (%6,06) yalnızca fibrat grubu, 1 kişi (%1,51) ise her iki grubu birden kullanmaktadır.

Tablo 4.6. Kullanılan anti diyabetik ilaç gruplarının dağılımı.

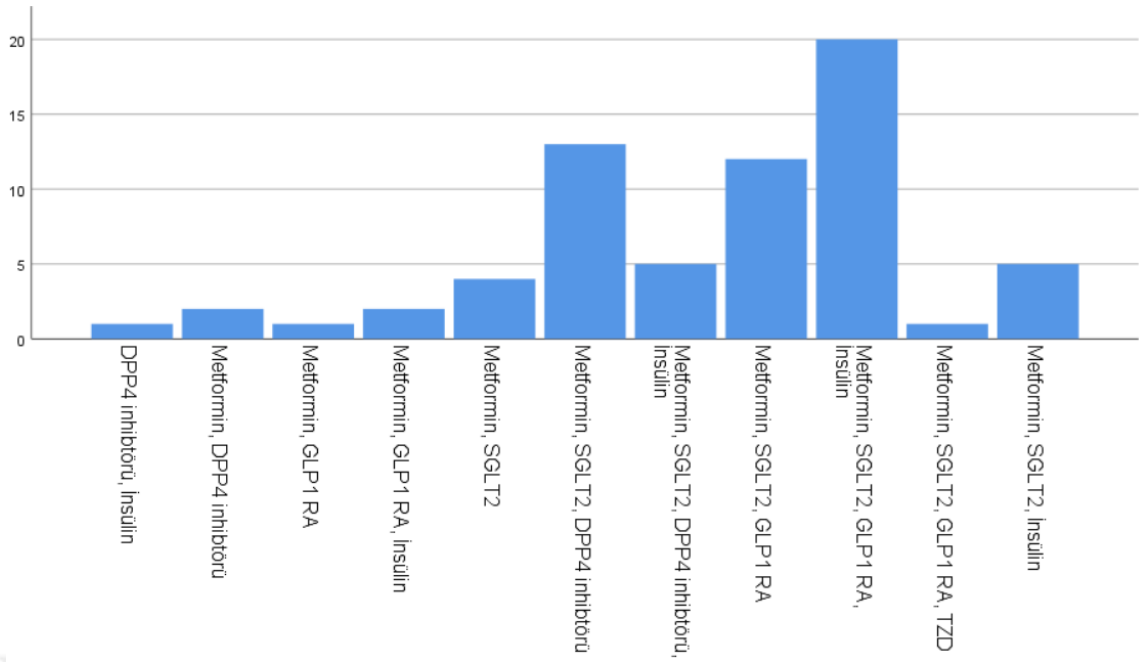
Değişkenler	N	%
Metformin	65	98,48
SGLT2 İnhibitörleri	60	90,90
GLP1 Analogları	36	54,54
İnsülin	33	50,0
DPP4 İnhibitörleri	21	31,81
Tiazolidindion	1	1,51
Toplam	66	100

Katılımcıların diyabetlerine yönelik aldıkları tedaviler de Tablo 4.6.'da sunulmuştur. Buna göre en sık kullanılan tedavi 65 kişi (%98,48) ile metformindir. Diğerleri sırasıyla 60 kişi (%90,9) ile SGLT2 inhibitörleri, 36 kişi (%54,54) ile GLP1 analogları, 33 kişi (%50,0) ile insülin, 21 kişi (%31,81) ile DPP4 inhibitörleri ve 1 kişi (%1,51) ile tiazolidindiondur.

Tablo 4.6.'da sunulan verilerin görselleştirilmiş şekli Grafik 4.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Kullanılan anti diyabetik ilaç gruplarının dağılımı.



Şekil 4.3. Kullanılan anti diyabetik ilaç gruplarının dağılımı.

Tablo 4.7. Katılımcıların diyabete ilişkin laboratuvar değerleri.

Değişkenler		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Açlık Kan Şekeri	Aritmetik Ortalama±SS	204,06 ± 93,58	169,66 ± 58,90
	Minimum-Maksimum	109-594	90-412
	Tdv öncesine göre p değeri	-	<0,001*
HbA1c	Aritmetik Ortalama±SS	9,30 ± 1,51	8,11 ± 1,25
	Minimum-Maksimum	6,9-14,6	6,2-12,3
	Tdv öncesine göre p değeri	-	<0,001*
C-Peptid	Aritmetik Ortalama±SS	3,69 ± 2,36	3,45 ± 1,58
	Minimum-Maksimum	0,9-14,4	0,95-8,8
	Tdv öncesine göre p değeri	-	0,99
İnsülin	S	13,42 ± 11,28	12,35 ± 8,02
	Minimum-Maksimum	1,8-78	2,9-60
	Tdv öncesine göre p değeri	-	0,64

Tablo 4.7.'de katılımcıların açlık kan şekeri, HbA1c, c-peptid ve insülin değerlerinin incelenen dönem başındaki ve sonundaki değerlerine ilişkin veriler gösterilmektedir. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırılmıştır. Buna göre tedavi öncesi dönemde açlık kan şekeri değerlerinin ortalaması 204,06, standart sapması 93,58 iken tedavi sonrası ortalama 169,66, standart sapma ise 58,9 olmuştur. Bu düşüş istatistiki olarak anlamlı bir fark yaratmıştır. Tedavi öncesi HbA1c değerlerinin ortalaması 9,3, standart sapması 1,51 iken tedavi sonrası ortalama 8,11, standart sapma 1,25 olmuştur. Bu düşüş istatistiki olarak anlamlı bir fark yaratmıştır. Tedavi öncesi c-peptid değerlerinin ortalaması 3,69, standart sapması 2,36 iken tedavi sonrası ortalama 3,45 standart sapma 1,58 olmuştur. C-peptiddeki değişim istatistiki olarak anlamlı fark oluşturmamıştır. Tedavi öncesi insülin değerlerinin ortalaması 13,42, standart sapması 11,28 iken tedavi sonrası ortalama 12,35, standart sapma 8,02 olmuştur. Bu düşüş istatistiki olarak anlamlı bir fark yaratmamıştır.

Tablo 4.8. Katılımcıların diğer metabolik laboratuvar değerleri.

Değişkenler		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Total Kolesterol	Aritmetik Ortalama±SS	190,69 ± 52,0	183,74 ± 43,21
	Minimum-Maksimum	105-400	123-334
	Tdv öncesine göre p değeri	-	0,152
HDL-K	Aritmetik Ortalama±SS	44,89 ± 8,75	44,5 ± 11,55
	Minimum-Maksimum	22-61	21-75
	Tdv öncesine göre p değeri	-	0,635
LDL-K	Aritmetik Ortalama±SS	100,37 ± 40,87	95,65 ± 35,07
	Minimum-Maksimum	31-242	40-219
	Tdv öncesine göre p değeri	-	0,305
Trigliserid	Aritmetik Ortalama±SS	245,04 ± 148,92	230,78 ± 178,25
	Minimum-Maksimum	87-672	77-1320
	Tdv öncesine göre p değeri	-	0,153
GFR	Aritmetik Ortalama±SS	91,54 ± 18,92	90,60 ± 19,63
	Minimum-Maksimum	39-117	40-120
	Tdv öncesine göre p değeri	-	0,488
Kreatinin	Aritmetik Ortalama±SS	0,75 ± 0,25	0,77 ± 0,27
	Minimum-Maksimum	0,40-1,57	0,40-1,85
	Tdv öncesine göre p değeri	-	0,317

Tablo 4.8.'de katılımcıların total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, GFR ve kreatinin değerlerinin incelenen dönem başındaki ve sonundaki değerlerine ilişkin veriler gösterilmektedir. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırılmıştır ancak bu ölçümlerin hiçbirinde istatistiki olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Buna göre tedavi öncesi dönemde total kolesterol değerlerinin ortalaması 190,69, standart sapması 52 iken tedavi sonrası ortalama 183,74, standart sapma ise 43,21 olmuştur. Tedavi öncesi HDL-kolesterol değerlerinin ortalaması 44,89, standart sapması 8,75 iken tedavi sonrası ortalama 44,5, standart sapma 11,55 olmuştur. Tedavi öncesi LDL-kolesterol değerlerinin ortalaması 100,37, standart sapması 40,87 iken tedavi sonrası ortalama 95,65 standart sapma 35,07 olmuştur. Tedavi öncesi trigliserid değerlerinin ortalaması 245,04, standart sapması 148,92 iken tedavi sonrası ortalama 230,78, standart sapma 178,25 olmuştur. Tedavi öncesi GFR değerlerinin ortalaması 91,54, standart sapması 18,92 iken tedavi sonrası ortalama 90,60 standart sapma 19,63 olmuştur. Tedavi öncesi kreatinin değerlerinin ortalaması 0,75, standart sapması 0,25 iken tedavi sonrası ortalama 0,77 standart sapma 0,27 olmuştur.

Tablo 4.9. Katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası diyabete ilişkin laboratuvar değerleri farklarının korelasyon analizleri.

Değişkenler		Tanı Zamanı	Δ AKŞ	Δ HbA1c	Δ C- Peptid	Δ İnsülin
Tanı Zamanı	Spearman's rho	—				
	p değeri	—				
Δ AKŞ	Spearman's rho	-0.153	—			
	p değeri	0.219	—			
Δ HbA1c	Spearman's rho	0.015	0.560 *	—		
	p değeri	0.902	< .001 *	—		
Δ C-Peptid	Spearman's rho	-0.256 *	0.453 *	-0.021	—	
	p değeri	0.038 *	< .001 *	0.867	—	
Δ İnsülin	Spearman's rho	-0.208	0.391 *	0.080	0.487 *	—
	p değeri	0.094	0.001 *	0.525	< .001 *	—

Katılımcıların diyabete ilişkin verilerinin ilişki analizlerine geçilecek olursa öncelikle tedavi öncesi değerlerden tedavi sonrası değerler çıkarılarak fark değerler

oluşturulmuş ve tanı zamanı da dahil edilerek karşılaştırılmalı korelasyon analizleri Tablo 4.9'daki gibi sunulmuştur.

Buna göre tanı zamanı ile c-peptid'deki değişim arasında negatif yönlü düşük düzeyde bir korelasyon saptanmıştır. Yani tanı üzerinden geçen yıl arttıka c-peptiddeki değişim azalmaktadır.

AKş'deki değişim ile HbA1c'deki değişim arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır. Yani AKş'deki değişim arttıka HbA1c'deki değişim de artmaktadır.

AKş'deki değişim ile c-peptid'deki değişim arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır. Yani AKş'deki değişim arttıka C-peptid'deki değişim de artmaktadır.

AKş'deki değişim ile inslindeki değişim arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır. Yani AKş'deki değişim arttıka inslindeki değişim de artmaktadır.

Son olarak c-peptid'deki değişim ile inslindeki değişim arasında da pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır. Yani c-peptiddeki değişim arttıka inslindeki değişim de artmaktadır.

5. TARTIŞMA

Gerçek yaşam verilerini içeren retrospektif özellikteki çalışmamızda, gliklazid MR tedavisinin tip 2 diyabet hastalarındaki glisemi kontrolü, pankreas beta hücre fonksiyonları ve renal fonksiyonlar üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası HbA1c ve AKŞ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gözlenirken, insülin ve C-peptid düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. C-peptid düzeyinin diyabet tanı süresi ile negatif bir ilişki gösterdiği bulunmuş, bu durum pankreasın beta hücre rezervinin zamanla azaldığını göstermiştir. Ayrıca, tedavi sürecinde lipid profili ve renal fonksiyon değerlerinde belirgin bir değişim gözlenmemiştir.

SU grubu oral antidiyabetik ilaçların hem monoterapi hem kombinasyon tedavi şekillerinin HbA1c yi düşürdüğü, bununla birlikte hipoglisemiye neden olabildiği birçok çalışmada gösterilmiştir [13, 30-35]. Hirst ve ark. Yaptığı sistematik review ve meta analizde medyan tedavi süresi 16 hafta olan 31 çalışmanın incelenmesi sonucu SU monoterapisi, HbA1c seviyelerini %1.51 (16 mmol/mol) oranında düşürmüştür. SU'lerin başka oral diyabet ilaçlarıyla kombinasyonu, HbA1c seviyelerini %1.62 (18 mmol/mol) oranında azaltmıştır. SU'lerin insülinle kombinasyonu ise HbA1c seviyelerinde daha küçük bir düşüş (%0.46, 6 mmol/mol) sağlamış ve insülin dozunun azaltılmasına katkı sağlamıştır.

Gliklazid MR ilacının, HbA1c düzeyi %7,5 üzerinde olan 7170 hasta üzerinde kullanımını değerlendiren bir çalışmada hastaların başlangıç HbA1c si ortalama %8,8 saptanmış [36]. Hem birinci basamak hem de halihazırdaki tedaviye ek olarak başlanan gliklazidin istatistiksel anlamlı bir şekilde HbA1c'yi düşürdüğü görülmüş. Gliklazid tedavisinin halihazırdaki antidiyabetik tedaviye ek olarak verildiği hastalarda HbA1c %8,8 seviyesinden ortalama %1,74 puan düşüş göstermiş. Hastaların %65,3'ünde HbA1c'nin nihai seviyesi %7 nin altına inmiş.

Joint Asia Diabetes Evaluation (JADE) Register veritabanından yararlanılan retrospektif ve çapraz kesitsel bir analizde toplam 47.895 Tip 2 Diyabetli (T2DM) hastanın kayıtları incelenmiştir. Gliklazid kullanan hastaların başlangıç HbA1c ortalaması %7.6 iken, hastaların %62,3 ünde bu değerin %7'nin altına indiği raporlanmıştır [34].

Aschner ve Kattah'ın yaptığı çalışmada aldıkları tedaviye rağmen glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda gliklazid tedavisinin HbA1c ve açlık kan şekeri üzerine etkisi araştırılmış [37]. Başlangıç açlık kan şekeri 12.8 ± 0.7 mmol/L (230.4 ± 12.6 mg/dL) olarak kaydedilmiş. Tedavi öncesi HbA1c ortalaması 11.8 ± 0.8 olarak belirlenmiş. Tedaviye gliklazid eklendikten sonra ise açlık kan şekeri 9.0 ± 0.8 mmol/L (162.0 ± 14.4 mg/dL)'ye düşmüş. Tedavi sonrası HbA1c ortalaması ise 10.6 ± 0.87 düşmüş. Tedavi öncesi ve sonrası arasındaki HbA1c ortalamaları arasındaki fark 1.2 bulunmuş. Çalışmamızda tedaviye gliklazid eklendikten sonra hastalarda literatürdekine benzer seviyede HbA1c düşüşü görüldü. Elde ettiğimiz verilere göre hastaların tedavi öncesi ortalama 9.3 olan HbA1c değeri tedavi sonrası 8.1 e düştü ve arada 1.2 lik bir fark gözlemlendi. Yaptığımız çalışmada açlık kan şekeri ortalaması tedavi öncesi 204.06 ± 93.58 iken tedaviye gliklazid eklenmesi sonucu 169.66 ± 58.90 olarak saptanmıştır.

Gliklazid tedavisinin AKŞ üzerine etkisini değerlendiren başka bir çalışmaya bakıldığında Juhl ve arkadaşları tedavi önce ortalama 10.0 ± 0.9 mmol/L (180.0 ± 16.2 mg/dL) olan AKŞ'lerinin hastalara uygulanan gliklazid tedavisi sonrası 7.8 ± 0.6 mmol/L (140.4 ± 10.8 mg/dL)'ye gerilediğini raporlamışlar [38].

C-peptid düzeylerinin diyabet süresi ile ilişkili olduğu literatürdeki bazı çalışmalarda gösterilmiştir [39, 40]. Huang ve arkadaşlarının 1377 hasta üzerinde yaptığı çalışmada C-peptid seviyeleri ile hastaları diyabet süresi değerlendirilmiştir. Çalışmada hastalar C-peptid düzeylerine göre analiz edildiğinde düşük C-peptid düzeyi ile diyabet süresinin uzunluğu ilişkili bulunmuş. Çalışmada diyabet süresi arttıkça C-peptid düzeyinin düştüğü raporlanmış [39]. Bununla birlikte aynı çalışmada C-peptid düzeyinin yüksek olması tedavi için gereken insülin miktarını azalttığı saptanmış. Başka bir çalışmada Jones ve Hattersley tip 2 diyabetli hastalarda C-peptid seviyesini değerlendirirken hastaları erken dönem diyabet (≤ 5 yıl), Orta dönem diyabet (tanı süresi 6-10 yıl) ve geç dönem diyabet (tanı süresi >11 yıl) olarak üç kategoride incelemiş. Erken dönem diyabette C-peptid seviyesi ortalaması 2.3 ± 0.7 nmol/L, orta dönem diyabette C-peptid seviyesi ortalaması 1.8 ± 0.5 nmol/L ve geç dönem diyabette C-peptid seviyesi ortalaması 1.2 ± 0.3 nmol/L olarak raporlanmış [40]. Çalışmamızda diyabet tanı süresini, hastaların C-peptid seviyesi ile ilişkili saptadık. Tanı süresi arttıkça (yani hastanın diyabet tanısından itibaren geçen süre uzadıkça), c-peptid değeri azalmaktadır.

Gliklazid tedavisinin etkinliğini değerlendiren 2014 yılında yayınlanan bir meta analizde Gliklazidin, HbA1c'yi anlamlı şekilde düşürmesinin yanında, açlık kan şekeri 1.5–2.0 mmol/L arasında etki ettiği raporlanmış. Bununla birlikte gliklazidin lipid profili üzerindeki doğrudan etkilerinin minimal olduğunu gösterilip lipid profili açısından LDL ve

HDL seviyelerinde anlamlı farklılıklar rapor edilmemiştir. Aynı çalışmada gliklazidin toplam kolesterol ve trigliserid seviyeleri üzerinde dolaylı etkiler sağlayabileceği belirtilmiş; bu durum, glisemik kontrolün iyileştirilmesine bağlanmıştır. Çalışmada gliklazid, böbrek fonksiyonlarını koruma açısından güvenli bulunduğu raporlanıp böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerektirmemesi önemli bir avantaj olarak belirtilmiştir [41].

Lee ve arkadaşlarının farklı SU'lerle tedavi edilen tip 2 diyabet hastalarında böbrek sonuçlarının karşılaştırılmasını değerlendiren çalışmasında, gliklazid ve glimepirid tedavi grupları arasında uzun vadeli ESRD gelişim oranları ve serum kreatinin seviyesinin iki katına çıkma oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak, başlangıç GFR'si ≥ 60 mL/dk/1.73 m² olan, HbA1c seviyesi $< 7\%$ olan ve daha ileri yaş grubundaki hastalarda, gliklazid kullanımı, glimepirid kullanımına kıyasla ESRD ve serum kreatinin seviyesinin iki katına çıkma riskinde anlamlı bir azalma ile ilişkilendirilmiştir [42]. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ile gliklazid kullanımının böbrek fonksiyonlarını etkilemediği yönündedir.

Obez hastalarda gliklazid tedavisinin lipid profili üzerine etkisi değerlendiren Lawrence ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi öncesi hastaların LDL ortalaması 196.6 ± 62.3 mg/dL iken tedavi sonrası 194.9 ± 64.6 mg/dL olmuş. Aradaki fark istatistiksel anlamlı bulunmamış ($p > 0.05$). HDL açısından değerlendirildiğinde hastaların tedavi öncesi ortalama HDL'si 49.5 ± 9.8 mg/dL iken verilen tedavi sonrası 48.3 ± 10.1 mg/dL saptanmış. Hafif bir azalma görülse de bu fark istatistiksel anlamlı çıkmamış. Kolesterol seviyesi ortalamaları tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla 207.1 ± 32.2 mg/dL ve 198.5 ± 35.3 mg/dL saptanmış. Trigliserid seviyeleri değerlendirildiğinde ise hastaların ortalama değerleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası sırası ile 157 ± 93.14 mg/dL ve 167.6 ± 94 mg/dL olarak bulunmuş. Bu çalışmada tedavinin lipid profili üzerine hiçbir parametrede istatistiksel değişim yapmadığı raporlanmış [41].

Çalışmamızda verilen tedavinin hastaların lipid profillerini etkileyip etkilemediğini incelediğimiz zaman elde ettiğimiz sonuçlara göre tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerde istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Elde ettiğimiz veriler literatür ile uyumlu olarak bulundu.

Çalışmanın Kısıtlılıkları:

1. Küçük Örneklem Büyüklüğü: Çalışmaya sadece 66 katılımcı dahil edilmiştir. Bu durum, sonuçların genelleştirilebilirliğini sınırlandırabilir ve istatistiksel gücü azaltabilir.

2. Retrospektif Tasarım
3. Kontrol Grubunun Eksikliği
4. Kısa İzlem Süresi



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu retrospektif çalışma, yeterli glisemik kontrolü sağlanamayan Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) yönetiminde gliklazid kullanımının etkinliğini vurgulamaktadır. Bulgular, gliklazid tedavisi sonrasında AKŞ ve HbA1c seviyelerinde anlamlı iyileşmeler olduğunu göstermiştir. İnsülin ve C-peptid düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemesine rağmen lipid profilleri ya da böbrek fonksiyonları üzerinde olumsuz bir etkisinin bulunmadığı da görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Narayan, K.M., et al., *Diabetes--a common, growing, serious, costly, and potentially preventable public health problem*. Diabetes Res Clin Pract, 2000. **50 Suppl 2**: p. S77-84.
2. Arredondo, A., *Diabetes: a global challenge with high economic burden for public health systems and society*. Am J Public Health, 2013. **103**(2): p. e1-2.
3. Ozougwu, O., *The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus*. Journal of Physiology and Pathophysiology, 2013. **4**(4): p. 46-57.
4. Galicia-Garcia, U., et al., *Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(17).
5. Cornell, S., *Continual evolution of type 2 diabetes: an update on pathophysiology and emerging treatment options*. Ther Clin Risk Manag, 2015. **11**: p. 621-32.
6. Yagihashi, S., W. Inaba, and H. Mizukami, *Dynamic pathology of islet endocrine cells in type 2 diabetes: β -Cell growth, death, regeneration and their clinical implications*. J Diabetes Investig, 2016. **7**(2): p. 155-65.
7. Forbes, J.M. and M.E. Cooper, *Mechanisms of diabetic complications*. Physiol Rev, 2013. **93**(1): p. 137-88.
8. Khalil, H., *Diabetes microvascular complications-A clinical update*. Diabetes Metab Syndr, 2017. **11 Suppl 1**: p. S133-s139.
9. Dal Canto, E., et al., *Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications*. Eur J Prev Cardiol, 2019. **26**(2_suppl): p. 25-32.
10. Mauricio, D., N. Alonso, and M. Gratacòs, *Chronic Diabetes Complications: The Need to Move beyond Classical Concepts*. Trends Endocrinol Metab, 2020. **31**(4): p. 287-295.
11. Stein, S.A., E.M. Lamos, and S.N. Davis, *A review of the efficacy and safety of oral antidiabetic drugs*. Expert Opin Drug Saf, 2013. **12**(2): p. 153-75.
12. Tran, L., et al., *Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes*. Annals of Pharmacotherapy, 2015. **49**(5): p. 540-556.
13. Riddle, M., *Combining sulfonylureas and other oral agents*. Am J Med, 2000. **108 Suppl 6a**: p. 15s-22s.
14. Ahmed, A.M., *History of diabetes mellitus*. Saudi Med J, 2002. **23**(4): p. 373-8.
15. Association, A.D., *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care, 2011. **34**(Supplement_1): p. S62-S69.
16. Saeedi, P., et al., *Mortality attributable to diabetes in 20-79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition*. Diabetes Res Clin Pract, 2020. **162**: p. 108086.
17. Dagogo-Jack, S., *Diabetes mellitus in developing countries and underserved communities*. 2016. 1-294.
18. Cuadros, D.F., et al., *Spatial epidemiology of diabetes: Methods and insights*. World J Diabetes, 2021. **12**(7): p. 1042-1056.
19. Satman, I., et al., *Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults*. Eur J Epidemiol, 2013. **28**(2): p. 169-80.
20. Stumvoll, M., B.J. Goldstein, and T.W. van Haeften, *Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy*. Lancet, 2005. **365**(9467): p. 1333-46.
21. Duong, K.N.C., et al., *Comparison of diagnostic accuracy for diabetes diagnosis: A systematic review and network meta-analysis*. Front Med (Lausanne), 2023. **10**: p. 1016381.
22. Alberti, K.G. and P.Z. Zimmet, *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation*. Diabet Med, 1998. **15**(7): p. 539-53.
23. Ismail-Beigi, F., et al., *Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials*. Ann Intern Med, 2011. **154**(8): p. 554-9.

24. 12. *Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2019*. Diabetes Care, 2019. **42**(Suppl 1): p. S139-s147.
25. Derneği, T.E.V.M., *Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tani, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-2024* 2024.
26. Harding, J.L., et al., *Global trends in diabetes complications: a review of current evidence*. Diabetologia, 2019. **62**(1): p. 3-16.
27. Deshpande, A.D., M. Harris-Hayes, and M. Schootman, *Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications*. Phys Ther, 2008. **88**(11): p. 1254-64.
28. Valencia, W.M. and H. Florez, *How to prevent the microvascular complications of type 2 diabetes beyond glucose control*. Bmj, 2017. **356**: p. i6505.
29. Egede, L.E., B.J. Hull, and J.S. Williams, *Infections Associated With Diabetes*, in *Diabetes in America*, C.C. Cowie, et al., Editors. 2018, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US): Bethesda (MD) interest.
30. Hirst, J.A., et al., *Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Diabetologia, 2013. **56**(5): p. 973-84.
31. *U.K. prospective diabetes study. II. Reduction in HbA1c with basal insulin supplement, sulfonylurea, or biguanide therapy in maturity-onset diabetes. A multicenter study*. Diabetes, 1985. **34**(8): p. 793-8.
32. Fu, A.Z. and J.J. Sheehan, *Treatment intensification for patients with type 2 diabetes and poor glycaemic control*. Diabetes Obes Metab, 2016. **18**(9): p. 892-8.
33. Oh, S., et al., *Hypoglycemic agents and glycemic variability in individuals with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis*. Diab Vasc Dis Res, 2022. **19**(3): p. 14791641221106866.
34. Lim, L.L., et al., *Real-world usage of sulphonylureas in Asian patients with type 2 diabetes using the Joint Asia Diabetes Evaluation (JADE) register*. Diabetes Obes Metab, 2023. **25**(1): p. 208-221.
35. Chan, S.P. and S. Colagiuri, *Systematic review and meta-analysis of the efficacy and hypoglycemic safety of gliclazide versus other insulinotropic agents*. Diabetes Res Clin Pract, 2015. **110**(1): p. 75-81.
36. Leiter, L.A., et al., *Implementing an optimized glucose-lowering strategy with a novel once daily modified release gliclazide formulation*. Diabetes Res Clin Pract, 2016. **112**: p. 50-56.
37. Aschner, P. and W. Kattah, *Effects of the combination of insulin and gliclazide compared with insulin alone in type 2 diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents*. Diabetes Res Clin Pract, 1992. **18**(1): p. 23-30.
38. Juhl, C.B., et al., *Acute and short-term administration of a sulfonylurea (gliclazide) increases pulsatile insulin secretion in type 2 diabetes*. Diabetes, 2001. **50**(8): p. 1778-84.
39. Huang, Y., et al., *C-peptide, glycaemic control, and diabetic complications in type 2 diabetes mellitus: A real-world study*. Diabetes Metab Res Rev, 2022. **38**(4): p. e3514.
40. Jones, A.G. and A.T. Hattersley, *The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes*. Diabet Med, 2013. **30**(7): p. 803-17.
41. Landman, G.W., et al., *Safety and efficacy of gliclazide as treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials*. PLoS One, 2014. **9**(2): p. e82880.
42. Lee, Y.h., et al., *Comparing kidney outcomes in type 2 diabetes treated with different sulphonylureas in real-life clinical practice*. Diabetes & Metabolism, 2015. **41**(3): p. 208-215.

EKLER

EK 1: ETİK KURUL KARAR FORMU

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yeterli Glisemik Kontrol Sağlanmayan Tip 2 Diyabetlilerin Tedavisine Sülfonilüre (Gliklazid) Eklenmesinin Etkinliğini Retrospektif Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Habibe Serranur Bağcı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Aile Hekimliği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐
Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
Karar Bilgileri	Karar No: 1096	Tarih: 28.11.2024			
	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.				

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınıza <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden C17E3314X6 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Prof. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Erman GEDİKLİ	Sağlık Yönetimi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır
Dr. Öğr. Üyesi Pakize YİĞİT	Biyoistatistik/ Sayısal Yöntemler	İstanbul Medipol Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	E imzalıdır

* :Toplantıda Bulunma

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Sekreteri
Esra KAN

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrağınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden C17E3314X6 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

EK 2: İNTİHAL RAPORU

YETERLİ GLİSEMİK KONTROL SAĞLANAMAYAN TİP 2 DİYABETLİLERİN TEDAVİSİNE SÜLFONİLÜRE(GLİKLAZİD) EKLENMESİNİN ETKİLİĞİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLIK RAPORU

% 18	% 16	% 10	% 9
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 3
2	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	% 1
3	file.temd.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	Submitted to Akdeniz University Öğrenci Ödevi	% 1
6	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
7	Submitted to Istanbul Medeniyet Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
8	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 1