



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

**DEGLUDEK/ASPART İNSÜLİN BAŞLANAN
TİP 2 DİYABETLİLERDE TEDAVİNİN
ETKİNLİĞİ: RETROSPEKTİF GERÇEK
YAŞAM ARAŞTIRMASI**

Dr. Ayşe GÜLEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Temmuz 2023
İSTANBUL**



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

**DEGLUDEK/ASPART İNSÜLİN BAŞLANAN
TİP 2 DİYABETLİLERDE TEDAVİNİN
ETKİNLİĞİ: RETROSPEKTİF GERÇEK
YAŞAM ARAŞTIRMASI**

Dr. Ayşe GÜLEK

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

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Temmuz 2023
İSTANBUL**

ONAY

DEGLUDEK/ASPART İNSÜLİN BAŞLANAN TİP 2 DİYABETLİLERDE TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ: RETROSPEKTİF GERÇEK YAŞAM ARAŞTIRMASI

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. Mümtaz TAKIR
(Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Tarih: 19/07/2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“DEGLUDEK/ASPART İNSÜLİN BAŞLANAN TİP 2 DİYABETLİLERDE TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ: RETROSPEKTİF GERÇEK YAŞAM ARAŞTIRMASI” isimli uzmanlık tezinde Dr. Ayşe GÜLEK;

- 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.

Temmuz, 2023

BİLGİLENDİRME

“DEGLUDEK/ASPART İNSÜLİN BAŞLANAN TİP 2 DİYABETLİLERDE TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ: RETROSPEKTİF GERÇEK YAŞAM ARAŞTIRMASI” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopyalanmadığını, bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet SARGIN’ın katkıda bulunduğunu, bu çalışmanın daha önce herhangi bir yerde yayınlanmadığını, bu tezin planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar dahilinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgilere ve çıkarımlara kaynak gösterdiğimi, bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim olmadığını, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederim.

Dr. Ayşe GÜLEK

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, özellikle tez sürecinde yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Hacer Hicran MUTLU'ya;

Asistanlık sürecimin verimli ve keyifli geçmesini sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma;

Bu günlere gelmemde en büyük paya sahip, güven ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayşe GÜLEK

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ.....	iii
BİLGİLENDİRME	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
GRAFİK LİSTESİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. DIABETES MELLITUS.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Tip 2 Diabetes Mellitus	2
2.1.3.1. Glisemik Hedefler ve Tedavi	3
2.2. DEGLUDEK/ASPART İNSÜLİN	4
2.2.1. Tanım	4
2.2.2. Farmakokinetik ve Farmakodinamik	5
3. HASTALAR ve YÖNTEM.....	6
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ.....	6
3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER ve ÖZELLİKLERİ	6
3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ.....	6
3.4. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ	6
3.5. VERİLERİN TOPLANMASI	7
3.6. VERİLERİN ANALİZİ	7
3.7. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ	8
4. BULGULAR.....	9
5. TARTIŞMA	15
6. SONUÇ	19
KAYNAKLAR	20

EKLER	22
EK 1: ETİK KURUL KARARINA İLİŞKİN BELGELER	22
EK 2: İNTİHAL RAPORU.....	24



KISALTMALAR

ADA	American Diabetes Association / Amerikan Diyabet Birliği
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ALT	Alanin Aminotransferaz
APG	Açlık Plazma Glukozu
Asp	Aspart
AST	Aspartat Aminotransferaz
BKİ	Beden Kitle İndeksi
cm	Santimetre
Deg	Degludek
dl	Desilitre
DM	Diabetes Mellitus
DDP-4	Dipeptidil Peptidaz-4
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptid-1
Hba1c	Glikozillenmiş Hemoglobin
HDL	High Density Lipoprotein / Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HT	Hipertansiyon
IDegAsp	Degludek/Aspart İnsülin
IDF	International Diabetes Federation / Uluslararası Diyabet Federasyonu
IU/L	International Unit/Liter / Uluslararası Ünite/Litre
kcal	Kilokalori
kg	Kilogram
kg/m ²	Kilogram/Metrekare
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
l	Litre
LDL	Low Density Lipoprotein / Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
m ²	Metrekare
mg	Miligram
mmHg	Milimetre Cıva
mmol	Milimol
OAD	Oral Antidiyabetik

PG.....	Plazma Glukozu
RA	Reseptör Agonisti
sc	Subkutan
SGLT2	Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2
TEMĐ.....	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TDV	Türk Diyabet Vakfı
TG.....	Trigliserid
TKŞ	Tokluk Kan Şekeri
TURDEP.....	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi
Ü	Ünite
VKİ.....	Vücut Kitle İndeksi



TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri.	9
Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar değerleri.	10



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Tip 2 diyabette tedavi yaklaşımı (10).	4
---	---



GRAFİK LİSTESİ

Grafik 4.1. 9 aylık süreçte AKŞ değerinin değişimi.	11
Grafik 4.2. 9 aylık süreçte HbA1c değerinin değişimi.	12
Grafik 4.3. 9 aylık süreçte Vücut Ağırlığı değerinin değişimi.	12
Grafik 4.4. 9 aylık süreçte VKİ değerinin değişimi.	13
Grafik 4.5. 9 aylık süreçte günlük uygulanan insülin dozu değerleri.	13



ÖZET

DEGLUDEK/ASPART İNSÜLİN BAŞLANAN TİP 2 DİYABETLİLERDE TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ: RETROSPEKTİF GERÇEK YAŞAM ARAŞTIRMASI

Degludek/Aspart insülin tedavisinin tip 2 diyabet hastalarında glisemik regülasyon üzerine olan etkilerini inceleyerek, tedavinin etkinliğini değerlendirmektedir.

Hastanemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite ve Diyabet Polikliniğinde Tip 2 Diabetes Mellitus tanısıyla takip edilen 18 yaşından büyük olan 44 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov test ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında Student's-t paired ve ANOVA kullanılmıştır. Repeated measures ANOVA uygulanan karşılaştırmalarda post hoc Bonferroni testi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

32'si kadın (%72,7), 12'si erkek (%27,3) olan hastaların yaşı 40-81 arasında değişmekte olup ortalaması $62,55 \pm 9,32$ 'dir. Başlangıç açlık plazma glukozu değerine göre, 3.ay açlık plazma glukozu değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.007$). Başlangıç HbA1c değerine göre, 3.ay HbA1c değerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.006$). Başlangıçta gereksinilen günlük insülin dozuna göre, 3.ay günlük insülin dozunda görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.001$). Vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$).

IDegAsp tedavisi başlanan hastaların takiplerinde başlangıca göre 3. ay sonuçlarında açlık plazma glukozları, HbA1c değerleri ile günlük gereksinilen total insülin dozlarının anlamlı bir şekilde düştüğü ve bu düşüşün 6. ay ve 9. aylarda da korunduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Glisemik Kontrol, insülin Degludek, insülin Aspart ko-formülasyonu, Tip 2 Diyabet.

ABSTRACT

EFFECTIVENESS OF INSULIN DEGLUDEC/ASPART TREATMENT IN TYPE 2 DIABETICS: A RETROSPECTIVE REAL-WORLD STUDY

The aim of this study was to evaluate the effectiveness of Insulin Degludec/Aspart treatment on glycemic regulation in patients with type 2 diabetes and assess its overall efficacy.

The study included 44 patients aged 18 and above, diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus and followed at our Endocrinology and Metabolism Diseases Obesity and Diabetes Clinic. The obtained data were analyzed using IBM SPSS Statistics 22 for statistical analysis. The normal distribution of the data was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. Student's t-test paired and ANOVA were used for comparing normally distributed continuous variables. Post hoc Bonferroni test was performed for comparisons subjected to repeated measures ANOVA. A significance level of $p < 0.05$ was considered.

32 of the patients were female (72.7%) and 12 were male (27.3%), with an average age of 62.55 ± 9.32 ranging from 40 to 81. According to the initial fasting plasma glucose value, the decrease observed in the fasting plasma glucose value at the 3-month mark was statistically significant ($p = 0.007$). Similarly, a significant decrease was observed in the HbA1c value at the 3-month mark compared to the initial HbA1c value ($p = 0.006$). Furthermore, a statistically significant decrease was observed in the daily insulin dose at the 3-month mark compared to the initial required daily insulin dose ($p=0.001$). There were no statistically significant changes in body weight and body mass index values ($p > 0.05$).

In patients initiated on IDegAsp treatment, significant reductions were observed in fasting plasma glucose levels, HbA1c values, and daily required total insulin doses at the 3-month mark compared to the baseline, and these reductions were maintained at the 6-month and 9-month marks.

Keywords: Glycemic Control, insulin Degludec, insulin Aspart drug combination, Type 2 Diabetes Mellitus.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes Mellitus çağımızda sıklığı giderek artan, özellikle orta ve ileri yaş popülasyonu etkileyen, önlenmediği ve tedavi edilmediği takdirde ciddi sorunlara sebep olan bir hastalıktır. Diyabet prevalansı hızla artan, düzenli tıbbi bakım gerektiren, multisistemik, ilerleyici ve kronik bir hastalıktır (1).

Tip 2 Diabetes Mellitus hastalığının erken dönemlerinde pankreas Beta hücre disfonksiyonu başlamaktadır. Bu yüzden glukoz seviyesinin optimal aralıkta tutulabilmesi ve glisemik kontrol hedeflerini sağlayabilmek için insülin tedavisinin de olduğu tedavilerin kullanılması gerekebilmektedir (2-4).

Degludek/Aspart insülin (IDegAsp), yeni jenerasyon ultra uzun etkili analog insülin Degludek ile kısa etkili analog insülin Aspart'ı içeren, sabit oranlı ilk ko-formülasyondur (5-9). İçerisinde sabit olarak %70 oranında insülin Degludek ve %30 oranında insülin Aspart bulunmaktadır. IDegAsp ko-formülasyon subkutan (sc.) olarak verildiğinde kısa etkili komponentin sayesinde etkisi 10-15 dakikada başlamakta, pik etkiye 2-3 saatte ulaşmakta ve bazal komponent sayesinde etki süresi 24 saatten fazla sürmektedir. Tip 2 diyabetli hastalara bazal plus insülin tedavi protokolünde olduğu gibi ana öğünlerle birlikte günde bir veya iki kez subkutan verilebilmektedir (5, 10, 11).

Bu çalışmada amacımız, hastanemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite ve Diyabet Polikliniğinde Tip 2 Diabetes Mellitus tanısıyla takip edilen hastaların Degludek/Aspart insülin tedavisi başlanmadan önceki değerleri ve tedavi başladıktan sonraki 9 aylık süreçteki değerleri inceleyerek, tedavinin etkinliğini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DIABETES MELLITUS

2.1.1. Tanım

Diabetes Mellitus (DM), pankreas tarafından insülin sekresyon bozukluğu veya periferik dokularda insülin direnci nedeni ile oluşan, hiperglisemi ile kendini gösteren, diyabetik komplikasyonlar ile seyredabilen, prevalansı hızla artan, düzenli tıbbi bakım gerektiren, multisistemik, ilerleyici ve kronik bir hastalıktır (1). Diyabette kronik hiperglisemi nedeniyle mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik komplikasyonlar gelişebilmektedir (11, 12).

2.1.2. Epidemiyoloji

Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation, IDF) yayımladığı Diyabet Atlası 10. baskısındaki verilere göre Türkiye’de diyabet prevalansı 2021 yılı itibariyle son 10 yılda %6,4 artış ile %14,5’e yükselmiştir. Türkiye bulunduğu Avrupa ülkeleri arasında en yüksek diyabet prevalansı ve en yüksek vaka sayısına sahiptir (1).

Türkiye’de diyabet prevalansı en kapsamlı olarak Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi (TURDEP) sayesinde çalışılmıştır. 2010 yılında yapılan TURDEP-II araştırmasında diyabet prevalansının %13,7’ye ulaştığı görülmüştür (12, 13). Bu hızlı prevalans artışı “diyabet pandemisi” teriminin doğmasına neden olmuştur (11, 14). Son yıllarda, özellikle tip 2 diyabet için öngörülenin üstünde bir şekilde, beklenenden hızlı artan diyabet sıklığı nedeniyle bulaşıcı olmayan kronik salgın hastalık ifadesi ortaya çıkmıştır (1, 13).

2.1.3. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabet, tüm diyabet vakalarının yaklaşık %90-95’ini oluşturmaktadır (1, 11). Çoğunlukla erişkin yaşlarda görülmesine rağmen son yıllarda çocuk ve adolesan kişilerde de tanı alan Tip 2 diyabet vakalarının artmaya başladığı gözlemlenmiştir (1, 13).

Tip 2 diyabetin ortaya çıkışını tetikleyen patofizyolojik ana mekanizmalar; insülin direnci, görece insülin yetmezliği ve insülin direnci zemininde ilerleyici insülin salınım

defektidir (10, 15, 16). İnsülin direnci, pankreas β (beta) hücrelerinden salgılanan insüline karşı normal yanıtın bozulmasıyla karakterizedir. Beta hücre yıkımı tip 2 diyabette görülmemektedir. İnsülinin birincil etkisi glikoneogenezi ve glikojenolizi engelleyip karaciğerden glukoz çıkışını baskılamak, glukozun yağ ve kas dokusuna alınmasını ve bu sayede dokularda enerji ihtiyacının karşılanmasını sağlamaktır. İnsülin direnci geliştiğinde bu mekanizmaların bozulması nedeniyle yağ ve kas dokuya alınamayan glukoz (periferik insülin direnci) ve karaciğerden glukoz çıkışında artma (hepatik insülin direnci) ile hiperglisemi gelişmektedir. İnsülin direnci çoğu zaman tip 2 diyabet öncesi dönemde başlamakta ve de uzun yıllar süresince bu şekilde devam etmektedir (1-4, 11, 12).

Kompansatuar olarak hiperglisemiyi normalize etmek amacıyla beta hücrelerinden daha fazla insülin salgılanmaktadır. Zamanla normoglisemi sağlanamadığı için beta hücresi fonksiyonunda da defektler oluşmaya başlamaktadır. Beta hücre fonksiyonunda azalma diyabetin ilerlemesinin ana belirtilerindendir. Akut insülin yanıtının bozulması sonucunda da aşikâr diyabet gelişmesine neden olmaktadır (2-4).

2.1.3.1. Glisemik Hedefler ve Tedavi

Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association, ADA), genel glisemik kontrol hedefleri belirlese de, glisemik hedefin kişi bazlı olduğunu savunmaktadır (17).

Türk Diyabet Vakfı'nın Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi'nin 2019 yılı baskısında HbA1c hedef değerinin erişkin diyabetlilerde $\leq 7\%$; yaşlı ve kardiyovasküler hastalık riski olanlar ve hastalarda $7,5-8\%$ arasında değişmekte olduğu belirtilmiştir. Glisemik miras etkisi (glycemic legacy effect) olarak da belirtilen, erken dönemlerde glisemik kontrolün sağlanması (APG: 80-130 mg/dl) mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (17, 18).

Tip 2 diyabet tedavisinde asıl amaç glisemik kontrolün sağlanması, komplikasyonların önlenmesi ve yaşam kalitesini arttırmaktır (11, 12, 19, 20). Yaşam tarzı değişikliğinin tedavide her zaman ilk adım olması gerekmektedir. Hastalara hastalık hakkında bilgi ve kendi kendine yönetim eğitimi verilmesi, tıbbi beslenme tedavisi, fiziksel aktivitenin artırılması, sigara kullanıyorsa bırakılması ve psikososyal destek uygulanması gerekmektedir (11, 15, 19-22).

TDV Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi'ne göre tip 2 diyabet tedavisinde eğer 3 aylık tedaviye rağmen HbA1c $> 8\%$ saptanırsa bir sonraki basamağa geçmelidir. Etkin bir oral antidiyabetik tedavisine rağmen HbA1c $> 10\%$ olarak görülürse doğrudan insülin tedavisine geçilmelidir (10).

C peptid beta hücre rezervinin en önemli göstergesidir. Beta hücre rezervleri yetersiz (C peptid <0,5 ng/ml) hastaların, HbA1c'den bağımsız şekilde insülin ile tedavi edilmeleri gerekmektedir (10).

HbA1c	BETA HÜCRE REZERVİ (C peptid: ng/ml)	TEDAVİ PLANI	TEDAVİ SEÇENEKLERİ					
<8	YETERLİ	Metformin	Yaşam Tarzı Değişikliği					
8 - 10	YETERLİ	İKİLİ KOMBİNASYON Metformin	Sülfonilüre veya Glinidler	Pioglitazon	DPP4 İnhibitörleri	SGLT2 İnhibitörleri	GLP1 RA	
>10	YETERLİ	ÜÇLÜ KOMBİNASYON Metformin						
	SINIRDA	BAZAL İNSÜLİN KOMBİNASYONLARI Metformin						
	YETERSİZ	ÇOKLU DOZ İNSÜLİN KOMBİNASYONLARI Metformin	Miks insülin kombinasyonları 1'li, 2'li, 3'lü		Bazal/ Bolus, Bazal + plus Koformilasyon insülin		DPP4, SGLT2, GLP1 RA	

Şekil 2.1. Tip 2 diyabette tedavi yaklaşımı (10).

İnsülin başlanan hastalara hipoglisemi tanımı, önlenmesi ve tedavisi hakkında bilgi verilmelidir, doz titrasyonu konusunda hastanın eğitilmesi gereklidir (10).

İnsüline geçişte ilk seçenek olarak bazal insülin tedavisi başlanmalıdır. Bazal insülin 0,2-0,4 IU/kg günde tek doz uygulanır. 3 günde bir dozaj titrasyonu önerilmektedir. Kan şekeri değeri 70 mg/dl'nin altında saptanırsa veya semptomatik hipoglisemi yaşanırsa doz azaltılmalıdır (5).

Tokluk glukoz ölçümleri yüksek saptanan hastalarda gerekirse tüm öğünlerde mevcut tedaviye kısa etkili insülin eklenebilir. Kısa etkili (bolus) insülinler tokluk glukozu, uzun etkili (bazal) de açlık plazma glukozu kontrolünü hedeflemektedir. Kan glukozu normalleşene kadar dozun artırılması gereklidir. Karışım (premix) insülinler günde tek, 2 veya 3 kez yemek öncesi kullanılabilir (5, 10).

2.2. DEGLUDEK/ASPART İNSÜLİN

2.2.1. Tanım

Degludek/Aspart insülin (IDegAsp), yeni jenerasyon ultra uzun etkili analog insülin Degludek ile kısa etkili analog insülin Aspart'ı içeren, sabit oranlı ilk ko-formülasyondur (5-9). Tip 2 diyabetli hastalara günde bir veya iki kez subkutan verilebilmektedir.

Genellikle ana öğünlerin karbonhidrat açısından zengin olduğu düşünülerek ana öğünlerden önce uygulanması gerekmektedir (7).

İnsülin Degludek >42 saat etki süresiyle en uzun etkiyi göstermektedir. 2-3 günde kararlı duruma eriştiği için bu 2-3 günlük süreyi beklemeden doz değişikliği yapılmamalıdır. Herhangi bir premiks veya bazal insülinde ko-formülasyona geçilirken aynı dozda verilebilir. Titrasyonu hasta için belirlenmiş glisemik hedefe uygun şekilde, açlık ve postprandiyal plazma glukoz değerleri gözlemlenerek diğer karışım insülinlerin titrasyonunda yapıldığı gibi 2-4 IU artırarak ve azaltarak yapılabilir (5).

Tip 2 diyabetli hastalarda diğer antidiyabetik tedavi protokolleri ile yapılan karşılaştırmalarda önemli ölçüde daha iyi glisemik kontrol (HbA1c, açlık ve postprandiyal plazma glukozu) sağladığı, vücut ağırlığında ve hipoglisemi sayısında azalma olduğu belirtilmektedir (8, 23).

2.2.2. Farmakokinetik ve Farmakodinamik

Degludek/Aspart insülin nötr pH da berrak ve renksiz bir süspansiyondur. Ko-formülasyon içerisinde sabit olarak %70 oranında insülin Degludek ve %30 oranında insülin Aspart bulunmaktadır (IDegAsp 70/30) (5-9).

IDegAsp 70/30 ko-formülasyon subkutan (sc.) olarak verildiğinde kısa etkili komponentin sayesinde etkisi 10-15 dakikada başlayarak pik etkiye 2-3 saatte ulaşmaktadır ve bazal komponent sayesinde etki süresi 24 saatten fazla sürmektedir (5, 10).

IDegAsp'ta, karışım insülinlerden farklı olarak ilk defa her iki insülin ayrı ve kararlı olarak farmakolojik etkileri değişmeksizin kombine edilebilmiştir. Subkutan dokuya enjekte edildiğinde IDeg diheksamerleri hızlıca birleşerek stabil multiheksamerler oluşturmaktadır. Bu multiheksamerlerden IDeg monomerleri yavaşça ve kademeli bir biçimde ayrışarak kararlı bazal insülin ihtiyacını karşılamaktadır. Bu sayede yarılanma ömrü yaklaşık 25 saat olacak şekilde 42 saatten fazla etki süresi sağlar. Tam tersine, hızlı etkili IAsp komponenti heksamerlerden oluşmaktadır ve enjeksiyon akabinde çabucak hızlı absorbe edilen insulin monomerlerine ayrışarak plazma glukozundaki postprandiyal artış için hızlı etkili insülin ihtiyacını karşılamaktadır (6, 9, 24).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ

Bu araştırma, retrospektif, tek merkezli, 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 EVRENİ

Bu araştırmanın evrenini Sağlık Bakanlığı Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite ve Diyabet Polikliniğinde Tip 2 Diabetes Mellitus tanısıyla takip edilen 18 yaşından büyük olan 44 yetişkin hasta oluşturmaktadır. Bu hastalar diyabet açısından takip ve tedavi edilmektedir.

3.4. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ

Bu çalışmada kullanılan örneklem büyüklüğü güç analizi yapılan çalışma kesitsel türden tasarım olup Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite ve Diyabet Polikliniğine ardışık olarak başvuran ve diyabet tanısıyla takip edilen hastalardan Degludek/Aspart insülin tedavisi başlanan 44 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Tedavisi değiştirilmesinden sonraki 3. ay, 6. ay, 9. ay kontrolleri yapılmış ve kriterleri karşılayan bu 44 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

1) Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak,
- Hastanemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite ve Diyabet Polikliniğinde en az 9 aydır takip edilmiş olmak,
- Tip 2 Diabetes Mellitus tanılı olmak,
- Degludek/Aspart İnsülin kullanıyor olmak.

2) Çalışmadan dışlama kriterleri:

- 18 yaşından küçük olmak,
- Takip süresi 9 aydan az olmak,
- Tip 1 Diabetes Mellitus tanılı olmak,
- Gestasyonel Diabetes Mellitus tanılı olmak,
- Gebelik,
- Yeterli veriye ulaşılamayan hastalar.

3.5. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya dahil edilen hastalarda, Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği'nin Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem 2022 Kılavuzunda belirtilen diyabet tanı kriterleri göz önünde bulundurularak; açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl, 75 gram oral glukoz tolerans testinde 2.saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl, herhangi bir zamanda bakılan plazma glukozu ≥ 200 mg/dl olup diyabet semptomlarına sahip hastalar ve HbA1c düzeyi $\geq 6,5$ olan hastalar diyabetik olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların bilgileri hastane Nucleus bilgi sistemi, e-nabız ve hasta dosyaları incelenerek taranmıştır. Yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), diyabet süresi, ailede diyabet öyküsü, açlık plazma glukozu, açlık insülin düzeyi, c peptid, HbA1c, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid, AST, ALT, böbrek fonksiyon testleri kullanılmak üzere toplanmıştır. Gövdesel ve vücut toplam yağ kütlesi değerlendirilmesinde biyoelektriksel impedans analizi yöntemi (Tanita® BC-601 Segmental Vücut Kompozisyon Monitörü, Tanita Corporation of America, Inc., Arlington Heights, IL) kullanılmıştır. Ölçümlerin yoğun su tüketimi veya egzersiz sonrası yapılmamasına ve hastaların üzerinde metal aksesuar bulunmamasına dikkat edilmiştir. Hastaların elleri ve ayakları çıplak, dizleri ekstansiyonda, dirsekleri 90 derece fleksiyonda elektrotları tutarak ölçümleri yapılmıştır. Veriler Degludek/Aspart insülin tedavisi başlanmadan önceki değerler ve tedavi başladıktan sonraki 3. ay, 6. ay ve 9. ay değerleri olarak kaydedilmiştir. HT, hiperlipidemi, diyabetik retinopati, nöropati ve nefropati tanıları kaydedilmiştir. Bu veriler daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırılarak tedavi etkinliği değerlendirilmiştir.

3.6. VERİLERİN ANALİZİ

Analizlerde IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için frekans ve yüzde değerleri sunulmuştur.

Verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov test ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında bağımlı gruplarda t testi (Student's-t paired) ve bağımlı gruplarda tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Tekrarlanan ölçümler için tek yönlü varyans analizi (repeated measures ANOVA) uygulanan karşılaştırmalarda post hoc Bonferroni testi yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.7. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ

Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'nun 10.05.2023 tarih ve 2023/0306 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Sağlık Bakanlığı Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite ve Diyabet Polikliniğinde Tip 2 Diabetes Mellitus tanısıyla takip edilen, yaşları 40-81 arasında, 32'si kadın (%72,7), 12'si erkek (%27,3) 44 hastanın Degludek/Aspart insülin tedavisi başlanmadan önceki değerleri ve tedavi başladıktan sonraki 3. ay, 6. ay ve 9. ay değerleri değerlendirilmiştir.

Hastaların tedaviye başlamadan önceki özellikleri tablo 4.1'de; 9 aylık süreçteki laboratuvar değerleri de tablo 4.2'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri.

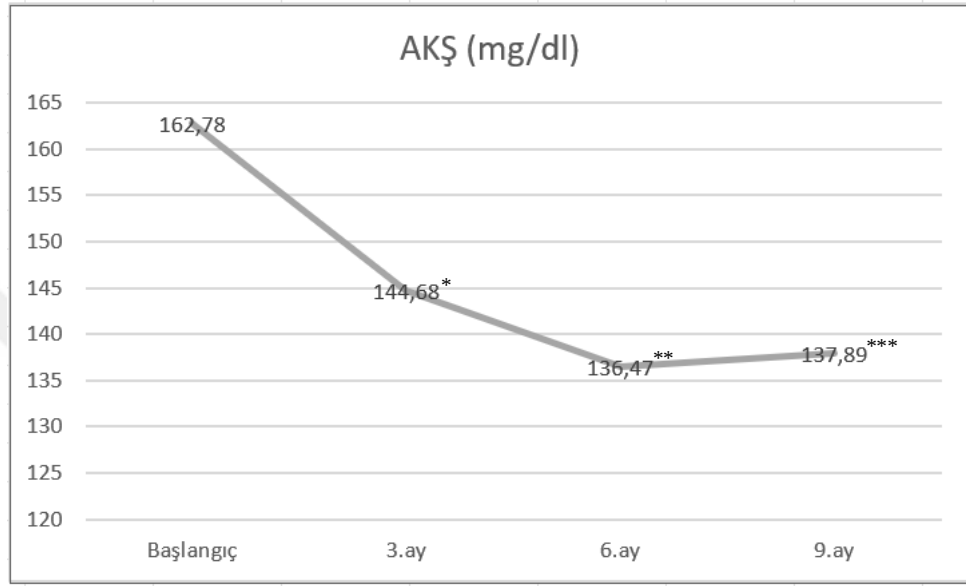
		Min - Mak	Ort ± SD / n - %	
Yaş		40,0 - 81,0	62,55	± 9,32
Diyabet Süresi (yıl)		6,0 - 35,0	20,61	± 6,63
Cinsiyet	Kadın		32	%72,7
	Erkek		12	%27,3
Boy (cm)		150,0 - 182,0	163,22	± 9,45
Kilo (kg)		47,40 - 140,0	82,05	± 17,70
VKİ		17,8 - 45,2	30,82	± 5,51
Vücut Yağ Kilosu (kg)		7,40 - 60,20	24,73	± 11,12
Gövdesel Yağ Kilosu (kg)		2,60 - 20,60	10,80	± 3,98
HT	(-)		10	%22,7
	(+)		34	%77,3
KVH	(-)		32	%72,7
	(+)		12	%27,3
Dislipidemi	(-)		16	%36,4
	(+)		28	%63,6
Ailede DM Öyküsü	(-)		10	%22,7
	(+)		34	%77,3
Diyabetik Komplikasyon	(-)		19	%43,2
	(+)		25	%56,8
	Retinopati		6	%13,6
	Nöropati		20	%45,5
	Nefropati		5	%11,4

Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar değerleri.

		Başlangıç	3.ay	6.ay	9.ay
AKŞ	<i>Ort±SD</i>	162,78±67,66	144,68±44,57	136,47±29,45	137,89±56,76
	<i>Min-Mak</i>	91-334	90-241	100-218	76-326
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	0.006	0.006	0.007
HbA1c	<i>Ort±SD</i>	9,16±1,55	7,84±1,23	7,96±1,34	7,85±1,69
	<i>Min-Mak</i>	6,4-11,6	5,9-10,5	6,2-10,8	6,3-11,2
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	<0.001	0.001	0.001
C peptid	<i>Ort±SD</i>	1,80±1,06	1,35±0,63	1,42±0,83	1,74±1,24
	<i>Min-Mak</i>	0,91-4,05	0,66-2,48	0,74-3,06	0,64-3,68
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	0.196	0.248	0.537
Total Kolesterol	<i>Ort±SD</i>	191,14±26,89	188,57±28,75	185,28±37,33	190,71±31,62
	<i>Min-Mak</i>	140-218	146-233	120-237	152-241
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	0.593	0.335	0.487
HDL	<i>Ort±SD</i>	50,71±5,93	46,85±5,75	47,42±7,09	47±6,45
	<i>Min-Mak</i>	45-62	40,55	39-61	37-59
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	0.834	0.663	0.486
LDL	<i>Ort±SD</i>	111,14±34,63	112,42±35,28	106,14±31,55	113,28±36,51
	<i>Min-Mak</i>	55-146	76-164	55-155	71-171
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	0.208	0.369	0.858
Trigliserid	<i>Ort±SD</i>	146,42±53,89	145,28±61,88	158,14±73,75	152,71±76,80
	<i>Min-Mak</i>	92-235	66-248	83-272	93-312
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	0.62	1.000	0.831
AST	<i>Ort±SD</i>	13,42±4,23	14,57±2,22	14±2,16	13,42±4,42
	<i>Min-Mak</i>	8-21	11-18	11-17	7-22
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	1.000	1.000	1.000
ALT	<i>Ort±SD</i>	12±3,74	12,42±3,59	12,71±4,71	12,28±4,68
	<i>Min-Mak</i>	8-18	9-18	5-21	5-18
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	1.000	1.000	1.000
Üre	<i>Ort±SD</i>	34,28±9,77	38,14±14,55	34,57±7,97	44,14±18,04
	<i>Min-Mak</i>	24-52	27-65	26-50	23-75
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	1.000	0.892	1.000
Ürik Asit	<i>Ort±SD</i>	4,94±1,29	4,78±1,58	4,67±1,45	4,62±1,41
	<i>Min-Mak</i>	2,8-7	3,1-7,3	2,6-6,8	3-6,6
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	0.699	0.553	0.505
Kreatinin	<i>Ort±SD</i>	0,89±0,33	0,89±0,37	0,89±0,38	0,89±0,41
	<i>Min-Mak</i>	0,60-1,78	0,57-1,83	0,56-1,93	0,54-2,01
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	0.983	0.985	0.998
GFR	<i>Ort±SD</i>	78,91±20,15	79,27±21,42	79,59±21,54	80,12±24,23
	<i>Min-Mak</i>	29,72-104,78	28,74-108,65	26,95-104,78	25,48-110,61
	<i>Başlangıca göre p değeri</i>	-	0.702	0.855	0.896

C peptid değeri 9 aylık süreçte anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. **Total kolesterol** değeri 9 aylık süreçte anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. **HDL** değeri 9 aylık süreçte anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. **LDL** değeri 9 aylık süreçte anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. **Trigliserid** değeri 9 aylık süreçte anlamlı ($p >$

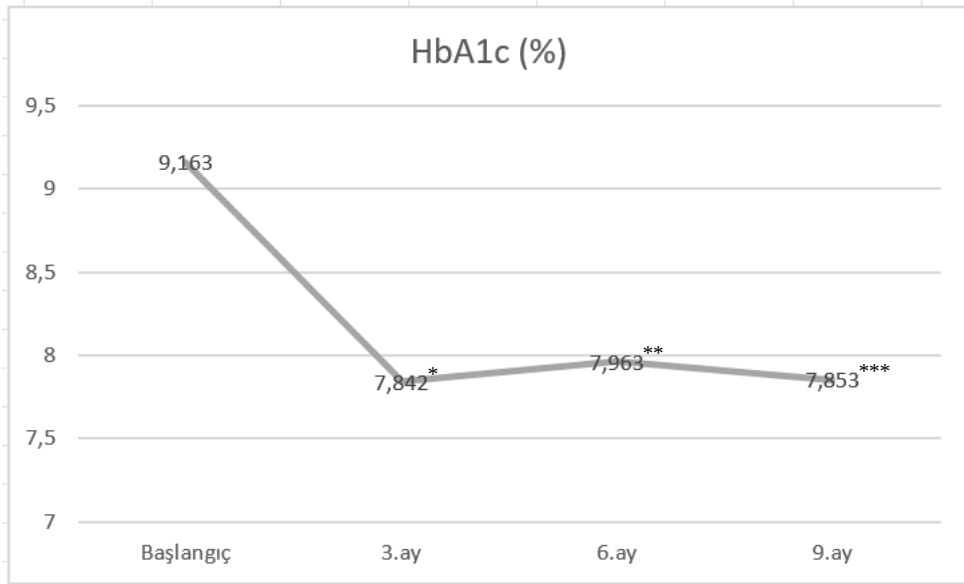
0.05) değişim göstermemiştir. **AST** değeri 9 aylık süreçte anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. **ALT** değeri 9 aylık süreçte anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. **Üre** değeri 9 aylık süreçte anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. **Ürik asit** değeri 9 aylık süreçte anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. **Kreatinin** değeri 9 aylık süreçte anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. **GFR** değeri 9 aylık süreçte anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir.



*: $p = 0.006$, **: $p = 0.006$, ***: $p = 0.007$

Grafik 4.1. 9 aylık süreçte AKŞ değerinin değişimi.

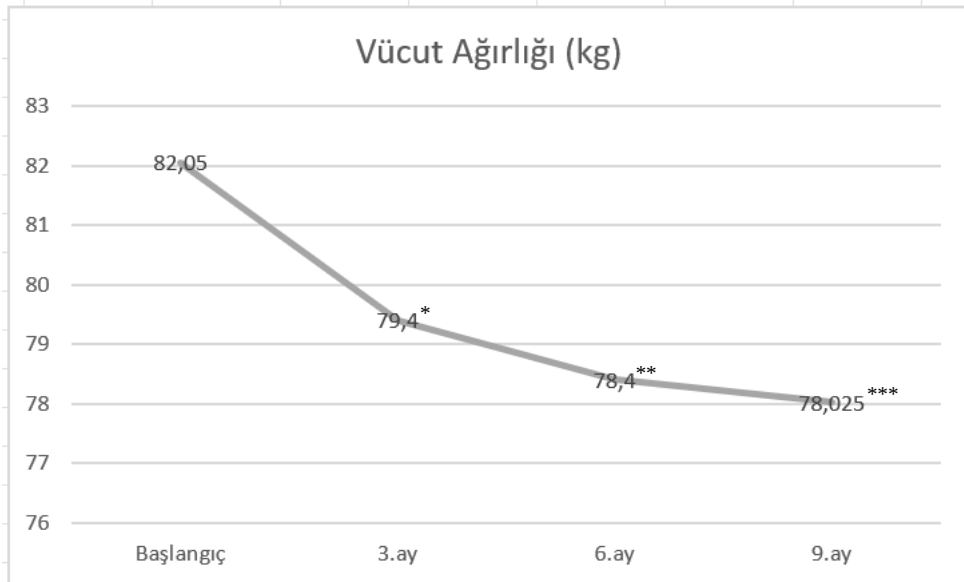
AKŞ değeri 9 aylık süreçte anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. (Grafik 4.1)
Wilks' Lambda = .64, $F(3, 18) = 3.27$, $p < .045$, kısmi eta kare = .35. AKŞ değerleri için yapılan ikili kıyaslamalarda; başlangıç ve 3. ay için ($p = 0.006$), başlangıç ve 6. ay için ($p = 0.006$), başlangıç ve 9. ay için ($p = 0.007$) anlamlı ($p < 0.05$) düşüş gösterilmiştir. 3. Ay, 6. ay ve 9. ay aralarında anlamlı ($p > 0.05$) değişim gösterilmemiştir.



*: $p < 0.001$, **: $p = 0.001$, ***: $p = 0.001$

Grafik 4.2. 9 aylık süreçte HbA1c değerinin değişimi.

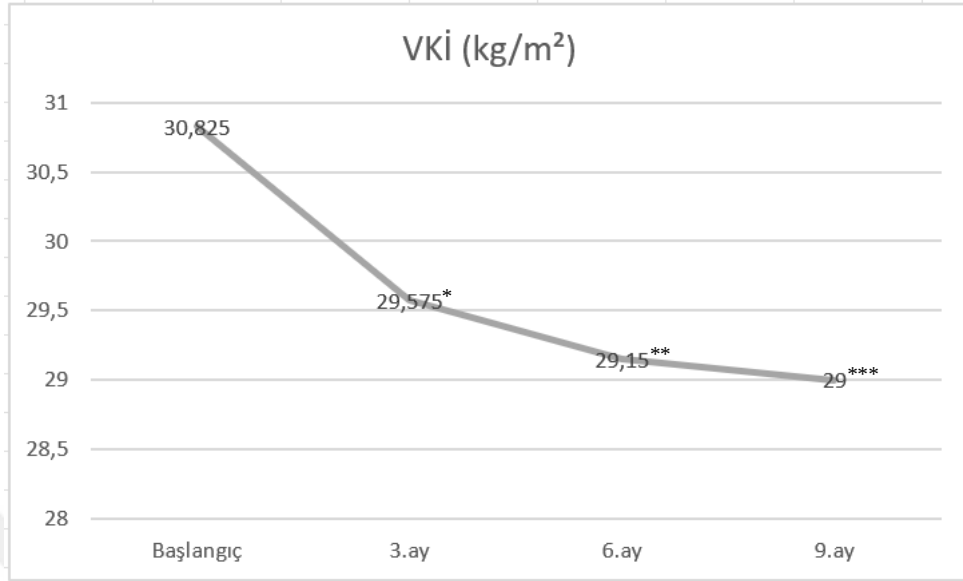
HbA1c değeri 9 aylık süreçte anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. (Grafik 4.2) Wilks' Lambda = .47, $F(3, 16) = 5.92$, $p < .006$, kısmi eta kare = .53. HbA1c değerleri için yapılan ikili kıyaslamalarda; başlangıç ve 3. ay için ($p < 0.001$), başlangıç ve 6. ay için ($p = 0.001$), başlangıç ve 9. ay için ($p = 0.001$) anlamlı ($p < 0.05$) düşüş gösterilmiştir. 3. Ay, 6. ay ve 9. ay aralarında anlamlı ($p > 0.05$) değişim gösterilmemiştir.



*: $p = 0.207$, **: $p = 0.148$, ***: $p = 0.121$

Grafik 4.3. 9 aylık süreçte Vücut Ağırlığı değerinin değişimi.

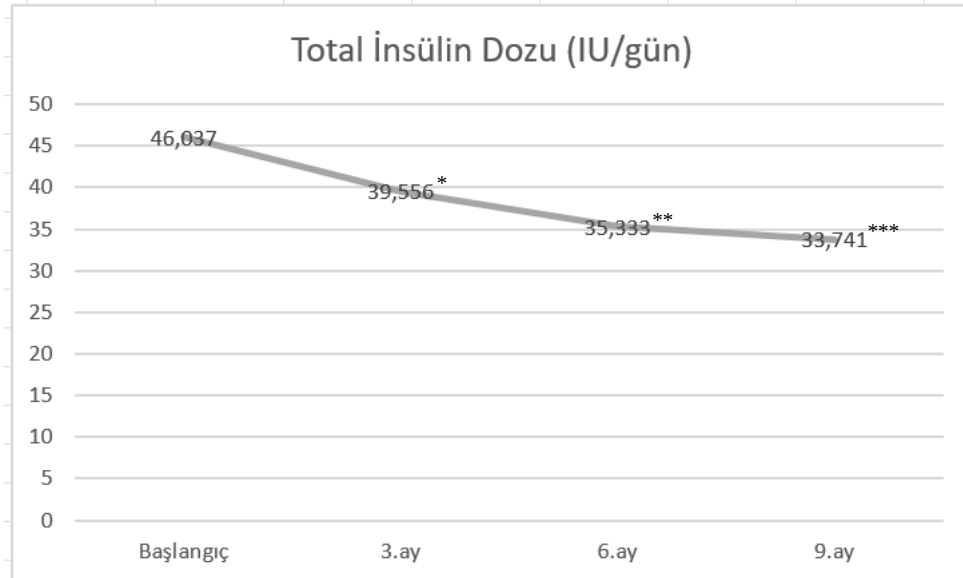
Vücut ağırlığı değeri 9 aylık süreçte anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. (Grafik 4.3)



*: $p = 0.203$, **: $p = 0.151$, ***: $p = 0.122$

Grafik 4.4. 9 aylık süreçte VKİ değerinin değişimi.

Vücut kitle indeksi değeri 9 aylık süreçte anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. (Grafik 4.4)



*: $p=0.021$, **: $p=0.012$, ***: $p=0.006$

Grafik 4.5. 9 aylık süreçte günlük uygulanan insülin dozu değerleri.

Günlük uygulanan total insülin dozu değeri 9 aylık süreçte anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. (Grafik 4.5) Wilks' Lambda = .50, $F(3, 24) = 7.82$, $p < .001$, kısmi eta

kare = .50. Günlük uygulanan total insülin dozu değerleri için yapılan ikili kıyaslamalarda; başlangıç ve 3. ay için ($p = 0.021$), başlangıç ve 6. ay için ($p = 0.012$), başlangıç ve 9. ay için ($p = 0.006$), 3. ay ve 6. ay için ($p = 0.001$), 3. ay ve 9. ay için ($p = 0.007$) anlamlı ($p < 0.012$) düşüş gösterilmiştir. 6. ay ve 9. ay aralarında anlamlı ($p > 0.05$) değişim gösterilmemiştir.



5. TARTIŞMA

Bu retrospektif, gerçek yaşam çalışmamızda Degludek/Aspart insülin tedavisinin etkinliği araştırmak amacıyla, yeterli glisemik hedefler sağlanamadığı için Degludek/Aspart insülin tedavisi başlanan tip 2 diyabet hastalarının HbA1c ve açlık plazma glukoz değerleri, vücut ağırlıkları, vücut kitle indeksleri ile uyguladıkları günlük toplam insülin dozları incelenmiştir.

Glisemik regülasyon açısından HbA1c sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde; Fulcher ve arkadaşlarının yürüttüğü 6 ülkeyi kapsayan çalışmada, IDegAsp tedavisi başlanmadan önceki ortalama HbA1c değeri %9,7 iken, tedavi başladıktan 26 hafta sonra ortalama değer %8,3'e düşerek istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu 6 ülkeden en fazla düşüş %2 farkla Suudi Arabistan kohortunda görülürken, en az fark %0,8 ile Avustralya kohortunda gözlenmiştir (23). ARISE çalışmasının Mohamed ve arkadaşlarının yürüttüğü Malezya kohortunda ise ortalama %10 olan HbA1c değerinde çalışma sonunda %1,3 fark ile anlamlı düşüş gözlemlenmiştir (25). Fujimoto ve arkadaşlarının Japonya'da yaptığı çalışmada 22 hastaya IDegAsp başladıktan 2 ay sonra baktıkları değerlerde tedavi öncesi ortalama %7,68 olan HbA1c değeri anlamlı bir düşüşle %7,50 olarak saptanmıştır (26). Özçelik ve arkadaşlarının Adıyaman'da yaptığı 12 hafta süren çalışmada 115 hasta IDegAsp tedavisi başlanmadan önceki mevcut tedavilerine göre premiks insulin grubu (grup 1) ve yoğun insülin grubu (grup 2) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. HbA1c değerleri her 2 grupta da anlamlı olarak azalma göstermiştir. Grup 1'de tedavi öncesi ortalama %10,6 olan değer %8,7'ye; grup 2'de ise %10,5 olan değer %8,9'a gerilemiştir (27). Önder ve arkadaşlarının İstanbul'da yaptığı 24 aylık retrospektif çalışmada IDegAsp tedavisi başlanmadan önceki ortalama HbA1c değeri %9,2 olan hastaların 3. ay takiplerinde değerlerinin anlamlı bir fark ile ortalama %8,2'ye düştüğü saptanmış. 2 yıl boyunca da (6. ay, 12. ay ve 24. ay) aynı değer korunmuştur (28). Shigiyama ve arkadaşlarının Japonya'da yaptığı 26 haftalık prospektif çalışmada IDegAsp tedavisi başlanmadan önceki ortalama HbA1c değeri %7,7 iken çalışmanın sonunda %7,6 olarak saptanmış ve anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yaptıkları post hoc analizlerde ise tedavi başlangıcında HbA1c değerleri %8 ve üzeri olan hastaların glisemik kontrolünde iyileşme olduklarını saptamışlardır (29). Topaloğlu ve arkadaşlarının 36 hasta ile

Kayseri’de yaptıkları 12 aylık prospektif çalışmada IDegAsp başlanmadan önce hastaların ortalama HbA1c değerleri %9,93 iken 12 ay sonra çalışmanın sonunda ortalama %8,34 olarak saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş bulunmuştur (30). Çalışmamızdaki hastaların başlangıçta ortalama HbA1c değerlerinin %9,16 olarak saptanması glisemik kontrol hedeflerine ulaşamamış oldukları göstermektedir. IDegAsp tedavisi başlandıktan sonra 3. ay kontrollerinde %7,84’e düşmesi ($p < 0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 6. ay ve 9. aylarda da sırasıyla %7,96 ($p = 0.001$) ve %7,85 ($p = 0.001$) saptanması; 3. ay, 6. ay ve 9. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmaması ($p > 0,05$) ise tedavi altında HbA1c değerinin korunduğunu göstermiştir. Bu sayede glisemik kontrolde gelişme olduğu sonucuna varılabilir.

Glisemik regülasyon açısından açlık plazma glukoz sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde; Fulcher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada açlık plazma glukozu değerlerinde 26 hafta süren çalışma sonunda 2,7 mmol/l (48,6 mg/dl) fark saptanmıştır (23). Mohamed ve arkadaşlarının yürüttüğü kohortta ortalama değeri 11 mmol/l (198 mg/dl) açlık plazma glukozunda 1,8 mmol/l (32,4 mg/dl) fark ile anlamlı düşüş gözlemlenmiştir (25). Fujimoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama plazma glukozu tedavisi öncesi 175,5 mg/dl olan değerinden 2 ay sonra anlamlı bir şekilde 163 mg/dl’ye düşmüştür (26). Özçelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 12 hafta sonunda açlık plazma glukoz değerlerinde de her 2 grupta anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Önceki tedavisinde premiks insülin kullanan grupta tedavi öncesi ortalama 238,7 mg/dl olan değer 165,8 mg/dl’ye; önceki tedavisinde yoğun insülin kullanan grupta ise 211,3 mg/dl olan değer 182,4 mg/dl’ye gerilemiştir (27). Önder ve arkadaşlarının yaptığı 24 haftalık çalışmada açlık plazma glukozu değerlerinde anlamlı bir düşüş görülmüştür. Tedavi başlangıcında 209 mg/dl olan açlık plazma glukozu, 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. aylarda sırasıyla 160 mg/dl, 147 mg/dl, 149,9 mg/dl ve 147 mg/dl olarak saptanmıştır (28). Shigiyama ve arkadaşlarının yürüttüğü 26 haftalık çalışmada başlangıçta 140,4 mg/dl ortalama değeri olan açlık plazma glukozunun değeri çalışma sonunda 148,7 mg/dl olarak saptanmış ve anlamlı bir fark bulunamamıştır (29). Çalışma başlangıcında hastaların ortalama açlık plazma glukoz değerleri 162,78 mg/dl olarak saptanmış, tedavi sonrası anlamlı bir fark ile ($p = 0.006$) 144,68 mg/dl’ye gerilemiştir. HbA1c değerleri gibi anlamlı bir fark ile 6. ay ve 9. aylarda da sırasıyla 136,47mg/dl ($p = 0.006$) ve 137,89 mg/dl ($p = 0.007$) saptanması; 3. ay, 6. ay ve 9. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmaması ($p > 0,05$) ise tedavi altında açlık plazma glukoz değerinin korunduğunu göstermiştir. Bu sayede glisemik kontrolde gelişme olduğu sonucuna varılabilir.

Vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi üzerine etkinliğine bakılan çalışmalarda Fulcher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 26 hafta sonunda vücut ağırlığında 1 kg düşüş ile anlamlı bir fark gözlenmiştir (23). Mohamed ve arkadaşlarının yürüttüğü kohortta da vücut ağırlığında 0,9 kg düşüş ile ARISE çalışma sonucuna benzer anlamlı bir fark gözlenmiştir (25). Özçelik ve arkadaşlarının çalışmasında önceki tedavilerinde premiks insülin kullanan grupta tedavi öncesi vücut ağırlığı 83,3 kg iken çalışma sonrası 81,8 kg olarak anlamlı bir fark gözlemlenmiştir. Vücut kitle indeksi ise 29,8 kg/m² iken 12 hafta sonunda anlamlı bir düşüş 29,2 kg/m² olarak saptanmıştır. Aynı şekilde daha önceki tedavisinde yoğun insülin kullanan grupta da anlamlı bir fark bulunarak vücut ağırlığı 83,9 kg'dan 82,9 kg'a; vücut kitle indeksi de 31,2 kg/m²'den 30,9 kg/m²'ye gerilemiştir (27). Fujimoto ve arkadaşlarının çalışmasında IDegAsp tedavisi öncesi 64,2 kg saptanan ortalama vücut ağırlığı 2 ay sonunda 63,8 kg olarak gözlemlenerek anlamlı bir fark görülmemiştir (26). Önder ve arkadaşlarının 24 aylık çalışmasında hastaların vücut ağırlığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (28). Topaloğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın başlangıcında sırasıyla 85,08 kg ile 32,54 kg/m² olarak görülen ortalama vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksleri, 12 ay sonra anlamlı bir fark ile 82,56 kg ile 31,65 kg/m² olarak saptanmıştır (30). Çalışmamızda her ne kadar vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi değerlerinde azalmaya yönelik sayısal eğilimler olsa da 9 aylık süreçte istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p > 0.05$) saptanamamıştır. Standart sapma değerlerinin yüksek olması farkın yakalanamama nedenlerinden biri olabilir.

Günlük kullanılan toplam insülin dozu üzerine etkinliğine bakılan çalışmalarda Özçelik ve arkadaşlarının çalışmasında önceki tedavilerinde premiks insülin kullanan grupta tedavi öncesi günlük insülin dozu olarak 48 Ü'ye ihtiyaç duyarken bu gereksinim anlamlı olarak 38 Ü'ye gerilemiştir. Önceki tedavisinde yoğun insülin kullanan grupta ise 67 Ü'den anlamlı bir şekilde 40 Ü'ye düşüş gözlemlenmiştir (27). Önder ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada günlük insülin dozunda anlamlı bir artış sadece 24. ay değerlerinde görülmüştür. Tedavi başlangıcında 62 Ü olan günlük insülin dozu, 3. ay, 6. ay ve 12. aylarda sırasıyla 64,2 Ü, 67,1 Ü ve 71,2 Ü olarak saptanmıştır. 24. ayda ise günlük insülin dozu gereksinimi 76,6 Ü'ye çıkmıştır (28). Fulcher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın başında hastaların kullandığı total günlük insülin dozu 49,1 Ü iken 26 hafta sonunda 48,1 Ü olarak saptanmıştır (23). Shigiyama ve arkadaşlarının 26 haftalık çalışmasında günlük insülin gereksiniminde anlamlı bir düşüş bulunmuştur, başlangıçta 18,9 Ü olan günlük insülin dozu çalışma sonunda 18 Ü'ye gerilemiştir (29). Topaloğlu ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada IDegAsp tedavisi başlanmadan önce hastaların günlük insülin gereksinimi ortalama 74,94 Ü iken, tedavi başlangıcından 12 ay sonra anlamlı saptanan bir

düşüş ile 62,22 Ü olduğu görülmüştür (30). Çalışmamızda günlük uygulanan total insülin dozu değerlerinde 9 aylık süreçte anlamlı bir düşüş gözlemlenmiştir. Tedavi başlangıcında ortalama günlük insülin ihtiyacı 46,03 Ü iken IDegAsp tedavisi başlandıktan sonra 3. ayda anlamlı bir fark ile 39,55 Ü ($p = 0,021$) olarak saptanmıştır. 6. ay kontrollerinde kullanılan günlük insülin dozu 35,33 Ü olarak görülmüştür. 3. ay ve 6. ay değerleri incelendiğinde anlamlı bir düşüş ($p = 0,007$) ile insülin ihtiyacında azalma olduğu gözlemlenmiştir. 9. ay kontrollerinde ise 33,74 Ü olarak görülen günlük insülin dozu ile 6. ay değeri arasında anlamlı bir değişim ($p > 0,05$) gösterilememiştir. 9 aylık süreçte HbA1c ve plazma glukoz değerlerinde saptadığımız anlamlı düşüş ile gösterdiğimiz glisemik kontrolde sağlanan iyileşme sayesinde günlük gereken toplam insülin dozunda azalma görülmüştür diye yorumlanabilir.

Çalışmamızda Degludek/Aspart insülin başlanan tip 2 diyabetlilerin tedavi öncesi açlık plazma glukoz ve HbA1c değerleri, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve günlük kullanılan toplam insülin dozu tedavi başlandıktan sonraki 3. ay, 6. ay ve 9. ay değerleri ile kıyaslanarak değerlendirilmiştir. IDegAsp tedavisinin glisemik kontrol açısından anlamlı bir etki sağladığı görülmüştür.

Çalışmamızın kısıtlılıkları:

1. Retrospektif tarzda tasarlanmış olması
2. Örneklem boyutunun küçük olması
3. Kontrol grubunun olmaması.

6. SONUÇ

Bu çalışmada Sağlık Bakanlığı Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Obezite ve Diyabet Polikliniğinde Tip 2 Diabetes Mellitus tanısıyla takip edilen 44 hastanın değerleri, Degludek/Aspart insülin tedavisi başlandıktan sonra 3. ay, 6. ay ve 9. ay kontrollerinde bakılan değerleri ile karşılaştırılmıştır.

IDegAsp tedavisi başlanan hastaların takiplerinde başlangıca göre 3. ay sonuçlarında açlık plazma glukozları, HbA1c değerleri ile günlük gereksinilen total insülin dozlarının anlamlı bir şekilde düştüğü ve bu düşüşün 6. ay ve 9. aylarda da korunduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Magliano DJ, Boyko EJ. Brussels2021. Available from: <https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF Atlas 10th Edition 2021.pdf>.
2. Weir GC, Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. Diabetes. 2004;53 Suppl 3:S16-21.
3. Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009;32 Suppl 2(Suppl 2):S151-6.
4. Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. J Clin Invest. 2006;116(7):1802-12.
5. TDV. Diyabette İnsülin Tedavi Rehberi 2021. Available from: https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/Diyabette_insulin_Tedavisi_Kitabi_2021.pdf.
6. Atkin S, Javed Z, Fulcher G. Insulin degludec and insulin aspart: novel insulins for the management of diabetes mellitus. Therapeutic Advances in Chronic Disease. 2015;6(6):375-88.
7. Mehta R, Chen R, Hirose T, John M, Kok A, Lehmann R, et al. Practical use of insulin degludec/insulin aspart in a multinational setting: beyond the guidelines. Diabetes Obes Metab. 2020;22(11):1961-75.
8. Chan SP, Mumtaz M, Ratnasingam J, Tan ATB, Lim SC, Rosman A, et al. Practical guide in using insulin degludec/insulin aspart: A multidisciplinary approach in Malaysia. Malays Fam Physician. 2023;18:31.
9. Glastras SJ, Cohen N, Dover T, Kilov G, Macisaac RJ, McGill M, et al. The Clinical Role of Insulin Degludec/Insulin Aspart in Type 2 Diabetes: An Empirical Perspective from Experience in Australia. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(4):1091.
10. TDV. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019. Available from: https://www.turkdiab.org/admin/PICS/files/Diyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2019.pdf.
11. TEMD. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2022. Available from: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetes-mellitus_2022.pdf.
12. TEMD. Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus. Ankara2015. Available from: <https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/books/documents/Gecmisten-Gelecege-Diabetes-mellitus.pdf>.
13. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. European Journal of Epidemiology. 2013;28(2):169-80.
14. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S10-S8.
15. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009;58(4):773-95.
16. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013;36 Suppl 2(Suppl 2):S127-38.
17. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S97-S110.
18. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). Diabetes Care. 2019;42(3):416-26.
19. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care. 2023;46(Suppl 1):S128-S39.
20. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2018;61(12):2461-98.

21. Harkness E, Macdonald W, Valderas J, Coventry P, Gask L, Bower P. Identifying psychosocial interventions that improve both physical and mental health in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33(4):926-30.
22. Forouhi NG, Krauss RM, Taubes G, Willett W. Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance. *BMJ*. 2018;361:k2139.
23. Fulcher GR, Akhtar S, Al-Jaser SJ, Medina J, Mohamed M, Nicodemus NA, et al. Initiating or Switching to Insulin Degludec/Insulin Aspart in Adults with Type 2 Diabetes: A Real-World, Prospective, Non-interventional Study Across Six Countries. *Advances in Therapy*. 2022;39(8):3735-48.
24. Heise T, Nosek L, Roepstorff C, Chenji S, Klein O, Haahr H. Distinct Prandial and Basal Glucose-Lowering Effects of Insulin Degludec/Insulin Aspart (IDegAsp) at Steady State in Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2014;5(1):255-65.
25. Mohamed M, Lim SC, Mumtaz M, Uppal S, Mukherjee D, Kassim MSM, et al. Initiating or Switching to Insulin Degludec/Insulin Aspart in Adults with Type 2 Diabetes in Malaysia: Results from a Prospective, Non-interventional Real-World Study. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2023;38(1):37-44.
26. Fujimoto K, Iwakura T, Aburaya M, Matsuoka N. Twice-daily insulin degludec/insulin aspart effectively improved morning and evening glucose levels and quality of life in patients previously treated with premixed insulin: an observational study. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:64.
27. Ozcelik S, Celik M, Vural A, Aydin B, Ozcelik M, Gozu H. Outcomes of transition from premixed and intensive insulin therapies to insulin aspart/degludec co-formulation in type 2 diabetes mellitus: a real-world experience. *Arch Med Sci*. 2021;17(1):1-8.
28. Onder CE, Kuskonmaz SM, Koc G, Firat S, Omma T, Taskaldiran I, et al. Factors that affect the Glycemic Control Achieved by Switching to Insulin Degludec/ Aspart in Insulin-Treated Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes in a Real-World Setting: a Non-interventional, Retrospective Cohort Study. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2020;16(4):443-8.
29. Shigiyama F, Liu L, Nordahl H, Suzuki R, Yamamoto Y, Hirose T. A Real-World, Prospective, Non-interventional Study of Adults with T2D Switching to IDegAsp from Glargine U100 or U300 in Japan. *Diabetes Ther*. 2021;12(9):2405-21.
30. Topaloglu US, Topaloglu HK, Kiziltepe M, Kilic M, Bahcebasi S, Ata S, et al. Fear of hypoglycemia in adults with diabetes mellitus switching to treatment with IDegAsp co-formulation to examine real-world setting: an observational study (The HATICE study). *Drug Metab Pers Ther*. 2020.

EKLER

EK 1: ETİK KURUL KARARINA İLİŞKİN BELGELER

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU				
SAYI:		Tarih: 10.05.2023		
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Degludek/Aspart İnsülin Başlanan Tip 2 Diyabetlilerde Tedavinin Etkinliği: Retrospektif Gerçek Yaşam Araştırması		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	216 570 91 90		
	FAKS	216 565 55 26		
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Mehmet Sargin- Dr. Ayşe Gülek		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Aile Hekimliği		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐ FAZ 2 ☐ FAZ 3 ☐ FAZ 4 ☐ Gözlemlen ilaç çalışması ☐ Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐ İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐ İlaç dışı klinik araştırma ☐ Retrospektif ☒		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐
	DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ				
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				
OLGU RAPOR FORMU				
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0306	Tarih: 10.05.2023		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

EK 1: ETİK KURUL KARARINA İLİŞKİN BELGELER (Devam)

Ş.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 10.05.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Değludok/Aspart İnsülin Başlanan Tip 2 Diyabetlilerde Tedavinin Etkinliği: Retrospektif Gerçek Yaşam Araştırması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OGUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Öroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

EK 2: İNTİHAL RAPORU

DEGLUDEK/ASPART İNSÜLİN BAŞLANAN TİP 2 DİYABETLİLERDE TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ: RETROSPEKTİF GERÇEK YAŞAM ARAŞTIRMASI

ORIGINALITY REPORT

13%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	turkdiab.org Internet	144 words — 3%
2	www.turkdiab.org Internet	109 words — 2%
3	acikbilim.yok.gov.tr Internet	105 words — 2%
4	acikerisim.ybu.edu.tr:8080 Internet	68 words — 1%
5	Yildirim, Oznur. "Migren Olgularında Vestibuler Etkilenme ; Yurume Ile Denge üzerindeki Etkisinin Degerlendirilmesi", Bursa Uludag University (Turkey), 2021 ProQuest	44 words — 1%
6	tip.medeniyet.edu.tr Internet	44 words — 1%
7	hdl.handle.net Internet	35 words — 1%
8	turkpediatri.org.tr Internet	35 words — 1%

9 www20.bim.uludag.edu.tr
Internet

24 words — 1%

EXCLUDE QUOTES ON
EXCLUDE BIBLIOGRAPHY ON

EXCLUDE SOURCES < 1%
EXCLUDE MATCHES < 9 WORDS