



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞER NAKLİ YAPILMIŞ HASTALARDA PREDİYABET VE
DİYABET GELİŞME SIKLIĞI, RİSK FAKTÖRLERİ VE TEDAVİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ertuğrul BOSNALI

Antalya, 2023



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KARACİĞER NAKLİ YAPILMIŞ HASTALARDA PREDİYABET VE
DİYABET GELİŞME SIKLIĞI, RİSK FAKTÖRLERİ VE TEDAVİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ertuğrul BOSNALI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ramazan SARI

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda; tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım aynı zamanda tezimi hazırlamamda büyük desteğini aldığım, tez sürecinin her aşamasında sabırla ve nezaketle ilgilenen, saygıdeğer tez hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ramazan SARI olmak üzere bütün değerli öğretim üyelerine,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, sevgi ve sabırlarını hiçbir zaman esirgemeyen annem, babam başta olmak üzere bütün aileme,

Hayatım boyunca önüme çıkacak tüm zorluklarda ve mutluluklarda yanımda olacağına tüm kalbimle inandığım sevgili Burcu UZUN'a,

Akdeniz Üniversitesi İç Hastalıkları bölümünün bana kazandırdığı isimlerini teker teker sayamadığım tüm çalışma arkadaşlarıma,

Tez hazırlık sürecinde ve uzmanlık eğitimim süresince birlikte severek çalıştığım ve çokça desteğini aldığım Dr. Emine AKKAYA CENGİZ'e,

Sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım...

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	8
2. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1. Kronik Karaciğer Hastalığı.....	9
2.1.1. Patofizyoloji.....	9
2.1.2. Etiyoloji.....	10
2.1.3. Tanı ve Evreleme.....	10
2.1.4. Sirozun Komplikasyonları.....	12
2.1.4.1 Asit.....	12
2.1.4.2 Spontan Bakteriyel Peritonit.....	12
2.1.4.3 Varis.....	12
2.1.4.4 Hepatik Ensefalopati.....	13
2.1.4.5 Sarılık.....	13
2.1.4.6 HCC.....	13
2.1.4.7 Hepatorenal Sendrom.....	13
2.1.5 Kronik Karaciğer Hastalıklarında Tedavi.....	14
2.1.6 Kronik Karaciğer Hastalığı Tedavisinde Karaciğer Nakli.....	15
2.1.6.1 Karaciğer Transplantasyonu Komplikasyonları.....	17
2.2. Posttransplant Diyabet.....	18
2.2.1 Tanımlama.....	18
2.2.2 Epidemiyoloji.....	20
2.2.3 Risk Faktörleri.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Araştırmaya dahil edilme kriterleri:.....	26
3.2. Araştırmadan çıkarılma kriterleri:.....	26
3.3 İstatistiksel Değerlendirmeler.....	27
4.BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR.....	51
7. ÖZET.....	52
8.ABSTRACT.....	53
9.KAYNAKLAR.....	54

SİMGELER VE KISATMALAR DİZİNİ

ADA	American Diabetes Association
ATG	Anti-timosit Globülin
ATP	Adenozin Trifosfat
AZA	Azatiyopürin
BAG	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
CMV	Sitomegalovirüs
CNI	Kalsinörin İnhibitörü
DM	Diabetes Mellitus
DPP-4	Dipeptidil-peptidaz-4
GLUT-4	Glukoz Taşıyıcı-4
HBV	Hepatit B Virüsü
HCC	Hepatoselüler Karsinom
HCV	Hepatit C Virüsü
HRS	Hepatorenal Sendrom
HVBG	Hepatik Venöz Basınç Gradiyenti
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
MG	Magnezyum
MMF	Mikofenalat Mofetil
MS	Metabolik Sendrom
MTor	Mammalian Target of Rapamycin
NAFLD	Nonalkolik Fatty Liver Disease
NASH	Nonalkolik steatohepatit
NODAT	Transplant Sonrası Yeni Diyabet
OAD	Oral Antidiyabetik
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi

PTDM	Posttransplant Diabetes Mellitus
PLTDM	Postlivertransplant Diabetes Mellitus
TIPS	Transdermal Intrahepatik Portosistemik Şant
T2DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü



TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1 Child-Pugh Skorlaması	11
2.2 Model for End-Stage Liver Disease Skorlaması	17
2.3 ADA Diyabet ve Prediyabet Tanı Kriterleri	20
2.4 PTDM için risk faktörleri “değiştirilebilir” ve “değiştirilemez” sınıflandırması	23
4.1 Hastaların nakil öncesi özellikleri	30
4.2 Hastaların nakil sonrası özellikleri	31
4.3 Posttransplantasyon diyabet, prediyabet ve non-diyabet hastaların nakil öncesi özelliklerinin farkları	33
4.4 Posttransplantasyon diyabet, prediyabet ve non-diyabet hastaların nakil sonrası özelliklerinin farkları	35
4.5 Nakil sonrası diyabet gelişen hastaların özellikleri	36
4.6 Nakil sonrası diyabet tanısı alan hastaların tedavi gruplarına göre HbA1c değerleri	40
4.7 Nakil sonrası diyabet tanısı alan hastaların tedavi alt gruplarına göre HbA1c değerleri	42
4.8 Posttransplantasyon diyabet gelişimi ile ilişkili faktörler	43
4.9 Posttransplantasyon prediyabet gelişimi ile ilişkili faktörler	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1 Nakil sonrası diyabet tanısı alan hastaların zamana göre dağılımı	37
4.2 Hastalarda nakil öncesi ve sonrası dönemde dislipidemi varlığı	37
4.3 Nakil sonrası prediyabet, diyabet tanısı alan ve diyabet tanısı almayan hastaların açlık glukoz değerlerindeki değişim	39
4.4 Nakil sonrası prediyabet ve diyabet tanısı alan hastaların HbA1c değerlerindeki değişim	40
4.5 Nakil sonrası diyabet tanısı alan hastaların tedavi gruplarına göre HbA1c değerlerindeki değişim	41
4.6 Nakil sonrası diyabet tanısı alan hastaların tedavi alt gruplarına göre HbA1c değerlerindeki değişim	43

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Transplantasyon sonrası yeni gelişen diyabet (NODAT) , daha öncesinde diabetes mellitus tanısı olmayan kişilerde solid organ transplantasyonu, kemik iliği ve hematopoetik kök hücre naklini takiben gelişen sağkalım süresini kısaltan, greft kaybına sebep olabilen, kardiyovasküler hastalık riskinde artışa sebep olan ciddi bir komplikasyon olarak görülmektedir [1]. Kortikosteroidler ve takrolimus, sirolimus gibi immünsüpresif ajanlar greft reddini önler. Bu ilaçlar, aynı zamanda transplantasyon sonrası yeni gelişen diyabet (NODAT) olarak da bilinen, transplantasyon sonrası diabetes mellitus (PTDM) geliştirme riskini önemli ölçüde artırır [2]. Cerrahi teknikler ve immünsüpresif tedavi rejimleri gelişmesine rağmen PTDM prevalansı hala yüksek görülmekte ve yaklaşık %17-36 olarak raporlanmaktadır [3]. Karaciğer nakli sonrası PTDM gelişimi; kardiyovasküler komplikasyonlar, enfeksiyonlar ve greft kayıplarına neden olmaktadır. Tüm bu faktörlere bağlı olarak da yaşam kalitesinde azalma ve mortalitede artış izlenmektedir [4].

Karaciğer nakli sonrası diabetes mellitus (PLTDM) için birçok risk faktörü tanımlanmasına rağmen başlıca risk faktörleri; karaciğer alıcısının yaşı, erkek cinsiyet olması, vücut kitle indeksi, nakil öncesi bozulmuş açlık glukozu varlığı, HCV enfeksiyonu varlığı, kadavradan nakil durumu, akut rejeksiyon durumu, takrolimus bazlı immünsüpresif tedavi rejimi, kortikosteroid kullanımı olarak görülmektedir [5].

Bu çalışmada amacımız; ülkemizdeki önemli organ nakli merkezlerinden olan Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde gerçekleştirilmiş olan karaciğer nakli hastalarında gelişen nakil sonrası diyabet ve prediyabet sıklığı, nakil öncesi ve sonrası risk faktörlerinin belirlenmesi, nakil sonrası verilen immünsüpresif tedavilerin nakil sonrası diyabet gelişimine etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Karaciğer Hastalığı

Kronik karaciğer hastalığı; karaciğer fonksiyonlarında ilerleyici bozulma ve buna bağlı komplikasyonlarla seyreden ciddi mortalite ve morbiditelere yol açan önemli bir sağlık sorunu olarak görülmektedir. Kronik karaciğer hastalığı; 6 aydan uzun süre pıhtılaşma faktörleri ve birtakım proteinlerin üretimi, metabolizmanın ürettiği zararlı atıkların detoksifikasyonu ve safra yolu ile atılımı gibi karaciğer fonksiyonlarının ilerleyici şekilde bozulması olarak tanımlanmaktadır. Kronik karaciğer hastalığı süreç olarak inflamasyon, destrüksiyon ve karaciğer parankiminin rejenerasyonunu takiben fibrozis ve siroz gelişimi olarak ilerlemektedir.

Kronik karaciğer hastalığının dünyada görülme sıklığı 2-3/10000 olarak görülmektedir. Kronik karaciğer hastalığı asemptomatik kompanse fazdan; asit, varis kanamaları, sarılık ve ensefalopati tablolarının gelişimi olarak tanımlanan dekompanse faza ilerleme şeklinde seyretmektedir. Asemptomatik kompanse fazda medyan sağkalım 12 yıl iken, semptomatik dekompanse sirozda 2 yıl olarak görülmektedir. Kompanse siroz hastalarının yıllık yaklaşık %5-7'si dekompanse faza geçmektedir [6].

2.1.1. Patofizyoloji

Kronik karaciğer hastalığı seyrinde hepatositlerde meydana gelen ölüm ve inflamasyon zaman içerisinde karaciğer parankiminde fibrozis gelişimi ile sonuçlanır ve bu tablo karaciğer sirozu olarak adlandırılmaktadır [7]. Hepatosit ölümü ve fibrozis gelişimi ise bilirubin metabolizması ve albümin, pıhtılaşma faktörleri gibi hayati fonksiyonları olan proteinlerin üretiminin bozulması ile seyreden karaciğer fonksiyon kaybı ile sonuçlanmaktadır [8].

Gastrointestinal organlar, pankreas ve dalak venlerinden oluşan splanknik dolaşımdaki kan; toksinler ve bakterilerden arındırılmak üzere portal ven ile karaciğere ulaşmakta ve tekrar hepatik ven aracılığıyla sistemik dolaşıma katılmaktadır [9]. Hepatik ven ile Vena Cava Inferior arasındaki basınç farkı olarak

tanımlanan hepatik venöz basınç gradiyenti (HVBG) sağlıklı karaciğer varlığında 3-5 mmHg aralığında iken kompanse karaciğer sirozu tablosunda 6-10 mmHg aralığında izlenmektedir. HVBG >10 mmHg olduğunda klinik olarak anlamlı portal hipertansiyondan bahsedilmektedir. Portal ve sistemik dolaşım arasında oluşan portal kollateraller, portal sistem içerisindeki basıncı kısmen azaltmakla birlikte varisler, hepatik ensefalopati gibi siroz ilişkili komplikasyonların oluşmasına sebep olmaktadır [10].

2.1.2. Etiyoloji

Kronik karaciğer hastalığı seyri boyunca; nedene yönelik spesifik tedavilerin, dekompanse faza ilerleme süresini uzattığı ve sağkalımı artırdığı bilinmektedir. Ülkemizde kronik karaciğer hastalığının en sık nedeni kronik viral hepatitler iken, batı toplumlarında alkolik hepatit ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olarak görülmektedir.

Kronik karaciğer hastalığının başlıca nedenleri:

1. Kronik Hepatitler; Viral hepatitler (B, C, D), Otoimmün hepatitler
2. Alkole bağlı siroz
3. Biliyer hastalıklar; Primer ve sekonder biliyer siroz, Primer sklerozan kolanjit
4. İlaç ve toksinlere bağlı kronik karaciğer hastalıkları
5. Kalıtsal metabolik hastalıklar; Hemakromatozis, Wilson hastalığı, Alfa-1 antitripsin eksikliği
6. Venöz çıkış obstrüksiyonu; Budd-chiari sendromu, Veno-oklüziv hastalık
7. Sağ kalp yetmezliği, triküspit kapak yetmezliği
8. Obezite ve diabetes mellitus (NASH)

Yukarıda sıralanan kronik karaciğer hastalığı nedenleri dışında, hiçbir etiyolojik etkenin saptanamadığı yaklaşık %10-15 oranındaki hasta grubu ise kriptojenik karaciğer sirozu olarak tanımlanmaktadır.

2.1.3. Tanı ve Evreleme

Kronik karaciğer hastalığı tanısı; spesifik fizik muayene bulguları, laboratuvar tetkikleri, görüntüleme yöntemleri ve biyopsi ile histolojik inceleme

yöntemlerine dayanmaktadır. Kronik karaciğer hastalığında görülen laboratuvar anormalliklerinden trombositopeni, serum albümin düzeyinde düşüklük, serum bilirubin düzeyinde artış ve protrombin zamanında uzama gibi bulgular aynı zamanda karaciğer fonksiyon testleri olarak bilinmektedir. Görüntüleme yöntemleri ise asitin tespit edilmesi, splenomegali, hepatik ve portal tromboz varlığı, hepatik venöz basınç gradiyentinin hesaplanması ve karaciğerde kitlesel lezyonların değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır [11].

Kronik karaciğer hastalığı tanısı konulduktan sonra prognoz konusunda da oldukça faydalı bilgiler veren Child-Turcotte-Pugh skorum sistemi kullanılmaktadır. Child-Pugh skorum sistemi hepatik ensefalopati ve asit düzeyi ile karaciğer fonksiyon testlerini birleştirerek hastaları A, B, C şeklinde sınıflara ayırmaktadır.

Tablo 2.1 CHILD-PUGH Skorum [12].

	1	2	3
Ensefalopati	Yok: 1	Grade 1-2: 2	Grade 3-4: 3
Asit	Yok: 1	Hafif: 2	Orta: 3
Bilirubin	<2 mg/dl: 1	2-3 mg/dl: 2	>3 mg/dl: 3
Albumin	>3,5 mg/dl: 1	3,5-2,8 mg/dl: 2	<2,8 mg/dl: 3
Protrombin zamanı	<4 sn uzama: 1	4-6 sn: 2	>6 sn: 3

Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skoru ise serum bilirubin düzeyi, serum kreatinin düzeyi, serum sodyum konsantrasyonu ve protrombin zamanının kullanıldığı karaciğer transplantasyonu için hasta seçiminde kullanılan bir diğer skorum sistemidir [13].

2.1.4. Sirozun Komplikasyonları

Kompanse siroz tablosu uzun yıllar boyunca asemptomatik olarak kalabilmektedir. Ancak sarılık, asit, spontan bakteriyel peritonit, varis kanaması ve hepatik ensefalopati gibi dekompanzasyon bulguları geliştiğinde beş yıllık hayatta kalım oranı %20'nin altına düşmektedir. Bu sebeple dekompanzasyon bulguları gelişen hastaların karaciğer nakli açısından değerlendirilmesi ve uygun merkezlere refere edilmesi önerilmektedir [14].

2.1.4.1 Asit

Asit; periton boşluğunda sıvı birikiminin olduğu klinik durumu ifade etmektedir. Sirozun en sık komplikasyonu olan asit; kompanse siroz tablosu olan hastaların 10 yıllık takiplerinde %50 oranında geliştiği görülmektedir [15]. Kompanse sirozu olan bir hastada asit gelişimi dekompanzasyon bulgusu olarak değerlendirilir ve bu hastaların iki yıllık mortalite oranları %50'ye kadar artması nedeniyle karaciğer nakli açısından değerlendirilmesi önerilir [16].

2.1.4.2 Spontan Bakteriyel Peritonit

Spontan bakteriyel peritonit; batin içerisinde enfeksiyon kaynağı olmaksızın asit sıvısının bakteriyel enfeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Asit nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %12'sinde spontan bakteriyel peritonit görülmekte ve erken tanı, tedavisi yapılmaz ise mortalite oranı %20'lere ulaşabilmektedir.

2.1.4.3 Varis

Kronik karaciğer hastalığında portal kan akımına karşı direnç ve portal kan akımı artışı sonucunda portal hipertansiyon tablosu ortaya çıkmaktadır. Portal kan akımının artması sonucu portal sistem ile sistemik dolaşım arasında kollateraller oluşmakta ve bunların klinik yansıması olarak gastroözofagial varisler, caput medusa görüntüsü ve rektal hemoroidler görülmektedir. Rüptüre olma ve kanama risklerinin yüksek olması nedeniyle gastroözofagial varisler; sirozun önemli komplikasyonlarından olarak görülmektedir.

2.1.4.4 Hepatik Ensefalopati

Hepatik ensefalopati; sirozun çeşitli düzeylerde nöropsikiyatrik ve nöromusküler semptomlarla seyreden komplikasyonlarından biridir. Hiperamonyemiye bağlı beyin içerisinde glutamin tüketiminin artmasına bağlı sinaptik geçiş inhibisyonunun klinikten sorumlu olduğu düşünülmektedir [16]. Sirozlu hastalarda hepatik ensefalopati gelişiminin ikinci en sık bağımsız mortalite belirteci olduğu görülmektedir. Siroz ve hepatik ensefalopati tablosu ile hastaneye yatırılan hastalarda mortalite oranı %15 olarak görülmektedir.

2.1.4.5 Sarılık

Sarılık, bilirubin klirensindeki azalma veya fazla üretimine bağlı olarak; gözler, cilt ve mukozal membranlarda oluşan sarımsı rengi ifade eden klinik durumdur. Total serum bilirubin düzeyi 2 mg/dl üzerine çıktığında klinik olarak belirgin sarılık tablosu oluşmaya başlar. Aynı zamanda safra tuzlarının birikmesine bağlı olarak da kaşıntı meydana gelmektedir.

2.1.4.6 HCC

Kronik karaciğer hastalığına sahip olan hastalar hepatoselüler karsinom gelişimi için yüksek riskli gruptadır. Hepatoselüler karsinom gelişimi için en yüksek riskli gruplar olan hereditör hemakromatozis, Kronik hepatit B ve kronik hepatit C hastalarında yıllık HCC gelişim riski % 2-8 olarak görülmektedir [17]. Bu hasta grubunda ortalama sağ kalım 4.3-20 ay, beş yıllık sağkalım oranı ise %10 ile %15 aralığında görülmektedir.

2.1.4.7 Hepatorenal Sendrom

Hepatorenal sendrom; tedavi seçeneklerinin kısıtlı olması ve karaciğer naklinin hem öncesinde hem de sonrasında mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde artırması nedeniyle sirozun en zorlayıcı komplikasyonlarından biridir. Tip 1 ve tip 2 olarak iki kısma ayrılmaktadır.

Tip 1 HRS; renal fonksiyonlarda hızlı progresif kaybın görüldüğü, ortalama sağkalımın iki hafta olarak izlendiği acil bir komplikasyondur. Tip 2 HRS ise ileri evre siroz tablosu olan hastalarda yaklaşık altı ay sürede renal fonksiyonlarda sabit

bir düşüşün olduğu klinik tabloyu ifade etmektedir. Bu hasta grubunda süreç içerisinde akut tübüler nekroz gelişmekte ve hastaların genellikle karaciğer ve böbrek ikili nakil ihtiyacı oluşmaktadır.

2.1.5 Kronik Karaciğer Hastalıklarında Tedavi

Kronik karaciğer hastalığı tedavisinde ana hedef hastalığın progresyonunun engellenmesi ve komplikasyonların multidisipliner olarak yönetilmesini içermelidir. Tedavi stratejisi öncelikle kronik karaciğer hastalığının altta yatan nedenlerine yönelik planlanmalıdır. Karaciğerin rejeneratif kapasitesinin yüksek olmasına ek olarak; alkolik hepatitte alkolün kesilmesi, kronik viral hepatitlerde uygun tedavinin etkin şekilde uygulanması ve nonalkolik steatohepatitte kilo verme ve yaşam tarzı değişikliklerinin sağlanması ile kronik karaciğer hastalığının progresyonunun engellenmesi, tedavideki ana hedef olmalıdır [18].

Kronik karaciğer hastalarında malnütrisyon yaklaşık %20-60 hastada süreç içerisinde ortaya çıkmaktadır ve güncel kılavuzlar bu hasta grubunda kuru vücut ağırlığına göre her bir kilogram için 1-1,5 gram protein alımını önermektedir. Yüksek proteinli diyetin iyi tolere edildiği ve mental durumun iyileşmesinde olumlu etkilerinin olduğu görülmekle birlikte, protein kısıtlı diyetin akut hepatik ensefalopati tablosu üzerinde olumlu etkisi olmadığı görülmüştür [19].

Asit tedavisinde günlük 2000 mg tuz kısıtlanması tedavideki ana bileşendir. Sıvı kısıtlaması ise serum sodyum konsantrasyonunun <120 mg/dl olduğu durumlarda önerilmektedir. Asit tedavisinde tuz ve sıvı kısıtlamasına ek olarak diüretik tedavisi önerilmektedir. Asitli sirotik hastaların yaklaşık %10'u sodyum kısıtlanması ve diüretik tedavisine yanıtızdır ve bu durum refrakter asit olarak tanımlanmaktadır. Refrakter asit tedavisinde sodyum kısıtlanması ve albümin infüzyonu eşliğinde düzenli geniş volümlü parasentez dolaşım bozukluğunun düzeltilmesinde önemlidir.

Özofagial varis kanamaları sirozun mortal komplikasyonlarından biridir ve tedavisi; agresif sıvı kısıtlaması, vazopressör ajanların kullanımı (oktreotid, terlipressin), ve endoskopik tedavileri içermektedir. Endoskopik bant ligasyonu ve skleroterapi varis kanamalarının acil tedavisinde uygulanmaktadır. Nonselektif beta

blokörler portal basıncı düşürür ve varis kanamalarının primer ve sekonder profilaksisinde kullanılmaktadır [20].

Hepatik ensefalopati tedavisindeki ana hedef tetikleyici faktörün ortadan kaldırılmasıdır. Hepatik ensefalopatisi olan hastalarda rifaksimlin ve laktuloz çoğu hastada klinik durumu iyileştirir [21].

Hepatorenal sendrom daha ciddi seyirli olan Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki klinik seyirde görülmektedir. Tedavi seçenekleri; norepinefrin/terlipressinin veya midodrin/oktreotidin albümin eşliğinde infüzyonu olmalıdır. Bazı vakalarda TIPS denenebilmekle birlikte tedavilere yanıtızsız hastalarda tek tedavi yöntemi karaciğer nakli olarak görülmektedir.

2.1.6 Kronik Karaciğer Hastalığı Tedavisinde Karaciğer Nakli

Siroz progresif, diffüz fibrozis ile seyreden karaciğer parankiminde nodüler formasyon ve normal mimarinin bozulması ile sonuçlanan kronik karaciğer hastalığının ileri dönemini ifade etmektedir. Kompanse siroz tablosu, dekompanzasyon bulguları (sarılık, asit, spontan bakteriyel peritonit, varis kanaması ve hepatik ensefalopati) olmadan uzun yıllar boyunca devam edebilir.

Dekompanzasyon bulgularından birinin gelişmesi durumunda beş yıllık sağkalım oranı %20'den daha az olarak görülmektedir ve bu hastaların karaciğer transplantasyonu merkezlerine refere edilmeleri önerilmektedir [14].

Karaciğer transplantasyonu sonrası hayatta kalım oranlarının son 20 yılda giderek artması son dönem kronik karaciğer hastalığının her formunda ana tedavi hedefi olmasını sağlamıştır. Karaciğer transplantasyonunun başarısındaki artışın altında immünsüpresif tedavi rejimlerinin öneminin ortaya konması, cerrahi tekniklerdeki ilerleme ve transplant sonrası yoğun bakım yönetimindeki başarının yattığı düşünülmektedir.

Karaciğer transplantasyonu endikasyonlarının dağılımında son yıllarda belirgin değişim olduğu göze çarpmaktadır. Karaciğer tümörleri nedeniyle yapılan nakil oranları %50 civarında iken yıllar içerisinde bu oranın %13-15 aralığına gerilediği görülmektedir. Aynı şekilde primer biliyer siroza bağlı nakil oranları

düşmekte iken, alkolik karaciğer hastalığı ve hepatit C nedenli nakil oranları artmaktadır.

Dünyada obezite ve metabolik sendrom prevalansının giderek artması ve buna paralel olarak artan nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer naklinin en sık nedenini oluşturmaktadır. Diğer karaciğer nakli endikasyonları; alkolik karaciğer hastalığı, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, metabolik hastalıklar (Wilson Hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği), kronik hepatit B ve C enfeksiyonu, otoimmün hepatit, akut karaciğer yetmezlikleri (en sık akut viral hepatitler ve ilaç toksisitesine bağlı) ve nonmetastatik hepatoselüler karsinomalar olarak sıralanmaktadır.

Karaciğer nakli için hastaların Child-Pugh skorunun en az 7 (class B) olması gerekmektedir. Karaciğer nakli endikasyonu bulunan hastalarda kliniğin ciddiyetinin ve nakil için öncelik sırasının belirlenmesi için MELD skoru (Model for End-stage Liver Disease) kullanılmaktadır.

Karaciğer nakli endikasyonu açısından MELD skorunun 14 ve üzerinde olması istenmektedir. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skoru; serum bilirubin düzeyi, serum kreatinin düzeyi, serum sodyum konsantrasyonu ve protrombin zamanı kullanılarak hesaplanmaktadır.

Tablo 2.2 MELD Skoru [12].

MELD Skoru	Mortalite
<9	%2
10-19	%5
20-29	%20
30-39	%50
≥40	%70
MELD skoru: $[0.957 \times \log_e(\text{kreatinin}) + 0.378 \times \log_e(\text{bilirubin}) + 1.12 \times \log_e(\text{INR}) + 0.643] \times 10$	

2.1.6.1 Karaciğer Transplantasyonu Komplikasyonları

Akut veya kronik son dönem karaciğer hastalığında ilk sıra tedavide karaciğer transplantasyonu uygulanmakla birlikte postoperatif komplikasyonlar transplantasyon başarısını ve uzun dönem sonuçları önemli ölçüde etkilemektedir.

Karaciğer transplantasyonu sonrası gelişen komplikasyonlar; postoperatif akut komplikasyonlar, medikal komplikasyonlar ve uzun dönem komplikasyonlar olarak sınıflandırılmaktadır. Postoperatif komplikasyonlar arteriyel ve venöz tromboz ve stenoza, biliyer sistemle ilgili komplikasyonlar, sıvı koleksiyonları ve greft rejeksiyonları olarak görülmektedir [22].

Medikal komplikasyonlar; hemodinamik bozukluklar, elektrolit bozuklukları, respiratuar komplikasyonlar, böbrek fonksiyon bozuklukları, greft disfonksiyonu, greft rejeksiyonu ve enfeksiyonlar olarak sınıflandırılabilir [23].

Uzun dönem komplikasyonlar ise kronik greft rejeksiyonu, böbrek fonksiyon bozukluğu, arteriyel hipertansiyon, posttransplant diabetes mellitus, dislipidemi, obezite, osteopeni, osteoporoz ve maligniteler olarak sınıflandırılabilir.

Karaciğer nakli sonrası greft rejeksiyonunu önlemek için immünsüpresif tedavi başlanmalıdır. İmmünsüpresif tedavi; indüksiyon ve idame olarak iki basamak halinde planlanmaktadır. Nakil öncesi ve sonrasında akut dönemde uygulanan indüksiyon tedavisinde, anti timosit globulin (ATG), basiliximab, daclizumab kullanılır. İdame tedavide kortikosteroid tedavisine ek olarak kalsinörin inhibitörleri (CNİ) (takrolimus, siklosporin), mammalian target of rapamycin inhibitors(mTORi) (everolimus, sirolimus), mikofenolat mofetil (MMF) ve azatiyopürin (AZA) kullanılmaktadır.

Karaciğer nakli sonrası PTDM gelişimi; kardiyovasküler komplikasyonlar, nörolojik komplikasyonlar, böbrek yetmezliği, enfeksiyonlar ve greft kayıplarına neden olmaktadır. Tüm bu faktörlere bağlı olarak da yaşam kalitesinde azalma ve mortalitede artış izlenmektedir.

Karaciğer nakli sonrası diabetes mellitus (PLTDM) için birçok risk faktörü tanımlanmasına rağmen başlıca risk faktörleri; karaciğer alıcısının yaşı, erkek

cinsiyet olması, vücut kitle indeksi, nakil öncesi bozulmuş açlık glukozu varlığı, HCV enfeksiyonu varlığı, kadavradan nakil durumu, akut rejeksiyon durumu, takrolimus, siklosporin, mikofenolatmofetil, yüksek doz steroid bazlı immünsüpresif tedavi rejimleri olarak görülmektedir [24].

2.2. Posttransplant Diyabet

2.2.1 Tanımlama

Transplantasyon sonrası yeni gelişen diabetes mellitus (NODAT); solid organ transplantasyonu, kemik iliği ve hematopoetik kök hücre nakli sonrası gelişen diyabet tablosunu ifade etmektedir. PTDM karaciğer nakli sonrası artmış kardiyovasküler olay, greft fonksiyon kaybı, mortalite ve morbidite ile ilişkili ciddi bir komplikasyondur.

PTDM, karaciğer nakli sonrası hastaların %12-45'inde ortaya çıkmakta ve enfeksiyon, greft ve hasta sağkalım süresinde azalma ve geç dönemde ortaya çıkan hepatik arter trombozu ile ilişkilendirilmektedir. Karaciğer nakli sonrası daha düşük glukoz seviyelerinde seyreden hasta grubunda enfeksiyon, rejeksiyon ve hastaneye yeniden yatış gerekliliğinin daha düşük olduğunun gösterilmesi nedeniyle nkaraciğer nakli sonrası sıkı glisemik kontrol sağlanması önerilmektedir [25].

Karaciğer nakli öncesi nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve insülin direnci olan hastalarda nakil sonrası eklenen immünsüpresif tedavilerin de etkisi ile glisemik kontrolün sağlanması zorlaşmakta ve bu durum PTDM riskini arttırmaktadır. Nakil öncesi NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease) tablosu olmayan grupta da immünsüpresif tedavilerin ve kilo alımının etkisi ile glisemik kontrol zorlaşmaktadır.

PTDM tanı kriterleri, genel popülasyon için kullanılan (ADA, WHO) tip 2 diabetes mellitus tanı kriterlerine göre belirlenmiştir.

Tablo 2.3 ADA diyabet ve prediyabet için tanı kriterleri [26]

NORMAL GLUKOZ TOLERANSI	PAG<100 mg/dl 2hPG<140 mg/dl HbA1c<5.7% (39 mmol/mol)
PREDİYABET	
BAG	PAG 100-125 mg/dl
BGT	2hPG 140-199 mg/dl
HbA1c	5,7-6,4% (39-47 mmol/mol)
DİYABET	
RPG	≥200 mg/dl+ Diyabet semptomları
PAG	≥126 mg/dl
75 gr OGTT 2hPG	≥200 mg/dl
HbA1c	≥6,5% (≥48 mmol/mol)

ADA, American Diabetes Association; RPG, random plazma glukoz; PAG, plazma açlık glukozu; 75 gr OGTT 2hPG, oral glukoz alımı sonrası 2.saat plazma glukozu; BAG, bozulmuş açlık glukozu; BGT, bozulmuş glukoz toleransı.

PTDM tanı kriterleri oluşturulurken perioperatif dönemde stres ve yüksek doz steroid tedavileri gibi faktörler nedeniyle geçici hiperglisemi tabloları olabileceği göz önüne alınmalı ve postoperatif geçici hiperglisemi, PTDM olarak değerlendirilmemelidir. Ancak bu durumun ileri dönemde PTDM'yi predikte edebileceği göz önüne alınarak yakın izlenmelidir. Daha sonra perioperatif dönemden uzak, klinik olarak stabil hastalarda PTDM tanısı konulmalıdır.

HbA1c ≥%6,5 değeri genel popülasyonda diyabet için bir tanı kriteridir. Ancak HbA1c'nin transplantasyondan sonra kullanılması önerilmez [27]. Nakil sonrası erken dönemde yaygın olan anemi, yanlış düşük HbA1c seviyelerine yol

açabilir. Ayrıca, eritropoetin tedavisi veya eritrosit süspansiyonu transfüzyonları glisemik değişikliklerden bağımsız olarak HbA1c düzeylerini değiştirebilir [28]. Bu nedenle HbA1c, açlık plazma glukozu ve OGTT (oral glukoz tolerans testi) gibi diğer kriterlerle birlikte kullanılmalıdır [29].

Standart oral glukoz tolerans testi, 75 gr glukozun oral yolla alınması öncesi ve sonrası kan glukoz düzeyleri ölçülerek yapılmaktadır. Test öncesi geçici hiperglisemiye neden olacak durumların olmamasına dikkat edilmeli ve hasta test öncesi 10-12 saat aç bırakılmış olmalıdır. PTDM, belirlenen glukoz eşik değerlerinin üzerindeki glukoz seviyelerinin ölçümü ile tanı almaktadır. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı tanıları ise OGTT ile konulmaktadır. OGTT sonrası ikinci saat plazma glukoz değerlerinin ≥ 140 (7.8 mmol/L) ve < 200 (11.1 mmol/L) olması durumu bozulmuş glukoz toleransı olarak ifade edilmektedir. BGT tablosu PTDM için risk faktörüdür ve kardiyovasküler komplikasyonlar açısından risk artışı olduğu gösterilmiştir [30].

2.2.2 Epidemiyoloji

Karaciğer nakli sonrası gelişen diyabet tablosu, hastaların yaklaşık olarak %30'unu etkilemekte; ciddi mortalite ve morbiditelere neden olmaktadır. PLTDM birden fazla nedene bağlı olarak gelişen bir klinik tablo olmakla birlikte ana risk faktörleri; takrolimus ve siklosporin gibi kalsinörin inhibisyonu yapan immünsüpresif ajanların idame tedavide kullanımı, nakil öncesi aşırı kilo ve obezite, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve hepatit C enfeksiyonu varlığıdır.

PLTDM insidansı konusunda literatürde geniş aralıkta sonuçlar olduğu görülmektedir. Bunun nedeninin on yıllar içerisinde PLTDM tanı kriterleri konusunda kesin bir konsensusun oluşmaması ve farklı çalışma gruplarının farklı tanısal kriterleri kullanmaları olduğu söylenebilir.

International Consensus Guidelines 2014 yılında oluşturulmuş ve PLTDM tanısının WHO ve ADA kriterlerine göre belirlenmesi kararlaştırılmıştır. Ek olarak, bazı PLTDM vakalarının postoperatif hiperglisemi olarak değerlendirilmesinin etkisi olabilir.

Karaciğer nakli sonrası ilk 1 yıl için PLTDM insidansı %10,8-33 aralığında

olduğu görülmekte ve bu da sağlık sistemine ciddi bir yük oluşturmaktadır. Ayrıca 2017 yılında PLTDM üzerine yapılan çalışmalar baz alınarak yapılan geniş çalışmalarda yıllık insidansın %3,3-30,8 aralığında olduğu gösterilmiştir.

Transplantasyon sonrası prediyabet prevalansı değişkenlik göstermektedir. Vakaların büyük kısmını oluşturan bozulmuş glukoz toleransının gösterilmesi için OGTT yapılması gerekmektedir. PLTDM vakalarının önemli bir kısmı nakil sonrası erken dönemde ortaya çıkmakta ve erken PLTDM olarak isimlendirilmektedir. Geri kalan vakalar ise geç dönemde (12 aydan sonra) ortaya çıkmakta ve geç PLTDM olarak nitelenmektedir. Erken PLTDM'nin %20-30'unun sonraki aylarda glisemik indeksinin normalleşebildiği veya prediyabete dönüşebildiği görülmektedir. PLTDM'nin ilk 24 ayda normale dönmesi gözlenebilir. Yıllık geç PLTDM insidansının genel popülasyondaki prediyabet oranına benzer şekilde %7 civarında olduğu görülmektedir.

2.2.3 Risk Faktörleri

PLTDM için risk faktörleri, nakil öncesi ve nakil sonrası ayrıca değiştirilebilir ve değiştirilemez faktörler olarak ayrılmaktadır.

Tablo 2.4 PTDM için risk faktörleri “değiştirilebilir” ve “değiştirilemez” sınıflandırması [31]

DEĞİŞTİRİLEBİLEN RİSK FAKTÖRLERİ	DEĞİŞTİRİLEMİYEN RİSK FAKTÖRLERİ
Obezite	İleri yaş
Sedanter yaşam tarzı	Afroamerikan, Hispanik, Güney Asyalı
Metabolik sendrom	Genetik (örn. HLA B27)
Viral enfeksiyonlar, örn.:HCV, CMV	Nakil öncesi prediyabet (BAG, BGT)
Kortikosteroidler	Erkek donör
Kalsinörin inhibitörleri	Kadavra
Sirolimus	Genetik faktörler
Akut rejeksiyon	

PLTDM için risk faktörleri; genel popülasyonda DM gelişimi için olanlar ve karaciğer nakli hastalarına özel risk faktörleri olarak iki grupta incelenebilir. Birinci grup genel popülasyonda DM için risk faktörü olan durumlar; ileri yaş, erkek cinsiyet, yüksek vücut kitle indeksi, nakil öncesi bozulmuş açlık glukozu varlığı, ailede DM öyküsü olarak sıralanabilir. İkinci grup yani karaciğer nakli hastalarına özel risk faktörleri ise hepatit C ve CMV enfeksiyonu, yüksek doz kortikosteroid tedavi, takrolimus, everolimus ve siklosporin gibi immünsüpresif tedaviler olarak sıralanabilir [32]. Takrolimus ve siklosporin gibi kalsinörin inhibitörlerinin PLTDM geliştirme mekanizmaları çeşitli olmakla birlikte; insülin sekresyon regülasyonunu bozması, insülin üreten pankreas beta hücrelerinde apoptozise neden olması ve periferik insülin direncine neden olması olarak görülmektedir. Daha zayıf kanıtlanmış olmakla birlikte ek risk faktörleri; statin tedavisi, postoperatif ilk 1 ay içerisinde düşük serum magnezyum düzeyi, 15 günden uzun süre yoğun bakım yatış süresi olarak belirtilmektedir.

Nakil öncesi risk faktörlerinden yaş, PLTDM için en güçlü risk faktörü olarak kabul edilir. 45 yaşın üzerindeki hastaların PLTDM için yüksek risk altında oldukları uzun zaman önce gösterilmiştir. Daha sonraki bir çalışma ise bu riski yaklaşık 2,9 kat olarak tahmin etmiştir [33].

Karaciğer nakli vericisinin karakteristik özelliklerinin PLTDM için risk faktörü olabileceği çalışmalarla gösterilmiştir. PLTDM için risk artışına sebep olan donör faktörleri; 60 yaş üzerinde olması, erkek cinsiyet, tomografi veya biyopsi ile gösterilmiş steatoz varlığı, kadavradan nakil yapılması olarak görülmektedir [34].

Basiliximab, interlökin-2 (CD25) reseptörüne karşı monoklonal antikor olup regülatör CD25+ CD4+ FOXP3+ T hücrelerini inhibe etmektedir. Basiliximab; karaciğer nakli sonrası indüksiyon immünsüpresyon tedavi protokollerinde kullanılmaktadır. Akut greft rejeksiyonu durumunda PLTDM riskinin arttığı düşünülmekle birlikte tedavisinde yüksek doz kortikosteroid verilmesi iki durum arasında ilişkilendirme yapılmasını zorlaştırmaktadır [35].

Nakil öncesi bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı saptanması da PLTDM için risk faktörü olarak görülmektedir. Obezite, çeşitli nedenlerle transplantasyona zararlı etkilere sahiptir. Obezitenin PLTDM riskini artırdığı ve göreceli riskin 1,73 olduğu tahmin edilmektedir. PLTDM riski, 45 kg'ın üzerindeki her bir kg için doğrusal olarak artmaktadır [36].

Nakil öncesi risk faktörlerinin çoğu, T2DM'nin risk faktörleriyle ortaktır. Bunlar arasında yaş, beyaz olmayan etnik köken, ailede diyabet öyküsü ve obezite, dislipidemi ve prediyabet gibi metabolik faktörler yer alır. Bu metabolik faktörler sıklıkla T2DM için klasik bir risk faktörü olan metabolik sendrom (MS) ile çakışmaktadır.

Kronik hepatit C enfeksiyonunun PLTDM riskini 1.7 kat artığı retrospektif ve prospektif çalışmalarla gösterilmiştir [37]. Hepatit C enfeksiyonunun HOMA-IR skoru ile pozitif ilişkisi olduğu ve muhtemel sebebinin hepatositlerdeki insülin sinyal yollarına etkisi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir [38]. Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu da PLTDM için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir ve mekanizma insülin salınımındaki bozulmadır.

Transplantasyon sonrası immünsüpresif tedavinin temelini oluşturan kortikosteroid tedavi, PLTDM için nakil sonrası risk faktörleri içinde önemli bir yer tutmaktadır. PLTDM gelişme riski, steroidin kullanılan dozu ve tedavi süresi ile ilgilidir. Steroidler glukoneogenezi artırır, glukojenolizi azaltır ve pankreas beta hücre fonksiyonlarını bozar böylece hem açlık hem de tokluk glukoz seviyelerini artırıcı etkileri ortaya çıkar. Steroid dozu ile glukoz seviyeleri arasında doza bağımlı bir ilişki vardır [39].

Takrolimus ve sikloporin, karaciğer ve böbrek gibi solid organ nakilleri sonrası idame immünsüpresif tedavi rejimlerinde sıklıkla kullanılan; greft ve hasta sağ kalımına etkisi olan ajanlardır. Takrolimus ve siklosporin immün sistem üzerinde T lenfosit fonksiyonlarını etkileyerek immünsüpresif etkisini göstermekte, metabolitleri ise böbrek, kalp, karaciğer, dalak ve pankreas gibi diğer organlar üzerinde çeşitli etkilere sahiptir.

Pankreas üzerindeki etkisi; çeşitli transkripsiyon faktörlerini artırarak beta hücre kütlesini arttırması ayrıca kas ve yağ dokuda metabolik sinyal yolları üzerindeki etkileri neticesinde de metabolik yan etki profilleri oluşmaktadır [40]. Takrolimusun pankreas beta hücre mitokondrisinde ATP oluşum mekanizmasını bozduğu ve buna bağlı olarak insülin sekresyon yollarına etkisinin ortaya çıktığı gösterilmiştir [41]. Takrolimus, ATP bağımlı potasyum kanallarını inhibe ederek glukokinaz aktivitesini azaltır [42]. Kalsinörin inhibisyonunun periferik insülin aktivitesine etkisi beta hücrelerine olan etkileri kadar önemli düzeyde olmasa da periferik insülin direncine katkı sağladığı düşünülmektedir. Kalsinörin inhibitörleri, yağ dokuda hücre zarı yüzeyindeki glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT- 4) reseptör moleküllerinin sayısını azaltmakta; buna bağlı olarak da hücreler tarafından glukoz moleküllerinin alımı inhibe olmaktadır. Böylece GLUT-4'teki azalma hiperglisemiye yol açmaktadır [43].

Memeli rapamisin inhibitörleri (mTORi) sirolimus ve everolimus özellikle CNI'larla (özellikle takrolimus) birlikte kullanıldığında hem insülin sekresyonunu bozmakta hem de insülin direncini kötüleştirmekte; böylece PLTDM için riski artırmaktadır.

Mikofenolat, antiproliferatif etki mekanizması ile idame immünsüpresif tedavi rejimlerinde steroidler ve kalsinörin inhibitörleri ile birlikte üçlü tedavi rejimlerinde kullanılmaktadır. Ayrıca diyabetojenik etkisi olduğu gösterilmemiştir.

Solid organ nakilleri sonrası ilk bir ay içerisinde düşük serum magnezyum düzeyinin, muhtemel glukoz metabolizma bozukluğuna bağlı olarak hiperglisemi ile ilişkisinin olabileceği düşünülmektedir. Hipomagnezemi, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesinin bozulması yoluyla insülin duyarlılığını azaltır ve açlık glisemisini yükseltir [44].

Nakil sonrası greft rejeksiyon durumunun varlığı, PLTDM riski arttırmakta ancak rejeksiyonun tedavisinde yüksek doz steroid kullanılması, aralarında nedensellik ilişkisi kurulmasını zorlaştırmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Birimi'nde 1 Eylül 2010-31 Aralık 2020 tarihleri arasında karaciğer nakli yapılan, nakil öncesi diyabet tanısı olmayan hastaların dosyaları ve hastane veri tabanı kullanılarak retrospektif bir çalışma tasarlanmıştır. 1 Eylül 2010-31 Aralık 2020 tarihleri arasında karaciğer nakli yapılan 441 hasta mevcut olup bu hastaların 162 tanesi pretransplant diyabet tanısına sahip olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Kalan 279 hastadan; 11'i nakil sonrası ilk 15 günde exitus olması, 47'si nakil öncesi verilerinin yetersiz olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. 221 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Birimi'nde karaciğer nakli yapılan hastalarda; demografik özellikler (yaş, cinsiyet), nakil öncesi risk faktörleri, nakil sonrası risk faktörleri değerlendirilmeye alınmıştır.

Nakil öncesi risk faktörleri olarak; metabolik sendrom varlığı, vücut kitle indeksi, karaciğer vericisinin cinsiyeti, kadavradan nakil varlığı, ailede diyabet öyküsü varlığı, viral enfeksiyon varlığı (HCV, CMV, HBV) değerlendirilmiştir.

Nakil sonrası risk faktörleri olarak; immünsüpresif tedavi protokolü, takrolimus kullanımı, kortikosteroid kullanımı, takrolimus ve kortikosteroidlerin kesilmesi durumu, takrolimus tedavisinin kesilerek siklosporin tedavisine geçiş durumu ve biyopsi ile kanıtlanmış greft kaybı durumu değerlendirilmiştir.

Karaciğer nakli sonrası 0-15. gün, 15-45. gün, 45 gün –3. ay, 3- 6. ay, 6-12. ay arasında ve 1 ile 10. yıllar arasında da yıllık periyotlarda HbA1c, OGTT, açlık kan glukozu ile diyabet ve prediyabet gelişen hastalarda seçilen diyabet tedavi rejimleri değerlendirilmiştir. Ancak ilk 15 günlük dönemde hiperglisemik değerleri olan ve sonradan normoglisemik seyreden hastalar PLTDM olarak kabul edilmemiştir. İlk 15 gün içinde hiperglisemisi olup sonradan kalıcı diyabet olarak devam eden hastalar PLTDM olarak kabul edilmiştir.

Diyabet ve prediyabet tanıları ADA (American Diabetes Association) 2021 kılavuzundaki kriterlere göre belirlenmiştir. Diyabet tanı kriterleri; random plazma glukozunun 200 mg/dl ve üstü olması, açlık plazma glukozunun 126 mg/dl ve üstü

olması, OGTT’de 2. saat plazma glukozunun 200 mg/dl ve üstü olması, HbA1c’nin %6,5 ve üstü olması olarak kabul edildi. Prediyabet tanı kriterleri; açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dl arasında ve OGTT’de 2.saat plazma glukozunun 140 mg/dl’nin altında olması (bozulmuş açlık glukozu), açlık plazma glukozunun 100 mg/dl altındayken OGTT’de 2.saat plazma glukozunun 140-199 mg/dl arasında olması (bozulmuş glukoz toleransı), HbA1c’nin %5,7-6,4 arasında saptanması olarak kabul edildi.

Karaciğer nakli hastalarında immünsüpresif tedavi protokolleri indüksiyon ve idame olarak ikiye ayrılmaktadır. İndüksiyon tedavide kortikosteroid veya Basiliximab kullanılmıştır. İndüksiyon tedavide Basiliximab İndüksiyon protokollerinde steroid tedavi; 1000 mg metilprednisolon operasyon sırasında, postop 1.gün 2x100 mg ardından günlük kademeli olarak azaltılarak kullanılmaktadır. İdame tedavide ise steroid tedavi, nakil sonrası altıncı aya kadar kullanılmakta ve azaltılarak kesilmektedir.

İdame İmmünsüpresif tedavi protokollerinde; Steroid+takrolimus +mikofenolatmofetil,steroid+takrolimus+mikofenolatsodyum,steroid+takrolimus+everolimus,steroid+siklosporin+mikofenolatmofetil,steroid+siklosporin+everolimus, steroid+takrolimus, steroid+siklosporin protokolleri uygulanmıştır. Takrolimus ve siklosporin nakil sonrası başlanmış olup serum düzeylerine göre doz ayarı titre edilerek uygulanmıştır. Mikofenolatmofetil nakil sonrası 3-5. günde 1x500 mg olarak başlanmış ve doz titrasyonu yapılmıştır.

Magnezyum için cutt-off değeri 1,6 olarak kabul edilmiştir.

3.1. Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş üstü olmak
- Karaciğer nakli yapılmış olmak

3.2. Araştırmadan çıkarılma kriterleri:

- 18 yaş altı olmak
- Karaciğer nakli öncesi diyabet tanısı olması

3.3 İstatistiksel Değerlendirmeler

Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma (SS), medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR: 25-75. persentil) değerleri ile ifade edildi. Verilerin normal dağılım varsayımına uygunluğunu kontrol etmek amacıyla Shapiro Wilk testi yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test ve Fisher's Exact test kullanıldı. Posttransplantasyon diyabet olan, prediyabet olan ve diyabet olmayan grupların nakil öncesi sürekli değişkenleri Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. Tüm post-hoc testlerde Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Nakil öncesi ve sonrası dislipidemi izlenen hasta oranlarındaki değişim McNemar testi ile incelendi. Posttransplantasyon diyabet gelişen hastaların nakil öncesi ve sonrası kilo değerleri arasındaki fark Wilcoxon Signed Rank testi ile karşılaştırıldı. Hastalarda nakil sonrası prediyabet ve diyabet varlığı ile bağımsız olarak ilişkili risk faktörlerini saptamak için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Yapılan analiz sonucunda elde edilen bulgular, Odds Ratio (OR) ve %95 güven aralıkları (GA) ile verildi. Veriler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile analiz edildi. Tüm karşılaştırmalarda 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya karaciğer nakli olan 221 hasta alındı. 64 kadın (%29) ve 157 erkek (%71) hasta bulunmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen nakil hastalarının nakil öncesi özelliklerine ilişkin bilgiler Tablo 4.1 'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1 Hastaların nakil öncesi özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar (n=221)
Nakil yaşı (yıl), medyan(IQR)	51(38-58)
Cinsiyet, n(%)	
Kadın	64(29)
Erkek	157(71)
Vücut ağırlığı (kg), medyan(IQR)	73(62-82,5)
Boy (cm), medyan(IQR)	170(163-174)
VKİ (kg/m ²), medyan(IQR)	25,5(22,4-28,2)
VKİ grup, n(%)	
<25	99(45,4)
25-29,99	82(37,6)
30-39,99	36(16,5)
≥40	1(0,5)
Erkek donör, n(%)	134(60,9)
Nakil türü, n(%)	
Kadavra	44(19,9)
Canlı	177(80,1)
Nakil öncesi dislipidemi, n(%)	49(23,3)
Nakil öncesi prediyabet, n(%)	50(22,7)
Viral enfeksiyon (%)	115(52)
HCV	18(8,1)
HBV	96(43,4)
CMV	1(0,5)

Tablo 4.2'de hastaların nakil sonrası özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların nakil sonrası özellikleri

Değişkenler	Tüm hastalar (n=221)
İndüksiyon protokolü, n(%)	
İndüksiyon yapılmayanlar	134(60,9)
Basiliximab	86(39,1)
İdame immünsüpresif protokolü, n(%)	
Steroid+tacrolimus+mikofenolat mofetil	172(78,2)
Steroid+tacrolimus+mikofenolat sodyum	10(4,5)
Steroid+tacrolimus+everolimus	2(0,9)
Steroid+siklosporin+mikofenolat mofetil	7(3,2)
Steroid+siklosporin+everolimus	1(0,5)
Steroid+tacrolimus	23(10,5)
Steroid+siklosporin	5(2,3)
Nakil sonrası dislipidemi, n(%)	98(45,6)
Nakil sonrası diyabet, n(%)	
Yok	93(42,1)
Prediyabet	66(29,9)
Diyabet	62(28,1)
Ptdm tacro kesilme durumu, n(%)	45(20,5)
Ptdm tacro siklosporine değişim durumu, n(%)	30(13,6)
Ptdm steroid kesilme durumu, n(%)	179(81,4)
Nakil sonrası ilk bir ay hipomagnezemi, n(%)	
<1,6 (mg/dl)	109(49,3)
>1,6 (mg/dl)	112(50,7)
BX kanıtlı akut rejeksiyon, n(%)	48(21,7)

Tablo 4.3'te posttransplantasyon diyabet, prediyabet ve diyabet olmayan hastaların nakil öncesi özellikleri karşılaştırılmıştır. Nakil sonrası prediyabet ve diyabet gelişen hastaların medyan nakil yaşları diyabet gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p=0,002$). Grupların cinsiyet dağılımları arasında anlamlı bir fark olduğu belirlenirken ($p=0,016$), nakil sonrası prediyabet hastalarında erkek hasta oranının (%83,3) diyabet olmayan hastalara göre (%62,4) daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,012$). Nakil öncesi vücut ağırlığı ($p=0,002$) ve VKİ değerleri ($p=0,004$) ile nakil sonrası diyabet gelişme durumu arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edildi. Diyabet ve prediyabet hastaların nakil öncesi vücut ağırlığının diyabet olmayan hastalara göre daha yüksek ($p=0,016$ ve $p=0,007$); diyabet hastalarının nakil öncesi VKİ değerlerinin diyabet olmayan hastalara göre

daha yüksek ($p=0,003$) olduğu saptandı. Posttransplantasyon diyabet, prediyabet ve diyabet olmayan hastaların nakil öncesi VKİ düzeyleri arasında anlamlı fark bulundu ($p=0,007$). Nakil öncesi VKİ değeri $<25 \text{ kg/m}^2$ olan hasta oranı diyabet gelişen grupta gelişmeyen gruba göre daha düşük ($\%30$; $p=0,018$) ve $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olan hasta oranı, prediyabet ve diyabet gelişen hastalarda diyabet gelişmeyen hastalara göre daha yüksek ($\%23,1$ ve $\%23,3$; $p=0,033$) bulundu.

Nakil öncesi prediyabet varlığı dağılımı gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p<0,001$). Nakil sonrası prediyabet ve diyabet gelişen hastalarda nakil öncesi prediyabet ($\%32,3$ ve $\%43,5$) diyabet gelişmeyen hastalara göre ($\%2,2$) daha yüksek orandaydı ($p<0,001$). Gruplara göre erkek donörden nakil olma ($p=0,614$), nakil türü ($p=0,473$), nakil öncesi dislipidemi ($p=0,761$) ve viral enfeksiyon varlığı ($p=0,791$) açısından farklılık saptanmadı. HCV enfeksiyonu nakil sonrası prediyabet ve diyabet hastalarında daha sık izlenmekle birlikte anlamlı bulunmadı ($p=0,067$).

Tablo 4.3. Posttransplantasyon diyabet, prediyabet ve diyabet olmayanların nakil öncesi özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Diyabet yok (n=93)	Prediyabet (n=66)	Diyabet (n=62)	p	p^a	p^b	p^c
Nakil yaşı (yıl), medyan(IQR)	45(33-55)	54,5(42-61)	53(46-59)	<0,001	0,002	0,002	0,999
Cinsiyet, n(%)							
Kadın	35(37,6)	11(16,7)	18(29)	0,016	0,012	0,807	0,285
Erkek	58(62,4)	55(83,3)	44(71)				
Kilo (kg), medyan(IQR)	68(60-79)	75(66-84)	77(66-83,5)	0,002	0,016	0,007	0,999
Boy (cm), medyan(IQR)	168(163-173)	172(165-175)	170(162,5-172,5)	0,019	0,020	0,999	0,106
VKİ (kg/m ²), medyan(IQR)	24,5(21,3-27)	25(22,5-29,3)	26,24(24,55-29,38)	0,004	0,227	0,003	0,467
VKİ grup, n(%)							
<25	49(52,7)	32(49,2)	18(30)	0,007	0,999	0,018	0,084
25-29,99	36(38,7)	18(27,7)	28(46,7)		0,453	0,990	0,084
≥30	8(8,6)	15(23,1)	14(23,3)		0,033	0,033	0,999
Erkek donör, n(%)	59(63,4)	41(62,1)	34(55,7)	0,614	-	-	-
Nakil türü, n(%)							
Kadavra	22(23,7)	12(18,2)	10(16,1)	0,473	-	-	-
Canlı	71(76,3)	54(81,8)	52(83,9)				
Nakil öncesi dislipidemi, n(%)	23(25,8)	13(21,3)	13(21,7)	0,761	-	-	-
Nakil öncesi prediyabet, n(%)	2(2,2)	21(32,3)	27(43,5)	<0,001	<0,001	<0,001	0,576
Viral enfeksiyon, n(%)	46(49,5)	35(53)	34(54,8)	0,791	-	-	-
HCV	3(3,2)	7(10,6)	8(12,9)	0,067	-	-	-
HBV	43(46,2)	28(42,4)	25(40,3)	0,752	-	-	-
CMV	0(0)	0(0)	1(1,6)	0,281	-	-	-

Kruskal-Wallis test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test. Post-hoc ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

a: Diyabet yok ile prediyabet hasta grupları arasında karşılaştırma yapılmıştır.

b: Diyabet yok ile diyabet hasta grupları arasında karşılaştırma yapılmıştır.

c: Prediyabet ile diyabet hasta grupları arasında karşılaştırma yapılmıştır.

Posttransplantasyon diyabet, prediyabet ve diyabet olmayan hastaların nakil sonrası özellikleri Tablo 4.4'te karşılaştırılmıştır. Grupların aldıkları idame immünsüpresif protokolleri ($p=0,817$), tacrolimus kesilme durumu ($p=0,38$), siklosporine değişim durumu ($p=0,4$), steroid kesilme durumu ($p=0,541$) ve biyopsi kanıtlı rejeksiyon varlığı ($p=0,252$) dağılımları arasında farklılık gözlenmedi.

Nakil sonrası dislipidemi ve ilk bir ayda hipomagnezemi gelişme oranları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,013$ ve $p=0,045$). Nakil sonrası dislipidemi, prediyabet hastalarında diyabet gelişmeyen hastalara göre daha sık izlendi (%56,5 ve %34,1; $p=0,018$). Nakil sonrası diyabet hastalarında ilk bir ay hipomagnezemi oranı (%61,3) prediyabet hastalarına göre (%39,4) daha yüksek bulundu ($p=0,039$). Diyabet hastalarında indüksiyon tedavisi almama oranının diğer iki gruba göre daha yüksek olduğu görülürken, bu fark anlamlı değildi ($p=0,083$).

Tablo 4.4. Posttransplantasyon diyabet, prediyabet ve diyabet olmayanların nakil sonrası özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Diyabet yok (n=93)	Prediyabet (n=66)	Diyabet (n=62)	p	p ^a	p ^b	p ^c
İndüksiyon protokolü, n(%)							
İndüksiyon yapılmayanlar	53(57)	36(55,4)	45(72,6)	0,083	-	-	-
Basiliximab	40(43)	29(44,6)	17(27,4)				
İdame immünsüpresif protokolü, n(%)							
Steroid+tacrolimus+mikofenolat mofetil	74(79,6)	50(75,8)	48(77,4)	0,817	-	-	-
Steroid+tacrolimus	9(9,7)	6(9,1)	8(12,9)				
Diğer	10(10,8)	10(15,2)	6(9,7)				
Nakil sonrası dislipidemi, n(%)	31(34,1)	35(56,5)	32(51,6)	0,013	0,018	0,090	0,999
Ptdm tacro kesilme durumu, n(%)	15(16,1)	16(24,6)	14(22,6)	0,380	-	-	-
Ptdm tacro siklosporine değişim durumu, n(%)	11(11,8)	12(18,5)	7(11,3)	0,400	-	-	-
Ptdm steroid kesilme durumu, n(%)	77(82,8)	50(76,9)	52(83,9)	0,541	-	-	-
Nakil sonrası ilk bir ay hipomagnezemi, n(%)							
<1,6 mg/dl	45(48,4)	26(39,4)	38(61,3)	0,045	0,723	0,345	0,039
>1,6 mg/dl	48(51,6)	40(60,6)	24(38,7)				
BX kanıtlı akut rejeksiyon, n(%)	25(26,9)	13(19,7)	10(16,1)	0,252			

Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

a: Diyabet yok ile prediyabet hasta grupları arasında karşılaştırma yapılmıştır.

b: Diyabet yok ile diyabet hasta grupları arasında karşılaştırma yapılmıştır.

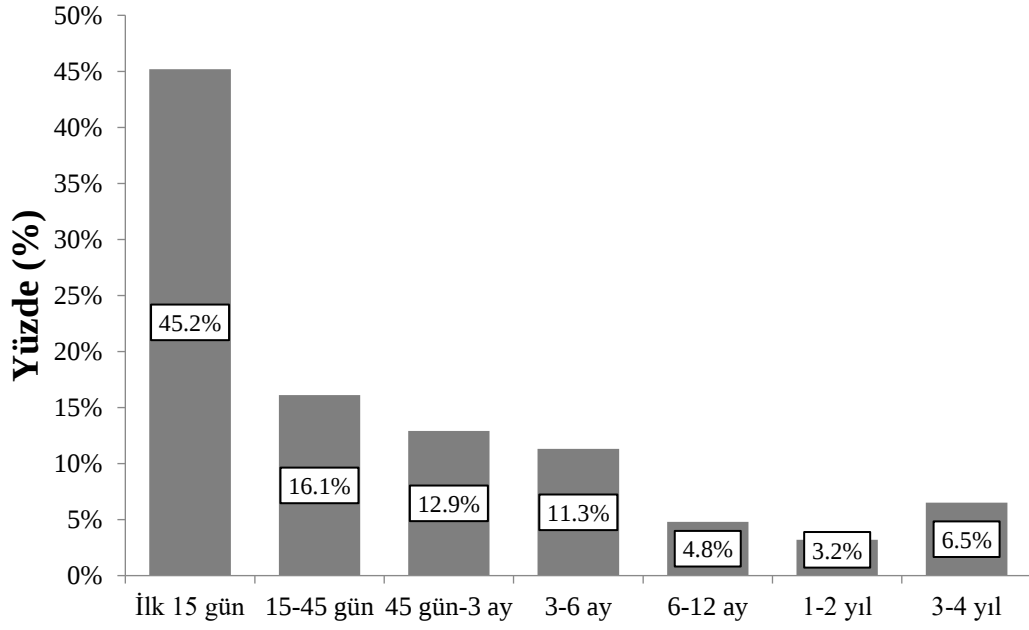
c: Prediyabet ile diyabet hasta grupları arasında karşılaştırma yapılmıştır.

Nakil sonrasında diyabet gelişen 62 hastanın nakil sonrası özelliklerine ilişkin bilgiler Tablo 4.5'te sunulmuştur. Hastaların tanı anında medyan kilosu 69 (IQR: 65-85) kg ve nakilden tanıya kadar geçen süre medyanı bir (IQR: 0,5-4) aydı. Posttransplantasyon diyabet hastalarının nakil sonrası kilo değerleri nakil öncesine göre fark göstermemektedir ($p=0,342$). 6 hastaya (%9,7) tedavi verilmezken, 43 hastaya (%69,4) sadece insülin ve 13 hastaya (%21) hem OAD hem de insülin tedavisi verildi. İnsülin tedavi türlerinin dağılımına bakıldığında, hastaların %6,5'ine bazal insülin, %17,7'sine karışım insülin ve %58,1'ine bazal ve bolus insülin verildiği görüldü.

Tablo 4.5. Nakil sonrası diyabet gelişen hastaların özellikleri

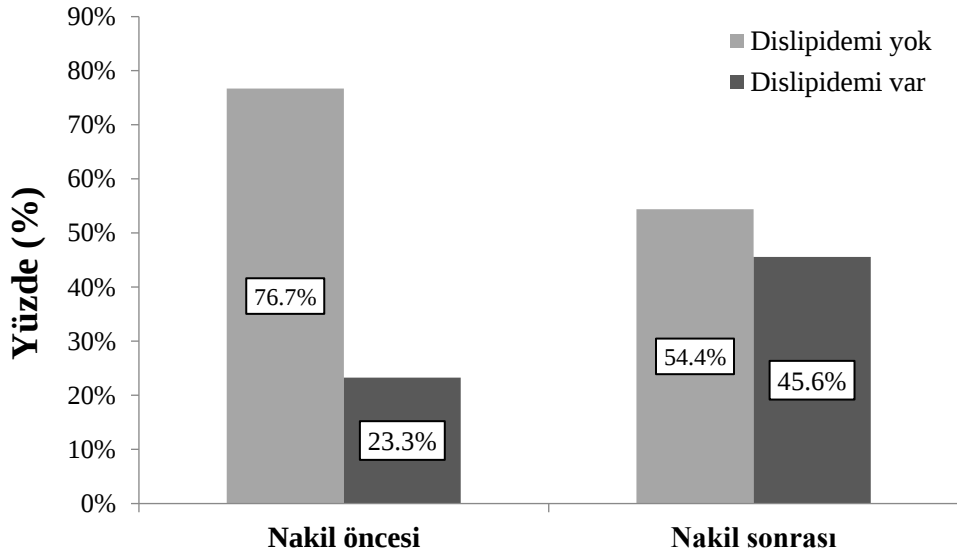
Değişkenler	Hastalar (n=62)
PTDM tanı anında kilo (kg), medyan(IQR)	69(65-85)
Nakilden PTDM'ye kadar geçen süre (ay), medyan(IQR)	1(0,5-4)
Tedaviler, n(%)	
Yok	6(9,7)
İnsülin	43(69,4)
OAD+İnsülin	13(21)
İnsülin tedavi alt grupları, n(%)	
Bazal insülin	4(6,5)
Karışım insülin	11(17,7)
Bazal ve bolus insülin	36(58,1)

Posttransplantasyon diyabet hastalarının tanı zamanına göre dağılımları Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Hastaların %45,2'sinin ilk 15 gün içerisinde, %16,1'inin 15-45 gün arasında, %12,9'unun 45 gün-3 ay arasında, %11,3'ünün 3-6 ay arasında, %4,8'inin 6-12 ay arasında, %3,2'sinin 1-2 yıl arasında ve %6,5'inin 3-4 yıl arasında tanı aldığı tespit edildi.



Şekil 4.1. Nakil sonrası diyabet tanısı alan hastaların zamana göre dağılımı

Araştırmaya dahil edilen tüm hastaların nakil öncesi ve sonrası dislipidemi varlığına göre dağılımı Şekil 4.2’de sunulmuştur. Nakil öncesinde hastaların %23,3’ünde ve nakil sonrasında hastaların %45,6’sında dislipidemi mevcuttu. Nakil sonrası dislipidemi oranında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu görülmektedir ($p<0,001$).

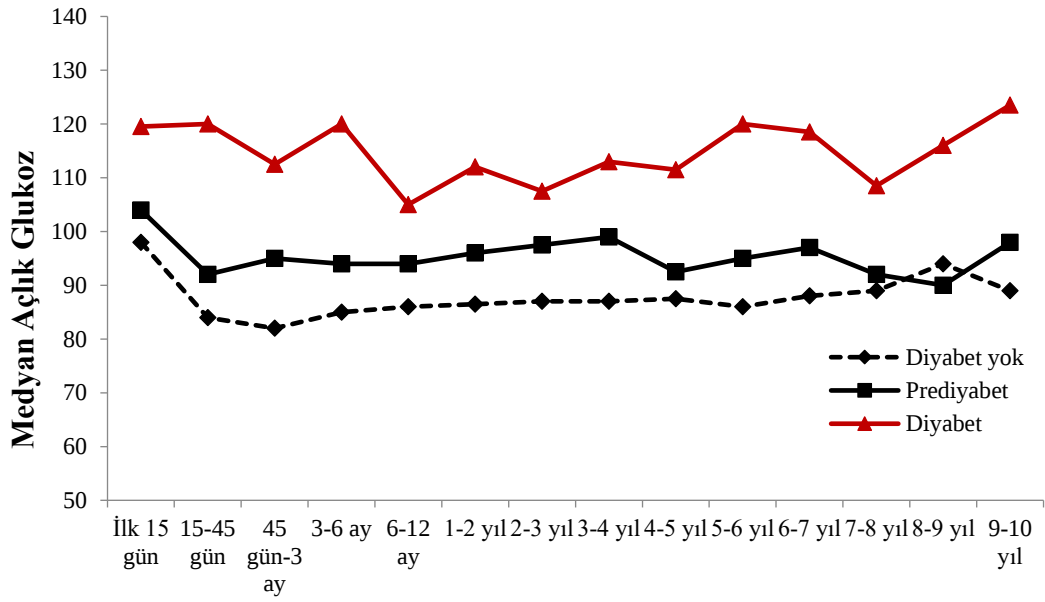


Şekil 4.2. Hastalarda nakil öncesi ve sonrası dönemde dislipidemi varlığı

Şekil 4.3'te nakil sonrası diyabet olmayan, prediyabet ve diyabet tanısı alan hastaların nakil sonrasında farklı zaman aralıklarında ölçülen açlık glukoz değerlerindeki değişim verilmiştir. Diyabet olmayan hastalarda, İlk 15 günde medyan açlık glukoz değeri 98 (IQR: 84-107), 15-45 gün arasında 84 (IQR: 77-91), 45 gün-3 ay arasında 82 (IQR: 77-90), 3-6 ay arasında 85 (IQR: 79-91), 6-12 ay arasında 86 (IQR: 78-91), 1-2 yıl arasında 86,5 (IQR: 81-92), 2-3 yıl arasında 87 (IQR: 81-93), 3-4 yıl arasında 87 (IQR: 82-92,5), 4-5 yıl arasında 87,5 (IQR: 83-93,5), 5-6 yıl arasında 86 (IQR: 82-92), 6-7 yıl arasında 88 (IQR: 79-95), 7-8 yıl arasında 89 (IQR: 82-94), 8-9 yıl arasında 94 (IQR: 85-98) ve 9-10 yıl arasında 89 (IQR: 81-89) hesaplandı.

Prediyabet hastalarında, ilk 15 günde medyan açlık glukoz değeri 104 (IQR: 91-113), 15-45 gün arasında 92 (IQR: 82-102), 45 gün-3 ay arasında 95 (IQR: 82-102,5), 3-6 ay arasında 94 (IQR: 86-102), 6-12 ay arasında 94 (IQR: 87-101), 1-2 yıl arasında 96 (IQR: 92-105), 2-3 yıl arasında 97,5 (IQR: 89-106), 3-4 yıl arasında 99 (IQR: 92-102), 4-5 yıl arasında 92,5 (IQR: 87-99), 5-6 yıl arasında 95 (IQR: 88-101), 6-7 yıl arasında 97 (IQR: 89-107), 7-8 yıl arasında 92 (IQR: 91-106), 8-9 yıl arasında 90 (IQR: 86,5-110,5) ve 9-10 yıl arasında 98 (IQR: 92-106) bulundu.

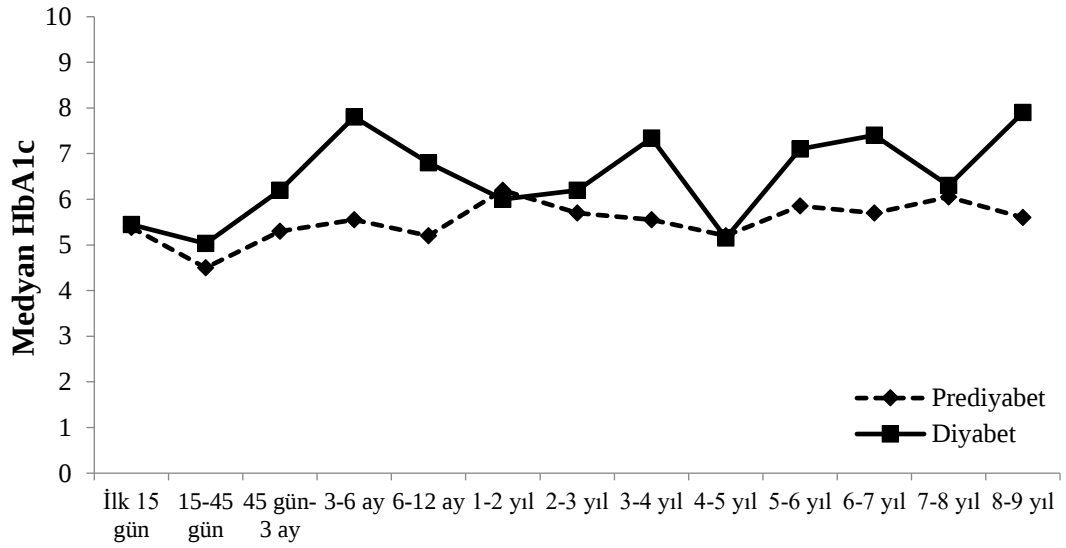
Nakil sonrası diyabet hastalarında, ilk 15 günde medyan açlık glukoz değeri 119,5 (IQR: 110-208), 15-45 gün arasında 120 (IQR: 98-179), 45 gün-3 ay arasında 112,5 (IQR: 98-144), 3-6 ay arasında 120 (IQR: 100-152), 6-12 ay arasında 105 (IQR: 92-117), 1-2 yıl arasında 112 (IQR: 95-128), 2-3 yıl arasında 107,5 (IQR: 93-121), 3-4 yıl arasında 113 (IQR: 101-131), 4-5 yıl arasında 111,5 (IQR: 97-138), 5-6 yıl arasında 120 (IQR: 100,5-161,5), 6-7 yıl arasında 118,5 (IQR: 104-141), 7-8 yıl arasında 108,5 (IQR: 101-151), 8-9 yıl arasında 116 (IQR: 97-136) ve 9-10 yıl arasında 123,5 (IQR: 112,5-158) idi.



Şekil 4.3. Nakil sonrası prediyabet, diyabet tanısı alan ve diyabet tanısı almayan hastaların açlık glukoz değerlerindeki değişim

Şekil 4.4'te nakil sonrası prediyabet ve diyabet tanısı alan hastaların nakil sonrasında farklı zaman aralıklarında ölçülen HbA1c değerlerindeki değişim gösterilmiştir. Prediyabet hastalarında, ilk 15 günde medyan HbA1c değeri 5,38 (IQR: 5,38-5,38), 15-45 gün arasında 4,5 (IQR: 4,5-4,5), 45 gün-3 ay arasında 5,3 (IQR: 4,75-5,55), 3-6 ay arasında 5,55 (IQR: 5,3-5,8), 6-12 ay arasında 5,2 (IQR: 4,95-5,55), 1-2 yıl arasında 6,2 (IQR: 5,4-6,2), 2-3 yıl arasında 5,7 (IQR: 5,4-5,87), 3-4 yıl arasında 5,55 (IQR: 5,25-5,95), 4-5 yıl arasında 5,2 (IQR: 5,2-5,2), 5-6 yıl arasında 5,85 (IQR: 5,4-6,3), 6-7 yıl arasında 5,7 (IQR: 5,5-5,9), 7-8 yıl arasında 6,05 (IQR: 5,9-6,2) ve 8-9 yıl arasında 5,6 (IQR: 5,6-5,6) hesaplandı.

Nakil sonrası diyabet hastalarında, ilk 15 günde medyan HbA1c değeri 5,45 (IQR: 5,1-6,1), 15-45 gün arasında 5,03 (IQR: 5-5,3), 45 gün-3 ay arasında 6,2 (IQR: 5,28-8,1), 3-6 ay arasında 7,8 (IQR: 7,22-10,37), 6-12 ay arasında 6,8 (IQR: 5,9-8,22), 1-2 yıl arasında 6 (IQR: 5,8-7,1), 2-3 yıl arasında 6,2 (IQR: 5,8-7,2), 3-4 yıl arasında 7,34 (IQR: 6,4-9,05), 4-5 yıl arasında 5,15 (IQR: 4,9-6,8), 5-6 yıl arasında 7,1 (IQR: 6,4-8,3), 6-7 yıl arasında 7,4 (IQR: 6,6-8,7), 7-8 yıl arasında 6,3 (IQR: 5,6-8,5) ve 8-9 yıl arasında 7,9 (IQR: 7,9-7,9) belirlendi.



Şekil 4.4. Nakil sonrası prediyabet ve diyabet tanısı alan hastaların HbA1c değerlerindeki değişim

Posttransplantasyon diyabet hastalarında tedavi gruplarına göre ilk bir yıldan sonra ölçülen HbA1c değerleri Tablo 4.6’da belirtilmiştir. Grupların farklı zaman aralıklarında ölçülen HbA1c değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

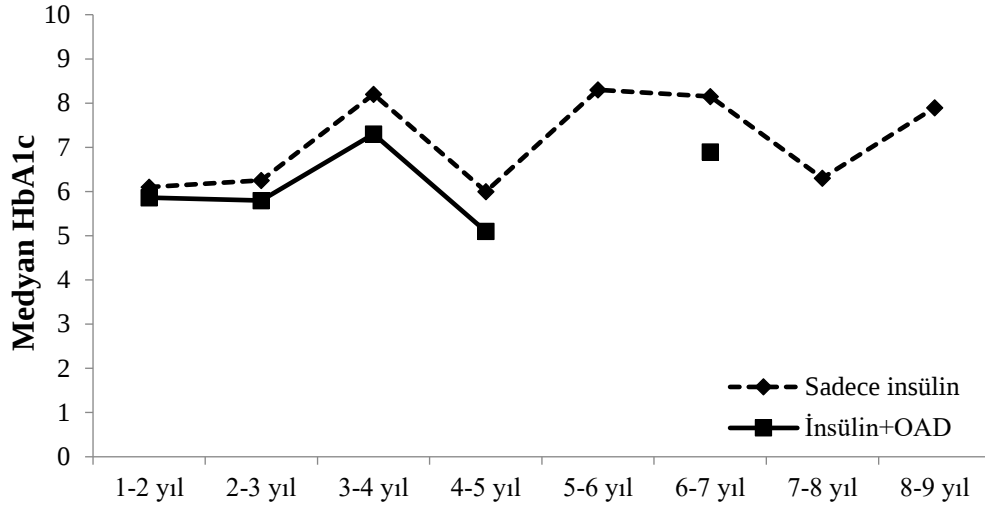
Tablo 4.6. Nakil sonrası diyabet tanısı alan hastaların tedavi gruplarına göre HbA1c değerleri

HbA1c	İnsülin Medyan(IQR)	OAD+İnsülin Medyan(IQR)	p
1-2 yıl	6,1(5,75-7,15)	5,86(5,8-7,1)	0,833
2-3 yıl	6,25(5,5-7,87)	5,8(5,8-6,8)	0,931
3-4 yıl	8,2(6,8-11)	7,3(6,3-8,8)	0,517
4-5 yıl	6(5,05-7,15)	5,1(5,1-5,1)	0,800
5-6 yıl	8,3(7,1-8,3)	-	-
6-7 yıl	8,15(6,55-9,05)	6,9(6,6-7,2)	0,533
7-8 yıl	6,3(5,6-8,5)	-	-
8-9 yıl	7,9(7,9-7,9)	-	-

Mann-Whitney U test.

Şekil 4.5’te nakil sonrası diyabet tanısı alan hastaların tedavi gruplarına göre farklı zaman aralıklarında ölçülen HbA1c değerlerindeki değişim gösterilmiştir. Sadece insülin tedavisi alan diyabetli hasta grubunda 1-2 yıl arası medyan HbA1c değeri 6,1 (IQR: 5,75-7,15), 2-3 yıl arası 6,25 (IQR: 5,5-7,87), 3-4 yıl arası 8,2 (IQR: 6,8-11), 4-5 yıl arası 6 (IQR: 5,05-7,15), 5-6 yıl arası 8,3 (IQR: 7,1-8,3), 6-7 yıl arası 8,15 (IQR: 6,55-9,05), 7-8 yıl arası 6,3 (IQR: 5,6-8,5) ve 8-9 yıl arası 7,9 (IQR: 7,9-7,9) bulundu.

İnsülin+OAD tedavisi alan diyabetli hastalarda 1-2 yıl arası medyan HbA1c değeri 5,86 (IQR: 5,8-7,1), 2-3 yıl arası 5,8 (IQR: 5,8-6,8), 3-4 yıl arası 7,3 (IQR: 6,3-8,8), 4-5 yıl arası 5,1 (IQR: 5,1-5,1), 6-7 yıl arası 6,9 (IQR: 6,6-7,2) hesaplandı.



Şekil 4.5. Nakil sonrası diyabet tanısı alan hastaların tedavi gruplarına göre HbA1c değerlerindeki değişim

Posttransplantasyon diyabet hastalarında tedavi alt gruplarına göre ilk bir yıldan sonra ölçülen HbA1c değerleri Tablo 4.7’de verilmiştir. Karışım insülin ve bazal ve bolus insülin tedavisi alan hastaların farklı zaman aralıklarında ölçülen HbA1c değerleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

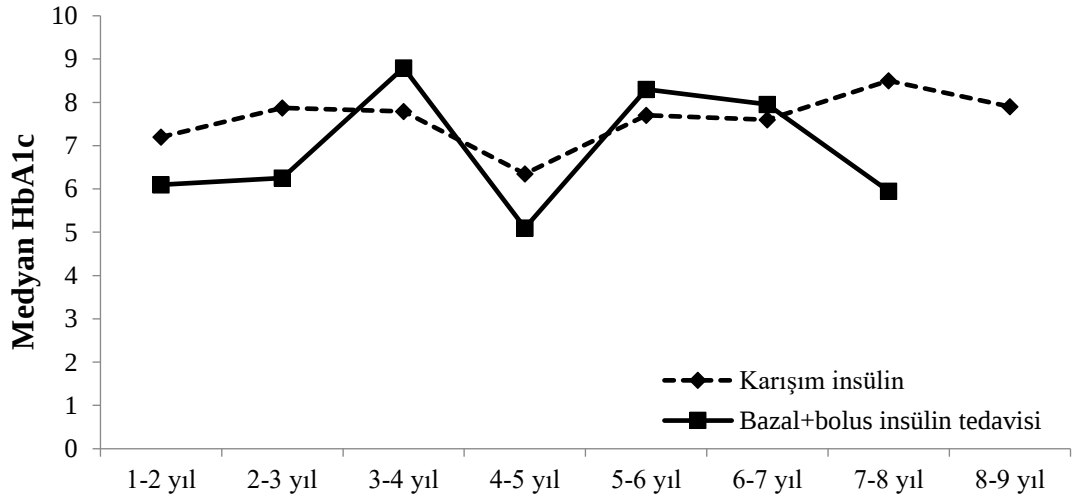
Tablo 4.7. Nakil sonrası diyabet tanısı alan hastaların tedavi alt gruplarına göre HbA1c değerleri

HbA1c	Karışım insülin Medyan(IQR)	Bazal ve bolus insülin Medyan(IQR)	P
1-2 yıl	7,2(5,5-8,9)	6,1(5,86-7,1)	0,909
2-3 yıl	7,87(7,87-7,87)	6,25(5,65-7)	0,444
3-4 yıl	7,79(7,38-8,2)	8,8(6,8-11)	0,999
4-5 yıl	6,35(5,2-7,5)	5,1(4,9-6,8)	0,400
5-6 yıl	7,7(7,1-8,3)	8,3(5-8,5)	0,999
6-7 yıl	7,6(7,6-7,6)	7,95(6,35-9,05)	0,999
7-8 yıl	8,5(8,5-8,5)	5,95(5,6-6,3)	0,667
8-9 yıl	7,9(7,9-7,9)	-	-

Mann-Whitney U test.

Şekil 4.6’da nakil sonrası diyabet tanısı alan hastaların tedavi alt gruplarına göre farklı zaman aralıklarında ölçülen HbA1c değerlerindeki değişim sunulmuştur. Karışım insülin tedavisi alan diyabetli hastaların 1-2 yıl arası medyan HbA1c değeri 7,2 (IQR: 5,5-8,9), 2-3 yıl arası 7,87 (IQR: 7,87-7,87), 3-4 yıl arası 7,79 (IQR: 7,38-8,2), 4-5 yıl arası 6,35 (IQR: 5,2-7,5), 5-6 yıl arası 7,7 (IQR: 7,1-8,3), 6-7 yıl arası 7,6 (IQR: 7,6-7,6), 7-8 yıl arası 8,5 (IQR: 8,5-8,5) ve 8-9 yıl arası 7,9 (IQR: 7,9-7,9) olarak tespit edildi.

Bazal ve bolus insülin tedavisi alan diyabetli hastaların 1-2 yıl arası medyan HbA1c değeri 6,1 (IQR: 5,86-7,1), 2-3 yıl arası 6,25 (IQR: 5,65-7), 3-4 yıl arası 8,8 (IQR: 6,8-11), 4-5 yıl arası 5,1 (IQR: 4,9-6,8), 5-6 yıl arası 8,3 (IQR: 5-8,5), 6-7 yıl arası 7,95 (IQR: 6,35-9,05) ve 7-8 yıl arası 5,95 (IQR: 5,6-6,3) idi.



Şekil 4.6. Nakil sonrası diyabet tanısı alan hastaların tedavi alt gruplarına göre HbA1c değerlerindeki değişim

Araştırma grubunda bulunan hastalarda nakil sonrası diyabet varlığı ile bağımsız olarak ilişkili risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile Tablo 4.8’de incelenmiştir. Nakil öncesinde prediyabeti olan (OR: 4,551; %95 GA: 2,191-9,451; $p < 0,001$) ve nakil sonrası ilk bir ayda hipomagnezemi gelişen (OR: 2,401; %95 GA: 1,231-4,686; $p = 0,01$) hastalarda nakil sonrası diyabet riskinin diğer faktörlerden bağımsız olarak daha yüksek olduğu saptandı.

Tablo 4.8. Posttransplantasyon diyabet varlığı ile ilişkili faktörler

Değişkenler	OR(%95 GA)	P
Nakil yaşı	1,017(0,989-1,047)	0,235
Obezite (VKİ $\geq$ 30)	1,851(0,827-4,148)	0,134
Nakil öncesi prediyabet	4,551(2,191-9,451)	<0,001
HCV enfeksiyon	1,886(0,606-5,869)	0,273
Magnezyum <1,6 (mg/dl)	2,401(1,231-4,686)	0,01

Araştırma grubundaki hastalarda nakil sonrası prediyabet varlığı ile bağımsız olarak ilişkili risk faktörlerini belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış ve bulgular Tablo 4.9’da sunulmuştur. Artan nakil yaşı (OR: 1,033; %95 GA: 1,001-1,066; p=0,043) ve erkek cinsiyet varlığının (OR: 3,373; %95 GA: 1,302-8,737; p=0,012) nakil sonrası prediyabet riskini bağımsız olarak arttırdığı tespit edildi.

Tablo 4.9. Posttransplantasyon prediyabet varlığı ile ilişkili faktörler

Değişkenler	OR(%95 GA)	p
Nakil yaşı	1,033(1,001-1,066)	0,043
Erkek cinsiyet	3,373(1,302-8,737)	0,012
Obezite (VKİ $\geq$ 30 kg/m ²)	2,543(0,884-7,318)	0,083
HCV enfeksiyon	1,644(0,306-8,828)	0,562

5. TARTIŞMA

Karaciğer transplantasyonu sonrası diyabet gelişme sıklığı %18.3-50.4 aralığında görülmektedir [45]. Bildirilen PLTDM insidanslarının farklılıklarının sebepleri arasında; transplant sonrası diyabet tanı kriterleri konusunda fikir birliği olmaması, farklı tanı kriterlerinin kullanılması, rutin tarama oranlarının artışı ve çalışmalar arasında takip sürelerinin farklılığı sayılabilir. WHO / ADA kriterlerini kullanan son çalışmalarda karaciğer nakli sonrası ilk 1 yıl içerisinde diyabet gelişme sıklığı %10.8-33 aralığında görülmektedir [46]. Çalışmamızda transplantasyon sonrası diyabet gelişme sıklığı %28,1 saptanmış olup literatür ile uyumludur. PLTDM için süre sınırının ne kadar olması gerektiği konusunda fikir birliği bulunmamakla birlikte, yüksek doz indüksiyon ve idame immünsüpresif tedavilerin verildiği ilk 6 ay içerisinde olduğu düşünülmektedir. Transplantasyondan 6 ay sonra diyabet gelişme sıklığı nakil bekleme listesindeki hastalarla benzer olarak görülmüştür [47]. Çalışmamızda hastaların %45,2'sinin ilk 15 gün içerisinde, %16,1'inin 15-45 gün arasında, %12,9'unun 45 gün-3 ay arasında, %11,3'ünün 3-6 ay arasında, %4,8'inin 6-12 ay arasında, %3,2'sinin 1-2 yıl arasında ve %6,5'inin 3-4 yıl arasında tanı aldığı tespit edildi. Nakilden tanıya kadar geçen süre medyanı bir (IQR: 0,5-4) ay olarak görüldü. Çalışmamızda PLTDM sıklığının ilk 6 ay içerisinde yüksek olması literatür ile uyumlu görülmektedir.

Transplantasyon sonrası prediyabet sıklığı çalışmalarda farklı sıklıklarda görülmektedir. 2021 yılında yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında prediyabet sıklığı %37-39 olarak görülmüştür [48]. Nakil sonrası prediyabet tablosunun yaklaşık yarısını oluşturan bozulmuş glukoz toleransı (BGT) tablosunun tanısı ancak OGTT ile konulabilmektedir. Çalışmamızda karaciğer nakli sonrası prediyabet gelişme sıklığı %29,9 olarak saptanmıştır. Ancak merkezimizde nakil sonrası OGTT'nin yeterli oranda yapılmamış olması ve tanıda sadece HbA1c ve açlık glukozu kullanılması nedeniyle, nakil sonrası prediyabet sıklığının düşük saptandığı düşünülmüştür.

PLTDM açısından nakil öncesi ve nakil sonrası olmak üzere birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Nakil öncesi risk faktörleri değerlendirilerek tedavilerin

bireyselleştirilmesi ve riskli hastaların yakın takip edilmesi ile birçok komplikasyona yol açan PLTDM azaltılabilir.

Nakil öncesi risk faktörleri arasından en önemli risk faktörü olarak yaş görülmektedir. 555 karaciğer nakli hastasının değerlendirildiği bir kohort çalışmada ileri yaşta olmak PLTDM için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir [49]. 899 karaciğer nakli hastasının değerlendirildiği bir başka çalışmada ise donör yaşının >45 olması PLTDM için risk faktörü olarak gösterilmiştir [50]. Karaciğer nakli verici ve alıcı yaşlarının değerlendirildiği bir derleme çalışmasının sonucunda verici ve alıcı olma durumu açısından yaş sınırının engel bir faktör olmadığı belirtilmektedir. Ancak yaşla birlikte karaciğer hastalığının nedeninden bağımsız olarak; komorbidite, bekleme listesi ölüm oranı ve nakil sonrası mortalite artışı olduğu gösterilmiştir [51]. Çalışmamıza dahil edilen 221 hastanın medyan nakil yaşı 51 (IQR: 38-58) yıl olarak saptandı. Çalışmamıza dahil edilen nakil sonrası diyabet, prediyabet ve diyabet gelişmeyen grupların nakil öncesi özelliklerinin değerlendirilmesinde; nakil sonrası diyabet ve prediyabet gelişen hastaların medyan nakil yaşının diyabet gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda saptanan bu sonuçlar literatür bilgisi ile uyumludur.

Erkek cinsiyetin karaciğer nakli sonrası PLTDM gelişimi için risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. 2010 yılında karaciğer nakli veri tabanında bulunan 20.172 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada; PLTDM gelişen hastaların %67,3'ü erkek, %32,7'sinin kadın olduğu görüldü [52]. 2016 yılında yirmi adet çalışmanın dahil edildiği 4580 hastanın değerlendirildiği bir meta analiz çalışmada da benzer şekilde erkek cinsiyetin PLTDM gelişimi için risk faktörü olduğu gösterildi [24]. Çalışmamızda literatür bilgileriyle uyumlu olacak şekilde, nakil sonrası prediyabet gelişen grupta erkek hasta oranının diyabet gelişmeyen gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Nakil sonrası diyabet gelişen grupta erkek hasta oranı diyabet gelişmeyen gruba göre istatistiksel olmasa da sayısal olarak daha yüksek saptandı.

Karaciğer nakli sonrası kilo artışı ve obezite sıklığının artışı birçok çalışmada gösterilmiştir. 774 karaciğer nakli hastanın değerlendirildiği, obezite

kriteri olarak VKİ>30 kg/m² kabul edilen bir çalışmada nakilden 1 yıl sonra obezite sıklığının %17-43 olduğu görüldü [53]. Obezite ve fazla kilolu olmanın solid organ nakli sonrası PTDM gelişme riskini obez hasta grubunda daha yüksek riskli olmak üzere artırdığı gösterilmiştir [54]. Karaciğer nakli öncesi diyabet tanısı olmayan 15.463 hastanın dahil edildiği, PLTDM için risk faktörlerinin araştırıldığı bir klinik çalışmanın alt grup analizinde, PLTDM gelişen hasta grubunun %36,3'ünün fazla kilolu (VKİ: 25-30 kg/m²), %30,3'ünün obez (VKİ>30 kg/m²) olduğu gösterildi [52]. Çalışmamızda literatür verileri ile uyumlu şekilde; nakil sonrası diyabet ve prediyabet gelişen hastaların; nakil öncesi kilo değerlerinin diyabet gelişmeyen gruba göre daha yüksek olduğu görüldü. PLTDM gelişen hasta grubunun nakil öncesi VKİ değerlerinin PLTDM gelişmeyen gruba göre daha yüksek olduğu görüldü. Nakil öncesi VKİ<25 kg/m² olan hasta oranı nakil sonrası diyabet gelişen grupta gelişmeyen gruba göre daha düşük, VKİ≥30 kg/m² olan hasta oranı ise prediyabet ve diyabet gelişen hastalarda gelişmeyen gruba göre daha yüksek bulundu.

Solid organ nakli sonrası hiperlipidemi sıklığının arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Nakil sonrası hiperlipidemi farklı organ nakilleri arasında oldukça farklı oranlarda görülmektedir. En sık kalp nakli ardından böbrek nakli ve daha az oranda karaciğer nakillerinde izlenmektedir. Nakil sonrası hiperlipidemi gelişimi, klasik olarak aterosklerotik hastalık riskini artırmanın yanında transplant vaskülopatisi ile de ilişkili görülmüş olup bu tablonun karaciğer naklindeki yansıması ise “vanishing bile duct syndrome”(kaybolan safra yolları sendromu) olarak görülmektedir [55]. Karaciğer nakli sonrası hastaların %16-43'ünde dislipidemi, %40'ında trigliserit yüksekliği görülmüştür [55]. Çalışmamızda nakil sonrası dislipidemi, prediyabet hastalarında diyabet gelişmeyen hastalara göre daha sık izlendi. Nakil sonrası dislipidemi, diyabet gelişen hasta grubunda gelişmeyen gruba göre sayısal olarak daha yüksek oranda olmakla birlikte istatistiksel farklılık izlenmedi.

Diyabet gelişen grupta, nakil sonrası lipit değerlerinin daha düşük düzeyde olması ve anlamlı farklılık olmaması; diyabetik hasta grubunun nakil öncesi dönemden itibaren daha yüksek oranda statin tedavisi kullanmasına bağlandı.

Karaciğer nakli sonrası PLTDM gelişimi açısından; nakil yapılan vakaların donör kaynağı (kadavra veya canlı), donör cinsiyeti, yaş ve ırk gibi demografik özelliklerinin değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Karaciğer nakli sonrası PLTDM gelişimi ve risk faktörlerinin canlı ve kadavra nakilleri arasındaki farkların araştırıldığı bir çalışmada; PLTDM insidansının canlı nakil yapılan grupta daha düşük olduğu bulunmuştur [56]. 15.463 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada; PLTDM gelişimi açısından donör ileri yaşının risk faktörü olduğu, donörün erkek cinsiyet olması ve ırkı risk faktörü olmadığı görüldü [52]. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %80,1'ine canlı vericiden %19,9'una kadavradan nakil yapıldığı görüldü. Erkek donörden nakil durumu ve nakil türünün; diyabet, prediyabet ve diyabet gelişmeyen gruplarda istatistiksel olarak benzer olduğu bulundu ve PLTDM için risk faktörü olarak saptanmadı.

Nakil öncesi bozulmuş açlık glukozu varlığı, PLTDM risk faktörü olması durumu açısından 20 çalışmadan 4580 hastanın dahil edildiği bir meta analiz çalışmasında anlamlı olarak saptandı [24]. Çalışmamızda nakil öncesi prediyabet hasta oranı %22,7 olarak saptandı. Nakil öncesi prediyabet tablosu bulunan 50 hastanın nakil sonrasında %2,2'si nondiyabetik, %32,3'ü prediyabetik, %43,5'i PLTDM olarak saptandı. Nakil öncesi prediyabet varlığı; PLTDM gelişimi için risk faktörü olarak değerlendirildi.

Kronik HCV enfeksiyonunun PLTDM gelişimi açısından risk faktörü olma durumu konusunda çalışmalar arasında farklı sonuçlar mevcuttur. 15.463 hastanın değerlendirildiği geniş bir klinik çalışmada HCV enfeksiyonun PLTDM için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [52]. Canlı vericiden karaciğer nakli yapılan 223 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise HCV enfeksiyonun PLTDM için bağımsız bir risk faktörü olmadığı gösterildi [57]. Karaciğer nakli yapılan 189 yetişkin hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise HCV enfeksiyonun; greft kaybı ve mortalite artışı ile ilişkili olduğu saptanırken, PLTDM gelişimi için risk faktörü olmadığı görüldü [58].

CMV enfeksiyonun sıklığı; nakil sonrası kullanılan immünsüpresif tedavilerin bağışıklığı baskılaması nedeniyle artar. PLTDM gelişimi açısından 264

hastanın değerlendirildiği bir çalışmada CMV enfeksiyonun risk faktörü olduğu gösterilmiştir [59]. Çin’de yapılan 10.204 karaciğer nakli hastasının değerlendirildiği başka bir çalışmada da CMV enfeksiyonunun PLTDM gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir [60]. Çalışmamızda HCV enfeksiyonu nakil sonrası prediyabet ve diyabet hastalarında daha sık izlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. CMV enfeksiyonu ise hasta grubunda yeterli sayıda saptanmadığından istatistiksel olarak değerlendirme yapılamadı. HCV ve CMV enfeksiyonu açısından sonuçların literatür ile uyumlu bulunmamasının, hasta sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Kronik HBV enfeksiyonunun ise nakil sonrası diyabet, prediyabet ve diyabet gelişmeyen gruplar arasında benzer oranda görüldüğü saptandı.

Basiliximab, interlökin-2 (CD25) reseptörüne karşı monoklonal antikor olup regülatör CD25+ CD4+ FOXP3+ T hücrelerini inhibe etmektedir. Basiliximab; karaciğer nakli sonrası indüksiyon immünsüpresyon tedavi protokollerinde kullanılmaktadır. Basiliximab kullanımının PLTDM gelişimi için risk faktörü olma durumu konusunda yapılan çalışmalarda farklı sonuçları vardır. İndüksiyon tedavide; basiliximab+belatesept ve sadece belatesept kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmanın sonuçlarında, basiliximab+belatesept alan grupta nakil sonrası diyabetin daha sık görüldüğü saptanmıştır [61]. Basiliximab ve steroid tedavilerinin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise BAG ve diyabet gelişim riski açısından anlamlı fark görülmedi [62]. Çalışmamızda; indüksiyonda kullanılan immünsüpresif tedavi seçimlerinin nakil sonrası diyabet, prediyabet gelişmesi veya diyabet gelişmemesi açısından anlamlı olmadığı bulundu. İndüksiyon protokolü seçimi PLTDM açısından risk faktörü olarak saptanmadı.

Kortikosteroid tedavisi karaciğer nakli sonrası indüksiyon ve idame immünsüpresif tedavi protokollerinde kullanılmaktadır. Kortikosteroid tedavilerin insülin direnci gelişimi, hepatik glukoneogenez artışı, iştah artışı ve uzun dönemde kilo aldırıcı etkileri ile diyabet gelişimi için risk faktörü olduğu bilinmekte olup bu etki doza bağımlı olarak artmaktadır [63].

Canlıdan karaciğer nakli yapılan 322 hastanın dahil edildiği, PLTDM için risk faktörlerinin değerlendirildiği bir çalışmada; nakil sonrası akut rejeksiyonun

engellenmesi için verilen yüksek doz kortikosteroid tedavi ile PLTDM artışı arasında anlamlı ilişki saptanırken, nakil sonrası 3. ve 6. aylarda idame düşük doz steroid tedavi ile PLTDM risk artışı arasında anlamlı ilişki saptanmadı [64]. Kalsinörin inhibitörleri (CNI) (takrolimus ve siklosporin); kalsinörin fosfataz aktivitesi inhibisyonu üzerinden etkileri ile T lenfositlere ait transkripsiyon faktörlerinin oluşumunu engelleyerek immünsüpresif etkinliğini göstermekte iken, pankreas beta hücreleri üzerindeki etkisi ile insülin sekresyonunu bozarak diyabetojenik etkisini göstermektedir. CNI'lar karaciğer nakli sonrasında idame immünsüpresif ajanlar olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır ve PLTDM gelişimi için risk faktörü oldukları farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Retrospektif yapılmış 10 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analiz çalışmasında (OR = 1.34; 95%CI: 1.03-1.76) takrolimusun PLTDM insidansını artırdığı gösterildi [24]. Takrolimusun PLTDM insidansını artırıcı etkisinin doza bağımlı olduğu ve hipertrigliseridemi ve insülin direnci olan hasta grubunda daha yüksek olduğu gösterildi [65]. Siklosporinin de takrolimusa göre daha az oranda olmak kaydıyla PLTDM riskini artırdığı (%18 ve %8) çalışmalarda gösterilmiştir [66]. Karaciğer nakli sonrası idame immünsüpresif tedavide kullanılan bir diğer grup tedavi olan mTOR inhibitörleri (sirolimus ve everolimus), mikofenolat ve CNI tedavilerine alternatif olarak kullanılmaktadır. mTOR inhibitörleri insülin direnci artışı ve pankreas beta hücre apoptozisi mekanizmaları ile diyabetojenik etki yapmaktadır. İdame immünsüpresif tedavide CNI'a ek olarak mTOR inhibitörü kullanımında CNI'nın mikofenolat ile kombinasyona göre PLTDM riskinin daha yüksek olduğu gösterildi [67]. İdame immünsüpresif tedavide prednizolon ve CNI ile üçlü olarak kullanılan mikofenolat PLTDM açısından risk faktörü olarak saptanmadı. Çalışmamızda literatürün aksine; nakil sonrası diyabet, prediyabet gelişimi veya diyabet gelişmemesi açısından idame immünsüpresif tedavi protokolü seçimi anlamlı saptanmadı. İdame immünsüpresif tedavi seçimi PLTDM açısından risk faktörü olarak bulunmadı. PLTDM tablosu gelişen ve idame immünsüpresif tedavide takrolimus kullanan hastaların tedavisinin siklosporine değiştirilmesinin glisemik durum üzerine etkisinin araştırıldığı bir pilot klinik çalışmada, siklosporine geçilen grupta glisemik durumda anlamlı iyileşme olduğu gösterildi [68]. Çalışmamızda PLTDM ve prediyabet gelişen hastalarda; takrolimus

tedavisinin kesilme oranı diyabet gelişmeyen gruba göre (%22,6, %24,6 ve %16,1) daha yüksek olmakla birlikte anlamlı farklılık saptanmadı. Takrolimusun kesilerek siklosporine geçilmesi ise gruplar arasında benzer oranlarda bulundu. Çalışmamızdaki bulguların literatür ile uyumlu bulunmaması; idame immünsüpresif tedavi protokollerinde siklosporin alan hastaların yeterli sayıda olmamasına bağlandı. Çalışmaya alınan hasta grubunda en sık kullanılan iki idame immünsüpresif tedavi protokolü olan steroid + takrolimus ve steroid + takrolimus+ mikofenolatmofetil kombinasyonlarının PLTDM gelişimi açısından değerlendirilmesinde gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptandı. Mikofenolatmofetil literatür bulguları ile uyumlu olarak PLTDM risk faktörü olarak bulunmadı.

İdame immünsüpresif tedavi protokollerinde sıklıkla kullanılan ajanlar olan CNI'ların böbrekte distal tübüllerde Mg transporterlarının transkripsiyonu inhibe etmesi nedeniyle hipomagnezemi sıklıkla görülmektedir [59]. Son dönem kronik karaciğer hastalarında da magnezyum eksikliğinin sık görüldüğü bilinmektedir. Hipomagnezeminin; hücresel glukoz transportunun bozulması, pankreastan azalmış insülin salınımı, insülinin postreseptör sinyal yollarında bozulma gibi çeşitli mekanizmalar üzerinden etkileri olduğu bilinmektedir ve Tip 2 DM hastalarında sıklığının normal popülasyona göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gösterilmiştir [69]. Hipomagnezeminin PLTDM gelişimi için risk faktörü olmasının araştırıldığı bir çalışmada; nakil öncesi ve nakil sonrası ilk 1 ay içerisinde hipomagnezeminin PLTDM açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterildi [59]. Nakil sonrası hipomagnezemi tablosu mevcut olan hasta grubunda magnezyum replasmanı yapılmasının; PLTDM gelişimi riskini azalttığına dair veri mevcut olmayıp bu konuda araştırmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda nakil sonrası ilk 1 ay içerisinde hipomagnezemi gelişme oranı, diyabet gelişen grupta (%61,3), prediyabet gelişen gruba (%39,4) ve diyabet gelişmeyen (%48,4) gruba göre daha yüksek saptandı. PLTDM gelişme riski, nakil sonrası ilk 1 ay içerisinde hipomagnezemi olan grupta 2.4 kat daha fazla saptandı.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak nakil sonrası ilk bir ay içerisinde hipomagnezemi varlığı PLTDM açısından risk faktörü olarak bulundu.

Karaciğer nakli sonrası akut selüler rejeksiyon gelişimi; canlı verici ve kadavra vericilerin ayrı ayrı değerlendirildiği bir çalışmada PLTDM açısından risk faktörü olarak gösterilmiştir [56]. Akut selüler rejeksiyon durumunda kullanılan yüksek doz kortikosteroid ve immünsüpresif tedaviler de ayrıca PLTDM riskini arttırmaktadır. Çalışmamızda; biyopsi kanıtlı akut rejeksiyon durumu varlığı diyabet, prediyabet ve diyabet gelişmeyen gruplar arasında benzer oranlarda görüldü. Merkezimizde karaciğer nakli sonrası rejeksiyon düşünülen vakalarda rutin biyopsi yapılmamakta, klinik ve laboratuvar bulguları ile rejeksiyon kabul edilebilmektedir. Çalışmaya ise sadece biyopsi ile akut selüler rejeksiyon tanısı konulmuş olan vakalar alınmış olup bulguların bu sebeple literatür bulguları ile uyumsuz olduğu düşünülmüştür.

Karaciğer nakli sonrası; sıkı glisemik kontrol grubu ile (serum glukozu <150 mg/dl- ortalama 135 mg/dl) sıkı kontrol sağlanmayan grubun (serum glukoz>150 mg/dl- ortalama 184 mg/dl) sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, sıkı kontrol grubunda 1 yıllık mortalitenin daha düşük olduğu ve enfeksiyon riskinin daha düşük olduğu gösterildi [71]. Sıkı glisemik kontrol ile (<140 mg/dl) normal glisemik kontrol gruplarının (<180 mg/dl) nakil sonrası sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada; sıkı kontrol grubunda hafif (60-70 mg/dl) ve orta (40-60 mg/dl) derecede hipoglisemi riskinde artış olduğu gösterildi [72]. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak nakil sonrası glisemik kontrollerin önerilen aralıkta olduğu görüldü.

Solid organ nakilleri sonrası glisemik kontrolün, normal popülasyon ile benzer şekilde olması önerilmektedir. Diyabet süresi, ek komorbiditeler ve yaşam süresi beklentisi hesaba katılmalı; sıkı glisemik kontrolün getireceği hipoglisemi ve onunla ilişkili riskler de hesaba katılarak optimum glisemik kontrol düzeyi belirlenmelidir [73]. Karaciğer nakli sonrası diyabet riskinin ve tedavilerinin değerlendirildiği geniş derleme çalışmalarında HbA1c hedefinin <%7 olması önerilmektedir [46]. Ancak nakil öncesi anemi sıklığının yüksek olması ve nakil sırasında kan kaybının olması gibi nedenlerle nakil sonrası erken dönemlerde diyabet tanı ve takibinde HbA1c'nin güvenilir olmadığı belirtilmektedir [74].

Çalışmamızda hastaların nakil sonrası erken dönemde HbA1c medyan değerleri 5.45-6.2, üçüncü aydan itibaren ise medyan HbA1c değerleri 6.2-7.9 aralığında seyretmektedir. Çalışmamızda; nakil sonrası diyabet gelişen hastaların nakil sonrası erken dönemde açlık kan glukozu değerleri 112,5-120 mg/dl aralığında iken, üçüncü aydan sonra 105-123 mg/dl aralığında değişmektedir.

Karaciğer nakli sonrası erken dönemde; immünsüpresif tedavilerin bir parçası olarak yüksek doz kortikosteroid tedavisi, akut ağrı ve cerrahi stres gibi nedenlerle vücutta artmış insülin ihtiyacı tablosu nedeniyle çoğunlukla hiperglisemi yönetiminde intravenöz insülin infüzyonları önerilmektedir. Genel durumun düzelmesi ve hastanın oral alımının başlaması sonrası subkutan insülin tedavilerine geçilmesi önerilmektedir. PLTDM tedavisinde oral ajanlara bakıldığında; metformin Tip 2 DM tedavisinde ilk önerilen ajan olmasına rağmen karaciğer nakli sonrası laktik asidoz gibi yan etkileri konusunda yeterli çalışma olmaması nedeniyle yaygın olarak önerilmemektedir [75]. Sülfonilüreler ise PLTDM tedavisinde ilaç-ilaç etkileşimi konusundaki endişeler bulunması ve kullanımına dair yeterli veri olmaması nedeniyle önerilmemektedir. Dipeptidil-peptidaz-4(DPP-4) inhibitörleri; düşük hipoglisemi riski, kilo üzerine nötr etki, immünsüpresif kan düzeyleri üzerinde belirgin etkilerinin olmaması, böbrek fonksiyon durumundan etkilenmemesi (linagliptin) gibi nedenlerle nakil sonrası diyabet tedavisinde sıkça kullanılmaktadır ancak bu konuda veriler genel olarak böbrek nakli sonrasına aittir [46].

Çalışmamızda oral antidiyabetik alt gruplarında az sayıda hasta olması nedeniyle analizleri değerlendirmeye alınmadı. Hastaların PLTDM tedavisi; karışım insülin (orta ve kısa etkili insülin kombinasyonu), sadece bazal-bolus insülin tedavisi ve bazal-bolus insülin + OAD alan gruplar şeklinde değerlendirildi. PLTDM tedavisinde sadece insülin alan grup ile insülin + OAD alan gruplar arasında farklı zamanlarda bakılan HbA1c değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Ancak takip aralığında insülin+ OAD alan grubun HbA1c değerlerinin daha düşük seyrettiği görüldü. Bazal bolus insülin ve karışım insülin alan hasta gruplarında ise HbA1c değerleri açısından anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

6. SONUÇLAR

1. Hastaların 62 tanesinde (%28,1) PLTDM 66 tanesinde (%29,9) prediyabet tablosu gelişti. PLTDM gelişen hastaların 199 tanesi (%90,3) ilk 1 yıl içerisinde tanı aldı. PLTDM gelişen hastaların 44(%73,3)'ü erkek olup istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi. Nakil sonrası prediyabet hastaların 55 (%83,3)'i erkek olup istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,012$).
2. Nakil sonrası diyabet (53) ve prediyabet (54,5) gelişen hastaların medyan yaşları, diyabet gelişmeyen (45) hastalara göre daha yüksek bulundu. ($p<0,001$).
3. Nakil sonrası diyabet ve prediyabet gelişen hasta grubunda VKI değerleri, diyabet gelişmeyen gruba göre daha yüksek bulundu. ($p<0,002$ ve $p<0,004$).
4. PLTDM gelişimi açısından; nakil öncesi prediyabet varlığı anlamlı olarak bulundu ($p<0,001$). Nakil sonrası prediyabet gelişimi açısından, dislipidemi varlığı anlamlı düzeyde ilişkili olarak bulundu ($p=0,013$).
5. Nakil öncesi prediyabet ($p<0,001$) ve nakil sonrası ilk 1 ay içerisinde hipomagnezemi ($p=0,010$) varlığı; PLTDM gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olarak bulundu.
6. Nakil yaşı ($p=0,043$), erkek cinsiyet ($p=0,012$) ve nakil öncesi prediyabet ($p<0,001$) ise prediyabet gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olarak bulundu.
7. PLTDM gelişen hastaların takiplerinde HbA1c ve açlık kan glukozu değerlerinin hedef aralıkta olduğu görüldü.
8. Nakil sonrası tedavilerin karşılaştırılmasında; insülin + OAD alan grupta HbA1c değerlerinin sadece insülin alan gruba göre daha düşük seyrettiği ancak anlamlı farklılık olmadığı bulundu ($p>0,05$). Karışım insülin tedavisi alanlar ile bazal-bolus insülin tedavisi alan gruplar arasında HbA1c düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

7. ÖZET

GİRİŞ: Karaciğer nakli sonrası morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli metabolik komplikasyonlardan biri; nakil sonrası prediyabet ve diyabet gelişimidir. Kortikosteroidler, takrolimus ve sirolimus gibi immünsüpresif ajanlar transplant sonrası yeni diyabet (NODAT) olarak da bilinen, transplantasyon sonrası diabetes mellitus (PLTDM) geliştirme riskini önemli ölçüde artırır. PLTDM gelişimi açısından, karaciğer nakli öncesi ve sonrasına ait risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve uygun önlemlerin alınması karaciğer nakli sonrası hasta ve greft sağ kalımını önemli oranda artırabilmektedir.

MATERYAL VE METOD: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Organ Nakli Birimi'nde 1 Eylül 2010-31 Aralık 2020 tarihleri arasında karaciğer nakli yapılan, nakil öncesi diyabet tanısı olmayan hastaların dosyaları ve hastane veri tabanı kullanılarak retrospektif bir çalışma tasarlandı. Toplam 221 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların; demografik özellikler (yaş, cinsiyet), nakil öncesi risk faktörleri, nakil sonrası risk faktörleri değerlendirilmeye alındı.

BULGULAR: Hastaların %28,1'inde PLTDM %29.9'unda prediyabet gelişti. PLTDM gelişen hastaların %90,3' ü ilk 1 yıl içerisinde tanı aldı. PLTDM gelişen hastaların %73,3'ü erkekti. Nakil öncesi prediyabet ($p<0,001$) ve nakil sonrası ilk 1 ay içerisinde hipomagnezemi ($p=0,01$) varlığı PLTDM gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Nakil yaşı ($p=0,043$) ve erkek cinsiyet ($p=0,012$) prediyabet gelişimi açısından bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Nakil sonrası diyabet gelişen grupta takip süresince HbA1c<%8 olarak saptandı. Diyabet tedavi seçimlerinin HbA1c düzeyleri üzerine etkileri benzer bulundu.

SONUÇ: Karaciğer nakli yapılan hastalarda prediyabet ve diyabet gelişimi ile ilgili risk faktörlerinin ortaya konularak erken dönemde tanı konulması ve uygun tedavi seçimleri ve değişimlerinin yapılması; hasta ve greft kaybı, enfeksiyonlar ve kardiyovasküler komplikasyon risklerinin azaltılması açısından önemlidir.

8.ABSTRACT

INTRODUCTION: One of the most important metabolic complications affecting mortality and morbidity after liver transplant is the new onset of diabetes or prediabetes. Immunosuppressive agents such as corticosteroids, tacrolimus, and sirolimus significantly increase the risk of post-transplant diabetes mellitus (PTDM), also known as new onset diabetes after transplant (NODAT). Assessing the risk factors regarding the onset of PLTDM, before and after liver transplant, and taking appropriate precautions considerably increase graft survival.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective study among the patients who had liver transplants in Akdeniz University Transplantation Department between September 1st, 2010 and December 31st, 2020 and who had not been diagnosed with diabetes prior to the transplant was undertaken by using the patient files and the hospital's database. A total of 221 patients were included. Demographic features (age, gender), pretransplant risk factors and posttransplant risk factors of included patients were evaluated.

RESULTS: 28,1% of patients developed PTDM while 29,9% of patients developed prediabetes. 90.3% of the patients who developed PLTDM were diagnosed within the first year following transplantation. The presence of prediabetes ($p<0.001$) before transplantation and hypomagnesemia ($p=0.01$) detected within the first month after transplantation were found to be independent risk factors for the development of PTDM. Age at transplantation ($p=0.043$) and male gender ($p=0.012$) were found to be independent risk factors for the development of prediabetes. HbA1c was found to be $<8\%$ in the group developing diabetes after transplantation. The effects of the diabetes treatment groups on HbA1c levels were found to be similar.

CONCLUSIONS: Identifying the risk factors related to the development of prediabetes and diabetes in patients undergoing liver transplantation, making the diagnosis in the early period, and making appropriate treatment choices and changes are important in terms of reducing the risks of patient and graft loss, infections as well as cardiovascular complications.

9.KAYNAKLAR

1. G., V., *Diabetes mellitus: a major challenge in transplantation. Transplant Proc* 2001; 33(Suppl 5A):3S–7S.
2. Vidit N. Munshi , S.S., Curtiss B. Cook,K. Tuesday Werner,Harini A. Chakkera, *Comparison of post-transplantation diabetes mellitus incidence and risk factors between kidney and liver transplantation*
3. Samuelson AL, L.M., Kamal A, Keeffe EB, Ahmed A., *Diabetes mellitus increases the risk of mortality following liver transplantation independent of MELD score.*
4. Moon JI, B.R., Faradji RN, Gaynor JJ, Tzakis AG., *Negative impact of new-onset diabetes mellitus on patient and graft survival after liver transplantation: Long-term follow up. Transplantation* 2006;82:1625e8.
5.] Yadav AD, C.Y., Aqel BA, et al., *New onset diabetes mellitus in living donor versus deceased donor liver transplant recipients: analysis of the UNOS/OPTN database. J Transplant.*
6. D’Amico G, G.-T.G., Pagliaro L., *Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol* 2006;44:217-31.
7. García-Pagán JC, G.-S.J., Bosch J., *Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. J Hepatol* 2012;57:458-61.
8. Zipprich A, G.-T.G., Rogowski S, et al., *Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. Liver Int* 2012;32:1407-14.
9. JE., H., *General principles of gastrointestinal function—motility, nervous control, and blood circulation. In: Hall JE, eds. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12th ed. Philadelphia: Saunders; 2011:753-762.*
10. IW., L., *Management of end-stage liver disease. Med Clin North Am* 2014;98:119-52.
11. Berzigotti A, S.S., Reverter E, Bosch J., *Assessing portal hypertension in liver diseases. Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:141-55.
12. Katrina Baumgartner 1, J.C., Andrew Smith 1, Joshua St Louis 1, *Liver Disease: Cirrhosis.*
13. Kamath PS, K.W., *The model for end-stage liver disease (MELD). Hepatology* 2007;45:797-805.
14. Gines P, Q.E., Arroyo V, et al., *Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. Hepatology* 1987;7:122–8.
15. GA., P., *Ascites in patients with cirrhosis. Can Fam Physician* 2013;59:1297-9.
16. Bismuth M, F.N., Cadranel JF, Blanc P. , *Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to therapeutic management. Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:8-22.
17. HB., E.-S., *Hepatocellular carcinoma. N Engl J Med* 2011;365:1118–27.
18. Ellis EL, M.D., *Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. J Hepa tol* 2012;56:1171-80.

19. Córdoba J, L.-H.J., Planas M, and e. al., *Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. J Hepatol* 2004;41:38-43.
20. Lebrech D, P.T., Hillon P, Ben hamou J-P., *Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis — a controlled study. N Engl J Med* 1981;305:1371-4.
21. Jiang Q, J.X., Zheng MH, Jiang LM, Chen YP, Wang L., *Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Nov;20(11):1064-70.
22. Angela Hissae Motoyama Caiado, M.R.B., PhD, MD, et al., *Complications of Liver Transplantation: Multimodality Imaging Approach*1.
23. Berenguer, R.M.M., *Post-liver transplantation medical complications.*
24. Da-Wei Li, T.-F.L., Xiang-Wei Hua, Hui-Juan Dai, Xiao-Lan Cui, Jian-Jian Zhang, Qiang Xia, *Risk factors for new onset diabetes mellitus after liver transplantation: A meta-analysis.*
25. Galindo RJ, W.A., *Hyperglycemia and diabetes mellitus follow-ing organ transplantation. Curr Diab Rep.* 2016;16(2):1-11.
26. Association, A.D., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care.* 2005;28(Suppl 1):S37–42.
27. Eide IA, H.T., Hartmann A, Åsberg A, Dahle DO, Reisæter AV, et al., *Limitations of hemoglobin A1c for the diagnosis of posttransplant diabetes mellitus. Transplantation.* 2015 Mar;99(3):629–35.
28. EL Okel AZ, E.A.A., Yassein YS, Khodir SZ, El Sayed Kasem H., *Effect of erythropoietin treatment on hemoglobin A1c levels in diabetic patients with chronic kidney disease. J Egypt Soc Nephrol Transplant.* 2019;19:86–94.
29. Ussif AM, Å.A., Halden TAS, Nordheim E, Hartmann A, Jenssen T., *Validation of diagnostic utility of fasting plasma glucose and HbA1c in stable renal transplant recipients one year after transplantation. BMC Nephrol.* 2019 Jan 10;20(1):12.
30. Caillard S, E.L., Perrin P, Braun L, Heibel F, Moreau F, et al., *Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: role of systematic screening by oral glucose tolerance test. Transplantation.* 2011 Apr 15;91(7):757–64.
31. Palepu, S.a.G.V.P., *New-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: Current status and future directions. World J Diabetes,* 2015. 6(3): p. 445-55.
32. Kuo HT, S.M., Ye X, Reddy P, Martin P, and B. S., *Risk factors for new-onset diabetes mellitus in adult liver transplant recipients, an analysis of the organ procurement and transplant network/united network for organ sharing database. Transplantation.* 2010;89:1134–40.
33. Gourishankar S, J.G., Tonelli M, Wales LH, Cockfield SM., *Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience. Am J Transplant.* 2004;4:1876–1882.
34. Ling Q, X.X., Xie H, Wang K, Xiang P, Zhuang R, and e. al., *New-onset diabetes after liver transplantation: a national report from China liver transplant registry. Liver Int.* 2016;36:705–12.

35. Baid S, C.A., Farrell ML, Schoenfeld DA, Feng and C.R. S, et al., *Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virus allograft hepatitis, and impact on mortality. Transplantation. 2001;72:1066–72.*
36. Rodrigo E, F.F.G., Valero R, Ruiz JC, Piñera C, Palomar R, González-Cotorruelo J, and A.M. Gómez-Alamillo C, *New-onset diabetes after kidney transplantation: risk factors. J Am Soc Nephrol. 2006;17:S291–S295.*
37. White DL, R.V., El-Serag HB., *Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2008;49:831–44.*
38. Aytug S, R.D., Sapiro LE, Bernstein D, Begum N., *Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type2 diabetes. Hepatology. 2003;38:1384–92.*
39. Midtvedt K, H.J., Hartmann A, Lund K, Paulsen D, Egeland T, Jenssen T., *Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and withdrawal. J Am Soc Nephrol. 2004;15:3233–3239. .*
40. Ho IC, K.J., Rooney JW, Spiegelman BM, Glimcher LH., *A potential role for the nuclear factor of activated T cells family of transcriptional regulatory proteins in adipogenesis. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95:15537–41.*
41. Rostambeigi N, L.I., Dzeja P, Deeds M, Irving B, and e.a. Reddi H, *Unique cellular and mitochondrial defects mediate FK506- induced islet b-cell dysfunction. Transplantation. 2011;91:615–23.*
42. Radu RG, F.S., Mukai E, Takehiro M, Shi mono D, Nabe K, et al., *Tacrolimus suppresses glucose-induced insulin release from pancreatic islets by reducing glucokinase activity. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005;288:E365–71.*
43. Pereira MJ, P.J., Rizell M, Aureliano M, Carvalho E, Svensson MK, Eriksson JW., *Cyclosporine A and tacrolimus reduce the amount of GLUT4 at the cell surface in human adipocytes: increased endocytosis as a potential mechanism for the diabetogenic effects of immunosuppressive agents. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:E1885–E1894.*
44. Nadler JL, B.T., Natarajan R, Antonipillai I, Bergman R, Rude R., *Magnesium deficiency produces insulin resistance and increased thromboxane synthesis. Hypertension 1993; 21: 1024.*
45. Chen T, J.H., Li J, Chen X, Zhou H, Tian H, *New onset diabetes mellitus after liver transplantation and hepatitis C virus infection: meta-analysis of clinical studies. Transpl Int. 2009;22(4):408-415.*
46. M.J.P.e.-J.A.A.C.r.-M.P.V.G. and C.O. Mendivil, *Post-Liver Transplantation Diabetes Mellitus: A Review of Relevance and Approach to Treatment.*
47. Woodward RS, S.M., Baty J, et al., *Incidence and cost of new onset diabetes mellitus among U.S. wait-listed and transplanted renal allograft recipients. Am J Transplant 2003;3:590–8.*
48. Julia M Grottenthaler¹, J.K.F., Moritz Mahling^{2,3,4}, Alfred Königsrainer⁵ Nisar P, Malek¹ Andreas L Birkenfeld^{2,3,4}, Silvio Nadalin⁵, Christoph P Berg¹, Nils

Heyne^{2,3,4*}, Martina Guthoff^{2,3,4}, *Dynamics of glucose metabolism after liver transplantation: Prediabetes as a window of opportunity for patient survival and long term kidney function.*

49. Khalili M, L.J., Bass N, et al., *New onset diabetes mellitus after liver transplantation: The critical role of hepatitis C infection. Liver Transpl* 2004; 10: 349.
50. Mirabella S, B.A., Ricchiuti A, et al., *New-onset diabetes after liver transplantation. Transplant Proc* 2005; 37: 2636.
51. François Durand^{1, 3,†}, Josh Levitsky⁴ François Cauchy⁵, Hélène Gilgenkrantz^{2,3}, Olivier Soubrane^{5,2}, Claire Francoz^{1,2}, *Age and liver transplantation.*
52. Hung-Tien Kuo, 2 Marcelo Santos Sampaio,^{1,3} Xiaoyi Ye,¹ Pavani Reddy,¹ Paul Martin,⁴ and and Suphamai Bunnapradist¹, *Risk Factors for New-Onset Diabetes Mellitus in Adult Liver Transplant Recipients, an Analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing Database.*
53. James E. Everhart, M.L., † John R. Lake,‡ Russell H. Wiesner,§ and a.J.H.H. Rowen K. Zetterman, *Weight Change and Obesity After Liver Transplantation: Incidence and Risk Factors.*
54. Bonato V, B.R., Cataldo D, et al., *Analysis of posttransplant diabetes mellitus prevalence in a population of kidney transplant recipients. Transplant Proc.* 2008;40(6):1888–90.
55. Kobashigawa, J.A., 2; Kasiske, Bertram L.3, *HYPERLIPIDEMIA IN SOLID ORGAN TRANSPLANTATION.*
56. Anitha D. Yadav, Y.-H.C., 2 Bashar A. Aqel,¹ Thomas J. Byrne,¹ D.D.D. Harini A. Chakkerla, 1 David C. Mulligan,⁴ Jorge Rakela,¹ and a.E.J.C. Hugo E. Vargas, *New Onset Diabetes Mellitus in Living Donor versus Deceased Donor Liver Transplant Recipients: Analysis of the UNOS/OPTN Database.*
57. Y. Kishi, Y.S., S. Tamura, J. Kaneko, Y. Matsui, and M. Makuuchi, *New-Onset Diabetes Mellitus After Living Donor Liver Transplantation: Possible Association With Hepatitis C.*
58. Loubna Oufroukhi, N.K., 1,2 Fabrice Muscari,³ Laurence Lavayssie`re,<sup>1</sup> Joe`lle Guitard,¹ and L.E. Davis Ribes, 1 Laurent Alric,⁴ He`le`ne Hanaire,⁵ and Lionel Rostaing^{1,6}, *Predictive Factors for Posttransplant Diabetes Mellitus Within One-Year of Liver Transplantation.*
59. Steven Van Laecke, F.D., 2,4 Anja Geerts,² Hans Van Vlierberghe,² Frederik Berrevoet,³ and R.T. Xavier Rogiers, 3 Bernard de Hemptinne,³ Raymond Vanholder,¹ and Isabelle Colle², *Hypomagnesemia and the Risk of New-Onset Diabetes after Liver Transplantation.*
60. Qi Ling*, X.X., Haiyang Xie, Kai Wang, Penghui Xiang, Runzhou Zhuang, Tian Shen, Jian Wu, Weilin Wang and a.S. Zheng, *New-onset diabetes after liver transplantation: a national report from China Liver Transplant Registry.*

61. G. B. Klintmalm¹, S. Feng², J. R. Lake³, H. E. Vargas⁴, T. Wekerle⁵, S. Agnes⁶, K. A. Brown⁷, B. Nashan⁸, L. Rostaing^{9,10}, S. Meadows-Shropshire¹¹, M. Agarwal¹², M. B. Harler¹² and J.-C. Garcí'a-Valdecasas¹³, *Belatacept-Based Immunosuppression in De Novo Liver Transplant Recipients: 1-Year Experience From a Phase II Randomized Study*.
62. Luigi Lupo, P.P., 1 Francesco Tandoi, 1 Giuseppe Carbotta, 1 Gianluigi Giannelli, 2 and M.R. Teresa Santantonio, 4 Antonietta Gentile, 5 Vincenzo Memeo¹, *Basiliximab Versus Steroids in Double Therapy Immunosuppression in Liver Transplantation: A Prospective Randomized Clinical Trial*.
63. Vijay Shivaswamy, B.B., and Jennifer Larsen, *Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes*.
64. Honda M, A.K., Hayashida S, Suda H, Ohya Y, Lee K-J, and T.T. Yamamoto H, Inomata Y., *Incidence and risk factors for new-onset diabetes in living-donor liver transplant recipients*.
65. Porrini, E. et al., *The combined effect of pre-transplant triglyceride levels and the type of calcineurin inhibitor in predicting the risk of new onset diabetes after renal transplantation*. *Nephrol. Dial. Transplant.* 23, 1436–1441 (2008).
66. Vincenti F, F.S., Scheuermann E, et al., *Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus*. *Am J Transplant.* 2007;7:1506–1514.
67. Johnston, O., Rose, C. L., Webster, A. C. & Gill, J. S. , *Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients*. *J. Am. Soc. Nephrol.* 19, 1411–1418 (2008).
68. R Lorho¹, J.H., J Dumortier, G-P Pageaux, F Durand, T Bizollon, A-S Blanc, F Di Giambattista, C Duvoux, *Regression of new-onset diabetes mellitus after conversion from tacrolimus to cyclosporine in liver transplant patients: results of a pilot study*.
69. Pham PC, P.P., Pham SV, Miller JM, Pham PT, *Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes*. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:366–373.
71. Ammori JB, S.M., Englesbe MJ, O'Reilly M, and P. SJ., *Effect of intraoperative hyperglycemia during liver transplantation*. *J Surg Res.* 2007;140:227–33.
72. Amisha Wallia, M.M., Kathleen Schmidt, APRN-BC, Diana Johnson Oakes, APRN-BC,, et al., *Glycemic Control Reduces Infections in Post-Liver Transplant Patients: Results of a Prospective, Randomized Study*
73. Inzucchi SE, B.R., Buse JB, et al., *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *Diabetes Care.* 2012;35:1364–1379.
74. John PR, T.P., *Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus*. *Liver Transpl.* 2002;8:708–13.

75. Sharif A, H.M., de Vries AP, Porrini E, Hornum and R.-R.S. M, et al., *Proceedings from an international consensus meeting on posttrans plantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. Am J Transplant. 2014;14:1992–2000.*

