



T.C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

BÖBREK NAKLİ SONRASI YENİ GELİŞEN DİYABETES MELLİTUS
(NODAT) RİSK FAKTÖRLERİ VE TEDAVİ YÖNETİMİ

Dr. FATİH GÖKHAN AKBAY
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2013



T.C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

BÖBREK NAKLİ SONRASI YENİ GELİŞEN DİYABETES MELLİTUS
(NODAT) RİSK FAKTÖRLERİ VE TEDAVİ YÖNETİMİ

Dr. FATİH GÖKHAN AKBAY
UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. PINAR SEYMEN

İSTANBUL 2013

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMA LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ- AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. İnsidans	5
2.3. Risk Faktörleri	6
2.3.1. Değiştirilemeyen risk faktörleri	7
2.3.2. Değiştirilebilir risk faktörleri	9
2.3.3. Kısmen değiştirilebilir risk faktörleri.....	16
2.4. NODAT'ın Nakil Böbrek ve Hasta Üzerindeki Etkileri.....	18
2.5. Nakil Hastalarında NODAT Tanısı ve Tedavisi	19
2.5.1. Nakil öncesi değerlendirme.....	19
2.5.2. Nakil sonrası erken dönemde NODAT tanısı	20
2.5. NODAT Tedavisi ve Yönetimi	21
2.6.1. Değiştirilebilir risk faktörlerinin düzenlenmesi	23

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA.....	43
KAYNAKLAR	49

TEŞEKKÜR

Nefroloji yan dal uzmanlık eğitimim süresince teorik ve klinik bilgi ve becerilerimin gelişmesine katkıda bulunan, tez çalışmamda destek veren Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Pınar Seymen'e;

Uzmanlık eğitimimin ilk yarısında bilgi ve tecrübeleri ile bana yön veren, desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Süheyla Apaydın'a;

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki tüm öğretim üyelerine;

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım doktor arkadaşlarımdan her birine;

Tez verilerinin düzenlenmesinde yardımcı olan Dr. Alperen Salihoğlu'na, İstatistiksel analizlerdeki desteğinden dolayı Yrd. Doç. Dr. Neslihan Yılmaz'a

Ömrüm boyunca beni destekleyen, yanımda olan, sevgisinden, ilgisinden ve şefkatinden eksik bırakmayan babam Ziya Akbay'a, annem Canan Akbay'a, kardeşlerim Zülâl Akbay Arama ve Büşra Akbay'a;

Güler yüzüyle, neşesiyle bana pozitif enerji veren, her an yanımda hissettiğim, karşılık beklemeden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen biricik eşim Dr. Nilay Orak Akbay'a;

En içten teşekkürlerimi sunarım...

Fatih Gökhan AKBAY

Kasım-2013

KISALTMA LİSTESİ

ACEİ	:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ADA	:	Amerikan Diyabet Derneği
AHA	:	Amerikan Kalp Derneği
AKŞ	:	Açlık kan şekeri
ARB	:	Anjiyotensin reseptör inhibitörü
CMV	:	Sitomegalovirüs
CsA	:	Siklosporin
C₀	:	Siklosporin 0. saat kan düzeyi
DM	:	Diyabetes mellitus
DPP4 inhibitörü	:	Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü
FDA	:	Amerikan Gıda ve İlaç Merkezi
FPG	:	Açlık plazma şekeri
HCV	:	Hepatit C virüsü
HDL	:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	:	İnsan lökosit antijeni
IFG	:	Bozulmuş açlık plazma şekeri
IGT	:	Bozulmuş glukoz toleransı
KBY	:	Kronik böbrek yetmezliği
KKY	:	Konjestif kalp yetmezliği
LDL	:	Düşük dansiteli lipoprotein
Mg	:	Magnezyum
MMF	:	Mikofenolat mofetil

mTor inhibitörü	:	Memeli rapamisin reseptör inhibitörü
NODAT	:	Nakil sonrası yeni gelişen diyabetes mellitus
OGTT	:	Oral glukoz tolerans testi
OPTN	:	Organ nakli bilgi sistemi
SKB	:	Sistolik kan basıncı
Tac	:	Takrolimus
TKŞ	:	Tokluk kan şekeri
TSH	:	Tiroid stimulan hormon
TZD	:	Tiazolidinedion
USRDS	:	Amerikan Böbrek Bilgi Sistemi
VKİ	:	Vücut kitle indeksi
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. NODAT gelişiminde etkili olan risk faktörleri	7
Şekil 2. Böbrek alıcı adaylarında nakil öncesi değerlendirme.....	20
Şekil 3. Nakil öncesi primer hastalıklar ve dağılımları	33
Şekil 4. HLA doku uyumu	34

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Diyabetes mellitus (DM) tanısı için WHO ve ADA kriterleri	4
Tablo 2. İmmünsüpresif ilaçlarla NODAT gelişiminde olası mekanizmalar..	13
Tablo 3. NODAT tedavisinde kullanılan insülin dışı ilaçlar.....	25
Tablo 4. NODAT takip ve tedavisi	30
Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri ve diğer değişkenler	35
Tablo 6. Hastaların nakil öncesi boy, kilo, VKİ, açlık ve tokluk kan şekeri ve HbA1c değerleri ile NODAT ilişkisi.....	36
Tablo 7. Nakil öncesi lipid profili, magnezyum düzeyi, hipertansiyon öyküsü ile NODAT ilişkisi	37
Tablo 8. Operasyon sonrası insülin ihtiyacı ve ilk bir ay haftalık kan şekeri değerleri ile NODAT ile ilişkisi	37
Tablo 9. Hastaların 1. ay kilo ve VKİ değerleri ve NODAT ile ilişkisi	38
Tablo 10. İmmünsüpresif tedaviler ve belirli aylardaki kan düzeylerinin NODAT ile ilişkisi	39
Tablo 11. CMV enfeksiyonu ve pyelonefrit öyküsü ile NODAT ilişkisi	39
Tablo 12. NODAT tanısı alan ve almayan hastalarda belirli aylarda kan şekeri ve HbA1c değerleri	40
Tablo 13. NODAT tanısı alan ve almayan hastalarda belirli aylarda kilo ve kan basıncı değerleri.....	40
Tablo 14. NODAT tanısı alan ve almayan hastalarda belirli aylarda lipid profilleri	41
Tablo 15. NODAT tanısı alan ve almayan hastalarda belirli aylarda proteinüri düzeyleri.....	41
Tablo 16. Tek değişkenli analiz sonuçları	42
Tablo 17. Çok değişkenli analiz sonuçları	42

ÖZET

AMAÇ

NODAT nakil sonrası çeşitli sebeplere bağlı olarak gelişen, değişen derecelerde insülin direnci ile karakterize metabolik bir hastalıktır. İnsidansı %4 ile %25 arasında bildirilmiştir. NODAT gelişiminde değiştirilebilen, kısmen değiştirilebilen ve değiştirilemeyen bir çok faktör etkili olabilmektedir. Çalışmamızın amacı hastanemizde diyabetik olmayan ve böbrek nakli yapılan hastalarda NODAT insidansı, NODAT gelişimi için öngörülebilir risk faktörlerinin değerlendirilmesidir.

METOD

Kasım 2010 ile Ekim 2012 tarihleri arasında T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Şişli Florence Nightingale hastanesinde böbrek nakli operasyonu yapılan 72 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi değerleri, primer hastalığı, diyaliz öyküsü, HLA doku uyumu, böbrek vericisi yaşı, cinsiyeti, alıcının hepatit B veya C öyküsü, tiroid hormonları, lipid profilleri, magnezyum değerleri, sistolik kan basınçları, açlık tokluk kan şekeri ve HbA1c değerleri, postoperatif insülin ihtiyacı, kreatinin değerleri, immünsüpresif ilaç türleri ve kan düzeyleri, pulse steroid öyküsü, hücresel veya humoral red öyküsü, CMV enfeksiyonu öyküsü, piyelonefrit öyküsü, antihipertansif kullanımı ve NODAT için hastalara verilen tedaviler kaydedildi. NODAT gelişimi için risk faktörleri istatistiksel yöntemlerle çalışıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 72 hastanın 33'ü erkek (%46), 39'u kadındı (%54). 17 hastada (%23,6) NODAT gelişirken, 55 hastada (%76,4) NODAT saptanmadı. Tek değişkenli analizlerde yaş \geq 45 ($p<0,0001$), nakil öncesi ve 1.ay VKİ \geq 30kg/m² ($p=0,009$, $p=0,002$), postoperatif insülin ihtiyacı

($p < 0,0001$), nakil öncesi ve 2., 3., 4. hafta bozulmuş açlık kan şekeri ($p < 0,0001$, $p = 0,001$, $p = 0,004$, $p < 0,0001$), nakil öncesi bozulmuş glukoz toleransi ($p = 0,009$) ve takrolimus kan düzeyi ≥ 10 ng/dl olması ($p = 0,006$) NODAT gelişim için istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri olarak bulundu. Çok değişkenli analiz sonucunda ise yaş ≥ 45 ($p = 0,01$), nakil öncesi bozulmuş açlık kan şekeri ($p = 0,001$), postoperatif insülin ihtiyacı ($p = 0,01$) ve 1. ay takrolimus kan düzeyi ($p = 0,04$) NODAT gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı bağımsız risk faktörleri olarak saptandı

SONUÇ VE TARTIŞMA

Hastalarımızda tespit edilen NODAT risk faktörleri literatürle benzerlik göstermektedir. Bu risk faktörleri göz önünde bulundurularak hastaların tanı, takip ve tedavisi planlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: NODAT, risk faktörleri, böbrek nakli, takrolimus, sikosporin, kortikosteroid

ABSTRACT

AIM

NODAT is a metabolic disease characterized by varying degrees of insulin resistance secondary to a range of pathologies after transplantation. Its incidence is reported to be between 4% and 25%. There are modifiable, partially modifiable and non-modifiable factors that affect the development of NODAT. The aim of our study was to evaluate the incidence of NODAT in non-diabetic patients who underwent kidney transplantation and to investigate the predictable risk factors for the development of NODAT.

METHOD

A total of 72 patients undergoing kidney transplantation between November 2010 and October 2012 at Istanbul Bilim University Faculty of Medicine, Şişli Florence Nightingale Hospital were included in this study. Patients' age, gender, height, weight, body mass index, primary disease, history of dialysis, HLA tissue match, donors' age and gender, receivers hepatitis B and C status, thyroid hormones, lipid profiles, magnesium levels, systolic blood pressure, fasting and postprandial glucose plus HbA1c levels, postoperative insulin requirement, creatinine levels, immunosuppressive medications and their plasma levels, history of pulse steroid use, history of cellular or humoral rejection, history of CMV infection, history of pyelonephritis, use of antihypertensive medication and use of medication for NODAT were noted. Statistical analysis was performed on risk factors for development of NODAT.

RESULTS

Of the 72 patients included in this study, 33 were male (46%) and 39 were female (54%). NODAT developed in 17 patients (23.6%) and was not observed in 55 patients (76.4%). Univariate analysis showed that patients' age ≥ 45 years ($p < 0.0001$), patients with $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ before

transplantation or at 1st month post-transplantation (p=0.009, p=0.002), postoperative insulin requirement (p<0.0001), impaired fasting glucose levels at pre-transplant, 2nd, 4rd and 4th post-transplant weeks (p<0,0001, p=0,001, p=0,004, p<0,0001), impaired glucose tolerans before transplant (p=0.009) and tacrolimus plasma level of $\geq 10\text{ng/dl}$ (p=0.006) were statistically significant risk factors for the development of NODAT. Mutlivariate analysis showed that patients' age ≥ 45 years (p=0.01), pre-transplant impaired fasting glucose (p=0.001), post-transplant insulin requirement (p=0.01) and 1st postoperative month tacrolimus plasma levels (p=0.04) were found to be statistically significant independent risk factors for the development of NODAT.

CONCLUSION

Risk factors determined in this study show similarities with other studies in literature. The risk factors should be taken into account while following and treating such patients.

Keywords: NODAT, risk factors, renal transplant, tacrolimus, cyclosporine, corticosteroid.

1. GİRİŞ- AMAÇ

Böbrek nakli sonrası gelişen diyabetes mellitus ilk olarak 1964 yılında tanımlanmış ve steroide bağlı geliştiği düşünülmüştür (1). 1970'li yıllarda böbrek naklinin bir komplikasyonu olarak kabul edilmiştir (2). İlk defa 2003 yılında transplantasyon sonrası yeni başlayan diyabet (NODAT) tanı ve yönetimi kılavuzu açıklanmıştır (3, 4). Kılavuza göre Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) diyabetes mellitus ve bozulmuş glukoz toleransı tanı kriterleri NODAT tanısı için uygun görülmüştür (4, 5). İnsidansı böbrek nakli alıcılarında %4 ile %25, karaciğer nakli alıcılarında %2,5 ile %25, kalp nakli alıcılarında %4 ile %40, akciğer nakli alıcılarında %30 ile %35 arasında bildirilmiştir (3, 6, 7).

NODAT gelişiminde birçok faktör etkili olabilmektedir. Değiştirilemeyen risk faktörleri yaş, cinsiyet, etnik köken, ailede diyabet öyküsü, doku grubu, HLA uyumu, yaşlı ve erkek böbrek vericisinden nakil, rejeksiyon öyküsü, polikistik böbrek hastalığı olarak literatürde tanımlanmıştır. Değiştirilebilir risk faktörleri ise kullanılan immüsupresif ilaç türü, obezite ve diğer metabolik sendrom kriterleri, kısmen değiştirilebilir faktörler ise hepatit C virüs(HCV) ve sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu, nakil öncesi bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz intoleransı, proteinüri ve hipomagnezemi olarak bildirilmiştir (8).

NODAT tedavisi tip 2 diyabet tedavisi ile benzerlik gösterir. Öncelikle değiştirilebilir risk faktörlerini (kilo, fiziksel aktivite, lipid profili, sigara) düzenlemek gerekir. İmmüsupresif tedavinin değişimi ve proteinüriyi azaltmak için renin-anjiyotensin sisteminin baskılanması risk faktörlerini azaltmak için yapılabilecek diğer değişikliklerdir (8, 9). Medikal tedavide hastanın kan şekeri profili ve HbA1c değerine göre oral antidiyabetik veya insülin tedavisi kullanılmaktadır (8, 9).

Bu çalışmada hastanemizde diyabetik nefropati dışı son dönem böbrek yetersizliği tanısı ile böbrek nakli yapılan hastalarda NODAT insidansı, NODAT gelişimi için öngörülebilecek anlamlı risk faktörleri, hastaların takip profilleri ve tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Elde edilen veriler literatürdeki verilerle karşılaştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Böbrek nakli sonrası steroide bağlı geliştiği düşünülen diyabetes mellitus ilk olarak 1964'te tanımlanmıştır (1). 1970'li yıllarda böbrek naklinin bir komplikasyonu olarak kabul edilmiştir. Geçmişten günümüze steroid diyabeti, posttrasplant diyabet, transplantla ilgili hiperglisemi, yeni gelişen diyabet gibi çeşitli isimlerle adlandırılmış, son olarak NODAT (new onset diabetes after transplantation) ismini almıştır (2).

NODAT değişen derecelerde insülin direnci veya kısmi ya da tamamen insülin yapımında bozulma ile karakterize kompleks metabolik bir bozukluktur. Tip 2 diyabetes mellitus ile benzerlik gösterir. Tanısı bazen atlanıp, gecikebilir. Geçmişte NODAT tanısı için çeşitli kriterler kullanılmıştır. Rastlantısal kan şekeri ölçümünün 200mg/dl'nin veya açlık kan şekerinin 140mg/dl'nin üzerinde ölçülmesi veya nakil sonrası dönemde oral antidiyabetik veya insülin ihtiyacı olması NODAT olarak kabul edilmiştir. 2003 yılında yeni NODAT tanı ve yönetimi kılavuzu (international consensus guidelines) açıklanmıştır (3, 4). Bu kılavuzdan önce birçok farklı tanımın varlığı NODAT insidansının ve farklı risk faktörlerinin önemini anlamayı zorlaştırdığı için kılavuz, tanısal netliği sağladığından önemlidir. Kılavuza göre WHO'nun diyabetes mellitus ve bozulmuş glukoz toleransı tanı kriterleri NODAT tanısı için uygun görülmüştür (4, 5) (Tablo 1). 2009 yılında International expert committee standardize HbA1c düzeyinin diyabet tanısında kullanılabileceğini açıklamış, 2010 yılında ADA (American Diabetes Association)'da bu öneriyi desteklemiştir (10). Fakat HbA1c değerinin kemik iliğinde eritrosit yapım ve yıkımının fazla olduğu durumlarda kullanılmaması gerektiği de belirtilmiştir. Bu duruma örnek olarak son dönem böbrek yetersizliği ve yeni böbrek nakli olmuş hastalar verilebilir. Nakil sonrası erken dönemde anemi (cerrahi kan kaybı, demir eksikliği, immünsupresif ilaçlar,

graft disfonksiyonu, eritropoetin tedavisinin aniden kesilmesi) nedeniyle HbA1c sonuçları yanlış sonuçlanabilmektedir (11, 12). Aynı şekilde yüksek doz kortikosteroid kullanımı sonrası hızlı gelişen diyabet vakalarında tanı için HbA1c yerine glukoz seviyeleri kullanılmalıdır (13).

Tablo 1. Diyabetes mellitus (DM) tanısı için WHO ve ADA kriterleri (2)

Diyabetes Mellitus tanı kriterleri
<i>Aşağıdaki kriterlerin herhangi birisi;</i>
1.DM klasik semptomları (poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı) + herhangi bir zamanda bakılan plazma şekerinin 200mg/dl veya üzerinde olması
2.Plazma açlık şekerinin 126mg/dl veya üzerinde olması (en az 8 saat açlık gerekli)
3.75gr glukozlu Oral glukoz tolerans testi (OGTT) 'nde plazma şekerinin 200mg/dl veya üzerinde olması
4.HbA1c'nin 6,5% veya üzerinde olması (Akut metabolik dekompanseasyona bağlı hiperglisemi olmamalı, kriter 2,3 ve 4 için ertesi gün testlerin tekrarlanması gerekmektedir)
Normal açlık plazma şekeri (FPG), bozulmuş açlık plazma şekeri (IFG), bozulmuş glukoz toleransı (IGT) tanı kriterleri
<ul style="list-style-type: none">• FPG ve IFG; <i>WHO kriterleri;</i><ol style="list-style-type: none">1.Normal açlık plazma şekeri; 110mg/dl nin altında olmalı2.Bozulmuş açlık kan şekeri; 110mg/dl veya üzerinde, 126mg/dl nin altında<i>ADA kriterleri;</i><ol style="list-style-type: none">1.Normal açlık plazma şekeri; 100mg/dl nin altında olmalı2.Bozulmuş açlık kan şekeri; 100mg/dl veya üzerinde, 126mg/dl nin altında• OGTT;<ol style="list-style-type: none">1.Normal 2.saat plazma şekeri; 140mg/dl nin altında olmalı2.Bozulmuş glukoz toleransı; 2.saat plazma şekeri 140mg/dl veya üzerinde, 200mg/dl nin altında
HbA1c seviyesine göre diyabet öncesi hiperglisemik durum (prediyabet)
<ul style="list-style-type: none">• 2010 ADA: %5,7 - %6,4• Uluslararası uzmanlar komitesi: % 6 - %6,4

Prediyabet olarak adlandırılan diyabet öncesi hiperglisemik durum tanımı bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve bozulmuş glukoz intoleransı (IGT) 'nı içermektedir. ADA kriterlerine göre 100 mg/dl ile 125 mg/dl değerleri arası bozulmuş açlık kan şekeri (IFG) olarak kabul edilirken, WHO kriterlerine göre 110 mg/dl ile 125 mg/dl arası kabul edilmektedir. ADA kriterlerine göre kan

şekeri sınırı daha düşük olduğundan nakil hastaları arasında NODAT riskini saptamada daha duyarlıdır (14). 2 saatlik oral glukoz tolerans testi ile karşılaştırıldığında ise OGTT, açlık kan glukozuna göre prediyabeti saptamada daha duyarlıdır. Fakat OGTT'nin pratik olmaması, daha pahalı olması, genelde nakil adaylığını ve nakil sonrası takibi etkilememesi nedeniyle taramada veya nakil öncesi ve sonrası takipte kullanımı önerilmez (15, 16).

2.2. İnsidans

NODAT insidansı, bildirilen çalışmalarda değişkenlik göstermektedir. Buna sebep olarak NODAT tanım farklılıkları, transplant üzerinden geçen zaman, çalışma popülasyonları ve kullanılan immunsupresif ajanların değişkenliği gösterilebilir. NODAT insidansı böbrek nakli alıcılarında %4 ile %25, karaciğer nakli alıcılarında %2,5 ile %25, kalp nakli alıcılarında %4 ile %40, akciğer nakli alıcılarında %30 ile %35 arasında bildirilmiştir (3, 6, 7, 17). Konsensustan önceki çalışmalarda insidans %7 ile %46 arasında değişmektedir (18-21). Oral glukoz tolerans testini de içeren 2003 yılında yayınlanan uluslararası konsensustan sonra insidans hesaplayan yeni birkaç çalışma daha mevcuttur (14, 15, 22, 23). Bu çalışmaların bazılarında NODAT olarak sınıflandırılan hastaların önemli bir kısmının hiçbir medikal tedavi kullanmadan normoglisemik olduğunun görülmesi, hiperglisemilerinin geçici olduğunu ve insidansın bu çalışmalarda abartıldığını düşündürmüştür. Yinede perioperatif geçici hiperglisemiler gelecekte NODAT gelişimi için yüksek risk oluşturabilir. Tanıda günümüz kriterlerini kullanan çalışmalar, diyabetik olmayan böbrek nakil alıcılarının ortalama üçte birinde nakilden altı ay sonraki dönemde kalıcı bozulmuş glukoz metabolizması geliştiğini göstermektedir (14, 15, 23).

Böbrek nakli olan hastalardaki NODAT insidansı diyaliz hastalarında yeni gelişen diyabet insidansından daha fazladır. Örnek olarak bekleme

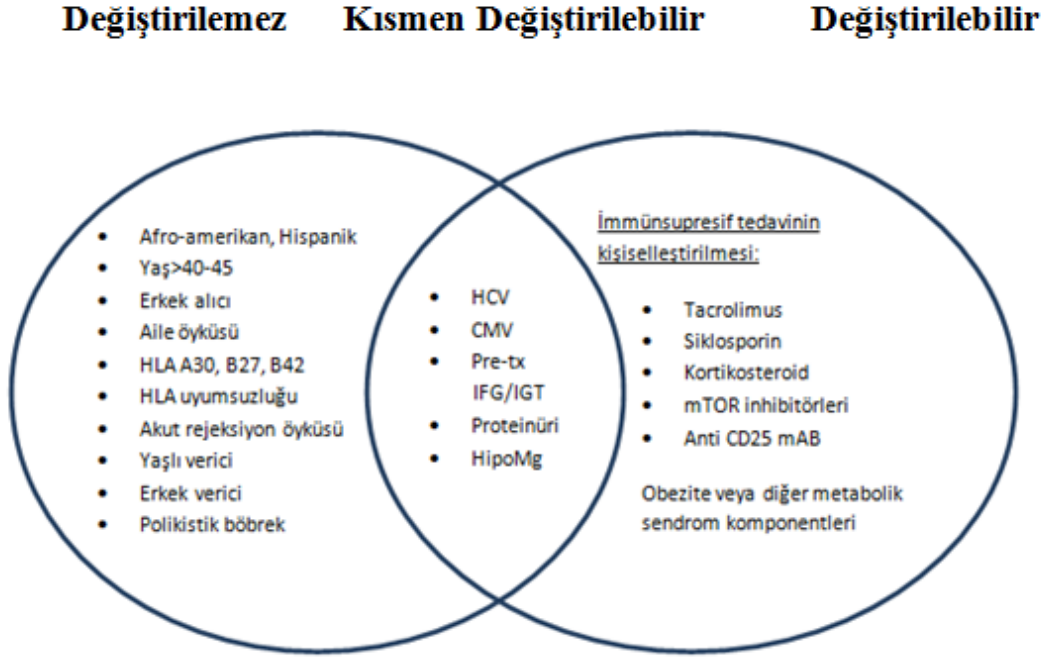
listesindeki diyaliz hastalarında yeni gelişen diyabetin, siklosporin veya takrolimus alan nakilli hastalara göre daha az görüldüğü karşılaştırmalı bir çalışmada gösterilmiştir (sırasıyla%6, %18, %30) (24). Takrolimus alan hastalarda NODAT sıklığının siklosporin alan hastalara göre daha fazla olması başka çalışmalarda da gösterilmiştir ve bu durum takrolimusun adacık hücreleri üzerine daha toksik olması ile açıklanmaktadır.

Diyabet insidansındaki gerçek artış özellikle transplant sonrası ilk altı ayda, hastaların özellikle yüksek doz immunsupresif tedavi aldığı dönemde görülür. Altı aydan sonra diyabetin yıllık insidansı bekleme listesindeki hastalar ile benzerdir (yılda %6) (24). Bu nedenle geç başlangıçlı NODAT vakalarını tip 2 diyabet vakalarında ayırmak zor olabilir. Vincenti ve arkadaşlarının prospektif çalışmasında, kalsinörin inhibitörü alan hastalarda NODAT insidansı nakil sonrası ilk altı ayda %20,5'lere ulaşmaktadır (25). NODAT tanısı olan böbrek nakil hastalarında tip 2 diyabetli olan genel populasyon ile benzer olarak aynı komplikasyonların daha hızlı geliştiği izlenir (26). NODAT transplantasyon sonrası majör kardiyovasküler olaylar, greft kaybı, ölüm nedeniyle greft kaybı ve ölüm riskini artırır (20, 27). Diğer yandan bu metabolik komplikasyonlar maliyeti de arttırmaktadır (24).

2.3. Risk Faktörleri

Nakil olmayan hastalarda diyabetes mellitus'a neden olan birçok risk faktörü NODAT risk faktörleri ile benzerdir. Bunlar yaş, obezite, afroamerikan ve hispanik ırk, aile öyküsü ve bozulmuş glukoz toleransıdır. Ek olarak bazı risk faktörleri nakilli hastalara özeldir. İmmunsupresif ajanlar, HLA uyumsuzluğu, vericinin cinsiyeti ve alltta yatan böbrek hastalığı örnek olarak verilebilir (28). Nakil öncesi bozulmuş glukoz toleransı (29) ve perioperatif dönemde hiperglisemi (22, 30) gelişimi NODAT için artmış risk faktörüdür.

Tedavide yaklaşım kolaylığı açısından NODAT gelişimi için risk faktörleri değiştirilemeyen, değiştirilebilir veya kısmen değiştirilebilir risk faktörleri olarak sınıflanabilir (Şekil 1) (8). Değiştirilemeyen risk faktörleri NODAT gelişimi açısından yüksek riskli hastaları tanımlamaya yardımcı olurken, diğer iki kategori NODAT tedavisini optimize etmekte kullanılır (8).



Şekil 1. NODAT gelişiminde etkili olan risk faktörleri

2.3.1. Değiştirilemeyen risk faktörleri

2.3.1.1. Yaş

İleri yaş NODAT gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak gözlemlenmiştir. Cosio ve arkadaşları, 45 yaş üstü nakil hastalarında, daha genç hastalara kıyasla 2,2 kat daha fazla NODAT geliştiğini saptamıştır ($p<0,0001$) (21). 1996 ile 2000 yılları arasında böbrek nakli olan 11.000 hastayı içeren Amerikan Böbrek Bilgi Sistemi (USRDS) analizinde Kasiske ve arkadaşları, ileri yaş ile NODAT arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. 18-44 yaş

arası referans grup ile karşılaştırıldığında, 45-59 yaş arası nakil alıcılarında NODAT için rölatif risk 1,9 ($p<0,0001$) ve 60 yaş üstü olanlarda rölatif risk 2,09 ($p<0,001$) saptanmıştır (20).

2.3.1.2. Irk ve köken

Birçok çalışmada afroamerikalılar ve ispanyollarda beyazlara göre NODAT gelişim riski artmıştır. 122 böbrek alıcısını içeren tek merkezli retrospektif bir çalışmada, 2003 uluslararası kılavuz kriterleri ile NODAT tanısı alan afroamerikan hastalar beyazlara göre 2 kat fazlaydı (22). Benzer şekilde USRDS'den elde edilen bilgilere göre NODAT, afroamerikalılar ile (RR:1,68, $p<0,0001$) ispanyollarda (RR:1,35, $p<0,0001$) beyazlara göre daha sık görülmektedir. Farklı ırklarda NODAT insidansının farklı olması farmakokinetikteki farklılıklar ve immunsupresif ajanların diyabetojenik etkilerindeki farklılıklar ile kısmen açıklanabilir (31). Takrolimus'un afroamerikalılarda beyazlara göre daha potent diyabetojenik etkileri olduğu bildirilmiştir (3). Yaşam stilindeki kültürel farklılıkların da katkısı olmaktadır.

2.3.1.3. Aile öyküsü

Tip 2 Diyabetes Mellituslu genel popülasyonda olduğu gibi NODAT gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin rolü vardır. Birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü olan hastalarda NODAT gelişme riski artmıştır. Bir çalışmada 7 kat artış bildirilmiştir (3). Ailesinde diyabet öyküsü olanlarda NODAT prevalansındaki artış tüm solid organ nakillerinde gösterilmiştir. İspanya'da yapılan çok merkezli kesitsel bir çalışmada 1410 böbrek, 489 karaciğer, 207 kalp ve 72 akciğer nakilli hasta çalışmaya alınmış ve ailede diyabet öyküsü olan hastalarda NODAT gelişim riskinin %50 arttığı saptanmıştır (odds oranı:1,51) (32).

2.3.1.4. Diğer değiştirilemez risk faktörleri

Diğer değiştirilemez risk faktörleri; erkek alıcı olmak, belirli HLA doku grupları (örn. HLA A30, B27, B42) , HLA doku uyumsuzluğu, yaşlı böbrek vericisinden nakil, erkek vericiden nakil ve akut rejeksiyon öyküsüdür (33). Bazı çalışmalarda polikistik böbrek hastalığı NODAT açısından risk faktörü olarak saptanmışsa da diğer çalışmalar bunu desteklememektedir (34, 35, 36, 37).

2.3.2. Değiştirilebilir risk faktörleri

2.3.2.1. Kortikosteroid ile ilişkili NODAT

Böbrek nakli alıcılarında kortikosteroidler ile NODAT arasındaki ilişki ilk olarak 1964 yılında Starlz tarafından tanımlanmıştır (1). Kortikosteroidlerin diyabetojenik etkileri doza bağımlıdır. Tek merkezli bir çalışmada böbrek naklinin birinci yılında oral prednizolonun günlük 5 mg'a azaltılması ile anlamlı bir şekilde glukoz toleransında iyileşme olurken, 0,01 mg/kg/gün prednizolon doz artışının NODAT gelişim riskini %5 arttırdığı görölmüştür (38, 39). Midtvedt ve arkadaşlarının yaptığı 57 stabil böbrek nakli hastasını içeren küçük bir çalışmada, günlük prednizolon dozunun 16 mg'dan 9mg'a düşülmesi ile insülin duyarlılık testinin ortalama %24 arttığı görölmüştür. Bununla birlikte prednizolonun 5 mg/gün'e düşülmesi ile insülin duyarlılığında anlamlı etki görölmemiştir (40). Kronik düşük doz prednizolon (5mg/gün) tedavisinin kesilmesinin glukoz metabolizmasında iyileşme yapıp yapmadığı ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte yakın zamanda yapılan bazı alışmalar NODAT riskini azaltmada steroidsiz rejimlerin faydalı etkileri olduğunu desteklemektedir (41).

Luan ve arkadaşlarının yaptığı "Organ Procurement Transplant Network/scientific Registry of Transplant Recipient" (OPTN/SRTR) veritabanındaki ocak 2004 ile aralık 2006 yılları arasında böbrek nakli olmuş

25.000'den fazla nakil hastasının katıldığı retrospektif analizde, steroidsiz immunsupresyon rejimi verilen hastalar ile steroidli rejim alan hastalar karşılaştırıldığında steroidsiz rejimlerde NODAT gelişiminde anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir. Kümülatif NODAT insidansı nakil sonrası üçüncü yılda steroidsiz rejimlerde %12,3 iken steroidli rejimlerde %17,7 saptanmıştır ($p<0,001$). Taburculuk sırasında steroidli rejimlerin kullanımı NODAT riskini %42 arttırmıştır (41). Kortikosteroidlerin doz bağımlı diyabetojenik etkileri böbrek nakli dışı organ nakillerinde de gözlemlenmiştir. Depczynski ve arkadaşlarının yaptığı 88 kalp nakilli hastanın katıldığı retrospektif çalışmada, ortalama 27 aylık takipte diyabet gelişmeyen hastalara göre NODAT gelişen hastaların 3. ayda daha yüksek doz prednizolon aldığı saptanmıştır (42). Glukoz toleransını düzeltme amacı ile steroid tedavisini kesmeyi düşünmek önemli bir grup hastada allograft reddi ile karşı karşıya kalma riskini gözle almayı gerektirir ve akut rejeksiyon için kullanılan yüksek doz pulse steroid tedavisi NODAT gelişimi için güçlü bir risk faktörüdür (43).

2.3.2.3. Kalsinörin inhibitörü ile ilişkili NODAT

Kalsinörin inhibitörlerinden siklosporin veya takrolimusun kullanımı NODAT gelişimi için tanımlanmış risk faktörleridir (44). Siklosporin ile kıyaslandığında takrolimus genellikle daha diyabetojenik bir etkiye sahiptir (19, 20, 22, 23, 24, 41, 45, 46, 47, 48, 49). 2004'te yapılan bir meta-analizde insülin ile tedavi edilen diyabetes mellitus, takrolimus kullanılanlarda %9,8 iken, siklosporin kullanılanlarda %2,7 olarak saptanmıştır (19). ELITE çalışmasında standart doz siklosporin, düşük doz siklosporin ve düşük doz sirolimus alan hastalarla karşılaştırıldığında, düşük doz takrolimus alan hastalarda birinci yılda NODAT daha yüksek oranda görülmüştür (sırasıyla %6, %4,2, %6,6 ve %8,4) (49). 682 böbrek nakilli hastanın katıldığı randomize prospektif bir çalışmada, altıncı ayda NODAT veya bozulmuş açlık glukozu insidansı, siklosporin alan gruba göre takrolimus alan grupta daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla %26, %34) (25). 8839 hastanın katıldığı retrospektif bir çalışmada ise değişen dozlarda kortikosteroid alan hastalarda NODAT riski siklosporin

ile karşılaştırıldığında takrolimusta daha yüksek bulunmuştur (50). Bununla birlikte siklosporin ile kıyaslandığında takrolimus kullanımında artmış NODAT gelişim riskini bazı çalışmalar desteklememektedir (51). Literatürdeki bu tutarsızlığın sebebi NODAT tanı kriterlerindeki farklılıklar, farklı dozlar ve farklı kan düzeyleri olabilir. Takrolimus kan düzeyi ile bozulmuş glukoz toleransı ve NODAT gelişimi arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Bir çalışmada 15 ng/ml üzerindeki takrolimus kan düzeyi, birinci yılda glukoz intoleransı (%15) ve NODAT (%32) gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (52). Siklosporinin mikroemülsiyon formülünün kullanımdan sonra görülen artmış NODAT insidansı, bu ilaca yüksek doz maruziyetin glukoz toleransını klinik olarak etkilediğini göstermektedir (53). Her iki kalsinörin inhibitörü adacık hücreleri üzerinde geri dönüşümlü toksisiteye neden olmakta ve insülin ekspresyonunun transkripsiyonel regülasyonunu direkt etkileyebilmektedir (54). Bazı kanıtlara göre de takrolimus, adacık hücrelerinde ciddi şişme ve vakuolizasyon yapmaktadır (55).

2.3.2.4. Takrolimus ve hepatit C enfeksiyonu birlikteliğinde NODAT

Bloom ve arkadaşlarının yaptığı, bilinen diyabetes mellitus tanısı olmayan 400'den fazla böbrek nakli hastasını içeren retrospektif çalışmada, HCV pozitif grupta, takrolimus kullananlarda siklosporin kullananlara göre NODAT daha sık gözlemlenmişken (%57,8-%7,7 $p<0,0001$), HCV negatif grupta benzer oranlarda saptanmıştır (takrolimus grubu %10, siklosporin grubu %9,4 $p=0,521$) (56). Takrolimus kullanımı ile HCV enfeksiyonu birlikteliğinin NODAT gelişiminde sinerjistik etki yapıp yapmadığı halen tartışılmaktadır.

2.3.2.5. Sirolimus'un glukoz metabolizması üzerine etkisi

Daha önce yapılan büyük çalışmalar sirolimus'un yalnız başına veya kalsinörin inhibitörü ile beraber kullanımında diyabetojenik etkisi olmadığını desteklemekteydi. Bununla birlikte günümüzde sirolimus'un diyabetojenik etkisi iyi bilinmektedir. Teutenico ve arkadaşlarının çalışmasında, takrolimus yerine sirolimus kullanıldığında veya takrolimus azaltılarak sirolimus

eklendiğinde bozulmuş glukoz toleransı oranında %30 artış olduğu tespit edilmiştir (57). Tek merkezli bir çalışmada takrolimus ile sirolimus kombinasyonunun, tek başına takrolimus tedavisine göre daha yüksek oranda NODAT gelişimine sebep olduğu görülmüştür (22). Bu çalışmalardan daha sonra yapılan büyük registry çalışmalarında sirolimus ve NODAT gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir.USRDS verilerinden yapılan analize 20000'den fazla böbrek nakilli hasta katılmıştır. Hastaların hepsi farklı antimetabolitler (mikofenolat mofetil, azathiopirin) kullanmaktayken ek olarak bir kısmı sirolimus, bir kısmı kalsinörin inhibitörü (takrolimus veya siklosporin), bir kısmı da her iki immüsupresif ilacı kullanmaktaymış. Johnston ve arkadaşlarının çalışmasında bu hastalardan sirolimus ile kalsinörin inhibitörü kombinasyonu kullananlarda NODAT oranının en yüksek olduğu gösterilmiştir. Takrolimus ve antimetabolit alan gruba göre sirolimus ve takrolimus alan grupta NODAT riski 1,9 kat artmıştır. Bu durum takrolimus etkisinden bağımsız olarak sirolimus'un NODAT riskini arttırdığını göstermektedir (58).

2.3.2.6. Antimetabolitler ile ilişkili NODAT

Antimetabolit grubu olarak isimlendirilen azathioprin ve mikofenolat mofetil (MMF)'in diyabetojenik etkisi gösterilememiştir. Hatta beraber kullanımda mikofenolat mofetil, takrolimus'un diyabetojenik etkisini azaltmaktadır (20). Azathioprin veya MMF kullanımı, diğer diyabetojenik immüsupresif ilaçları daha düşük dozdan kullanma şansı vermektedir (8).

İmmüsupresif ilaçlara bağlı NODAT gelişim mekanizmaları ve birlikte kullanımlarındaki etkileri tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. İmmünsüpresif ilaçlarla NODAT gelişiminde olası mekanizmaları

İmmünsüpresif	Patojenik mekanizma	Yorumlar
<i>Kortiko steroidler</i>	Periferik insülin duyarlılığını azaltır. Pankreatik insülin üretimini ve salınımını baskılar. Hepatik glukoneogenezi artırır. Kaslarda protein yıkımını artırır. Lipolizi artırır.	Doz bağımlı. Kronik düşük doz steroidin kesilmesinin etkisi net değil. Steroidsiz rejimlerde potansiyel NODAT riski daha az.
<i>Siklosporin (CsA)</i>	İnsülin sekresyonunu azaltır. (CsA<Tac) İnsülin sentezini azaltır. β hücre yoğunluğunu azaltır.	Doz bağımlı. Steroid ile diyabetojenik etkisi daha da artar.*
<i>Takrolimus (Tac)</i>	İnsülin sekresyonunu azaltır. (Tac>CsA) İnsülin sentezini azaltır.	Doz bağımlı. Steroidle diyabetojenik etkisi daha da artar.*
<i>Sirolimus</i>	Periferik insülin direncini artırır. Pankreatik β hücre yanıtını bozar.	Kalsinörin inhibitörleri ile birlikte kullanımında diyabetojenik etkisi artar.

*Bazı çalışmalarda bu etki gösterilememiştir.

2.3.2.7. Obezite

Çoğu çalışmada obezite ile NODAT gelişimi arasındaki ilişki genel popülasyon ile benzerdir (59). USRDS verilerinin analizi sonucu NODAT gelişiminde obezitenin ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (relatif risk: 1,73 $p < 0,0001$). Bazı çalışmalar obezite ve NODAT arasındaki ilişkiyi göstermekte başarısız olsa da, obezitenin insülin direncini artırarak tip 2 diyabetes mellitus gelişimine neden olabileceği bilinmektedir. Fakat mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte vücut yağ dağılım şekli de bu duruma katkıda bulunabilmektedir. Sağlıklı kadınlarda yapılan çalışmalar üst vücut veya erkek tipi obezitenin, alt vücut veya kadın tipi obeziteye göre daha büyük oranda insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransı ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (60). Benzer çalışmalar nakilli hastalarda eksiktir. İntraabdominal obezitenin veya bel kalça oranının

NODAT gelişiminde toplam vücut ağırlığı veya VKI'ye oranla daha önemli bir risk faktörü olup olmadığı tartışılmaktadır (3).

2.3.2.8. Hipertrigliseridemi /Hipertansiyon

Yapılmış retrospektif çalışmalarda metabolik sendrom kriter sayısı ne kadar fazla ise NODAT gelişim riskinin de o kadar fazla olduğu gösterilmiştir (61). 640 diyabetik olmayan böbrek nakilli hastanın retrospektif analizinde, Bayer ve arkadaşları metabolik sendrom kriter sayısı arttıkça 1 yıllık NODAT prevalansının da arttığını göstermiştir (skor 0: %0, 1:%24, 2:%29, 3:%31, 4:%35, 5:%74, p=0,001). Çoklu değişkenli analizde ise metabolik sendrom kriterlerinden sadece LDL değeri NODAT gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (62).

NODAT gelişiminde metabolik sendrom veya metabolik sendrom kriterlerinin kesin rolün tam açıklanamamıştır. Bununla birlikte Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için ortak risk faktörlerinin (örneğin obezite, hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon) erken tanımlanması ve her birinin agresif olarak kontrol altına alınması sağlanmalıdır (8).

2.3.2.9. Proteinüri

Tek merkezli eski çalışmalar nakil sonrası 5. gün proteinüri ile NODAT gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermiştir (5). Erken dönemde proteinüri nakil sonrası verilen yüksek doz kortikosteroide bağlı hipergliseminin neden olduğu osmotik diürezle ilişkili veya hastanın eski böbreklerindeki rezidü proteinüri olabilir. Ayrıca nakil sonrası erken dönemde görülen proteinüri genellikle birkaç haftada geriler (63). Daha sonra yapılan tek merkezli retrospektif bir çalışmada nakil sonrası NODAT tanılı hastalarda 3. ve 6. aydaki proteinüri ve albuminüri araştırılmıştır. Roland ve arkadaşları düşük düzeyde (<1 gr/gün) ve çok düşük düzeyde (<0,3 gr/gün) proteinürinin NODAT gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir (sırasıyla p=0,0042, p=0,00025). Normoalbuminürik hastalarda mikroalbuminürisi

olanlara oranla, mikroalbuminürisi olanlarda da makroalbuminüri olan hastalara oranla NODAT gelişim riski daha az saptanmıştır ($p=0,0326$). Çalışmada kan basıncı da NODAT için bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Çalışmaya göre erken dönemde düşük düzey proteinürinin ve yüksek kan basıncının metabolik sendrom, vasküler hasar veya her ikisi için de bir gösterge olabileceği gösterilmiştir (64).

2.3.2.10. Hipomagnezemi

Normal popülasyonda hipomagnezemi ile tip 2 diyabetes mellitus arasındaki ilişki gösterilmekle beraber, glisemik kontrol ile magnezyum düzeyi arasında ters ilişki olduğu da raporlanmıştır (65). Normal popülasyona benzer olarak karaciğer ve böbrek nakilli hastalarda hipomagnezeminin NODAT için bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir. Van Laecke ve arkadaşlarının yaptığı 254 böbrek nakilli hastayı içeren tek merkezli retrospektif bir çalışmada immunsupresif tedavi seçiminden bağımsız olarak nakil sonrası ilk bir aydaki hipomagnezeminin NODAT gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (66). Kalsinörin inhibitörlerinin hipomagnezemi ile yakın ilişkili olduğu ve magnezyum düzeltildikten sonra NODAT'ın ortadan kalkması, kalsinörin inhibitörlerinin diyabetojenik etkilerinin en azından bir kısmının hipomagnezemi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Diğer yandan magnezyum düzeyleri düzeltildikten sonra mTOR inhibitörlerinin kullanılması NODAT için bir risk faktörü olarak görülmektedir (66). Aynı yazarların devam çalışmasında karaciğer nakil alıcılarında nakil öncesi hipomagnezemi ve nakil sonrası birinci aydaki hipomagnezemi NODAT için bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmiştir (67). Magnezyum desteği ve magnezyum eksikliğinin düzeltilmesinin, insülin direnci veya NODAT insidansını azalttığına gösterilmesi için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

2.3.3. Kısmen değiştirilebilir risk faktörleri

2.3.3.1. Nakil öncesi bozulmuş glukoz toleransı

Hepsinde kanıtlanmış olmasa da bazı çalışmalarda anormal glukoz metabolizmasının NODAT gelişimi için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (8). Cosio ve arkadaşlarının yaptığı 490 böbrek nakil hastasını içeren çalışmada, nakil öncesi yüksek glukoz düzeylerinin birinci yılda NODAT gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Nakil öncesi plazma açlık glukoz düzeyi (FPG) 90mg/dl ile 100mg/dl arası referans olarak kabul edildiğinde, plazma glukozu <90mg/dl olanlar NODAT gelişimi için düşük riske sahipken (OR=0,46 p=0,01), plazma glukoz düzey arttıkça NODAT riskinde artış görülmüştür (FPG=101-109, OR=1,5 ve FPG=110-125 OR=7,6 p<0,0001) (68). Nakil öncesi bozulmuş açlık glukozu tespit edilen hastaların %70'i birinci yılda hiperglisemik olmuştur (bozulmuş açlık glukozu %43, NODAT %27) (68). Retrospektif bir çalışmada ise nakil için hastaneye yattıkları dönemde hiperglisemi gelişen 349 hastanın 102'sinde birinci yılın sonunda NODAT geliştiği görülmüştür. Perioperatif hiperglisemisi olmayan 28 hastanın sadece 1'inde (%4) NODAT saptanmıştır. Perioperatif insülin kullanımı gerektiren hiperglisemisi olan hastalarda NODAT riski artmıştır (30). Başka bir çalışmada perioperatif geçici hiperglisemisi olan 23 hastanın 11'inde 6-12 ay normoglisemik seyrettikten sonra kalıcı hiperglisemi geliştiği görülmüştür. (22) Her ne kadar perioperatif hiperglisemi immünsüpresif protokollere bağlı gelişebilse de NODAT riski artmış olan hastaların belirlenmesinde yardımcı olabilir.

2.3.3.2. HCV ile ilişkili NODAT

Genel popülasyonda HCV enfeksiyonu ile bozulmuş açlık glukozu veya aşikar tip 2 diyabet arasında ilişki olduğu uzun süredir düşünülmektedir. HCV enfeksiyonu diyabetojenik etkilerini insülin direncini arttırarak, hepatik glukoz alımını ve glukogenezi azaltarak veya pankreatik β hücrelerine virüsün direk

sitopatik etkisi ile göstermektedir (69). Solid organ nakilli hastalarda da benzer etkiler görülmektedir. HCV ile ilişkili NODAT'ın patogenezi tam olarak anlaşılammıştır. Karaciğer alıcıları ile yapılan klinik çalışmalar aktif HCV enfeksiyonu ile ilişkili insülin direncinin baskın bir mekanizma olduğunu göstermektedir. Bağımsız araştırmacılar tekrarlayan allograft hepatiti, artmış viral yük ve NODAT gelişimi arasındaki geçici ilişkiyi göstermiştir (6, 69). Ayrıca antiviral tedavi verilen hastalarda glisemik kontrolde düzelme görülmüştür (6, 70, 71). Baid ve arkadaşları 17 diyabetik olmayan HCV pozitif ve 33 diyabetik olmayan HCV negatif karaciğer nakilli hastada yaptıkları çalışmada, HCV enfeksiyonu varlığını insülin direncinde %62'lik bir artış ile bağımsız olarak ilişkili bulmuştur ($p=0,0005$). β hücresi fonksiyonu veya hepatik insülin salınımı açısından HCV pozitif ve negatif gruplar arasında fark olmadığından virüsün insülin direncine direk bir etkisi olduğu düşünülmüştür (6). Nakil öncesi dönemde interferon tedavisi verilen ve devamlı virolojik cevap alınan 16 böbrek nakil adayını içeren küçük bir çalışmada, ortalama 22,5 (2-88ay) aylık takipte hiçbir hastada NODAT gelişmediği görülmüştür (72). Nakil öncesi hepatit C'nin başarılı bir şekilde tedavi edilmesi, böbrek nakli sonrasında NODAT gelişim insidansını düşüreceği kabul edilebilir.

2.3.3.3. CMV ile ilişkili NODAT

CMV enfeksiyonu ile NODAT gelişimi arasındaki ilişki ilk kez 1985 yılında bir böbrek nakil hastasında bildirilmiştir (73). Asemptomatik CMV enfeksiyonu ve CMV hastalığının NODAT gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu sınırlı sayıda çalışmada gösterilmiştir. 160 diyabetik olmayan böbrek alıcısını nakil sonrası ilk 3 ayda CMV enfeksiyonu yönünden takip eden prospektif bir çalışmada, Hjelmesaeth ve arkadaşları, asemptomatik CMV enfeksiyonun NODAT riskini 4 kat arttırdığını saptamıştır (düzeltilmiş RR=4.00; $p=0,025$). Aktif CMV enfeksiyonu olan hastalar, CMV negatif hastalar ile karşılaştırıldığında belirgin olarak daha düşük ortalama insülin salınımına sahip olması, CMV ilişkili NODAT patofizyolojisinde pankreas beta hücrelerinden insülin salınımının bozulduğunu düşündürmektedir (74).

CMV'nin indüklemesi ile salınan proinflamatuvar sitokinlerin, pankreas beta hücrelerinde apoptoz ve fonksiyonel bozukluğa yol açtığı tartışılmaktadır (75).

2.4. NODAT'ın Nakil Böbrek ve Hasta Üzerindeki Etkileri

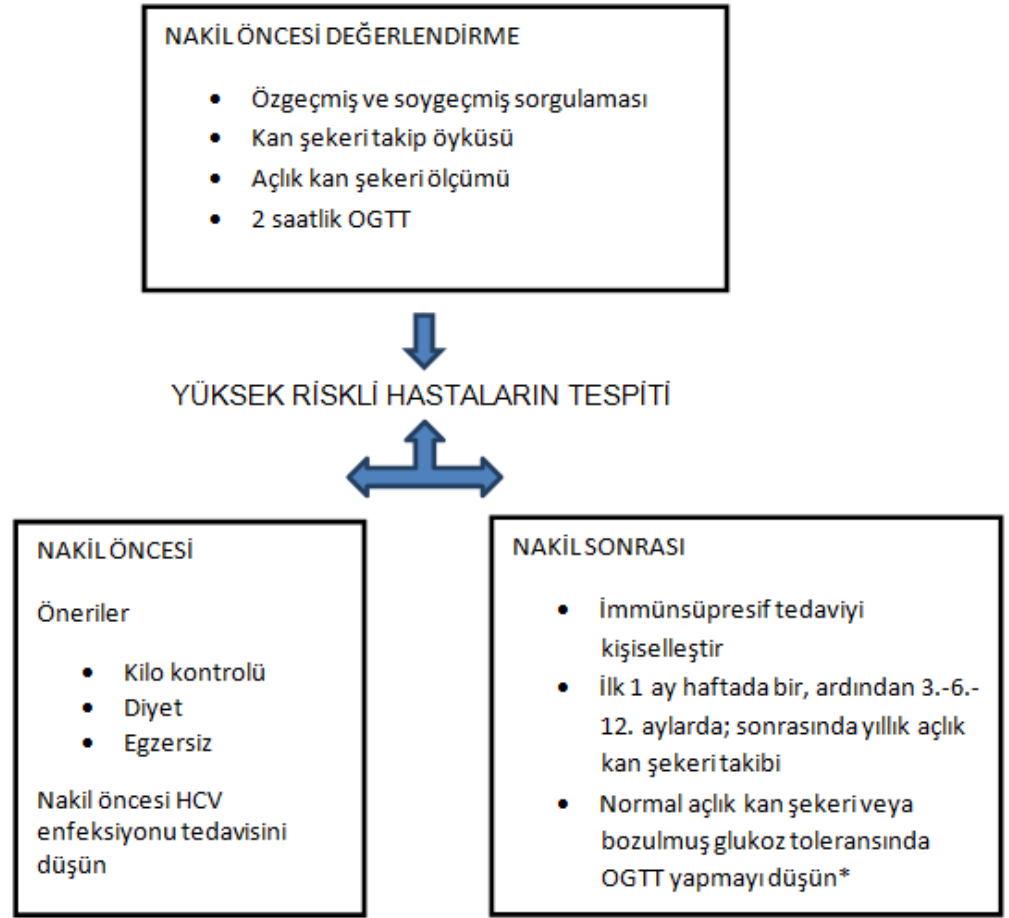
NODAT'ın nakil böbrek ve hasta üzerindeki etkilerini araştıran klinik çalışmalarda çok çeşitli sonuçlar bulunmuştur. Birçok çalışmada NODAT gelişen böbrek nakilli hastalarda diyabetik olmayan hastalarla kıyaslandığında ölümcül olan ve olmayan kardiyovasküler olaylarda 2-3 kat artış gösterilmiştir (27, 76). Aynı zamanda NODAT gelişiminin sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğu; nakil organ reddi, kaybı ve enfeksiyöz komplikasyon riskinde artış ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. 173 böbrek nakilli hastayı içeren bir çalışmada NODAT tanısı olan hastalarda bir yıllık sağkalım %83 iken, olmayanlarda %98 bulunmuştur. ($p<0,01$) (77). Başka bir çalışmada ise 5 yıllık sağkalım non-diyabetiklerde %93 iken NODAT'lılarda %87 saptanmıştır. Araştırmalara göre nakil sonrası ortalama sağkalım NODAT tanısı olan hastalarda 8,1 yıl iken diğer hastalarda 11 yıl olarak gösterilmiştir (84). 11.000 hastayı içeren URDS veri tabanından elde edilen bilgilerde, 1996 ile 2000 yılları arasında diyabeti olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında NODAT, nakil böbrek kaybı riskinde %63 ($p<0,0001$), ölümcül böbrek kaybında %46 ($p<0,0001$) ve mortalite riskinde %87 artış ($p<0,001$) ile ilişkili bulunmuştur (20). Önceki çalışmalara karşıt olarak UNOS/OPTN veri tabanının (2004-2007 arası nakil yapılan hastaları içeren) (ortalama takip süresi 548 gün) retrospektif analizinde nakil organ sağkalımına veya kardiyovasküler mortalite üzerine NODAT'ın negatif etkisi gösterilememiştir. Bu çalışma en az bir yıl fonksiyone böbreği olan 37.000'in üzerinde hastayı içermektedir. Diyabet durumu (nakil öncesi diyabet, NODAT) ve birinci yılda akut redde göre yapılan risk analizinde, nakil öncesi diyabetin tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler mortalitenin en

önemli belirteci olduğu bulunmuş, diğer yandan birinci yılda akut reddin ölümcül nakil reddinin en önemli belirteci olduğu da gösterilmiştir. Buna karşılık tek başına NODAT, çalışmada belirtilen olumsuz sonuçların hiçbiri ile ilişkili bulunmamıştır. Ayrıca geniş güven aralığı ve rölatif olarak kısa takip süresi ile bu çalışma sonuçsuz olarak değerlendirilmiştir (78). Başka bir çalışmada ise 12 senelik greft sağkalımı NODAT tanısı olan veya olmayan hastalarda sırasıyla %48 ve %70 olarak saptanmıştır. Ölüm riski 3.70 kat artmıştır (79).

2.5. Nakil Hastalarında NODAT Tanısı ve Tedavisi

2.5.1. Nakil öncesi değerlendirme

2004'de güncellenen uluslararası NODAT kılavuzu nakil öncesi değerlendirmede kan şekeri takipleri, özgeçmiş ve aile öyküsünün bulunması gerektiğini bildirmektedir (4). Açlık kan şekeri düzenli aralıklarla görülmeli ve normal ise 2 saatlik OGTT yapılmalıdır. Bozulmuş glukoz toleransını saptamada OGTT tanısal kriterlerinin açlık kan şekeri kriterlerine göre daha hassas olduğu düşünülmektedir (3). Bozulmuş glukoz toleransı veya OGTT bozukluğu saptanan hastalar ile nakil öncesi kilo kontrolü, diyet ve egzersizi içeren yaşam stili değişiklikleri görüşülmelidir. Yaşam stili değişiklikleri kapsamında düşük kalorili ve düşük yağ içeren bir diyetle ek olarak hastada haftada en az 150 dk fiziksel aktivite ile en az %7'lik kilo kaybı hedeflenmelidir (8). HCV enfeksiyonu olan nakil adayları nakil öncesi dönemde tedavi açısından değerlendirilmelidir. İmmünsüpresif tedavi, nakil sonrası diyabet gelişimi ile akut red risklerini tartarak her hastaya özgü seçilmelidir (8). Nakil öncesi nakil adaylarının değerlendirilmesi Şekil 2'de özetlenmiştir.



*2003 uluslararası konsensus kılavuzu

Şekil 2. Böbrek alıcı adaylarında nakil öncesi değerlendirme

2.5.2. Nakil sonrası erken dönemde NODAT tanısı

Yapılan çalışmalarda nakil sonrası erken dönemde NODAT gelişim riskini gösteren iyi bir belirteç henüz bulunamamıştır. Nakilli hastalarda açlık plazma kan şekeri ölçümü klinik pratikte kullanımı kolay bir test olmasına rağmen normal sonuçlandığı durumlarda da anormal glukoz metabolizması olabilmektedir. Nakil hastaları atipik bir insülin direncine sahiptir ve kan şekeri değerleri genellikle öğle yemeğinden sonra pik yapar. Bu nedenle tek başına açlık kan şekeri ölçümü NODAT tanısı için yetersiz kalabilmektedir (8). Kuypers ve arkadaşları nakil sonrası 5. gün normal OGTT'nin NODAT

riskinde azalma ilişkili olduğunu göstermiştir (odds oranı:0,03, p=0,0002) (5). Bununla birlikte akut red artmış NODAT riski ile ilişkilidir, fakat red genelde ilk beş günde gelişmez. Beşinci gün açlık kan şekeri ve OGTT, NODAT gelişimi açısından yüksek riskli bazı alt grup hastaları atlayabilmektedir. 5.gün OGGT'ye alternatif veya tamamlayıcı olarak 10-12. Haftada OGGT yapılması NODAT gelişimini saptamak için faydalı olabilmektedir (80). OGGT'nin rutin kullanımını tavsiye edebilmek için bu konuda daha fazla araştırma gerekmektedir.

2.5. NODAT Tedavisi ve Yönetimi

NODAT tedavisi ve yönetimi tip 2 diyabetes mellitus ile benzerdir. Bu konuda ADA kılavuzları mevcuttur.

NODAT yönetimi; hastanın nakil öncesi değerlendirmesi, nakil sonrası düzenli poliklinik takibi, bozulmuş glukoz toleranslı hastada immünsüpresif tedavi modifikasyonu ve diyabet tedavisini içerir. Ayrıca hipertansiyon ve dislipidemi gibi benzeri diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin agresif tedavisi gerekir (3).

Nakil öncesi değerlendirme NODAT risk faktörlerini ve gestasyonel diyabet öyküsünü içermelidir. Tüm hastalara açlık kan şekeri bakılmalı, diğer metabolik sendrom kriterleri ve kardiyovasküler risk değerlendirilmelidir. Tüm hastalar NODAT açısından bilinçlendirilmeli, yaşam tarzı değişiklikleri ile riskin azaltılabileceği konusunda bilgilendirilmelidir (28). Yüksek riskli hastalar diyetisyene yönlendirilmelidir.

Nakil hastaları için HbA1c hedefi diğer diyabetikler ile benzer şekilde <math><6,5</math> olarak önerilmektedir. Açlık kan şekeri hedefi 100mg/dl'nin altında ve 2. saat tokluk kan şekeri ise 140mg/dl'nin altında olmalıdır (81). Bu konuda yapılan ACCORD çalışmasında standart tedavi verilen hastalarla

kıyaslandığında yoğun glisemik kontrol tedavisi verilen hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümlerde anlamlı artış görüldüğünden çalışma erken sonlandırılmıştır. Birinci yıl ortalama HbA1c değerleri yoğun tedavi alan grupta %6,4 iken, standart tedavi alan grupta %7,5 saptanmıştır (82). Kardiyovasküler sebeplerle ölüm her iki grupta da benzer bulunmuştur. Ayrıca müdahale gerektiren hipogliseminin ve 10 kilodan fazla kilo alımının yoğun tedavi alan grupta daha sık olduğu görülmüştür ($p<0,001$). ACCORD çalışmasının uzun dönem takiplerinde yoğun tedavinin mikrovasküler olay riskini azaltmadığı fakat mikro ve makroalbuminüri, bazı oküler komplikasyonlar ve periferik nöropatiyi geciktirdiği gösterilmiştir. Bu etkinin 3,7. yıldan sonra standart glisemik tedaviye geçişe rağmen 5 yıllık süre boyunca da korunduğu görülmüştür (83).

ACCORD benzeri çalışmalar solid organ nakilli hastalarda mevcut değildir. Önerilen yaklaşım NODAT tanısı olsun veya olmasın tüm hastaların ilk 4 hafta boyunca haftada bir kez, ardından 3-6 ayda bir, daha sonrasında ise yıllık açlık kan şekeri ölçümü yapılmasıdır. HbA1c ölçümü en erken nakil sonrası 3. ayda bakılmalıdır. HbA1c değeri %6'nın üzerinde olan hastalara evde kan şekeri takibi yaptırılmalı ve 3 ayda bir HbA1c düzeyi görülmelidir. HbA1c değeri %7'yi geçen hastalarda diyet ve egzersiz önerilerine ek olarak diğer tedaviler başlanabilir (84). Solid organ nakilli hastalarda HbA1c hedefi hipoglisemi riski de göz önüne alınarak kişiselleştirilebilir (8).

Perioperatif hiperglisemisi olan ve yatış kan şekeri 200mg/dl'nin üzerine çıkan hastalara ilerleyen dönemde insülin tedavisi gerekebilmektedir. Bu hastalar NODAT gelişimi açısından yüksek riskli hastalardır. Bu hastaların takibinde günde 3 kez yemeklerden önce ve 1 kez gece yatmadan önce kan şekeri ölçümü istenmelidir. 2. saat tokluk şekeri ölçümü de diyabet gelişimi için iyi bir göstergedir (84).

2.6.1. Değiştirilebilir risk faktörlerinin düzenlenmesi

2.6.1.1. Diyetin düzenlenmesi ve fiziksel aktivite

Planlanmış diyet ve fiziksel aktivite programı ile bozulmuş glukoz toleransı olan aşırı kilolu ($25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{VKİ} < 30 \text{ kg/m}^2$) erişkinlerde kilo verilmesi ile beraber diyabetes mellitus gelişiminde anlamlı azalma olduğu diyabet koruma programında gösterilmiştir. Verilmesi gereken kilo hedefi total vücut ağırlığının %5-10'u kadar olmalıdır. Tedavide hasta eğitimi de önemli bir yer tutmaktadır (8).

2.6.1.2. İmmünsüpresyonun düzenlenmesi

Yüksek riskli hastalarda immünsüpresyonun düzenlenmesi iyi düşünülerek planlanmalıdır. Kortikosteroid doz azaltılmasının nakil sonrası birinci yılda glukoz toleransında anlamlı bir düzelme yaptığı gösterilmiştir (%55'den %34'e) (20). Fakat doz düşürülürken akut rejeksiyon riski de değerlendirilmelidir. Düşük doz steroidli rejimler veya steroidsiz protokoller hastaya göre kişiselleştirilmelidir (8). Bir çalışmada steroid dozu günlük 5 mg'a düşürülenler ile steroid kesilenler arasında insülin duyarlılığı açısından fark saptanmamıştır (40).

Hedeflenen glisemik kontrol sağlanamayan veya diyabet kontrolü zor olan hastalarda takrolimus ile siklosporin değişiminin faydası ile ilgili olarak farklı sonuçlar mevcuttur (8). Nakli sonrası birinci ay 15 ng/mL üzerinde seyreden takrolimus düzeyi ile NODAT gelişim riskinin arttığı gösterilmiştir. Takrolimus kesilmeden de glukoz toleransı üzerine etkisinin geri dönüşümlü olduğu düşünüldüğünden, genelde takrolimus'a bağlı başka yan etkiler gelişmedikçe ilaç değişimi yapılmamaktadır (84). Örneğin bir çalışmada kalsinörin inhibitörü ve steroid kesilmeden hastaların insülin ihtiyacında azalma ile insülininin kesilebileceği gösterilmiştir (85). Yine de bir derlemede NODAT riskinde artış ve NODAT'a bağlı sağkalımın azaldığı bilinmesine

rağmen takrolimus tedavisi ile greft sağkalımının düzeldiği belirtilmiştir (20). USRDS verilerine göre yaklaşık 50.000 hastada yapılan çalışmada morbidite ve greft sağkalımına etki eden diyabet gelişimi açısından takrolimus veya siklosporin kullanımı arasında fark saptanmamıştır. Fakat takrolimus ile diyabet insidansında artış olduğu gösterilmiştir (86). Bazı verilere göre de karaciğer nakilli hastalarda takrolimus'un siklosporine değiştirilmesi ile kan şekeri kontrolünde ve glukoz toleransında düzelme olduğu görülmüş, aynı etki takrolimus dozunun azaltılması ile elde edilememiştir. Takrolimusun sirolimusa değiştirilmesi önerilmemektedir. Sirolimusun insülin direncini arttırdığı bilinmektedir (87). Ayrıca kalsinorin inhibitörü ile mTOR inhibitörünün beraber kullanımından kaçınmak gerekmektedir (3).

2.6.1.3. Renin anjiyotensin sisteminin baskılanması

On farklı randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyonu olan hastalarda, renin anjiyotensin sistemi baskılanmasının (ACEI veya ARB ile) yeni gelişen tip 2 diyabetes mellitus insidansını azalttığı gösterilmiştir. ACEI veya ARB kullanan grup plasebo, beta bloker, diüretik veya amlodipin kullanan grupla karşılaştırıldığında tip 2 diyabetes mellitus insidansı anlamlı düşük bulunmuştur (88). Bu bulgu ne nakil hastalarında ne de genel popülasyonda prospektif çalışmalarla doğrulanmamıştır. Benzer olarak direk renin inhibisyonu ile ilgili veriler de mevcut değildir (89). Bununla birlikte ACEI veya ARB tedavisinin uzun dönemde iyi tanımlanmış anti-proteinürik, kardiyoprotektif ve kan basıncını düşürücü etkileri bulunmaktadır.

2.6.1.4. Farmakolojik tedavi

Yaşam tarzı değişiklikleri ile yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı durumlarda farmakolojik tedavi önerilmektedir. Oral antidiyabetikler tek başına veya diğer oral antidiyabetikler veya insülin ile kombine şekilde kullanılabilir. Potansiyel avantaj ve dezavantajları değerlendirerek farklı gruplardan oral antidiyabetikler tedaviye eklenebilir (8). Tablo 3'de farklı

gruplardan oral antidiyabetik ajanların etki mekanizmaları, avantaj ve dezavantajları özetlenmiştir.

Tablo 3. NODAT tedavisinde kullanılan insülin dışı ilaçlar

AJAN / MEKANİZMA	YAN ETKİ / YORUMLAR
<p>İN SULİN</p> <p>DUYARLILAŞTIRICILAR (Örn. <i>metformin</i>, <i>butoformin</i>, <i>phenofornin</i>)</p> <p>➤ Hepatik glukoz üretimini azaltır.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kas hücreleri tarafından glukoz alımını artırır. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diyare • Dispepsi • Laktik asidoz (KBY olanlarda) • Kilo alımı ve hipoglisemi yapmaz
<p>İN SULİN SEKRETAGOGLARI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sülfonilüreler (örn. <i>glipizid</i>, <i>gliburid</i>, <i>gimeprid</i>) • Meglitinidler (<i>repaglinid</i>, <i>nateglinid</i>) <p>➤ Pankreatik insülin salınımını artırır.</p>	<p>Sülfonilüreler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kilo alımı, ödem, hipoglisemi (özellikle KBY'li ve yaşlı hastalarda) <p>Meglitinidler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kilo alımı, hipoglisemi (sülfonilürelere göre daha az) • Etkisi hızlı başlar, hızlı biter. • Karaciğerden atılır. KBY'de kullanılabilir.
<p>DİĞER</p> <p>❖ Tiazolidinedion türevleri (TZD) (örn. <i>pioglitazon</i>, <i>roziglitazon</i>)</p> <p>➤ PPAR'lere bağlanır ve insülin duyarlı genleri stimuler eder.</p> <p>❖ Glukagon like peptid analogları (örn. <i>exenatide</i>, <i>liraglutide</i>)</p> <p>❖ DPP-4 inhibitörleri (örn. <i>sitagliptin</i>, <i>saxagliptin</i>)</p> <p>➤ Pankreasın insülin salınımını artırır.</p> <p>➤ Endojen inkretinleri artırır.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kilo alımı, periferik ödem (özellikle insülinle beraber kullanımında), anemi, pulmoner ödem, KKY, kırıklar • Yavaş başlangıçlı etki • Hipoglisemi yapmaz • Böbrekten atılımı yoktur • Evre 3-4 KKY veya KBY'de kontrendikedir. • Kilo alımı üzerine olumlu etki yapar. (Gastrik boşalma zamanı uzar, doyumluk artar) • Karaciğer bozukluğu, evre 4-5 KBY'de vildagliptin kullanılmamalı, diğer evrelerde doz ayarlanmalı • İmmünsupresif ilaç etkileşimlerine dikkat edilmeli. • Kilo üzerine etkisiz, hipoglisemi yapmaz. • Beta hücrelerini korur.

Sülfonilüreler ucuz ve yaygın kullanımından dolayı ilk seçenek tedavi olarak verilebilir (90). Sülfonilüre grubundan glipizid ve gimeprid, glibürid'e

göre daha fazla tercih edilen ajanlardır. Gliburid glomerüler filtrasyon oranı 50ml/dk altına indiğinde vücutta birikerek hipoglisemiye neden olabilmektedir. Glipizid 2,5-5 mg/gün olarak başlanıp HbA1c değeri %7'nin altına düşene kadar günde 2 kez 10 mg'a kadar arttırılabilir. Sülfonilüreler ile HbA1c değerinde ortalama %0,8-2 düşüş gözlenir. Fakat kilo aldırıcı etkileri vardır (84).

Nateglinid ve repaglinid gibi meglitinid grubundan olan ilaçlar sülfonilüre kullanamayan hastalara iyi bir alternatif olabilirler. 23 hasta ile yapılan 6 aylık bir çalışmada repaglinid ile 14 hastanın ortalama HbA1c değeri %7,6'dan %5,8'e gerilemiştir (91). Kalan diğer hastalarda insülin tedavisine geçmek gerekmiştir. Meglitinidler karaciğer ve böbrek yetmezliğinde güvenle kullanılabilir ve diğer ilaçlarla etkileşimi azdır (3). Fakat sülfonilürelere göre pahalı bir ilaç grubudur.

Uzun dönem hemodiyaliz hastalarında yapılan DOPPS çalışmasında roziglitazonun tüm nedenlere bağlı ölümleri ve kardiyovasküler ölümleri anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca myokardiyal enfaktüse bağlı hastane yatışlarında 3,5 kat artış yaptığı saptanmıştır (92). DOPPS çalışmasına karşı olarak tip 2 diyabeti olan 5000 diyaliz hastasını inceleyen ulusal bir çalışmada Brunelli ve arkadaşları tüm sebeplere bağlı mortalitenin insülin kullanan hastalarda, insülin kullanmayan diyabetik hastalara göre daha düşük oranda olduğunu göstermiştir (93). Nakilli grupta benzer çalışmalar bulunmamaktadır. Böbrek nakilli hastalara en az evre 2-4 kronik böbrek hastalığı varmış gibi yaklaşılmalıdır (8). Bu hastalarda roziglitazon dikkatle kullanılmalıdır. Ayrıca roziglitazon ek olarak immünsüpresyona bağlı kemik kaybını hızlandırır, ödem nedeniyle hastalarda diüretik kullanımını artırır ve kalsinörin toksisitesini artırıcı etkisi vardır (84). Avrupada 2010'dan beri roziglitazon piyasadan kaldırılmıştır.

Sülfonilüre veya metglinid grubu ilaç kullanamayanlarda dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü sitagliptin veya inkretin mimetik exenatid kullanılabilir

(84). Sitagliptin inkretin yıkımını engelleyerek endojen insülin salınımını uyarır ve glukagon seviyelerini düşürür. 15 hastada yapılan bir çalışmada sitagliptin hipoglisemiye sebep olmamakla birlikte, özellikle siklosporin ile beraber kullanımında QT aralığını uzatabilmektedir (94). Aynı gruptan olan bir diğer ilaç saxagliptinin böyle bir etkisi yoktur.

Exenatid inkretin mimetik bir ajandır. Subkutan olarak kullanılır. Oral antidiyabetik ilaçlarla kontrol edilemeyen tip 2 diyabetes mellitusta FDA tarafından onay almıştır. Fakat exenatidin ve saxagliptinin renal transplant hastalarında kullanılabilirliği ile ilgili yeterli veri henüz yoktur (84). İnkretin bazlı tedaviler kilo kaybına yardımcı etkileri de nedeniyle NODAT hastalarında ilgi çekici bir tedavi seçeneğidir. Böbrek nakilli hastalarda ilacın güvenlik ve etkinlik çalışmaları eksiktir. Vildagliptinin güvenlik ve etkinliğini değerlendiren randomize, plasebo kontrollü, çift kör, prospektif bir çalışma Viyana Üniversitesi tarafından yapılmış olup sonuçları henüz yayınlanmamıştır (95). Nakilli hastalarda bu ajanlar kullanılırken ilaç etkileşimleri açısından dikkatli olunmalıdır. Vildagliptin karaciğer bozukluğu ve evre 4-5 kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kullanılmamalı, sitagliptinde ise böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarı yapılmalıdır (96).

Metformin renal yetersizliği olan hastalarda laktik asidoz riskini arttırdığından böbrek nakli hastalarında tercih edilmeyen bir ajandır. Alfa glukozidaz inhibitörleri akarboz ve miglitol birinci veya ikinci basamakta tercih edilen ajanlar değildirler. Ancak diğer seçenekler kullanılmadığında tedaviye eklenebilirler. Bu ajanlar karbonhidrat sindirimini yavaşlatarak yemek sonrası kan şekeri yükselişini engellerler. Etki açısından diğer oral antidiyabetiklere göre daha zayıftırlar fakat kilo aldırıcı etkileri yoktur. Hipoglisemi yapmazlar. Özellikle mikofenolat mofetil ile kullanımında gastrointestinal yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlıdır (97).

Açlık kan şekeri 200 mg/dl'nin üzerinde seyreden, oral antidiyabetik tedavi kullanamayan ya da oral tedaviye rağmen HbA1c seviyesi %7'nin

üzerinde seyreden hastalara insülin tedavisi başlanmalıdır (97,98). Glukokortikoid tedavisi alan hastalarda insülin tedavisi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Glukokortikoid kullanan hastaların günlük kan şekeri paternleri kullanmayan hastalardan farklıdır. Sabah alınan 5 mg steroid bile geç öğleden sonra ve erken akşam dönemde kan şekeri yükselişine yol açmaktadır. NPH insan insülini orta etkili bir bazal insülidir. Etkisi 1-3 saatte başlar, 8 saatte pik yapar ve 12-16 saat kadar devam eder. Sabahları yapılan orta etkili NPH, geç öğlen ve erken akşam dönemindeki kan şekeri yükselişini kontrol edebilmektedir. Özellikle steroide bağlı hiperglisemilerde tercih edilebilir. İnsülin glarjin uzun etkili bir bazal insülidir. Etkisi 1 saatte başlar, pik yapmaz ve 20-26 saat kadar sürer. İnsülin glarjin özellikle sabah açlık kan şekeri kontrolünde tercih edilebilir. İnsülin aspart ve lispro hızlı etkili insülinlerdir. Etkileri 15dk'da başlar, 30-90 dk'da pik yapar ve 3-5 saat sürer. Yemek öncesi kullanılan kısa etkili insülin aspart ve lispro yemek sonrası kan şekerinin kontrolünde kullanılmaktadır ve öğündeki karbonhidrat alımına göre dozu ayarlanmalıdır (84). Bu insülinlerin çeşitli kombinasyonları da kullanılabilir. Piyasada değişen oranlarda hızlı veya kısa etkili insülin ile orta etkili insülin karışımları, hızlı etkili insülin ile uzun etkili insülin karışımları bulunmaktadır. İnsülin başlanan hastalar bir endokrinolog tarafından da takip edilmeli ve diyabet eğitim hemşiresi tarafından bilgilendirilmelidir (3).

Hastaların açlık lipid profili yıllık olarak görülmeli, birden çok kardiyovasküler risk faktörü taşıyan nakil hastalarında klinisyenin isteği ile lipid profili daha sık görülebilir. Statinler nakilli hastalarda en sık kullanılan lipid düşürücü ilaçlardır. LDL değeri 100-129 mg/dl arasında tespit edildiğinde öncelikle 3 ay yaşam tarzı değişikliği ve diyet önerilmeli, sürenin sonunda LDL 100 mg/dl'nin üzerinde seyrediyorsa tedaviye statin eklenmelidir. LDL 130mg/dl üzerinde saptandığında ise direk olarak yaşam tarzı değişikliği ile beraber tedaviye statin eklenmelidir. Trigliserid değeri 200-500mg/dl arasında ise statin ve/veya niasin tedavide kullanılabilir. 500mg/dl üzerindeyse statin tedavisine niasin veya fibrat eklenmesi önerilmektedir (8). Siklosporin ve

takrolimus CYP3A4 enzimini inhibe ederek hastaların yüksek doz statinle (simvastatin, atorvastatin, lovastatin) karşı karşıya kalmalarına sebep olmaktadır. Pravastatin ve fluvastatin CYP3A4 enzimi tarafından metabolize edilmediğinden nakil hastalarındaki dislipidemide tercihan kullanılan ilaçlardır. Sirolimus ve steroidlere bağlı hipertigliseridemi tedavisinde kullanılan fibratlar, statinlerle kullanımında rabdomiyoliz riskini artırmaktadır (22).

Özetle NODAT nakil hastalarında sık görülen bir komplikasyon olup, hasta ve nakil böbrek üzerine olumsuz sonuçları olabilmektedir. Nakil hastalarının takibinde riski en aza indirmek için risk değerlendirmesi yapılmalı ve gerektiğinde müdahale edilmelidir. NODAT riskini azaltmak için hastanın immunsupresif tedavi değişikliğini yapacak olan klinisyenin hastanın immünite öyküsünü de iyi bilmesi gerekmektedir. Glisemik kontrolü sağlamada yaşam stili değişiklikleri başarısız olduğunda medikal tedavi genellikle gereklidir (8).

NODAT hastalarının rutin takibinde her üç ayda bir HbA1c seviyeleri görülmeli ve diyabet komplikasyonları açısından düzenli tarama yapılmalıdır. Unutulmamalıdır ki kan transfüzyonları, anemi varlığı veya böbrek fonksiyonlarında bozulma nedeniyle nakil sonrası ilk üç aylık dönemde HbA1c sonucu sağlıklı olarak değerlendirilemez. Adacık hücresi nakli yapılan ve pneumocystis carinii (jiroveci) profilaksisi için dapson kullanan kişilerde HbA1c'de yalancı düşüklük saptanır. Sebebi tam olarak bilinmemekle beraber eritrositlerin yaşam süresinde kısalma veya hemoliz suçlanmıştır (99).

Tablo 4'te NODAT takip ve tedavisindeki diğer öneriler özetlenmiştir (8).

Tablo 4. NODAT takip ve tedavisi

NODAT TAKİP VE TEDAVİ
İLAÇ DIŞI TEDAVİ SEÇENEKLERİ
<ul style="list-style-type: none">• Diyet modifikasyonu<ul style="list-style-type: none">o Diyetisyen yardımıo Diyabetik dislipidemi (doymuş yağlar ve kolesterolden fakir, kompleks karbonhidratlar ve liften zengin)o AHA kılavuzu; Kolesterol kısıtlaması (<200mg/gün), kalorisinin <%7'si doymuş yağlar, %2-3 trans yağ asidi, <2400mg/gün sodyum, >25gr/gün lif, haftada 2 por siyon balık• Yaşam tarzı değişikliği<ul style="list-style-type: none">o Egzersizo Kilo verme, aşırı kilo alımından kaçınmao Sigaranın bırakılması
İMMUN SUPRESİF TEDAVİNİN DÜZENLENMESİ
<ul style="list-style-type: none">• Steroid dozunun hızlı azaltılması, mümkünse steroidsiz rejimler• Takrolimus yerine siklosporine geçilmesi• Kalsinörin inhibitörü ile mTOR inhibitörü kombinasyonundan kaçınılması
FARMAKOLOJİK TEDAVİ
<ul style="list-style-type: none">• Akut hiperglisemide kan şekeri >400mg/dl ise insülin infüzyonu• Kronik hiperglisemide hedef HbA1c<%6,5• Oral antidiyabetik ajanlarla monoterapi yada kombinasyon tedavisi veya beraberinde insülin tedavisi• HbA1c>%9 kalıyorsa endokrinoloğa yönlendir
NODAT TANILI HASTANIN TAKİBİ
<ul style="list-style-type: none">• Her 3 ayda bir HbA1c bakılması• Mikroalbuminüri takibi• Düzenli göz muayenesi• Düzenli ayak bakımı• Yıllık açlık lipid profili bakılması• Dislipidemi ve hipertansiyon agresif tedavisi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

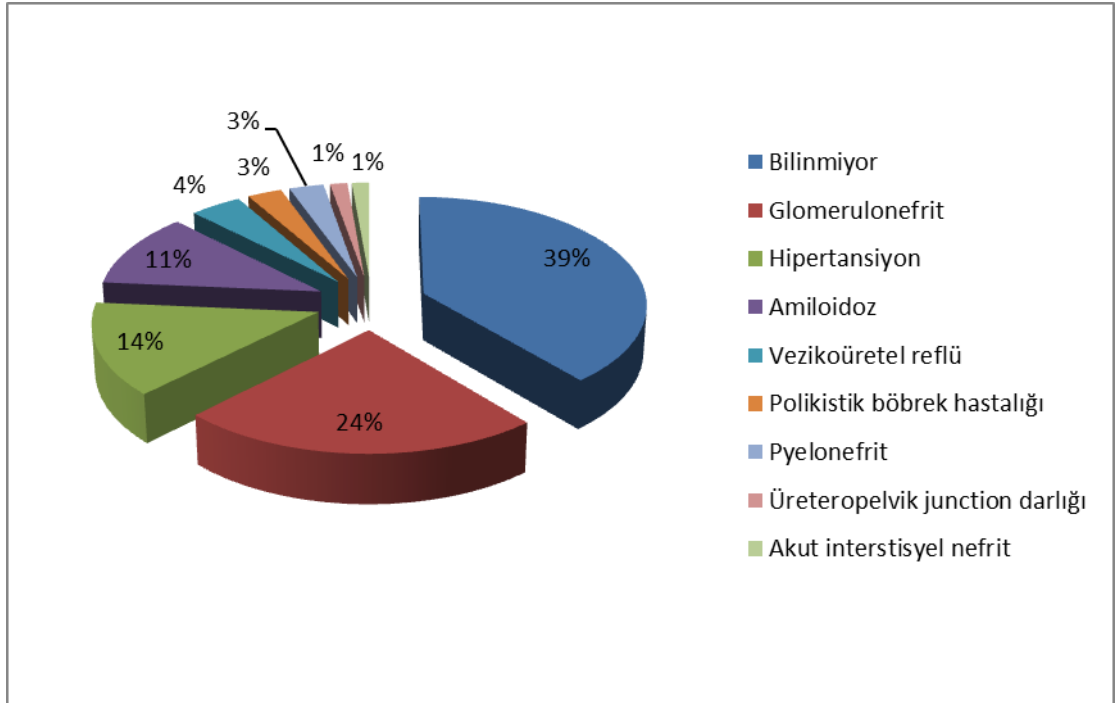
Kasım 2010 ile Ekim 2012 tarihleri arasında T.C. İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Şişli Florence Nightingale Hastanesinde böbrek nakli operasyonu yapılan, 18 yaş üstü, daha öncesinde diyabetes mellitus tanısı olmayan, en az bir yıllık izlemi olan ve poliklinik takip dosyasında verileri yeterli hastalar çalışmaya dahil edildi. Literatürde bilinen risk faktörleri araştırılarak NODAT tanısı alan ve almayan hastaların yaş, cinsiyet, NODAT tanı süresi, nakil öncesi boyu, kilosu, vücut kitle indeksi (VKİ) değeri, nakil sonrası takiplerindeki VKİ değerleri, primer hastalığı, diyaliz öyküsü, kan grubu, HLA doku grubu, HLA doku uyumu, böbrek vericisi yaşı, cinsiyeti, alıcının hepatit B veya C öyküsü, nakil öncesi tiroid hormonları, lipid profilleri ve nakil sonrası takipleri, nakil öncesi ve sonrası magnezyum değerleri, nakil öncesi ve sonrası sistolik kan basınçları, operasyon öncesi açlık, tokluk kan şekeri ve HbA1c değerleri, operasyon sonrası 1. hafta açlık ve tokluk kan şekeri değerleri, postoperatif insülin ihtiyacı, postoperatif 2. hafta, 3. hafta, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 12. ay ve varsa 24. ay açlık kan şekeri değerleri, 3. ay ve 1.yıl HbA1c değerleri, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 12. ay ve varsa 24. ay kreatinin değerleri, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 12. ay ve varsa 24. ay immünsüpresif ilaç türleri ve kan düzeyleri, pulse steroid öyküsü, hücrel veya humoral red öyküsü, CMV enfeksiyonu öyküsü, piyelonefrit öyküsü, antihipertansif kullanımı ve NODAT için hastalara verilen tedaviler kaydedildi.

Hasta dosyaları ve hastane bilgisayar sistemi kayıtlarından elde edilen bilgilerle doldurulan formlardaki veriler yine aynı klinisyen tarafından SPSS.20 programına girilerek değerlendirildi. Mevcut değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. Çalışmada sonlanım noktası NODAT gelişimi olarak belirlendi. Değişkenlerin dağılım normallikleri Shapiro Wilks W testi ile değerlendirildi. Tek değişkenli analizlerde Ki kare, Independent Samples T test ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca bu karşılaştırmalara ilişkin odd oranları hesaplandı. Tek değişkenli analizde p değeri anlamlı bulunan yaş, nakil öncesi VKİ, nakil öncesi açlık kan şekeri, nakil sonrası 1. hafta açlık ve

tokluk kan şekerleri, nakil sonrası 2., 3., 4. hafta açlık kan şekerleri, nakil sonrası 1. ay VKİ değişkenleri dikotom veriler haline çevirildi (açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl, < 100 mg/dl; tokluk kan şekeri ≥ 140 mg/dl, < 140 mg/dl; VKİ ≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²). Örneklem büyüklüğü yeterli olmayacağından ve tip II hata riskinden dolayı, tek değişkenli analizde değerlendirilen verilerden yalnızca $p < 0.05$ olanlar (yaş ≥ 45 , nakil öncesi ve 1. ay VKİ ≥ 30 kg/m², nakil öncesi IFG, IGT, nakil sonrası 2., 3., 4. hafta IFG, postoperatif insülin gereksinimi, 1. ay takrolimus düzeyi) backward stepwise elimination LR (geriye doğru eleme) modeliyle regresyon analizine alındı. Her basamakta $p > 0.1$ olan değişkenlerden en büyük p değerine sahip olanlar model dışında bırakıldı. Modele alınan 12 değişken için, değişken başına en az 9 değerlendirme yeterli kabul edildiğinde, çoklu regresyon analizi için yeterli örneklem büyüklüğünün olduğu düşünüldü. Analiz sonunda elde edilen standart hata değerlerinin < 2.0 olması nedeniyle, değişkenler arasında kolinearite olmadığı kabul edildi. Çoklu regresyon analizi sonuçları odd oranı (OR), % 95 güven aralığı (%95 CI), p değeri, β katsayısı ve standart hata olarak bildirildi.

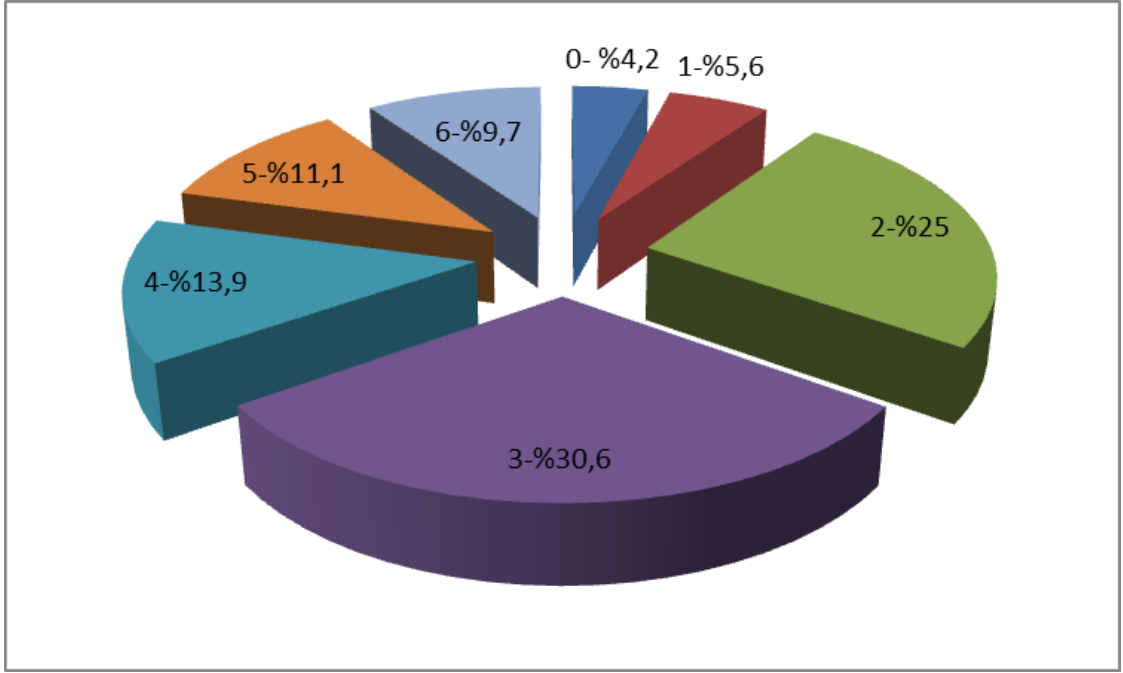
4. BULGULAR

Nakil sonrası en az bir yıllık takipleri olan 103 hastanın verileri poliklinik dosyalarından ve otomasyon sisteminden tarandı. 13 hastanın bilinen diyabetes mellitus tanısı mevcuttu. 16 hastanın dosyasından ve otomasyon sisteminden gerekli verilere ulaşılamadı, bu hastaların 8'inin ilk bir ayda çeşitli nedenlerle nakil böbrek kaybı mevcuttu. 1 hastaya primer oksalozis tanısı ile karaciğer ve böbrek nakli yapılmıştı. 1 hasta ise nakil sonrası birinci gün kaybedilmişti. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uymayan bu 31 hasta çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya dahil edilen 72 hastanın 33'ü erkek (%46), 39'u kadındı (%54). Hastaların yaş ortalaması $40,65 \pm 12,6$ idi. Hastaların 64'ünün (%89) nakil öncesi diyaliz öyküsü mevcuttu. 8 hastaya (%11) ise preemptif böbrek nakli yapılmıştı. 13 hasta (%18) kadavradan, 59 hasta ise (%82) canlı vericiden böbrek nakli olmuştu. Böbrek vericilerinin 29'u erkek (%40), 43'ü kadın idi (%60). Vericilerin ortalama yaşı $46,2 \pm 13,6$ idi. 4 hastada hepatit B (%5,6), 3 hastada hepatit C (%4,2) öyküsü mevcuttu.



Şekil 3. Nakil öncesi primer hastalıklar ve dağılımları

Böbrek nakli yapılan hastaların primer hastalıklarının dağılımı şekil 3'te gösterilmiştir. Çalışmaya alınan hasta grubunda primer hastalığı bilinen hastalar içerisinde en sık sebep glomerulonefrit (%38) ardından hipertansif nefroskleroz (%22) gelmekteydi. Nakil yapılan hastaların %51,4'ü A, %34,7'si 0, %8,3'ü AB, %5,6'sı B kan grubuna sahipti.



Şekil 4. HLA doku uyumu

7 hastada (%9,7) tam HLA doku uyumu mevcutken, 3 hastada (%4,2) HLA doku uyumu yoktu. Hastaların doku uyumlarına göre dağılımı şekil 4'te gösterilmiştir.

Hastaların kilo ortalaması $64,3 \pm 13,6$ kg, boy ortalaması $165,4 \pm 9,2$ cm, vücut kitle indeksi ise $23,5 \pm 4,7$ kg/m² olarak saptandı. Nakil öncesi bakılan açlık kan şekeri ortalaması $89,2 \pm 14,9$ mg/dl, tokluk kan şekeri ortalaması $118,4 \pm 20,9$ mg/dl, HbA1c ortalaması $5,2 \pm 0,49$ olarak hesaplandı. Nakil öncesi bakılan lipid profillerinde LDL ortalaması 107 ± 41 mg/dl, total kolesterol ortalaması 181 ± 46 mg/dl, trigliserid ortalaması 154 ± 64 mg/dl olarak ölçüldü. Hastaların 42'si (%58,3) nakil öncesi hipertansiyon tanısına sahipti.

Toplam 72 hastanın en az bir yıllık takibinde 17 hastada (%23,6) NODAT gelişirken, 55 hastada (%76,4) NODAT saptanmadı. Hastaların 11'ine (%65) ilk bir ay içinde, 4'üne (%24) ilk 6 ay içinde, 2'sine (%11) ise birinci yılda NODAT tanısı konulmuştur.

Çalışmanın sonlanım noktası olan NODAT tanısı için öngörülebilir risk faktörlerini değerlendirebilmek amacıyla, takipte NODAT gelişenler ve gelişmeyenler olarak hastalar ikiye ayrıldı.

Tek değişkenli analizler sonucunda NODAT gelişimi açısından cinsiyet, diyaliz öyküsü, hepatit B veya C enfeksiyonu öyküsü, kadavra veya canlıdan böbrek nakli, verici yaşı, verici cinsiyeti arasından anlamlı bir fark bulunamadı. Yaş ile beraber NODAT gelişim riskinin arttığı görüldü ($p<0,0001$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri ve diğer değişkenler

Değişken	Bütün hastalar	NODAT (+)	NODAT (-)	P	OR (%95 CI)
Hasta sayısı	72 (%100)	17 (%23,6)	55 (%76,4)	-	-
Yaş	40,65 (12,6)	51,4 (12,4)	37 (10,8)	<0,0001	-
≥45 yaş / ≤45 yaş	30(%42)/ 42(%58)	15/2	15/40	<0,0001	20 (4,0-98,1)
Cinsiyet	E 33(%46) K 39(%54)	E8 (%47,1) K9 (%52,9)	E25 (%45,5) K30 (%54,5)	0,9	1,06 (0,35-3,17)
Kadavra veya canlıdan nakil	K13 (%18) C59 (%82)	K3(%17,6) C14(%82,4)	K10 (%18) C45 (%82)	0,9	1,03 (0,25-4,30)
Diyaliz öyküsü	64 (%88,9)	16 (%94,1)	48 (%87,3)	0,4	2,3 (0,26-20,44)
Verici yaşı	46,2 (13,6)	44,7 (13,8)	46,7 (13,7)	0,5	-
Verici cinsiyeti	E29 (%40) K43 (%60)	E8 (%47,1) K9 (%52,9)	E21 (%38) K34 (%62)	0,5	1,4 (0,48-4,31)
Hepatit B öyküsü	4 (%5,6)	1 (%5,9)	3 (%5,5)	0,9	1,08 (0,10-11,15)
Hepatit C öyküsü	3 (%4,2)	1 (%5,9)	2 (%3,6)	0,6	1,65 (0,14-19,47)

Hastaların 15'inde (%21) nakil öncesi bozulmuş açlık glukozu mevcutken, 11'inde (%15) bozulmuş glukoz toleransı mevcuttu. NODAT

gelişen 17 hastanın 7'sinde (%41) bozulmuş açlık kan şekeri mevcutken, 6'sında (%35) bozulmuş glukoz toleransı mevcuttu. Nakil öncesi bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı nakil sonrası NODAT gelişimi açısından anlamlı bulundu (sırasıyla $p < 0,0001$, $p = 0,009$).

Böbrek nakli öncesi bakılan boy, kilo ve HbA1c değerleri NODAT gelişimi için anlamlı olarak bulunmazken, vücut kitle indeksi, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri değerleri NODAT gelişimi için anlamlı risk faktörleri olarak saptandı. Vücut kitle indeksi 30'un üzerinde olanlarda NODAT gelişimi, 30'un altında olanlara göre istatistiksel anlamlı olarak artmış bulundu (OR=8,1 $p = 0,009$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların nakil öncesi boy, kilo, VKİ, açlık ve tokluk kan şekeri ve HbA1c değerleri ile NODAT ilişkisi

Değişken	Bütün hastalar	NODAT (+) (n=17)	NODAT (-) (n=55)	P	OR (%95 CI)
Nakil öncesi kilo	64,3 ±13,6	68,9±13,7	62,8±13,4	0,1	-
Nakil öncesi boy	165,4±9,2	164,4±9,9	165,7±9,1	0,5	-
Nakil öncesi VKİ	23,5±4,7	25,7±6,1	22,8±3,97	0,02	-
Nakil öncesi VKİ≥30kg/m ²	6 (%8,3)	4 (%23,5)	2(%3,5)	0,009	8,1 (1,34-49,45)
Nakil öncesi AKŞ	89,2±14,9	96,4±24,1	87±9,9	0,02	-
Nakil öncesi TKŞ	118,4±20,9	132,1±21,3	114±19,1	0,002	-
Nakil öncesi HbA1c	5,2±0,49	5,4±0,5	5,2±0,4	0,14	-

Metabolik sendrom tanı kriterleri içerisinde yer alan trigliserid, LDL düzeyleri ve hipertansiyon, NODAT gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yine benzer olarak kan magnezyum düşüklüğü ve TSH değeri ile NODAT gelişimi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Nakil öncesi lipid profili, magnezyum düzeyi, hipertansiyon öyküsü ile NODAT ilişkisi

Değişken	Bütün hastalar	NODAT (+) (n=17)	NODAT (-) (n=55)	p	OR (%95 CI)
Nakil öncesi Mg	1,9±0,3	1,9±0,3	1,9±0,3	0,9	
Nakil öncesi HDL	45±14	43±15	45±14	0,6	
Nakil öncesi LDL	107±41	101±33	109±43	0,4	
Nakil öncesi Trigliserid	154±65	150±52	155±69	0,7	
Nakil öncesi Total Kolesterol	181±46	173±44	183±47	0,7	
Nakil öncesi TSH	2,66±2,22	2,1±1,9	2,8±2,2	0,2	
Nakil öncesi Hipertansiyon	42 (%58,3)	11 (%64,7)	31 (%56,4)	0,5	1,41 (0,45-4,38)

Hastaların birinci ay içerisinde birinci, ikinci, üçüncü hafta açlık kan şekeri değerleri ve birinci hafta tokluk kan şekeri değerleri ile NODAT gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu (p değerleri Tablo 8’de). Yine benzer olarak nakil sonrası hastane yatışı sırasında geçici olarak insülin ihtiyacı olan hastalarda ilerleyen dönemde NODAT gelişim riskinde istatistiksel anlamlı artış saptandı (p< 0,0001) (Tablo 8).

Tablo 8. Operasyon sonrası insülin ihtiyacı ve ilk bir ay haftalık kan şekeri değerleri ile NODAT ile ilişkisi

Değişken	Bütün hastalar	NODAT (+) (n=17)	NODAT (-) (n=55)	p	OR (%95 CI)
1.hafta AKŞ	102,1±21,6	114,2±28,2	98,3±17,8	0,007	-
1. Hafta TKŞ	144,2±44,1	175,8±58,8	135,1±34,4	0,001	-
2.hafta AKŞ	102,6±25,8	119,9±36,1	97,2±19,2	0,001	-
3. hafta AKŞ	100,2±21,0	120,8±27,8	93,8±13,3	0,0001	-
4. Hafta AKŞ	102,7±27,3	120,2±30,9	97,3±23,8	0,002	-
Postoperatif insülin ihtiyacı	11 (%15,3)	8 (%47,1)	3 (%5,5)	<0,0001	15,4 (3,42-69,31)

Nakil sonrası birinci ay kilo ve vücut kitle indeksi ile NODAT gelişimi arasında ilişki bulunmazken, vücut kitle indeksi 30’un üzerinde olanlarda

NODAT gelişim sıklığının istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görüldü ($p=0,002$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların 1. ay kilo ve VKİ değerleri ve NODAT ile ilişkisi

Değişken	Bütün hastalar	NODAT (+) (n=17)	NODAT (-) (n=55)	P	OR (%95 CI)
1. ay kilo	64,6±13,2	69,0±12,5	63,2±13,2	p=0,1	-
1. ay VKİ	23,6±4,6	25,8±5,9	22,9±3,9	p=0,09	-
1. ay VKİ≥30kg/m ²	7 (%9,7)	5(%29)	2(%3,6)	p=0,002	11,04 (1,90-63,88)

Hastaların hepsi immünsüpresif tedavi olarak steroid, kalsinörin inhibitörü ve bir antimetabolit ilaç almaktaydı. 66 hasta (%92) takrolimus, 6 hasta (%8) siklosporin kullanmaktaydı. NODAT tanısı alan hastaların 15'i (%88) takrolimus alırken, 2'si (%12) siklosporin almaktaydı. NODAT saptanmayan hastaların ise 51'i (%93) takrolimus, 4'ü (%7) siklosporin kullanmaktaydı. Takrolimus kullanımı ile siklosporin kullanımı arasında NODAT gelişimi açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,5$). Birinci ay ortalama kan takrolimus düzeyi $9,7±3,1$ ng/ml, NODAT gelişenlerde $11,1±3,1$ ng/ml, NODAT gelişmeyenlerde ise $9,3±3$ ng/ml olarak hesaplandı. Birinci ay kan takrolimus seviyesi ile NODAT gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p=0,04$) (Tablo 10). Diğer kalsinörin inhibitörü olan siklosporin ile NODAT gelişimi arasında anlamlı ilişki kurulamadı. NODAT gelişen hastaların takiplerinde ise 6. ay takrolimus düzeyinde NODAT'ı olmayan hastalara göre anlamlı bir fark saptandı ($p=0,03$), fakat bu fark 3., 12. ve 24. aylarda tespit edilemedi. Benzer olarak siklosporin kullananlarda da fark saptanmadı. Antimetabolitler ile NODAT gelişimi arasında ilişki bulunamadı. Hastaların 54'ü (%75) mikofenolat mofetil, 18'i (%25) mikofenolik asit kullanmaktaydı. NODAT gelişen hastaların 13'ü (%77) mikofenolat mofetil, 4'ü (%23) mikofenolik asit, NODAT gelişmeyenlerin ise 41'i (%75) mikofenolat mofetil, 14'ü (%25) mikofenolik asit tedavisi almaktaydı. NODAT gelişimi açısından mikofenolat mofetil ile mikofenolik asit tedavisi arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

NODAT tanısı olan hastaların %29'u pulse steroid tedavisi almışken, NODAT'ı olmayan hastalarla kıyaslandığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,7$) (Tablo 10). Benzer olarak akut hücrel ve hümoral rejeksiyon ile NODAT gelişimi arasında ilişki tespit edilmedi (sırasıyla $p=0,2$, $p=0,3$)

Tablo 10. İmmünesupresif tedaviler ve belirli aylardaki kan düzeyleri ve NODAT ile ilişkisi

Değişken	Bütün hastalar	NODAT (+) (n=17)	NODAT (-) (n=55)	P	OR (%95 CI)
Takrolimus/ siklosporin	66(%92)/ 6(%8)	15(%88) / 2(%12)	51 (%93) / 4(%7)	0,5	0,58 (0,09-3,53)
Tac 1.ay düzeyi	9,7±3,1	11,1±3,17	9,3±3,0	0,04	-
Tac 3.ay düzeyi	8,8±2,7	9,8±3,2	8,5±2,5	0,1	-
Tac 6.ay düzeyi	7,5±2,4	8,8±2,2	7,2±2,4	0,03	-
Tac 12.ay düzeyi	5,7±1,7	6,0±1,7	5,6±1,7	0,4	-
Tac 24.ay düzeyi	5,3±1,5	4,9±1,1	5,4±1,6	0,3	-
C ₀ 1.ay	323±185	318±61	326±236	0,3	-
C ₀ 3.ay	245±49	231±41	252±56,9	0,6	-
C ₀ 6.ay	249±105	217±45	266±129	0,8	-
C ₀ 12.ay	188±55	189±14	188±70,5	0,8	-
C ₀ 24.ay	173±39	201±1,4	155±43,5	0,2	-
MMF/ Mikofenolik asit	54/18	13(%77)/ 4(%23)	41(%75)/ 14(%25)	0,8	0,90(0,25-3,22)
Pulse steroid	23 (%31)	5 (%29)	18 (%32)	0,7	0,85 (0,26-2,80)

CMV enfeksiyonu geçirenlerde NODAT sıklığı (%12), NODAT gelişmeyenlere (%2) göre artmış iken istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,07$). Hastalarda nakil sonrası pyelonefrit riski açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. CMV enfeksiyonu ve pyelonefrit öyküsü ile NODAT ilişkisi

Değişken	Bütün hastalar	NODAT (+) (n=17)	NODAT (-) (n=55)	P	OR (%95 CI)
CMV enfeksiyonu	3 (%4,2)	2(%11,8)	1 (%1,8)	0,07	7,20(0,61-84,92)
Pyelonefrit	26 (%36,1)	7 (%41,2)	19 (%34,5)	0,6	1,32(0,43-4,04)

NODAT tanısı alan hastalarda beklendiği üzere NODAT tanısı almayanlara göre nakil sonrası 3., 6., 12., 24. ay açlık kan şekeri ve HbA1c değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı (p değerleri Tablo 11’de verilmiştir).

Tablo 12. NODAT tanısı alan ve almayan hastalarda belirli aylarda kan şekeri ve HbA1c değerleri

Değişken	Bütün hastalar	NODAT (+) (n=17)	NODAT (-) (n=55)	p
3. ay AKŞ	98,7±15,6	114,1±14,0	93,9±12,8	<0,0001
6. ay AKŞ	99,3±18,6	121,3±23,9	92,5±9,4	<0,0001
12. ay AKŞ	99,4±22,6	120,8±39,6	93,2±7,2	<0,0001
24. ay AKŞ	100,3±15,0	114,0±18,3	94,7±8,9	<0,0001
3. Ay HbA1c	5,5±0,63	6,2±0,8	5,3±0,3	<0,0001
6. Ay HbA1c	5,7±0,47	5,9±0,4	5,3±0,3	0,01
12. Ay HbA1c	6,0±0,6	6,3±0,6	5,4±0,4	0,008
24. Ay HbA1c	6,0±0,9	6,5±0,8	5,3±0,3	0,01

Nakil sonrası NODAT olan ve olmayan hastaların 3., 6., 12., 24. ay kiloları, vücut kitle indeksleri ve sistolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 13. NODAT tanısı alan ve almayan hastalarda belirli aylarda kilo ve kan basıncı değerleri

Değişken	Bütün hastalar	NODAT (+) (n=17)	NODAT (-) (n=55)	p
3. ay SKB	121±13,5	124,1±16,9	120±12,3	0,6
6. ay SKB	124±16,4	130,0±16,9	122±16,0	0,07
12. ay SKB	128±19,3	133,2±24,1	127±17,5	0,2
24. ay SKB	128±20,0	135,0±21,5	126±19,2	0,2
3. ay kilo	66,8±12,8	69,8±11,2	65,9±13,1	0,2
6. ay kilo	67,7±12,8	70,2±11,5	66,9±13,2	0,3
12. Ay kilo	69,7±13,1	72,7±13,1	68,8±13,1	0,3
24. Ay kilo	72,7±13,9	78,0±13,6	70,4±13,7	0,1
3. Ay VKİ	24,4±4,5	26,1±5,5	23,9±4,0	0,2
6. Ay VKİ	24,7±4,4	26,2±5,5	24,3±4,0	0,2
12. Ay VKİ	25,5±4,7	27,2±6,3	24,9±4,1	0,2
24. Ay VKİ	26,8±5,5	30,2±7,1	25,4±4,2	0,07

NODAT tanısı olan ve olmayan hastaların takiplerindeki lipid parametreleri karşılaştırıldığında 24. ay trigliserid değerlerinin NODAT hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilirken, diğer aylardaki parametrelerde anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 14. NODAT tanısı alan ve almayan hastalarda belirli aylarda lipid profilleri

Değişken	Bütün hastalar	NODAT (+) (n=17)	NODAT (-) (n=55)	P
12. ay HDL	46±13	44±13	47±13	0,2
12. ay LDL	104±33	94±38	107±31	0,2
12. ay Trigliserid	143±71	156±66	140±72	0,4
12.ay Total Kolesterol	171±39	159±48	175±36	0,1
24. ay HDL	28±28	37±29	26±28	0,1
24. ay LDL	103±32	98±33	105±32	0,3
24. ay Trigliserid	151±68	184±50	138±71	0,01
24.ay Total kolesterol	171±37	172±38	171±37	0,9

NODAT tanısı olan ve olmayan hastaların 3. ve 12. ay proteinüri değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 15. NODAT tanısı alan ve almayan hastalarda belirli aylarda proteinüri düzeyleri

Değişken	Bütün hastalar	NODAT (+) (n=17)	NODAT (-) (n=55)	P
3. ay proteinüri	233 (342)	280 (299)	218 (356)	0,5
12.ay proteinüri	254 (305)	244 (270)	256 (318)	0,8

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler dikotom verilere çevrildiğindeki tek değişkenli analiz sonuçları tablo 15’de özetlenmiştir. Tek değişkenli analizlerde yaş \geq 45 (p<0,0001), nakil öncesi ve 1. ay VKİ \geq 30kg/m² (p=0,009, p=0,002), postoperatif insülin ihtiyacı (p<0,0001), nakil öncesi ve 2., 3., 4. hafta bozulmuş açlık kan şekeri (p<0,0001, p=0,001, p=0,004, p<0,0001), nakil öncesi bozulmuş glukoz toleransi (p=0,009) ve takrolimus kan düzeyi \geq 10ng/dl olması (p=0,006) NODAT gelişim riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 15).

Tablo 16. Tek değişkenli analiz sonuçları

Değişken	Bütün hastalar	NODAT (+) (n=17)	NODAT (-) (n=55)	p	OR (%95 CI)
Yaş ≥45	30(%41,7)	15(%88,2)	15(%27,3)	<0,0001	20(4,07-98,10)
VKİ ≥30kg/m ²	6(%8,3)	4(%23,5)	2(%3,6)	0,009	8,15(1,34-49,45)
Postoperatif insülin ihtiyacı	11(%15,3)	8(%47,1)	3(%5,5)	<0,0001	15,4(3,42-69,31)
Nakil öncesi IFG	15(%20,8)	10(%58,8)	5(%9,1)	<0,0001	14,28(3,76-54,20)
Nakil öncesi IGT	11(%15,3)	6(%35,3)	5(%9,1)	0,009	5,45(1,40-21,13)
1.ay VKİ ≥30kg/m ²	7(%9,7)	5(%29,4)	2(%3,6)	0,002	11,04(1,90-63,88)
1.hafta IFG	33(%45,8)	11(%64,7)	22(%40)	0,07	2,75(0,88-8,5y2)
2.hafta IFG	31(%43,1)	13(%76,5)	18(%32,7)	0,001	6,68(1,90-23,41)
3.hafta IFG	29(%40,3)	12(%70,6)	17(%30,9)	0,004	5,36(1,63-17,63)
4.hafta IFG	28(%38,9)	13(%76,5)	15(%27,3)	<0,0001	8,66(2,43-30,80)
1.hafta IGT	30(%41,7)	10(%58,8)	20(%36,4)	0,1	2,5(0,82-7,59)
1.ay tac≥10ng/dl	28(%42,4)	11(%73,3)	17(%33,3)	0,006	5,5(1,52-19,86)

Çok değişkenli analiz sonucunda ise yaş≥45 (p=0,01), nakil öncesi bozulmuş açlık kan şekeri (p=0,001), postoperatif insülin ihtiyacı (p=0,01) ve 1. ay takrolimus düzeyi (p=0,04) NODAT gelişimi için istatistiksel olarak anlamlı bağımsız risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 16).

Tablo 17. Çok değişkenli analiz sonuçları

Değişken	Katsayı	Standart hata	HR	%95 CI		p
				Alt sınır	Üst sınır	
Yaş≥45	2,772	1,161	15,99	1,64	155,55	0,01
Nakil öncesi IFG	3,709	1,158	40,82	4,21	395,23	0,001
Perioperatif insülin ihtiyacı	3,354	1,336	28,6	2,087	392,08	0,01
1.ay tac düzeyi	0,337	0,164	1,4	1,016	1,93	0,04

NODAT tanılı hastaların 15'i (%88) diyet yaparken, 7'si (%41) insülin, 6'sı (%35) oral antidiyabetik kullanmaktaydı. 10 hastanın (%59) tedavisinde en az bir tane antihipertansif ilaç mevcuttu.

NODAT tanısı olan bir hasta intrakraniyal kanama nedeniyle, NODAT tanısı olmayan diğer bir hastada amilodoz nedeniyle kaybedilmiştir.

5. TARTIŞMA

Yapılan alışmalarda NODAT insidansı; böbrek nakli alıcılarında %4 ile %25, karaciğer nakli alıcılarında %2,5 ile %25, kalp nakli alıcılarında %4 ile %40, akciğer nakli alıcılarında %30 ile %35 arasında bildirilmiştir (3,6,7,17). Bizim alışmamızda NODAT sıklığı diğer çalışmalarla benzer olarak %23,6 saptandı.

OPTN/UNOS veri tabanından yapılan çalışmalara göre 18-44 yaş böbrek alıcıları ile kıyaslandığında, 45-49 yaş böbrek alıcılarında relatif riskin %90 arttığı, 60 yaş üzerinde ise %160 arttığı saptanmıştır (20). Başka bir çalışmada ise yaş ilerledikçe her 10 yılda bir NODAT riskinin 1,5 kat arttığı gösterilmiştir (44). Benzer olarak bizim çalışmamızda da NODAT sıklığının yaş ile beraber arttığı görüldü. Hastalarımızın %42'si 45 yaş veya üzerindeyken, bu hastaların %50'sinin NODAT tanısı mevcuttu. Çalışmamızın tek ve çok değişkenli analizleri sonucunda 45 yaş ve üstünde NODAT gelişiminin 16 kat arttığı tespit edildi. Bu bulgu literatürdeki çalışmalar ile benzer saptandı.

Erkek cinsiyet bazı çalışmalarda NODAT risk faktörü olarak gösterilmişken, bazılarında ise belirgin bir risk artışı grlmemiştir (21,100). Bu konuda kesin bir fikir birliği yoktur. Bizim alışmamızda hastaların %46'sı erkek, %54' kadındı; NODAT tanısı konanların ise %53' kadinken, %47'si erkekti. Fakat NODAT gelişimi açısından iki cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı.

Literatürde birkaç çalışmada yaşlı vericiden, erkek vericiden veya kadavradan nakil olan hastalarda NODAT gelişme riskinin arttığına gösteren veriler mevcuttur (8,84,100). Bizim alışmamızda hastaların %18'i kadavradan nakil olurken bunların da %23'nde NODAT geliştiği gözlemlenmiştir. Fakat canlı vericili nakil ile karşılaştırıldığında anlamlı bir

fark saptanmamıştır. Benzer olarak yaşlı veya erkek vericiden böbrek nakli olmakla NODAT arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Diyabetes mellitus, bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci yanında hipertansiyon, lipid anormallikleri ve vücut kitle indeksinde artış metabolik sendrom kriterlerindedir. NODAT tanısı alan hastalarda da beraberinde diğer tanı kriterleri eşlik edebilmektedir. Yapılan retrospektif çalışmalarda hastada ne kadar çok metabolik sendrom kriteri mevcutsa NODAT gelişme riskinin o kadar çok olduğu belirtilmiştir (61,62). Fakat hipertansiyonun veya hiperlipideminin tek başına NODAT ile ilişkili olduğunu gösteren çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda trigliserid, LDL, HDL ve total kolesterol değerleri ile NODAT gelişim riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. NODAT gelişen hastaların 3.ay, 6.ay, 12.ay ve 24.ay takiplerindeki lipid parametrelerinde de NODAT gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer olarak hipertansiyon ile NODAT arasında da ilişki bulunmamıştır. Her iki gruptaki benzerlikler NODAT gelişen hastaların diyetlerine daha fazla dikkat etmesi ve lipid düşürücü tedavi almaları ile ilişkili olabilir. Metabolik sendromun bir diğer parametresi olan vücut kitle indeksi NODAT için daha önceden tanımlanmış bir risk faktörüdür.USRDS verilerinin analizi sonucu obezitenin ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) NODAT gelişimi için güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (60). Tokodai ve arkadaşlarının 158 böbrek nakil hastası üzerinde retrospektif olarak yaptığı çalışmada vücut kitle indeksindeki artışla NODAT gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (101). Bizim çalışmamızda tek değişkenli analizlerde nakil öncesi $VKİ$ değerinin NODAT gelişen hastalarda, NODAT gelişmeyenlere oranla istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı. 1. aydaki $VKİ$ ile NODAT gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. FakatUSRDS verilerindeki benzer olarak $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ üzerinde olan grup değerlendirildiğinde tek değişkenli analizlerde nakil öncesi ve 1. ay $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olanların NODAT gelişim riskinde sırasıyla 8 ve 11 kat artış olduğu saptanmıştır. Obezitenin insülin direncini arttırarak tip 2 DM riskini arttırdığı bilinmektedir. Yine üst vücut veya erkek tipi obezitenin insülin

direnci ve bozulmuş glukoz toleransına neden olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (60). Özellikle nakil hastalarında VKİ ile beraber bel/kalça oranını değerlendiren çalışmalar literatürde eksiktir.

Van Laecke ve arkadaşlarının yaptığı 254 böbrek nakilli hastayı içeren tek merkezli retrospektif çalışmada immünsupresif rejimden bağımsız olarak nakil sonrası ilk bir aydaki hipomagnezeminin NODAT gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (66). Aynı yazarların devamındaki çalışmasında karaciğer nakil alıcılarında nakil öncesi hipomagnezemi ve nakil sonrası birinci aydaki hipomagnezemi NODAT için bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmiştir (67). Nakil sonrası hipomagnezemi çoğunlukla kalsinörin inhibitörü kullanımı ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda hipomagnezemi NODAT gelişimi için anlamlı bir risk faktörü olarak bulunamamıştır. NODAT gelişen hastaların takiplerinde de magnezyum değerleri açısından diğer hastalarda arasında fark bulunamamıştır.

CMV enfeksiyonunun pankreas beta hücrelerine etkileri ile diyabetojenik olduğu bilinmektedir (75). Daha önce yapılan çalışmalarda asemptomatik CMV enfeksiyonunun NODAT riskini 4 kat arttırdığı saptanmıştır (74). Bizim çalışmamızda NODAT ile semptomatik veya asemptomatik CMV enfeksiyonu ile ilişki bulunamamıştır. Bunun sebebi hasta sayımızın az olması veya hastaların büyük bir bölümünün nakilden sonra ilk üç ay valgansiklovir profilaksisi kullanması olabilir.

Hepatit C enfeksiyonunun özellikle takrolimus kullanımı ile beraber olduğunda diyabetojenik etkisinin olduğu düşünülmektedir (56). Bizim çalışmamızda hepatit C enfeksiyonu ile NODAT arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Hepatit C hasta sayımızın az olması ve hepatit C'si bilinen hastalarda takrolimus yerine siklosporin kullanmamız nedeniyle NODAT gelişim sıklığında artış saptamamız olabiliriz.

Cosio ve arkadaşlarının yaptığı 490 böbrek nakil hastasını içeren çalışmada nakil öncesi yüksek glukoz düzeylerinin birinci yılda NODAT

gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Nakil öncesi plazma açlık glukoz düzeyi (FPG) 90mg/dl ile 100mg/dl arası referans olarak kabul edildiğinde, plazma glukozu <90mg/dl olanlar NODAT gelişimi için düşük riske sahipken (OR=0,46 p=0,01), plazma glukoz düzey arttıkça NODAT riski arttığı görülmüştür (FPG=101-109, OR=1,5 ve FPG=110-125 OR=7,6, p<0,0001) (68). Bizim çalışmamızda da benzer olarak tek ve çok değişkenli analizlerde nakil öncesi bozulmuş açlık glukozu (100-125mg/dl) olanlarda NODAT riskinin arttığı saptanmıştır (p<0,0001 OR=14). Bozulmuş glukoz toleransı olanlarda ise (tokluk kan şekeri 140-199mg/dl) tek değişkenli analizlerde yine benzer olarak NODAT riski artmıştır (p=0,009 OR=5).

Genel popülasyonda HbA1c değeri %5,7 ile %6,4 arasında olanlarda gelecekte NODAT gelişme riskinin olduğu bildirilmiştir (2). Çalışmamızda nakil öncesi HbA1c değeri ile NODAT arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. İlişki bulunamamasının sebebi çalışmaya alınan bütün hastaların HbA1c ortalamalarının %5,7'nin altında olması ile ilişkili olabilir.

Nakil sonrası erken dönemdeki glukoz ölçümleri NODAT gelişimi açısından öngörücü olabilmektedir (2). Rodrigo ve arkadaşlarının çalışmasında öncesinde non-diyabetik 208 böbrek nakli hastasının izleminde 5. gün FPG>126 olması NODAT riskinde 4 kat artışla ilişkili bulunmuştur (102). Kuypers ve arkadaşlarının çalışmasında ise 5. gün OGTT'nin normal saptanmasının NODAT riskini azalttığı tespit edilmiştir (5). Bizim çalışmamızda nakil sonrası 1.-2.-3.-4. hafta açlık kan şekeri yüksekliği ve 1. hafta tokluk kan şekeri yüksekliği ile NODAT gelişimi arasında tek değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır.

Postoperatif insülin kullanımı gerektiren hiperglisemisi olan hastalarda NODAT riski artmıştır (30). Bir çalışmada perioperatif geçici hiperglisemisi olan 23 hastanın 11'inde 6-12 ay normoglisemik seyrettikten sonra kalıcı hiperglisemi geliştiği görülmüştür (22). Çalışmamızda hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde operasyon sonrası erken dönemde

hastane yatışı süresince insülin ihtiyacı olan hastalarda NODAT gelişim sıklığının arttığı görülmüştür ($p=0,01$ HR=28). Her ne kadar perioperatif hiperglisemi immünsüpresif protokollere bağlı gelişebilse de NODAT riski artmış olan hastaların belirlenmesinde yardımcı olabilir.

OPTN/SRTR veritabanındaki hastalarla yapılan retrospektif bir çalışmada steroidsiz immünsüpresif rejimi verilen hastalarla steroidli rejim alan hastalar karşılaştırıldığında NODAT riskinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (41). Akut rejeksiyon için kullanılan yüksek doz pulse steroid tedavisi NODAT için güçlü bir risk faktörüdür (43). Çalışmamızdaki hasta grubunda steroidsiz rejim olmadığından steroid tedavisinin NODAT üzerine olan etkisi değerlendirilememiştir. Ayrıca yapılan çalışmaların aksi olarak pulse steroid tedavisi ile NODAT arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bunun sebebi olarak pulse steroid tedavisi verdiğimiz hastaların takibinde steroid dozunu yavaş yavaş azaltmak yerine, hızla eski idame dozuna düşmemiz ile ilişkili olabilir.

Kalsinörin inhibitörlerinden siklosporin ve takrolimusun kullanımı NODAT gelişimi için bilinen risk faktörleridir (44). Siklosporin ile kıyaslandığında takrolimus genellikle daha diyabetojenik etkiye sahiptir (19, 20, 22, 23, 24, 41, 45, 46, 47, 48, 49). Bizim çalışmamızda siklosporin kullanan hasta sayısı takrolimus kullananlara göre çok az olduğundan (1:11) NODAT gelişimi açısından iki ilaç arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır. Yapılan çalışmalara benzer olarak, takrolimus 1. ay düzeyi ile NODAT gelişimi arasında hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,04$ HR=1,4). Artan takrolimus düzeyleri ile bozulmuş glukoz toleransı ve NODAT arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Bir çalışmada 15 ng/ml üzerindeki kan takrolimus seviyesinin birinci yılda glukoz intoleransı (%15) ve NODAT (%32) riski açısından anlamlı olduğu gösterilmiştir (52). Çalışmamızda tek değişkenli analizlerde 1. ay takrolimus düzeyi 10 ng/ml ve üzerinde olanlarda NODAT gelişiminde artış olduğu saptanmıştır ($p=0,006$ OR=5,5).

Tek merkezli retrospektif bir çalışmada nakil sonrası NODAT tanılı hastalarda 3. ve 6. aydaki proteinüri ve idrar albümin atılımı araştırılmıştır. Roland ve arkadaşları düşük düzeyde (<1gr/gün) ve çok düşük düzeyde (<0,3gr/gün) proteinürinin NODAT gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir (sırasıyla $p=0,0042$, $p=0,00025$) (64). Bizim çalışmamızda NODAT tanısı alan ve almayan hastalarda 3. ve 12. ay proteinüri miktarları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastaların bir kısmı proteinüri nedeniyle ACE inhibitörü veya ARB tedavisi kullandığından fark saptayamamış olabiliriz.

Çalışmamızda beklendiği üzere NODAT gelişen hastaların 3., 6., 12. ve 24. ay takiplerinde açlık kan şekeri ve HbA1c değerlerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmışken, 24. ay trigliserid düzeyi dışında lipid profilinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Sebebi NODAT tanısı konan hastaların diyetlerine dikkat etmeleri ve statin kullanıyor olmaları olabilir.

NODAT nakil hastalarında sık görülen bir komplikasyon olup hem greft hem de hasta sağkalımına etki etmektedir. NODAT gelişiminde birçok faktör etkili olabilmekle birlikte bu faktörlerin bir kısmını düzeltmek mümkündür. Bu çalışmada özellikle kendi hasta popülasyonumuzda; NODAT gelişiminde etkili olabilecek faktörlerin önceden tespit edilmesi, erken dönemde teşhis koyabilmek ve gerekli tedavinin etkili bir şekilde yapılabilmesi açısından yol gösterici olmuştur.

KAYNAKLAR

- 1.Starlz TE. Experience in Renal transplantation. Philadelphia: Saunders; 1964:111.
- 2.T Pham et al. Screening strategies and predictive diagnostic tools for development of new-onset diabetes mellitus after transplantation: an overview. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2012;5 379-387.
- 3.Davidson J, Wilkinson A, Dantal J et al. New-onset diabetes after transplantation:2003 International Consensus guidelines. Transplantation. 2003; 75(10):SS3-SS24.
- 4.Wilkinson AH,Davidson J, Dotta F, et al. Guidelines for treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. Clin Transplant. 2005;19:291-298.
- 5.Kuypers DR, Claes K, Bammens B, et al. Early clinical assessment of glucose metabolism in renal allograft recipients: diagnosis and prediction of post-transplant diabetes mellitus (PTDM). Nephrol Dial Transplant. 2008;23:2033-2042.
- 6.Baid S, Cosimi AB, Farrell ML,et al. Posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationship with hepatitis C virüs allograft hepatitis, and impact on mortality. Transplantation. 2001;72:1066-1072.
- 7.Ye X, Kuo H-T, Sampaio MS, Jiang Y, Bunnapradest S. Risk factors for the development of new onset diabetes mellitus after transplant in adult lung transplant recipients. Clin Transplant. 2010;DOI 10.1111:1-7.
- 8.T Pham et al. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2011;4 175-186.
- 9.Ghisdal L, Van Laecke S, Abramowicz M et al. New-onset diabetes after renal transplantation; Risk assessment and management. Diabetes care. 2012

10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus.
11. Sharif A, Baboolal K. Diagnostic application of the A(1c) assay in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:383-385
12. Winkelmayer WC, Chandraker A. Pot. Transplantation anemia: management and rationale. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 (Suppl. 2):S49-S55
13. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-1334
14. Valderhaug TG, Jenssen T, Hartmann A, et al. Fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in the screening for diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 2009; 88:429.
15. David-Neto E, Lemos FC, Fadel LM, et al. The dynamics of glucose metabolism under calcineurin inhibitors in the first year after renal transplantation in nonobese patients. *Transplantation* 2007; 84:50.
16. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. The DECODE-study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic Criteria in Europe*. *Diabetologia* 1999; 42:647.
17. Knobler H, Stagnaro-Green A, Wallenstein S, et al. Higher incidence of diabetes in liver transplant recipients with hepatitis C. *J Clin Gastroenterol*. 1998;26:30-33.
18. Gunnarsson R, Arner P, Lundgren G, et al. Diabetes mellitus--a more-common-than-believed complication of renal transplantation. *Transplant Proc* 1979; 11:1280.
19. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004; 4:583.
20. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3:178.

21. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, et al. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int* 2001; 59:732.
22. Sulanc E, Lane JT, Puumala SE, et al. New-onset diabetes after kidney transplantation: an application of 2003 International Guidelines. *Transplantation* 2005; 80:945.
23. Vincenti F, Friman 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.
24. Woodward RS, Schnitzler MA, 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.
25. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, et al.; DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral C Monitoring Versus Tacrolimus) Investigators. Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 2007;7:1506-1514
26. Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S, et al. Diabetic complications associated with new-onset diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2007;83:1027-1034
27. Hjelmessaeth J, Hartmann A, Leivestad T, et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int* 2006;69:588-595
28. Gaston RS, Basadonna G, Cosio FG, et al. Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:529.
29. Caillard S, Eprinchard L, Perrin P, 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; 91:757.

30. HA, Knowler WC, Devarapalli Y, et al. Relationship between inpatient hyperglycemia and insulin treatment after kidney transplantation and future new onset diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1669.
31. Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE, Kudva YC. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care*. 2002;25(3):583-592.
32. Martinez-Castelao A, Hernandez MD, Pascual J, et al. Detection and treatment of post kidney transplant hyperglycemia: a Spanish multicenter cross-sectional study. *Transplant Proc*. 2005;37(9):3813-3816.
33. Pham PT, Danovitch GM, Pham PC. The medical management of the renal transplant recipient. In: Johnson RJ, John Feehally, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 3rd ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2007:1085-1101.
34. Hamer RA, Chow CL, Ong AC, McKane WS. Polycystic kidney disease is a risk factor for new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation*. 2007;83:36-40.
35. Ducloux D, Motte G, Vautrin P, Bresson-Vautrin C, Rebibou JM, Chalopin JM. Polycystic kidney disease as a risk factor for post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1244-1246.
36. De Mattos AM, Olyaei AJ, Prather JC, Golconda MS, Barry JM, Norman DJ. Autosomal dominant polycystic kidney disease as a risk factor for diabetes mellitus following transplantation. *Kidney Int*. 2005;67:714-720.
37. Hjelmessaeth J, Hartmann A. Insulin resistance in patients with adult polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(10): 2521-2522.
38. Hjelmessaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Egeland T, Stenstrom J, Fauchald P. Tapering off prednisolone and cyclosporine the first year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:829-835.

- 39.Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kofstad J, et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation*. 1997;64(7):979-983.
- 40.Midtvedt K, Hjelmsaeth J, Hartmann A, et al. Insulin resistance after renal transplantation: the effect of steroid dose reduction and with- drawal. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(12):3233-3239.
- 41.Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation*. 2011;91(3):334-341.
- 42.Depczynski B, Daly B, Campbell LV, Chisholm DJ, KeoghA. Predicting occurrence of diabetes mellitus in recipients of heart transplants. *Diabetes Med*. 2000;17:15-19.
- 43.Vesco L, Busson M, Bedrossian J, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: characteristics, outcome, and risk factors. *Transplantation* 1996; 61:1475.
- 44.Bloom RD, Crutchlow MF. New-onset diabetes mellitus in the kidney recipient: diagnosis and management strategies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 Suppl 2:S38.
- 45.Gourishankar S, Jhangri GS, Tonelli M, et al. Development of diabetes mellitus following kidney transplantation: a Canadian experience. *Am J Transplant* 2004; 4:1876.
- 46.Shah T, Kasravi A, Huang E, et al. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation* 2006; 82:1673.
- 47.Krämer BK, Zülke C, Kammerl MC, et al. Cardiovascular risk factors and estimated risk for CAD in a randomized trial comparing calcineurin inhibitors in renal transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3:982.
- 48.Van Hooff JP, Christiaans MH, van Duijnhoven EM. Tacrolimus and posttransplant diabetes mellitus in renal transplantation. *Transplantation* 2005; 79:1465.

49. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357:2562.
50. Burroughs TE, Lentine KL, Takemoto SK, et al. Influence of early posttransplantation prednisone and calcineurin inhibitor dosages on the incidence of new-onset diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:517.
51. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, et al. Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 2000; 69:834.
52. Maes BD, Kuypers D, Messiaen T, et al. Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation* 2001; 72:1655.
53. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, et al. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int* 2002; 62:1440.
54. Weir MR, Fink JC. Risk for posttransplant Diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:1.
55. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 1999; 68:396.
56. Bloom RD, Rao V, Weng F, Grossman RA, Cohen D, Mange KC. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(5):1374-1380.
57. Teutonico A, Schena PF, Di Paolo S. Glucose metabolism in renal transplant recipients: effect of calcineurin inhibitor withdrawal and conversion to sirolimus. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(10):3128-3135
58. Johnston O, Rose CL, Webster AC, Gill JS. Sirolimus is associated with new-onset diabetes in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(7):1411-1418.

59. Bonato V, Barni R, Cataldo D, et al. Analysis of posttransplant diabetes mellitus prevalence in a population of kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2008;40(6):1888-1890.
60. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54(2):254-260.
61. Eckel RH. Mechanisms of the components of the metabolic syndrome that predispose to diabetes and atherosclerotic CVD. *Proc Nutrition Soc.* 2007;66(1):82-95.
62. Bayer ND, Cochetti PT, Kumar MSA, et al. Association of metabolic syndrome with development of new-onset diabetes after transplantation. *pTransplantation.* 2010;90(8):861-866.
63. Myslak M, Amer H, Morales P, et al. Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pre-transplant. *Am J Transplant.* 2006;6(7):1660-1665.
64. Roland M, Gatault P, Al-Naijjar A, et al. Early pulse pressure and low-grade proteinuria as independent long-term risk factors for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8(8):1719-1728.
65. Pham PC, Pham PM, Pham SV, Miller JM, Pham PT. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(2):366-373.
66. Van Laecke S, Van Biesen W, Verbeke F, De Bacquer D, Peeters P, Vanholder R. Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9(9):2140-2149.
67. Van Laecke S, Desideri F, Geerts A, et al. Hypomagnesemia and the risk of new-onset diabetes after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010;16(11):1278-1287.
68. Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, Larson TS, et al. New onset hyperglycemia and diabetes mellitus are associated with increased

- cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2005;67(6):2415-2421.
69. Bloom RD, Lake JR. Emerging issues in hepatitis C virus-positive liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2006;6(10): 2232-2237.
70. Delgado-Borrego A, Casson D, Schoenfeld D, et al. Hepatitis C virus is independently associated with increased insulin resistance after liver transplantation. *Transplantation.* 2004;77(5):703-710.
71. Simo R, Lecube A, Genesca J, Esteban JI, Hernandez C. Sustained virological response correlates with reduction in the incidence of glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Diabetes Care.* 2006;29(11):2462-2466.
72. Kamar N, Toupance O, Buchler M, et al. Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14(8):2092-2098.
73. Lehr H, Jao S, Waltzer WC, Anaise D, Rappaport FT. Cytomegalovirus-induced diabetes mellitus in a renal transplant recipient. *Transplant Proc.* 1985;17(5):2152-2154.
74. Hjelmessaeth J, Sagedal S, Hartmann A, et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk for new-onset diabetes and impaired insulin release after renal transplantation. *Diabetologia.* 2004;47(9):1550-1556.
75. Hjelmessaeth J, Muller F, Jenssen T, Rollag H, Sagedar S, Hartmann A. Is there a link between cytomegalovirus infection and new-onset posttransplant diabetes mellitus? Potential mechanisms of virus induced cell damage. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(11): 2311-2315.
76. Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation.* 2006;82(5):603-611.
77. Boudreaux JP, McHugh L, Canafax DM, et al. The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of

- post transplant diabetes in renal allograft recipients. *Transplantation*. 1987;44(3):376-381.
- 78.Kuo H-T, Sampaio MS, Vincenti F, et al. Associations of pretransplant diabetes mellitus, New-Onset Diabetes Mellitus after Transplant, and acute rejection with transplant outcomes: an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for Organ Sharing (OPTN/UNOS) database. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(6):1026-1028.
- 79.Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes? *Transplantation* 1998; 65:380.
- 80.Pham PT, Pham PC 2008: Assessing the risk of post-transplantation diabetes mellitus with an oral glucose tolerance test. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008;4(11):600-601.
- 81.Mannon RB. Therapeutic management of posttransplant diabetes mellitus. *Transplant Rev (Orlando)*. 2008;22(2):116-124.
- 82.Gerstein HC, Miller ME, Byinhton RP, et al. for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24): 2545-2559.
- 83.Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. for the ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomized trial. *Lancet*. 2010;376(9739):419-430.
- 84.Tobin GS, Klein C, Brennan DC et all. New onset diabetes after transplantation in renal transplant recipients. *UPTODATE* 2012
- 85.Neylan JF. Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus versus cyclosporine. *FK506 Kidney Transplant Study Group*. *Transplantation* 1998; 65:515.
- 86.Woodward RS, Flore MC, Machnicki G, Brennan DC. The long-term outcomes and costs of diabetes mellitus among renal transplant recipients: tacrolimus versus cyclosporine. *Value Health* 2011; 14:443.

87. Emre S, Genyk Y, Schluger LK, et al. Treatment of tacrolimus-related adverse effects by conversion to cyclosporine in liver transplant recipients. *Transpl Int* 2000; 13:73.
88. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Metab.* 2004;30(6):487-496.
89. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med.* 2006;355(15):1551-1562.
90. Kasayama S, Tanaka T, Hashimoto K, et al. Efficacy of glimepiride for the treatment of diabetes occurring during glucocorticoid therapy. *Diabetes Care* 2002; 25:2359.
91. Türk T, Pietruck F, Dolff S, et al. Repaglinide in the management of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6:842.
92. Ramirez SP, Albert JM, Blayney MJ, et al. Rosiglitazone is associated with mortality in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(5):1094-1101.
93. Brunelli SM, Thadhani R, Ikizler TA, Feldman HI. Thiazolidinedione use is associated with better survival in hemodialysis patients with non-insulin dependent diabetes. *Kidney Int.* 2009;75(9):961-968.
94. Lane JT, Odegaard DE, Haire CE, et al. Sitagliptin therapy in kidney transplant recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 2011; 92:e56.
95. Haidinger M, Werzowa J, Voigt H-C, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, prospective trial to evaluate the effect of vildagliptin in new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Trials.* 2010;11:91.
96. Srinivasan BT, Jarvis J, Khunti K, Davies MJ. Recent advances in the management of type 2 diabetes mellitus: a review. *Postgrad Med J.* 2008;84(996):524-531.

97. Hoogwerf B, Danese RD. Drug selection and the management of corticosteroid-related diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin North Am* 1999; 25:489.
98. Hirsch IB, Paauw DS. Diabetes management in special situations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:631.
99. Froud T, Faradji RN, Monroy K, et al. Dapsone-induced artifactual A1C reduction in islet transplant recipients. *Transplantation*. 2007;83(6): 824-825.
100. Sumrani NB, Delaney V, Ding Z, Davis R, Daskalakis P, Friedman EA, Butt KM, Hong JH: Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era: An analysis of risk factors. *Transplantation* 51: 343-347, 1991
101. Tokodai K, Amada N, Kikuchi H, Haga I, Takayama T, Nakamura A. Posttransplant increase of body mass index is associated with new-onset diabetes mellitus after transplantation. *Tohoku J. Exp. Med*, 2013, 229,227-232.
102. Rodrigo E, Santoz L, Pinera C, et al. Early prediction of new-onset diabetes mellitus by fifth-day fasting plasma glucose, pulse pressure and proteinuria. *Transplant Proc*. 2011;43(6):2208-2210.