



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

**RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA GELİŞEN POST-TRANSPLANT  
DIABETES MELLITUSTA MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARIN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Başak ÇELİK KAVAKLILAR**

**UZMANLIK TEZİ**  
Olarak hazırlanmıştır

**ANKARA**  
**2022**





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

**RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA GELİŞEN POST-TRANSPLANT  
DIABETES MELLITUSTA MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARIN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Başak ÇELİK KAVAKLILAR**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı**  
**Doç. Dr. Uğur ÜNLÜTÜRK**

**ANKARA**  
**2022**

## **BEYAN**

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığımı, verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Doç. Dr. Uğur ÜNLÜTÜRK'n danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi, Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

**Dr. Başak elik Kavaklılar**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimin ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi birikimi, deneyimlerini aktaran, yol gösteren tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Uğur Ünlütürk'e, tüm aşamalarda bilgi ve deneyimlerini bize aktararak katkıda bulunan Sayın Prof. Dr. Tomris Erbaş'a,

Çalışmama verdikleri katkı ve destek için Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Tolga Yıldırım'a, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Sibel Kadayıfçılar, Doç. Dr. Özlem Dikmetaş'a, Araştırma Görevlisi Dr. Hilal Toprak'a ve Kardiyoloji Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Vedat Hekimsoy'a,

Tez çalışmalarımın yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'nda görevli Sayın Metin Ödevci'ye,

Covid-19 pandemisinin yarattığı zorlu koşullara rağmen çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalarım,

Sadece tez sürecinde değil hayatımın her adımında yanımda olup destek veren sevgi, ilgilerini gösteren emekleri asla ödenmeyecek olan aileme, sonsuz sevgiyi ruhunda barındıran canım kardeşime ve desteğini bir an olsun esirgemeyen değerli eşim Dr. Abdurrahim Kavaklılar'a teşekkür ederim.

Dr. Başak Çelik Kavaklılar

Ankara 2022

## ÖZET

**Kavaklılar Çelik B. Renal Transplant Alıcılarında Gelişen Post-Transplant Diabetes Mellitusta Mikrovasküler Komplikasyonların Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tez, Ankara, 2022**

Transplantasyon sayıları artması, değişen tedavi modaliteleri sayesinde transplant hastalarında artan yaşam süresi, ile primer transplantasyon kaynaklı mortalite önemli olmaktan çıkmaya başlayıp, artan sağ kalım ile metabolik komplikasyonların artışı dikkat çekmeye başlamıştır. PTDM de bunlardan biridir. Bu çalışmada renal transplantasyon alıcılarında transplantasyon sonrası gelişen Diabetes Mellitusun mikrovasküler komplikasyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1985-2017 arasında renal transplant olan 771 böbrek alıcısından oluşan bir kohorttan beş yıldan uzun süredir diyabeti olan 44 hasta PTDM grubu olarak kabul edildi. PTDM tanısı olmayan 50 renal transplant hastası kontrol grubu olarak kabul edildi. Diyabetik retinopati, fundus fotoğrafı ve optik koherans tomografi (OCT) ile değerlendirildi. Diyabetik nefropati taraması için spot idrar albümin/kreatinin (mg/g) ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) hesaplandı. Periferik nöropati değerlendirilmesi için hastalara Michigan Nöropati Tarama Sorgusu (MNSI) yapıldı. Nöropati muayenesinde ayakların görünümüne ve ayak bileği refleksine bakıldı. 10 gr monofilaman test ile ampütasyon riski değerlendirildi. Kantitatif duyu testleri ve vibrasyon CASE-IV cihazı ile uygulandı. Diyabetik nöropatinin erken tanısında kullanılan korneal konfokal mikroskopi uygulandı. Kardiyak otonom nöropati taraması için ELA Medical SpiderView Holter Cihazı 24 saatlik kayıt ile kalp hızı değişkenliği verileri incelendi. Fundus fotoğrafı ve OCT le değerlendirmede %20,5 hastada diyabetik retinopati izlendi. OCT de PTDM ve NPTDM (PTDM tanısı olmayan renal transplant alıcıları) grupta retinal liflerde benzer şekilde inceleme izlendi. GFR ve spot idrar albümin/kreatinin ölçümlerinde gruplar arasında fark yoktu. MNSI klinik muayene bulgularında hastaların %20,5'inde diyabetik periferik nöropati mevcuttu. Korneal konfokal mikroskopik (CCM) değerlendirmede korneal sinir lif dansitesi (CNFD) PTDM grupta ve diyabetik nöropatisi olan grupta anlamlı düşüktü. Kardiyak

otonom nöropati PTDM grubun yarısından fazlasını, NPTDM grubun yaklaşık beşte birini etkilemişti. PTDM seyrinde gelişen mikrovasküler komplikasyonlar Tip 1 ve Tip 2 diyabet seyrine uymayan benzersiz şekilde seyredebilmektedir. Ortaya çıkan mikrovasküler komplikasyonlar renal transplant hastalarında morbidite ve mortaliteye sebep olabilir. Bunun önlenmesi için PTDM seyrinde görülen mikrovasküler komplikasyonların tarama modaliteleri oluşturulması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Posttransplant Diabetes Mellitus (PTDM), NODAT (New Onset Diabetes After Transplantation), diyabetik retinopati, diyabetik nefropati, diyabetik periferik nöropati, korneal konfokal mikroskopi, kardiyak otonom nöropati

## ABSTRACT

**Evaluation of Microvascular Complications of post-transplantation Diabetes Mellitus in Kidney Transplant Recipient Patients, Hacettepe University, Internal Medicine Department, Phd Thesis, Ankara, 2022.** Throughout years, organ transplantation procedures have been increased. Thus, new treatment modalities after organ transplantation have been developed. By the help of this new treatment modalities, primary transplantation related mortality rates of transplant recipient patients have been declined over the years; however, the increasing rate of metabolic diseases after organ transplantation is striking fact in current medical practice. Post-transplantation Diabetes Mellitus (PTDM) is one of the important metabolic diseases that patients encountered over years. This study aims the evaluation of the microvascular complications of diabetes mellitus which is developed after renal transplantation in kidney-recipient patients. To determined cohort study and control groups, we reviewed patients who had renal transplantation surgery in Hacettepe University Hospital from 1985 to 2017. In total 771 patients were found as a renal transplant recipient; 44 patients who had diabetes mellitus more than 5 years after kidney transplantation, were accepted as PTDM cohort study group and 39 patients who didn't have PTDM, were accepted as control group. Diabetic retinopathy was evaluated by ophthalmologist with ocular fundus photography and optical coherence tomography (OCT). Diabetic nephropathy was evaluated with a spot urine albumin creatinine ratio and a glomerular filtration rate (GFR). Peripheral diabetic neuropathy evaluated with Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) test. Feet inspection and bilateral ankle jerk reflex measurement were done by the same doctor in patients' examinations. Amputation risk was assessed with 10-gram monofilament test. The quantitative measurement of tactile and vibration senses was calculated by using CASE-IV device. Corneal confocal microscopy, which is used in the early diagnosis of diabetic neuropathy was applied. Cardiac autonomic neuropathy was assessed by using ELA Medical SpiderView Holter Device with 24 hours cardiac recording. We found out that 20.5%



PTDM patients had diabetic peripheral neuropathy as the result of MNSI test. Corneal nerve fiber density (CNFD) measured by corneal confocal microscopy (CCM) is significantly lower in the PTDM cohort group and especially the subgroup of PTDM patients who had diabetic neuropathy. More than the half of the PTDM cohort groups and approximately 20% of control group were affected by cardiac autonomic neuropathy. No significant differences were found in GFR measurement and the pot urine albumin creatinine ratio between two groups. In PTDM group, 20.5% patients were diagnosed diabetic retinopathy as a result of ocular fundus photography and OCT. Corneal retinal fiber density decrement was similar between two groups in CCM measurement. In conclusion, diabetic microvascular complications in organ transplant recipient patients can be seen with unique features when we compare it with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus microvascular complications. Emerging microvascular complications may cause morbidity and mortality in renal transplant patients. In order to prevent this, screening modalities of microvasculer complications seen in the course of PTDM should be established.

**Key Words:** Posttransplant Diabetes Mellitus (PTDM, New Onset Diabetes After Transplantation (NODAT), diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, diabetic peripheral sensory neuropathy, corneal confocal microscopy, cardiac autonomic neuropathy

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR .....	viii
ŞEKİLLER .....	xi
TABLolar.....	xii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Tanım ve Tarihçe.....	2
2.2. Epidemiyoloji .....	3
2.3. Patogenez .....	4
2.4. Risk Faktörleri .....	5
2.4.1. Transplantasyon ile ilişkili Olmayan Risk Faktörleri .....	5
2.4.2. Transplantasyon ile ilişkili Risk Faktörleri.....	9
2.4.2.1 İmmüsupresif Tedavi.....	9
2.5. PTDM Tanısı .....	15
2.6. PTDM Mikrovasküler Komplikasyonları.....	16
2.6.1. Diyabetik Retinopati .....	17
2.6.2. Diyabetik Nefropati .....	19
2.6.3. Diyabetik Nöropati.....	21
2.7. PTDM Önlenmesi .....	29
2.8. PTDM Tedavisi .....	30
3. GEREÇ YÖNTEM .....	35
3.1. Çalışma Planı.....	35
3.2. Çalışma Protokolü.....	35
3.2.1. Diyabetik Retinopati Değerlendirilmesi.....	36
3.2.2. Diyabetik Nefropati Değerlendirilmesi .....	36

3.2.3. Diyabetik Nöropati Değerlendirilmesi .....	36
3.2.4. CASE IV .....	38
3.2.5. Kardiyak Otonom Nöropati Değerlendirilmesi .....	39
3.2.6. Korneal Konfokal Mikroskopi Değerlendirmesi.....	39
3.3. İstatistiksel Analiz .....	40
3.4. Etik Kurul ve Çalışma İzinleri.....	40
4. BULGULAR .....	41
5. TARTIŞMA .....	52
6. SONUÇ .....	59
7. KAYNAKLAR.....	60

## KISALTMALAR

<b>ABCD</b>	Association of British Clinical Diabetologists
<b>ACE</b>	Angiotensin Converting Enzyme
<b>ACCORD</b>	Action of Control Cardiovascular Risk in Diabetes
<b>ADA</b>	Amerikan Diyabet Cemiyeti
<b>ARB</b>	Anjiotensin Reseptör Blokörü
<b>CASE</b>	Computer-Assisted Sensory Evaluation
<b>CCM</b>	Korneal Konfokal Mikroskopi
<b>CFP</b>	Colour Fundus Photography
<b>CMV</b>	Sitomegalovirüs
<b>CNBD</b>	Kornea Sinir Dal Yoğunluk
<b>CNFD</b>	Korneal Sinir Lifi Yoğunluğu
<b>CNFL</b>	Kornea Sinir Lifi Uzunluğu
<b>DDCT</b>	Diabetes Control and Complications Trial
<b>DPP-4</b>	Dipeptidyl Peptidase-4
<b>DIRECT</b>	Diabetes Remission Clinical Trial
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DN</b>	Diyabetik Nöropati
<b>DPN</b>	Diyabetik Periferik Nöropati
<b>DR</b>	Diyabetik Retinopati
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>DSPN</b>	Distal Simetrik Polinöropati
<b>ECM</b>	Ekstrasellüler Matriks
<b>EDIC</b>	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
<b>EPCR</b>	Endotelyal Protein C Reseptörü
<b>ESC</b>	The European Society of Cardiology
<b>ETDRS</b>	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

<b>GEC</b>	Glomeruler Endotelyal Hücre
<b>GFR</b>	Glomeruler Filtrasyon Oranı
<b>GLP-1</b>	Glukagon Benzeri Peptid-1
<b>HCV</b>	Hepatit C Virüs
<b>HF</b>	High Frequency
<b>HNF1<math>\beta</math></b>	Hepatosit Nükleer Faktör 1 $\beta$
<b>HRV</b>	Kalp Hızı Değişkenliği
<b>hs-CRP</b>	High Sensitive C-reaktif Protein
<b>ITP-NODAT</b>	Insulin Therapy for the Prevention of New Onset Diabetes after Transplantation
<b>IWGDF</b>	International Working Group on the Diabetic Foot
<b>JND</b>	Just Noticeable Difference
<b>LF</b>	Low Frequency
<b>KON</b>	Kardiyak Otonom Nöropati
<b>MG</b>	Magnezyum
<b>MHTFR</b>	Metilentetrahidrofolat Reduktaz
<b>MIF</b>	Makrofaj İnhibitör Faktör
<b>MMF</b>	Mikofenolat Mofetil
<b>MNSI</b>	Michigan Neuropathy Screening Instrument
<b>MTOR</b>	Mammalian target of rapamycin
<b>NASPE</b>	North American Society of Pacing and Electrophysiology
<b>NN</b>	Normal-Normal
<b>NODAT</b>	New Onset Diabetes After Transplantation
<b>NPDR</b>	Non-Proliferatif Diyabetik Nöropati
<b>OCT</b>	Optical Coherence Tomography
<b>OGTT</b>	Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>PDGFR</b>	Platelet Derived Growth Factor Receptors
<b>PDR</b>	Proliferatif Diyabetik Retinopati

<b>PNN50</b>	The Proportion of NN50 Divided by the Total Number of Normal-to-Normal Intervals
<b>PTDM</b>	Post Transplant Diabetes Mellitus
<b>PTX3</b>	Pentaxin 3
<b>RMSSD</b>	Square Root of the Mean Squared Differences of Successive Normal-to-Normal Intervals
<b>RRT</b>	Renal Replasman Tedavisi
<b>SDANN</b>	Standard Deviation of The Averages of Normal-to-Normal Intervals in-All Five Minutes
<b>SDNN</b>	Standard Deviation of Normal-to-Normal Intervals
<b>SGLT-2</b>	Sodium-glucose cotransporter 2
<b>QST</b>	Kantitatif Duyu Testi
<b>TC</b>	Tortuosite Katsayısı
<b>TLR</b>	Toll-Like Reseptör
<b>TNF</b>	Tümör Nekroz Faktör
<b>VEGF</b>	Vascular Endothelial Growth Factor
<b>VKİ</b>	Vücut Kütle İndeksi

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. PTDM risk faktörleri.....	6
2.2: Periferik sinir sistemindeki sinir liflerinin modifiye Erlanger ve Gasser'e göre sınıflandırılması.....	22
3.1. Michigan Nöropati Tarama Semptom Anketi.....	37
3.2: Michigan Nöropati Tarama Klinik Muayene .....	38
4.1: CNFD $\mu\text{m}/\text{mm}^2$ için ROC eğrisi .....	49

**TABLULAR**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>4.1:</b> Katılımcıların Demografik, Antropometrik ve Biyokimyasal Özellikleri.....	41
<b>4.2:</b> Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi, Renal Replasman Tedavileri ve Donör Türü.....	42
<b>4.3:</b> İmmüsupresif Tedavi Özellikleri .....	43
<b>4.4:</b> Rejeksiyon Özellikleri ve Aldığı Tedaviler .....	44
<b>4.5:</b> Hepatit ve Fırsatçı Virüs Enfeksiyonları .....	45
<b>4.6:</b> Komorbidite Özellikleri ve Medikal Tedaviler .....	45
<b>4.7:</b> Böbrek Fonksiyon Testleri .....	46
<b>4.8:</b> Diyabetik Periferik Nöropati Değerlendirme Sonuçları.....	47
<b>4.9:</b> Kornel Konfokal Mikroskopi Değerlendirme Sonuçları .....	49
<b>4.10:</b> Kardiyak Otonom Nöropati Değerlendirme Sonuçları .....	50
<b>4.11:</b> Diyabetik Retinopati ve Korneal Sinir Lif İncelemesi .....	51



## 1. GİRİŞ

Son yıllarda sıklığı giderek artan solid organ transplantasyonu mortalite ve morbiditenin azaltılması; hayat kalitesinin artırılmasında önemli yer tutar (1). Post transplant diabetes mellitus (PTDM); yaygın metabolik bozukluklar, enfeksiyon, böbrek fonksiyon ve allogreft kaybına sebep olabilecek bir komplikasyondur (2, 3). PTDM terimi transplantasyondan önce saptanmamış olup olmadığına bakılmaksızın, transplantasyon sonrası dönemde yeni teşhis edilen diabetes mellitusu (DM) ifade eder (4).

PTDM ilk defa 1964'te renal transplantasyon komplikasyonu olarak tanımlanmış ve yakın dönemde sağkalım, kardiyovasküler morbidite, greft fonksiyon kaybı, greft kaybı ile ilişkilendirilmiştir (5, 6). Farklı çalışmalarda PTDM sıklığı %2 ile %53 aralığında değişen oranlarda bildirilmiştir (7). Transplantasyon sonrası ilk haftalarda alıcıların %90'ında stres ve steroid ilişkili hiperglisemi görülür (8, 9). Obezite, ileri yaş, erkek cinsiyet, hiperlipidemi, hepatit C virüs (HCV), sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu, immunsupresyon ve steroid kullanımı PTDM ile ilişkili risk faktörleridir. PTDM'nin doğal seyri Tip 2 diyabet ile benzer yönler paylaşır. Bu nedenle PTDM gelişen transplant alıcılarının retinopati, nefropati ve nöropati gibi diyabetin uzun dönem komplikasyonları açısından da risk altında olacağı varsayılır (10).

Diyabetik retinopati yetişkin yaş grubunda körlüğün en sık nedenidir. Son dönem böbrek hastalığının yetişkin yaş grubunda en sık nedeni de diyabetik nefropatidir. Diyabetik nöropati ise geniş spektrumlu bir hastalık grubudur. Kronik ağrı sendromları, ayak ülserleri ve alt ekstremitte amputasyonlarına yol açabilen önemli bir komplikasyondur (11). Diyabetin seyrinde görülen komplikasyonların iyi bilinmesi ve uygun takip programlarının oluşturulması ile gelişebilecek morbidite ve mortaliteler azaltılmıştır. Ancak PTDM ile ilişkili komplikasyonların seyri ve taranmasına ilişkin yeterli deneyim ve literatür verisi bulunmamaktadır. Bu nedenle bu tez çalışmasında Hacettepe Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı ve Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilmiş, beş yıldan uzun süredir PTDM tanısı olan hastalarda mikrovasküler komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım ve Tarihçe

Organ nakli sonrası gelişen diyabet varlığını tanımlamak için literatürde farklı terimler kullanılmıştır (12). Transplantasyon sonrası gelişen diyabet ilk defa 1964 yılında Starzl ve ark. tarafından rejeksiyon riskini artırması ile ilişkilendirilmiştir (8). Varlığı yıllardır bilinse de tanı kriterleri konusunda ortak fikir birliğine varılamamış ve bu nedenle yapılan çalışmalarda farklı tanı kriterleri benimsenmiştir (7). Transplantasyon sonrası gelişen diyabet terimi ilk defa 2003 yılında yayınlanan New Onset Diabetes After Transplantation (NODAT) konsensus raporunda transplantasyon öncesi DM tanısı olmayan, stabil idame immunsupresif rejimi olan, akut enfeksiyonu olmayan hastalar için kullanılmıştır (1, 8, 12). Konsensus raporunda Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA)'nin; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne uygun olarak 1999 yılında revize ettiği tüm diyabet türleri için kullanılan ve Uluslararası Diyabet Vakfı, Amerikan Endokrinoloji Koleji tarafından da önerilerilen tanı kriterlerinin kullanılmasını benimsemiştir. Bu bağlamda tanı kriterleri; metabolik dekompanzasyonun olmadığı dönemde en az iki ölçümde; poliüri, poldipsi, kilo kaybı gibi diyabetin klasik semptomları ile birlikte random plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dl ve üzerinde olması ya da 8 saatlik açlığı takiben ölçülen açlık plazma glukozunun 126 mg/dL ve üzerinde olması ya da 75 g glukoz içeren solüsyonlarla yapılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) ikinci saatinde ölçülen plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dL veya üzerinde olması olarak tanımlanmıştır (10). 2011 yılında ADA tarafından hemoglobin A1c  $\geq 6,5\%$  olması tanı kriterleri arasına eklenmiştir (13).

2014 yılında yayınlanan yeni konsensus raporunda; NODAT teriminin transplantasyon öncesi diyabeti olmayan bireyleri dışlaması ve transplantasyon öncesi diyabet taramasının pek çok merkez tarafından rutin olarak yapılmaması nedeniyle yanıtıcı olacağı düşünülerek transplantasyondan sonra zamanlamaya ve transplantasyon öncesi varlığına bakılmaksızın yeni teşhis edilmiş diyabet için PTDM kavramı kullanılmıştır. PTDM kavramı içinde klinik olarak stabil, kalıcı hiperglisemisi olan posttransplant hastalar ele alınır (8). Raporda transplantasyon sonrası gelişen

diyabette açlık plazma glukozundan daha fazla hastayı tanımlayacağı ve kardiyovasküler hastalık riskini, bozulmuş glukoz toleransını da tanımlayacağı düşünülerek OGTT'nin altın standart test olarak kullanılması gerektiği önerilmiştir (9, 14-16). PTDM tanısında HbA1c'nin kullanılabilceğini ancak transplantasyon sonrası erken dönemde ve/veya anemi varlığında düşük düzeylerin diyabet varlığını dışlamayacağı belirtilmiştir (17). Raporda HbA1c üst sınırları Shabir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya dayandırılarak üçüncü ve 12. ayda 44 %6,2 ve %6,5 olarak belirtilmiştir (18).

2022 ADA kılavuzunda OGTT altın standart test olarak önerilmiş ve uygulanabilirliği güç olması nedeniyle hastaların açlık plazma glukozu ve/veya HbA1c ile değerlendirilmesinin yüksek riskli hastaların tespitinde kullanılabilceğini ve OGTT sayısının azaltılabileceği belirtilmiştir (19).

## **2.2. Epidemiyoloji**

PTDM için literatürde farklı tanı kriterleri benimsenmesi nedeniyle yapılan çalışmalarda %2-53 arasında değişen insidans oranları bildirilmiştir (7). Çeşitli kohort çalışmalarında böbrek nakli alıcılarında PTDM insidansının, değişken tanı kriterleri ve transplantasyon sonrası farklı zaman noktalarında kullanıldığından % 10-40 aralığında olduğu bildirilmiştir (20). Tahminlerdeki bu geniş aralıklar 2020 yılında dünya genelinde gerçekleşen 129,691 solid organ transplantasyonu potansiyel olarak etkileyebilecek olan PTDM'in gerçek yükünü anlamayı zorlaştırmaktadır. 2022 yılında Dos Santos ve ark. yaptıkları çalışmada transplantasyon sonrası 46. ve 365. günler arasında PTDM sıklığı %28, birinci yılın sonunda halen takipte olan hastalarda PTDM sıklığı %24,7 olarak tespit edilmiştir (4). 2021 yılında renal transplant alıcılarında yapılan çok merkezli kohort çalışmasında beş yıllık takip süresinde PTDM insidansı %30 olarak bulunmuştur (21). 2021 yılında Feng ve ark. yaptığı çalışmada birinci yılın sonunda organ alıcılarının % 20,1'ine diyabet tanısı konulmuştur (22). Kgosidialwa ve ark. 2019 yılında İran kohortunda yaptığı çalışmada PTDM insidansı %19 olarak bulunmuştur (23). Munshi ve ark. 2019 yılında yaptığı, 2014 Uluslararası Konsensus Kılavuzunda yer alan tanı kriterleri kullanılarak 152 hasta ile yapılan çalışmada

hastaların %38'inde ilk bir yıl içerisinde PTDM tespit edilmiştir (19, 24). 2019 yılında Çin'de yapılan tek merkezli insidans çalışmasında birinci, ikinci ve üçüncü yıllarda kümülatif insidans sırasıyla %25, %28, %33 olarak tespit edilmiştir (25).

DSÖ tabanlı OGTT kriterlerini kullanarak renal transplantasyondan 8-10 hafta sonra yapılan PTDM insidans çalışmalarında 1995'te Hjelmesaeth ve ark. yaptığı çalışmada insidans oranı %18 (26), 2005 yılında Valderhaug ve ark. yaptığı çalışmada %13 (27), 2012 yılında Von Düring ve ark. yaptığı çalışmada %11 bulunmuştur (28, 29). Azalan insidansın muhtemel nedeni daha az rejeksiyon epizodu, rejeksiyon epizodlarında kullanılan steroid kullanımının azalması ve daha düşük kalsinörin inhibitörleri kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (29, 30).

PTDM insidansı transplantasyon sonrası geçen süre ve yaşla birlikte artış göstermektedir. 2001 yılında Cosio ve ark. tarafından yapılan insidans çalışmasında 1, 3, 5, 10 ve 15. yıllarda kümülatif insidans sırasıyla %7.1, %10.4, %13.2, %20.5, %29.8 olarak bulunmuştur. PTDM insidansı yaş ve transplantasyon zamanı ile doğrusal korelasyon göstermiştir (30).

Transplantasyon sonrası birinci yıldaki PTDM insidansı etnik kökene bağlı olarak kısmen değişiklik gösterir (31, 32). Renal transplantasyon alıcılarında PTDM insidans seyri 2010 yılında İspanya'da yapılan çalışmada gösterildiği gibi ilk yıldan önce ve sonra bimodal seyre sahip olabilmektedir (33).

### **2.3. Patogenez**

PTDM ile Tip 2 diyabet insülin direnci, dekompanze insülin salınımı, hipertrigliseridemi, obezite, inflamasyon gibi pek çok ortak özelliğe sahiptir (20, 34). Bu özellikler PTDM ve Tip 2 diyabet için ortak olsa da alta yatan mekanizmalar farklı olabilir (35). Tip 2 diyabetli hastaların periferik dokulardaki bozulmuş insülin aracılı glukoz alımı 1980'lerin sonunda gösterilmiş ve daha sonra PTDM'li hastalarda da belgelenmiştir (36-38). Ayrıca 2017'de yayınlanan Jorgensen ve ark. yaptığı çalışmada Tip 2 diyabetli hastalarda görülen insülin aracılı hepatik glukoz çıkışının baskılanmasının PTDM'li hastalarda da meydana geldiği doğrulanmıştır (38). Disfonksiyonel insülin salınımı, disglisemi ve Tip 2 diyabetin erken belirtisidir ve

PTDM'de de mevcuttur (14). Bozulmuş  $\beta$ -hücre fonksiyonunu güçlendiren ve glukagon aktivitesini artıran barsak-pankreas arasındaki inkretin ekseninin bozulması, Tip 2 diyabetin erken bir göstergesidir ve PTDM'li hastalarda da gösterilmiştir (39, 40). Renal glukoneogeneze artma ve proksimal tübüler sodyum-glukoz reabsorpsiyonu artışı Tip 2 diyabette mevcuttur, ancak PTDM'de henüz gösterilememiştir (35, 41). İmmünespresif ilaçların yan etkileri, hipomagnezemi ve viral enfeksiyonlar, organ nakli alıcılarında PTDM'i ve glukoz intoleransını artırabilir (35).

Tip 2 diyabet ve PTDM patogeneğinde sıklıkla insülin ve glukagon sekresyonu bozulmuştur. Bu etkiler intestinal glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) sekresyonu ile kompanze edilemez. Kas hücreleri ve adipositlerde insülinle uyarılan glukoz alımı azalır ve insülin aracılı hepatik glukoz çıkışının baskılanması da azalır. Tip 2 diyabette; hem renal glukoneogenezin hem de glukozun tübüler reabsorpsiyonunun arttığı gösterilmiştir. Ancak PTDM'e katkıları bilinmemektedir (35).

## **2.4. Risk Faktörleri**

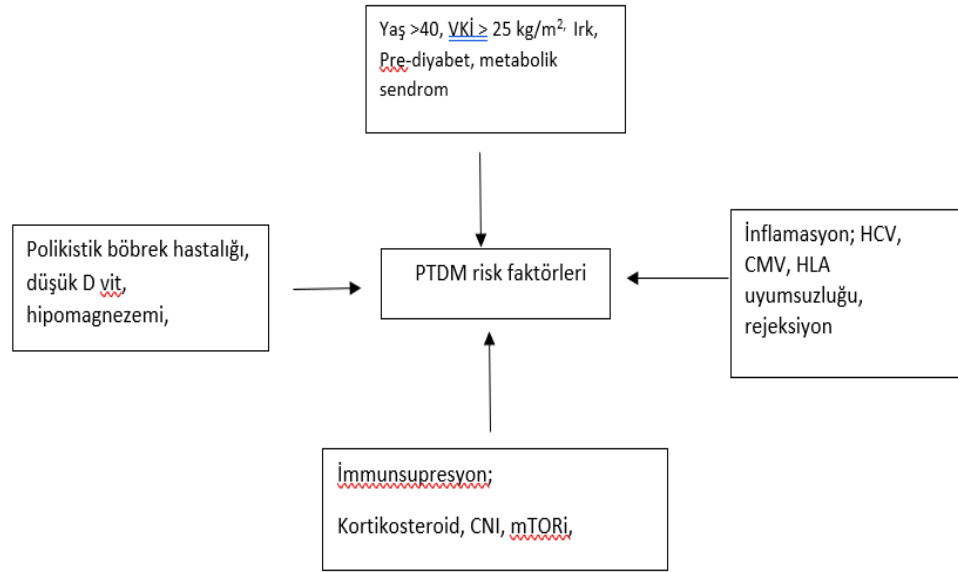
### **2.4.1 Transplantasyon ile İlişkili Olmayan Risk Faktörleri**

#### **Yaş**

40 yaşından büyük renal transplant alıcılarında PTDM riski önemli ölçüde artmıştır (42). 45 yaşından sonra transplant yapılan hastalarda; 18-44 yaş arasında transplant yapılanlara kıyasla PTDM görülme sıklığı 2.2 kat fazladır (6). PTDM insidansı transplantasyondan sonra ilk bir yıl içinde sonrasında da 2-3 yıl içinde iki kez pik yapar. İlk pik dönemimin cerrahi stres ile ilişkili olduğu ikinci pikin ise yaş ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (11).

#### **Etnisite**

Güney Asya kökenli böbrek transplant alıcıları Afrika-Amerikalı veya İspanyol kökenli alıcılara göre PTDM açısından daha yüksek risk altındadır (43, 44). PTDM için rölatif risk beyazlara kıyasla siyahlar için 1.68, Hispanikler için 1.35 kat olarak tahmin edilmiştir (6). Siyah ırkta riskin artışı immünespresif ajanların farmakokinetiğindeki farklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (45).



**Şekil 2.1:** PTDM risk faktörleri (Shivaswamy V. Endocrine Reviews 2016'dan uyarlanmıştır, Ref 12)

### Genetik Faktörler ve Aile Öyküsü

Son yirmi yılda, her bir gen ile ilişkili risk oldukça küçük olmasına rağmen; genetik yatkınlığın Tip 2 diyabet riskini artırdığı daha iyi anlaşılmıştır (46). Birkaç çalışma, böbrek nakli alıcılarında PTDM gelişimi ile bazı yaygın nükleotid polimorfizmleri arasında risk ilişkisi olduğunu bildirmiştir. Bu tek nükleotid polimorfizmlerinden bazıları,  $\beta$ - hücre apoptozunda yer alan proteinleri, ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını, adiponektin ve leptini, inflamatuvar yollarda yer alan proteinleri kodlayan genlerde bulunur (47-52). PTDM genetik çalışmalarında; Tip 2 diyabet için artmış risk içeren lokuslar Interlökin(IL) -6 promotor geni, IL-7R, IL-17E, IL-17R, IL-17RB PTDM için de risk artışı göstermektedir (52). PTDM'ye genetik yatkınlık insan lökosit antijeni A28, A30, B27 ve Bw42 allelleri ile geleneksel ilişkileri içerir. Kang ve ark. 2008 yılında yaptığı çalışmada pankreas  $\beta$ - hücresi SLC30A8 çinko taşıyıcı geninde R325W polimorfizmi ile PTDM arasında ilişki rapor edilmiştir (53). Aynı gruptan başka bir çalışma TCF7L2 gen varyantlarının PTDM ile ilişkisini göstermiştir (54). TCF7L2 gen varyant ilişkisi 2009 yılında yapılan başka bir çalışmada da gösterilmiştir (55). PTDM ile ilişkili genler arasında KCNQ1, NFATc4, adiponektin 276G/T ve mitokondrial haplotip H bulunur (56-59).

Ailede diyabet öyküsü 20 yıl önce yapılan bir kohort çalışmasında PTDM için risk faktörü olarak kabul edilmiştir (26).

### **Obezite**

Vücut kütle indeksinde (VKİ) artış PTDM ile ilişkilidir (60). Obezite PTDM rölatif riskini rölatif 1,73 kat artırmaktadır (61). Renal transplant alıcılarında transplantasyon öncesi VKİ > 30 kg/ m<sup>2</sup> olan hastalar VKİ <30 kg/ m<sup>2</sup> olanlarla karşılaştırıldığında PTDM %35.2'ye karşın % 21.8 olarak bulunmuştur (6). Kırkbeş kg'ın üzerinde her bir kg PTDM riskini lineer olarak artırmaktadır (61). 2015 yılından beri yayınlanan raporlar PTDM'in santral obezite ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (62). Santral obezite, ektopik yağ birikiminin klinik eş değeridir ve insülin rezistansını indükleyen hipertrigliseridemi, adiposit kaynaklı sitokin salınımı ve düşük dereceli inflamasyon ile ilişkilidir (63). Adiponektin adipositler tarafından üretilen ve salınan bir hormondur. Adiponektin insülin sensitivitesi, plazma glukozu, kardiyovasküler hastalık üzerinde faydalı etkileri bildirilmiştir (64). Son zamanlarda düşük adiponektin düzeyleri ile pankreas  $\beta$ - hücre disfonksiyonu arasında ilişki öne sürülmüştür (65). Hem genel popülasyonda hem de böbrek hastalığı olan hastalarda VKİ ile adiponektin düzeyi arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (66-68). Düşük düzey adiponektin yaş, cinsiyet, immunsupresif tedaviden bağımsız PTDM ile ilişkilidir (64).

### **İnflamasyon**

2000'li yılların sonlarında renal transplant alıcılarında latent inflamasyon, ateroskleroz, diyabet ile High Sensitive C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri arasındaki araştırılmış ve rapor edilmiştir (69-71). 2021 yılında 325 hasta ile Vietnam'da yapılan retrospektif çalışmada hs-CRP yüksekliği ile PTDM için bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir (72). Transplantasyon öncesi yüksek serum hs-CRP düzeyleri renal transplantasyon sonrası erken dönemde PTDM'yi ön görmede önemli bir belirteç olup PTDM oranını azaltmak ve yüksek riskli hastaları erken dönemde tanımak için önemli bir belirteç olabileceği düşünülmektedir (72).

Makrofaj ve monositlerin toll-like reseptör (TLR) ile uyarılması ile salınan tumor nekroz faktör (TNF) ile endotelial hücre gibi hedef hücrelerdeki TNF reseptöre

bağlanarak intrasellüler NF-kB yolağını stimüle eder. Makrofajlar ayrıca TLR4 ekspresyonunu inhibe eden makrofaj inhibitör faktör (MIF) salgılar. TNF ve MIF karşılıklı olarak üretim ve sekresyonu düzenler. Endotelial hücreler ve diğer dokulardaki NF-kB yolağı immunité ve ekstrasellüler matris (ECM)'in remodelinginde rol oynayan Pentraxin 3'ün (PTX3) üretimi için önemli bir etkidir. Endotelial protein C reseptörü (EPCR); aktive protein C nin üretimi için gereklidir ve NF-kB'nin inhibisyonu yolu ile antiinflamatuvar etkiye sahiptir. YKL-40 da makrofaj tarafından salgılanır ve ECM'nin remodellinginde ve endotelial disfonksiyonda yer alır. (34). Düşük dereceli inflamasyonun renal transplant alıcılarında PTDM riskini araştırmak için 2018 yılında Haldal ve ark. yaptığı çalışmada sTNFR1, EPCR, PTX3, ve MIF'nin PTDM gelişmesinde risk faktörü olduğu gösterilmiştir (34).

### **Polikistik Böbrek Hastalığı**

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı dünya üzerinde en yaygın görülen genetik hastalıklardan biridir (73). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı PTDM ile ilişkilendirilmiştir (74, 75).

Vakaların büyük kısmından 16 kromozomda yer alan PKD1 veya 4 kromozomdaki PKD2 allellerindeki defekt sorumludur (76, 77). PKD1 ve PKD2 mutasyonları ile birlikte kotransmitte edilen insülin direnç genlerinin insülin sekresyonu ve hepatik glukoneogenez mekanizmasını etkileyebileceği düşünülmüştür (78). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında ileri yaşlarda son dönem böbrek yetmezliği gelişme eğilimindedir ve transplantasyon sonrası ileri yaşla birlikte PTDM görülme riski artmaktadır (75). 2016 yılında yapılan bir çalışmada otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı olan renal transplant alıcılarında PTDM gelişme riski 1.92 kat arttığı gösterilmiştir (79).



## 2.4.2. Transplantasyon ile İlişkili Risk Faktörleri

### 2.4.2.1 İmmüsupresif Tedavi

#### Glukokortikoid tedavi

Kronik glukokortikoid maruziyetinin diyabetojenik etkileri bilinmektedir. Renal transplant alıcılarında postoperatif dönemde yüksek dozlarda başlanan glukokortikoid tedaviye sıklıkla bir kalsinörin inhibitörü ve pürin sentez inhibitöründe eklenmektedir. Sonrasında glukokortikoid dozunun azaltılması veya kesilmesine dayanan tedavi rejimleri ile hastalar izlenmektedir. Glukokortikoidlerin etkileri doza bağımlıdır; her 0.01 mg/kg'lık artış PTDM gelişme riskinde %5'lik bir artışa sebep olur (26). İndüksiyonda kullanılan yüksek doz kortikosteroidler idame tedavideki düşük dozlardan çok daha fazla etkilidir (12). Boots ve ark. yaptığı çalışmada prednizolonun günde 10 mg'dan 5 mg'a düşülmesinde insülin duyarlılığında artış görülmekle birlikte, prednizolonun kesilmesi ardından duyarlılıkta değişme kaydedilmemiştir (80).

Glukokortikoidler visseral adipogenez, serbest yağ asitlerinin mobilizasyonunu ve hepatik steatoz gelişimi ile insülin direncini artırır (81). Postreseptör insülin sinyal defektlerini indükleyerek de insülin direncine katkıda bulunurlar (82).

Kas dokusunda glukokortikoidler insülinin etkisini bozarken, yağ dokuda etkisini artırarak yağ dokusunun artmasına sebep olurlar (81). Katabolik koşullarda protein sentezini inhibe eder ve ubiquitin-proteozom bağımlı proteoliz yoluyla iskelet kasında protein yıkımını uyarırlar (83). Kas proteolizi insülin direnci ile ilişkili olan hem dallı zincirli hem de aromatik zincirli aminoasitleri serbest bırakılmasına neden olur (84).

Diyabet glukokortikoid kullanımına başlanmasından haftalar hatta aylar sonra gelişir. Ancak intravenöz yüksek doz metiprednizolon uygulamasından hemen sonra şiddetli hiperglisemi meydana gelebilir. Genellikle spontan geriler ancak diyabet gelişiminin bir belirtisi olabilir. Glukokortikoidlerin diğer etkilerinden bağımsız olarak  $\beta$ - hücre fonksiyonundaki olası rollerini değerlendirmek için  $\beta$ - hücrelerinde artmış glukokortikosteroid sensitivitesi transgenik farelerin kullanıldığı deneysel modellerde, glukokortikoid ile insülin sekresyonu ciddi şekilde azalmıştır. Bu

sonuç, glukokortikoidlerin insülin sekresyonunu *in vivo* olarak engellediğini ve pankreas  $\beta$ - hücrelerini glukokortikoidlerin diyabetojenik etkisi için önemli bir hedef olduğunu göstermektedir (85). Bununla birlikte, türler ve doz farklılıkları nedeniyle düşük dolarda prednizolon (5 mg/gün) alan hastalarda bu bulgunun varlığı kesin değildir.

### **Kalsinörin İnhibitörleri (CNI)**

Siklosporin A 1983 yılında klinik kullanıma girmiş ve organ transplantasyon rejimlerinde kullanılmaya başlanmıştır. Takrolimus on yıl sonra klinik kullanıma girip dünya genelinde solid organ transplantasyonlarında en yaygın kullanılan immunsupresif haline gelmiştir (35). CNİlar genellikle prednizolona ek olarak mikofenolat gibi bir proliferasyon inhibitörü içeren üçlü immunsupresif rejimin bir parçasıdır (35). Takrolimus, akut rejeksiyonların önlenmesinde üstün olması nedeniyle modern immunsupresif protokollerinde siklosporin yerine daha sık kullanılır (86).

CNİlardan hem takrolimus hem de siklosporinin diyabetojenik etkileri vardır; bu etkiler yüksek doz glukokortikosteroid konkomitant kullanımı ile daha da artmaktadır (1). CNİlar pankreas  $\beta$ - hücrelerinde apoptoza neden olur; terapötik konsantrasyonların altında bile subkutan ve omental adipositlerden glukoz uptakeni engellediği gösterilmiştir (87, 88). Hem takrolimus hem de siklosporin plazma membranındaki GLUT 4'ün azalmasına ve glukoz kullanımında defektlere yol açar (88). CNİ'lerinin diyabetojenik etkileri doz bağımlıdır (89). Takrolimus *in vitro* pankreatik  $\beta$ -hücre insülin mRNA'sını ve proteinini doz bağımlı şekilde tüketir. Buna bağlı olarak takrolimus bazlı rejimlerde  $\beta$ -hücre morfolojik değişiklikleri daha belirgindir ve transplantasyon sonrası ilk üç ayda insülin sekresyonunu siklosporin bazlı rejimlerden daha belirgin inhibe eder (90-92). Takrolimusa özgü bağlayıcı proteinin (FKBP-12)  $\beta$ -hücrelerinde bulunduğu dikkat edilmelidir. Böylece takrolimus, muhtemelen  $\beta$ -hücre disfonksiyonunun ortak yollarını paylaşarak  $\beta$ -hücrelerinde glukolipotoksisiteyi güçlendirebilir (93).

Webster ve ark. yaptığı takrolimus ve siklosporinin karşılaştırıldığı çalışmada takrolimus ile tedavi edilen renal transplant alıcılarında diyabet riskinin iki kat arttığı gösterilmiştir (89).

Takrolimus ve siklosporinin glukoz metabolizması üzerine etkilerinin araştırıldığı randomize çok merkezli DIRECT (*Diabetes Remission Clinical Trial*) çalışmasında post-transplant 6. ayda siklosporin alan hastaların %26'sında, takrolimus alan hastaların ise %33.6'sında PTDM ortaya çıkmıştır (p=0,046) (94).

Bir metaanaliz takrolimusun diyabetojenik etkisinin doza bağımlı olabileceğini göstermiştir ve bu etki hipertrigliseridemi ve insülin direnci öyküsü olan hastalarda belirgin görünmektedir (95).

İntrasellüler magnezyum (Mg), pankreatik  $\beta$ -hücrelerindeki glukokinaz,  $K_{ATP}$  kanallarını, L-Tipi  $Ca^{+2}$  kanallarını regüle eder (96). Renal trans alıcılarında CNI sonrası hipomagnezemi sıklıkla görülür (97, 98). CNI Mg'nin distal tübüllerde geri emiliminde görevli transient receptor potential melastatin 6'yı downregüle ederek tübüllerden Mg kaçışına neden olur (99). Yapılan birkaç retrospektif çalışmada CNI-ilişkili hipomagnezemi yüksek PTDM riski ile ilişkilendirilmiştir (100, 101). PTDM gelişim ile CNI, serum Mg düzeyi ile ilk defa Van Laeke ve ark. tarafından ilişkilendirilmiştir ve PTDM gelişen hastalarda daha düşük serum Mg düzeyi olduğunu ve düşük Mg düzeyi olan hastaların PTDM gelişmesi için daha yüksek risk altında olduklarını göstermişlerdir (100). Benzer şekilde Garg ve ark. transplantasyondan sonrası birinci ay içerisinde ölçülen düşük serum Mg düzeylerinin PTDM ve pre-diyabetin öngörücüsü olduğunu göstermiştir (102). Bugüne kadar yapılmış en büyük retrospektif çalışmada (948 non-diyabetik renal trans alıcısı) Huang ve ark. post-transplant düşük serum Mg düzeyleri ve hipomagnezeminin PTDM gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (103). Van der Burgh ve ark. tarafından 2020 yılında plazma takrolimus konsantrasyonu ile serum Mg düzeyleri arasında ilişki bildirilmiştir. (1 microgram/litre takrolimus konsantrasyonun serum Mg düzeyinde 0.008 mmol/L düşüş). Multivaryant analizde serum magnezyum düzeyi, yaş ve VKİ'nin PTDM için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. (104)

Hepatosit nükleer faktör 1 $\beta$  (HNF1 $\beta$ ) hem insülin sekresyonunda hem de renal magnezyum reabsorpsiyonunda görev alır. HNF1 $\beta$  mutasyonu olan bireylerde DM ve hipomagnezemi gelişimine yatkındır. HNF1 $\beta$  deki tek nükleotid polimorfizimleri SNPs genel popülasyonda diyabet gelişimi ile ilişkilidir (105, 106). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada CNI'lerin HNF1 $\beta$  downregulasyonu ile PTDM gelişimini iki ila üç kat arttırdığını göstermiştir (107).

### **M-Tor İnhibitörleri**

Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitörleri; sirolimus ve everolimus renal trans alıcılarında özellikle takrolimus ile birlikte kullanıldıklarında glukoz intoleransına neden olan antiproliferatif ilaçlardır(108). Bu ilaçlar immunsupresif rejimlerde CNI ve mikofenolata alternatif olarak kullanılabilir (35). Amerika Birleşik Devletleri Renal Data Sistem kayıtlarına göre, PTDM insidansı sirolimus CNI'leri ile kombine edildiğinde tek başına CNI ve mikofenolata dayalı rejimlere kıyasla daha yüksektir (108). Sirolimus protein translasyonunu düzenlemek için büyüme faktörlerinden gelen sinyalleri entegre eden bir serin/treonin kinaz olan mTOR üzerinden etki eder. Fosfotidilinositol 3-kinaz-AKT yolunda mTOR aşırı aktivasyonu insülin reseptör substratları tarafından insülin sinyal yolunu modüle eder (109, 110). Hiperinsülinemi gibi fizyolojik durumlar, serin/treonin fosforilasyonunu teşvik eder, bu da inhibisyona yol açarak insülin direncine neden olur. Dolayısıyla mTOR inhibitörlerinin bu mekanizma yoluyla insülin direncinin engellenmesi beklenir. Gerçekte sirolimus PTDM riskini azaltılması ile ilişkilendirilmiştir (108, 111). Di Paolo ve ark. uzun süreli sirolimus ile tedavi edilen 30 hastayı incelediği çalışmada; insülin reseptörü substrat sinyallemede ve AKT aktivasyonunda beklenmedik bir bozulma bildirdi. Bu sirolimus ile tedavi edilen hastalarda glukoz metabolizmasının bozulmasını açıklamaya yardımcı olabilecek bir bulguydu (109). Sirolimus tarafından hipergliseminin uyarılması için önerilen diğer mekanizmalar arasında, insülin direncine yol açan sirolimus ile ektopik trigliserid birikimi, hepatik glukoz üretiminin insülin aracılı baskılanmasının bozulması veya pankreas  $\beta$ -hücreleri üzerinde doğrudan toksik etki yer alır (108). MTOR ilişkili hiperglisemi patofizyolojisi tamamen aydınlatılmamıştır. Birkaç mekanizma önerilmiştir (1). MTOR inhibitörlerinin glukoz

metabolizması üzerindeki zararlı etkileri, hücreler içindeki insülin sinyal iletiminin azalmasına bağlı olarak artan insülin direnci ile ve/veya pankreas  $\beta$ -hücreleri üzerinde doğrudan bir etki yoluyla insülin sekresyonunun azalmasıyla açıklanabilir. Ancak temel mekanizma karaciğer glukoz intoleransını güçlendiren glukojenik yolun indüklenmesine dayanmaktadır (112, 113).

Teutpnico ve ark. yaptığı çalışmada CNI'lerinden yüksek doz sirolimusa (hedef ilaç düzeyi 8-12 ng/dl) tedavisine geçen renal trans alıcılarında insülin duyarlılığında azalma ve kompanseuar insülin yanıtında bozulma meydana geldiği görülmüştür (114). Bu etkinin bir kısmı, artan serum trigliserid seviyeleri ile açıklanabilir (115). *Ex vivo* çalışmalar mTOR inhibisyonunun  $\beta$ -hücrelerinin apoptozu ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (116). Ayrıca sirolimus insülin sinyal iletimini bozuyor gibi görünmektedir (117). *Psammomys Obesus* ile yapılan deneysel modellemede rapamisin ile yapılan mTOR inhibisyonunda insülin transkripsiyon inhibisyonuna neden olduğu ve  $\beta$ -hücre apoptozuna yol açtığı görülmüştür (118).

### **Viral etkenler**

Viral enfeksiyonlar ve PTDM arasındaki ilişki öncelikle karaciğer ve böbrek transplantasyonundaki HCV ve CMV enfeksiyonları ile ilişkili olduğu bilinmektedir (35). Delgado ve ark. yaptığı çalışmada HCV, açlık glukoz seviyeleri, insülin ölçümlerine (HOMA indeksi) dayalı olarak hesaplanan insülin direnci arasından ilişki bulmuştur (119). 1985'te Lehr ve ark. renal transplantasyon alıcısı bir hastada CMV ile indüklenen PTDM gelişimini bildirmeleri ardından CMV enfeksiyonunun PTDM gelişiminde risk faktörü olduğunu destekleyen çalışmalar yapılmıştır (120). 1300'den fazla renal transplant alıcısını içeren 2014 yılında yayınlanan bir metaanalizde CMV enfeksiyonunun PTDM riskini 1.94 kat artırdığı gösterilmiştir (121). Viral enfeksiyonlar ile PTDM arasında proinflamatuvar ortamı uyaran ortak payda olduğu düşünülmektedir. Artan anti-viral tedavinin PTDM gelişimi üzerine potansiyel korucu etkisine yönelik etkileri henüz araştırılmamıştır (35).

### **D Vitamini Eksikliği**

İnsan pankreas beta hücreleri vitamin D reseptörü (VDR) ve 1- $\alpha$ -hidroksilaz enzimini eksprese eder (122). 1- $\alpha$ -hidroksilaz enzimi 25 (OH) vitamin D'yi aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D3 (kalsitriol)'e dönüştürür (122, 123). 1,25-Dihidroksivitamin D3 pankreas beta hücrelerinde glukoz ilişkili insülin salınımı için gereklidir (122). Kalsitriol insülin gen transkripsiyonunu ve beta hücre içi kalsiyum geçişini düzenleyerek insülin sekresyonunu regüle eder (124). Vitamin D iskelet kası ve yağ dokudaki yağ asidi metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan yolları doğrudan düzenler ve düşük düzeyleri insülin duyarlılığında bozulma ile ilişkilendirilir (125).

*In Vitro* ve *in vivo* çalışmalar; D vitamini reseptör defektinin veya D vitamini eksikliğinin glukozu yanıt olan insülin salınımını bozduğunu ve D vitamini replasmanı sonrası bu yanıtın düzeldiğini göstermiştir (126).

25 (OH) vitamin D eksikliği olan transplant alıcılarında PTDM gelişme riski vitamin D düzeyi normal olan alıcılara göre iki kattan daha yüksektir; bu risk özellikle ilk bir yıl içerisinde belirgindir (127). Transplantasyondan sonra D vitamini eksikliği, immunsupresif ilaçlarla D vitamini katabolizmasının hızlanması, persiste eden fibroblast growth factor-23 hipersekresyonu, cilt kanserinden korunmak için hastaların güneşten kaçınması nedeniyle sıkça görülür (128). 25 (OH) vitamin D eksikliğinin diyabetojenik etkisi, PTDM'in erken gelişiminde anahtar rol oynayan insülin salgılanmasındaki defekten kaynaklanabilir. İlk defa Le Fur ve ark. 2016'da yaptığı çalışmada renal transplantasyondan sonraki ilk bir yıl içinde D vitamini eksikliği PTDM gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmıştır (127). Dedinska ve ark. 2018'de yaptığı çalışmada da transplantasyon sonrası 12 aylık takip süresinde vitaminde D düzeyinin 30 ng/ml altında olmasının PTDM gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu konfirme edilmiştir (129).

### **Post op erken dönem hiperglisemi**

Transplantasyondan sonraki beşinci günde normal oral glukoz tolerans testi ve açlık plazma glukozu PTDM riskinde düşme ile ilişkilidir (130). Chakkera ve ark.

yaptığı çalışmada transplantasyon sonrası hastanede yatış süresince ölçülen kapiller glukoz düzeyinin  $\geq 200$ mg/dl olması gelecekte PTDM için risk faktörü olarak gösterilmiştir. Bu çalışmada hastane yatışı süresince hiperglisemi olan hastaların %4'ünün, hiperglisemisi olup insülin tedavisi almayan hastaların %18'inin ve insülin alan hastaların %30'unun PTDM geliştirdiği bildirilmiştir (131).

## 2.5. PTDM Tanısı

Renal transplantasyon sonrası diyabet semptomları olan hastada birden fazla ölçümde random glukoz  $\geq 200$  mg/dL, açlık plazma glukozu  $\geq 126$  mg/dL, ya da 75 gr OGTT 2. saat ölçümünde  $\geq 200$  mg/dL olması PTDM tanısı için yeterlidir. Ancak PTDM ve Tip 2 diyabet patofizyolojilerindeki farklılıklar nedeni ile aynı tanı kriterlerinin kullanımının her zaman doğru olmadığı düşünülmektedir.

Transplantasyon sonrası hipergliseminin, PTDM için önemli bir risk faktörüdür (131). Hiperglisemi transplantasyon sonrası erken dönemde sık görülür ve renal allogreft alıcılarının %90'ında ilk birkaç hafta içinde saptanabilir. Hiperglisemi rejeksiyon tedavisinin ve infeksiyonların sonucunda da görülebilir (8).

PTDM tanısı immunsupresif tedavilerin değişmediği ve allogreft fonksiyonlarının stabil olduğu, akut infeksiyon görülmediği bir dönemde konulmalıdır. Hiperglisemi akut rejeksiyonun ve infeksiyonun bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (8).

HbA1c tabanlı tanı genel popülasyonda DM tanısı için onaylanmıştır ve 2013 konsensus raporuna göre de HbA1c kullanımı PTDM için de önerilmektedir (132). Transplantasyon sonrası erken dönemde, anemi varlığında ve/veya değişken renal allogreft fonksiyonu varlığında normal HbA1c düzeyleri tanıyı dışlamaz. Transplantasyon sonrası erken dönemde HbA1c %5.7–6.4 aralığında olması yakın takip gerektirir (8).

OGTT tek başına açlık plazma glukozu ölçümünden daha duyarlıdır ve PTDM'nin erken tanısında altın standart olarak kullanımı 2022 ADA kılavuzunda önerilmektedir (133). OGTT tek başına açlık plazma glukozuna göre daha fazla hastayı tanımlar (8). Renal transplant alıcılarında açlık plazma glukozu kısmen

korunduğundan açlık plazma glukoz ölçümü duyarlılığı düşüktür. Sadece açlık plazma glukozu veya HbA1c yüksekliği ile tanı konulması önerilmemektedir. PTDM tarama ve tanı testlerinin immüsupresif ilaç dozları stabil olana kadar özellikle ilk 45 gün yapılmaması önerilmektedir(100).

## **2.6. PTDM Mikrovasküler Komplikasyonları**

Diyabetik retinopati, nefropati ve nöropati Tip 1 ve Tip 2 diyabet seyrinde sıkça görülen komplikasyonlardır (134). Mikrovasküler komplikasyonların diyabet seyrinde uzun dönemde gelişmesi, transplant alıcılarının hastalık gelişmesinden tanı anına kadar geçen sürenin kısa olması ve yapılan çalışmaların büyük kısmının greft yetmezliği gibi direkt transplantasyon ile ilişkili komplikasyonları ele alması nedeniyle randomize klinik çalışmalardan elde edilen veriler PTDM hastalarında kısıtlıdır (135). Non-transplant diyabetik hastaların büyük bir kısmında tanı anından yıllar önce mikrovasküler komplikasyon gelişmeye başlar (135). Burroughs ve ark. 1995-2001 yılları arasında 21.000'den fazla renal transplant alıcısını üç yıl boyunca takip ettikleri çalışmada hastaların 4.105'inde PTDM gelişmiş ve bunların %58.3'ünde en az bir tane mikrovasküler komplikasyon izlenmiştir. Komplikasyon oranı non-transplant diyabetik hastalarla benzer şekilde bulunmuştur. Ancak şaşırtıcı şekilde komplikasyonların gelişme zamanı 1.8 yıl gibi kısa bir süre olarak bulunmuştur. Komplikasyonların tanı sonrası erken dönemde izlenmesi nedeniyle immüsupresif tedavinin komplikasyonları hızlandırabileceği öne sürülmüştür (135). Ancak mevcut çalışmalar ile bunu destekleyen veri elde edilememiştir. Londero ve ark. bu durumun çalışmanın yapıldığı dönemde kullanılan tedavi rejimlerinde yer alan yüksek doz immüsupresif miktarları ile ilişkili olduğunu, günümüzde kullanılan tedavi rejimlerinin farklılığı ve daha düşük dozlarda kullanılıyor olması nedeniyle güncel çalışmalarda immüsupresif tedavinin diyabetik komplikasyonları üzerine hızlandırıcı etkisinin gösterilemediğini öne sürmüşlerdir (134). Yapılan en güncel çalışmada Londero ve arkadaşlarının yaptığı 40 PTDM tanılı, 51 PTDM tanısı olmayan hastanın karşılaştırıldığı çalışmada diyabetik nöropati hariç komplikasyonlarda her iki grup arasında farka rastlamamışlardır. (134).



### 2.6.1. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati hem Tip 1 diyabet hem de Tip 2 diyabette görülen diyabet süresi ve glisemik kontrol ile ilişkili vasküler komplikasyondur (136). Gelişmiş ülkelerde 20-74 yaş arası popülasyonda yeni gelişen körlüğün en sık sebebidir. Diyabet süresine ek olarak hipertansiyon, dislipidemi ve nefropati varlığı diyabetik retinopati riskini artırır (136).

Diyabetik retinopati vasküler permabilitede değişiklik, kapiller mikroanevrizma, kapiller dejenerasyon, neovaskularizasyon sonucu meydana gelir (137). Aktif bir metabolizmaya sahip olan retina, glukoz seviyelerindeki dalgalanmalara karşı son derece hassastır(138). Diyabetik retinopati patogenezi vasküler ve endotelial disfonksiyonu içeren birçok faktör içerir. Hipergliseminin bir sonucu olarak mikroanjiopati, inflamasyon ve nörodejenerasyon meydana gelir. Bunlar kan-retina bariyerine zarar verir, kan akışını azaltır, lökosit stazına neden olur. Sonuç olarak endotelial hasar, vasküler permabilite ve patolojik anjiogenez meydana gelir. (139). Anjiogenez faktörlerinin (örn. VEGF) up-regulasyonu nedeniyle retina mikrovaskularitesinde sürekli hasar, retinal iskemi ve kapiller non-perfüzyon meydana gelir (140). Klinik olarak deselluler kapiller ve retinal anjiödem olarak kendini gösterir. Diyabetik retinopati yalnızca görmeyi etkilemez, aynı zamanda hayatı tehdit edici vasküler komplikasyon riskini de artırır (138).

Çalışmalar hücrel adezyon moleküllerinin (ICAM-1, PECAM-1, VCAM-1) vasküler komplikasyonlarda yer aldığını göstermiştir. ICAM-1 ekstrasellüler matriks inflamasyonunda, PECAM-1 vasküler ve endotelial bariyer fonksiyonların devamlılığında rol alır. Diyabetik hastalarda artan glukoz seviyesi endotellerde lökositleri ve NF-kb transkripsiyonunu aktive eder. NF-kb yüksek glukoz varlığında ICAM-1 ekspresyonunu artırır. Artan ICAM-1 ekspresyonu diyabetik retinopati gelişimi ile direkt ilişkilidir (138, 141).

VEGF (vascular endothelial growth factor), VEGF/PDGFR (platelet derived growth factor receptor) süper gen ailesinin üyesidir. Diyabetik retinopati patogenezinde VEGF retinal neovaskularizasyon ve artan vasküler permabiliteden

sorumlu temel büyüme faktörü olarak görülmektedir. Literatürde proliferatif diyabetik retinopati görülen hastalarda vitreous VEGF düzeyi artmış olarak gösterilmiştir (142). Diyabet ilişkili VEGF artışı diyabetik retinopati şiddeti için bir biobelirteç olarak görülmektedir (138).

Uluslararası sınıflamaya göre makula ödemi varlığına veya proliferatif diyabetik retinopati (PDR) ve non-proliferatif diyabetik nöropati (NPDR) olmak üzere iki evreye ayrılır. NPDR sıklıkla asemptomatik seyrederek. Ancak görme defekti başladığından NPDR'nin efektif tedavisi zordur. NPDR, PDR ile karşılaştırıldığında görme kaybı ve kalıcı görme hasarına daha çok neden olur. Bazı çalışmalar DM tanısından beş yıl sonra NPDR sıklığını %25, on yıl sonra %60, onbeş yıl sonra %80 olarak bildirmişlerdir. PDR beş yıldan daha kısa süredir diyabeti olan hastalarda %2, >15 yıl tanısı olan hastalarda %15,5 oranında bildirilmiştir (143). Başlangıç evrelerinde hastalar sıklıkla asemptomatik olsalar da muayenede mikroanevrizma, *dot-blot* hemoraji, *flame shaped* hemoraji, retinal ödem, sert eksuda, atılmış pamuk manzarası, venöz loop, neovaskülarizasyon, vitröz hemoraji, fibrovasküler proliferasyon, maküler ödem olarak kendini gösterir. Mikroanevrizmalar; yüksek plazma glukoz seviyeleri sonucu artan sorbitolle primer kapiller otoregülasyondan sorumlu perisit kaybına bağlı gelişen poşlar sonucu meydana gelir. İç nükleer, dış pleksiform gibi tabakalardaki mikroanevrizma rüptürü sonucu dot-plot hemorajiler meydana gelir. Flame shaped hemorajiler ise daha yüzeysel sinir fibrillerinde gelişen splinter hemorajilerdir. Yıkılan kan-retina bariyeri ve artan permabilite sonucu ekstrasellüler alana sızan serum protein ve lipidleri maküler ödem ve sert eksuda halinde kendisini gösterir. Maküler ödem NPDR'de görme kaybının en sık nedenidir. Hastalığın progresyonu ile retinal kapillerde oklüzyon ve hipoksi gelişir ve atılmış pamuk manzarası oluşur. Uzayan retinal iskemi vazoproliferatif faktörlerin salınımını tetikleyerek neovaskularizasyona neden olur (144). Teo ve ark. tarafından yapılan metaanalizde diyabetli kişilerde diyabetik retinopatinin küresel prevalansının %22.2 olduğu, görmeyi tehdit eden diyabetik retinopati prevalansının ise %6.7 olduğunu göstermiştir. Afrika da diyabetli bireylerin %35.9'unda en yüksek diyabetik retinopati prevalansı gözlenmiştir. Araştırmacılar 2045'te dünya çapındaki diyabetik retinopatili

yetişkin sayının tahmini 160 milyona görmeyi tehdit eden diyabetik retinopati sayının ise 45 milyona yükseleceğini ön görmektedir (145). Nugawele ve ark. yaptığı çalışmada yeni tanı Tip 2 diyabetlilerde Hint, Pakistan ve Afrika etnik gruplarındaki bireylerde diyabetik retinopati riskini beyaz popülasyona kıyasla %36 daha yüksek olarak bulunmuştur (146).

Diyabetik retinopati tanısında *Fluorescein Angiography*, *Optical Coherence Tomography* (OCT), *Optical Coherence Tomography Angiography*, *Colour Fundus Photography* (CFP), kullanılabilir. Diyabetik retinopati tanısı için yeni teknikler geliştirilse de dilate fundus muayenesi klinik uygulamada diyabetik göz hastalığında vasküler değişiklikleri saptamada altın standarttır. CFP güncel tarama programlarında hastalığın tespiti, progresyonu ve tedavi yanıtını değerlendirmede altın standart olarak yerini almıştır. *Fluorescein angiography* mikrovasküler lezyonları görüntülemeye daha sensitiv olsa da invaziv, maliyetli olması ve görüntülerin iki boyutla sınırlı olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır. OCT non-invaziv kolay ulaşılabilir, tekrarlanabilir, nitel ve nicel veri elde edilmesi nedeniyle hem randomize çalışmalarda hem de klinik kullanımda en sık kullanılan tanı yöntemidir (147).

Diyabeti kontrol altından tutmak diyabetik retinopati tedavi yönetiminde optimal hedefdir. Yeni tanı diyabetik hastaların yer aldığı *The United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) kan basıncı ve glisemik kontrolün retinopati riskini azalttığını ortaya koymuştur. Çalışmada HbA1c'de %1'lik düşüş diyabetik retinopati riskini %31, sistolik kan basıncında 10 mmHg'lik düşüş fotokoagülasyon ve vitröz hemoraji riskini %11 oranında azaltmıştır (148).

2022 ADA kılavuzunda Tip 1 diyabette tanıdan beş yıl sonra, Tip 2 diyabette tanı anında retinal değerlendirme önerilmektedir. Yıllık kontrollerde diyabetik retinopati izlenmemesi ve glisemik kontrolü iyi olan hastalarda 1-2 yıllık intervallerle kontrol önerilmektedir (136).

### **2.6.2. Diyabetik Nefropati**

Diyabetik nefropati diyabetli hastalarda en sık görülen mikrovasküler komplikasyondur (138). Dünya genelinde son dönem böbrek vakalarının %12-

55'inden sorumludur. Tip 1 diyabetiklerde %30, Tip 2 diyabetiklerde %40 oranında görülür. 2000'lerin başında PTDM gelişimi ardından transplant böbreklerde de *de novo* nefropati tanımlanmıştır (149, 150). Burrough ve ark. renal transplant alıcılarında mikrovasküler komplikasyonları incelediği çalışmada %31,3'ünde nefropati izlenmiş ve tüm mikrovasküler komplikasyonlar içerisinde diyabetik nefropati en erken görülen komplikasyon olarak gösterilmiştir (135).

1983'te Mogensen ilk defa diyabetik nefropatiye neden olan; glomeruler endotelial hücre (GEC) hasarı, glomeruler bazal membran kalınlaşması, glomeruler mesengial matrix proliferasyonu ve noduler glomerulosklerozu tanımlamıştır (151). Hiperglisemi ve yan ürünleri pro-oksidanların artmasını teşvik ederek proteinüri ve renal fibroze yol açan GEC işlev bozukluğuna neden olan proinflamatuvar ortamı indükleyebilir. GEC'deki disfonksiyon GEC permabilite artışı, endotelial hücre apoptoz indüksiyonu, glikokaliks dekompozisyonunu içeren multifaktöryel progresyon ile seyredir. GEC hasarı ile önce hiperfiltrasyon ardından mikroalbuminüri gelişir (138). Mikroalbuminüri başladığında nefronların yaklaşık %50'si kaybedilmiştir (152). Ayrıca mikroalbuminüri sistemik endotelial disfonksiyonunun işaretidir (138). Klinik pratikte mikroalbuminüri en erken marker olarak kullanılsa da böbrek yetmezliği geliştiğinde en erken dönemde non-albuminürik faz bulunur (153).

ADA 2022 kılavuzunda diyabetik nefropati taraması için Tip 1 diyabette tanıdan sonraki beşinci yıldan itibaren, Tip 2 diyabette ise tedavi başlanmasından itibaren yıllık spot idrar albümin/kreatinin ölçümünü ve glomeruler filtrasyon oranı (GFR) ölçümünü önermektedir. Spot idrar albümin  $\geq 300$  mg/g kreatinin ve/veya GFR 30-60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> olması halinde altı aylık periyotlarla kontrol önerilmektedir (154). Sıkı glisemik kontrol mikro-makroalbuminüri gelişimi, GFR'deki azalma ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişteki temel tedavi prensibini oluşturur. Proteinüri geliştikten sonra bile etkisi gösterilmiştir (153). Yüksek diyet protein alımı (günlük kalorinin >%20 'si ya da >1.3 g/kg/gün) artan albuminüri oranı, hızlı böbrek fonksiyon kaybı ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu için; diyalize girmeyen hastalarda günlük protein alımı 0.8 g/kg/gün ile sınırlandırılması, sodyum (<2.3 g/gün) ve

potasyum kısıtlaması yapılması önerilmektedir. Hipertansiyon diyabetik nefropati gelişimi için güçlü risk faktörü olması nedeniyle antihipertansif tedavi albuminüri miktarını azaltmaktadır. Kan basıncı hedefi <130/80 mmHg olarak benimsenmesi önerilmektedir. *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) inhibitörleri ve *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB)' lerinin tolere edilen maksimum dozda kullanılması diyabetik nefropati tedavisinde birinci basamak tedavi prensibini oluşturmaktadır (154).

### **2.6.3. Diyabetik Nöropati**

#### **Diyabetik Periferik Nöropati**

Diyabetik nöropati; otonom nöropati ve distal simetrik periferik nöropatiyi de içine alan geniş spektrumda bir komplikasyondur. Nondiyabetik nöropatiler de diyabetik hastalarda görülebilir. Hastaların %50'den fazlasında asemptomatik seyir vardır (136). Bu nedenle Tip 2 diyabetiklerde tanı anında, Tip 1 diyabetiklerde tanıdan beş yıl sonra mikrovasküler komplikasyonların taranması önerilmektedir (134, 155). PTDM'de ise taramaya ilişkin öneriler bulunmamaktadır. Mikrovasküler komplikasyonlar arasında diyabetik periferik nöropati, diyabetli bireylerin yaklaşık %50'sinde meydana gelen diyabetle ilişkili en yaygın ve ulusal sağlık sistemlerine maliyeti en yüklü komplikasyondur. Distal simetrik polinöropati diyabet seyrinde en sık görülen polinöropati türüdür. Tipik olarak distalden proksimale simetrik semptom ve bulgularla sonuçlanır. Yaygın semptomlar distal alt ekstremitelerde başlayan yanma, uyuşma, karıncalanma, ağrı ve/veya güçsüzlüktür. Diyabetik periferik nöropati diyabetik ayak ülseri için en güçlü başlatıcı risk faktördür ve mevcut ilerleyişin daha da kötüleşmesine neden olabilir. Ortaya çıkan duyu kaybı meydana gelen ülserlerin daha uzun süre farkedilmemesine neden olabilir (156).

Periferik sinir lifleri; çap, iletim hızı ve myelinizasyon düzeyine göre Erlanger ve Gasser sınıflandırması kullanılarak sınıflandırılabilir. (Şekil 2.2) A lifleri en kalın miyelinli ve en hızlı iletim hızına sahip somatik sinir sistemi içinde duysal ve motor işlevi olan liflerdir. Bunlar ayrıca duysal ve motor işlevleri olan büyük liflere (A-alfa ve A-beta) ve küçük liflere (motor fonksiyonu olan A-gamma ve otonom-sensoriyel A-delta) ayrılır. B grubu lifleri küçüktür, orta derecede miyelinlidir ve A liflerinden daha

yavaş iletim hızına sahiptir. B lifleri esas olarak general visseral ve pre-ganglionik işlev görerek otonom sinir sisteminde bulunur. Grup C lifleri küçük çaplı, düşük iletkenliğe sahiptir. Miyelinsiz tek gruptur. Sıcaklık, ağrı ile ilgili duyuşal bilgileri taşıyan ve yarıca ter bezlerinin uyarılması gibi otonomik fonksiyonlara sahip somatik, afferent liflerdir.

Sınıflandırma	Myelinizasyon	Tip	Fonksiyon
A $\alpha$ (alfa)	Var	Sensoriyel/motor	Propriosepsiyon, dokunma, somatik
A $\beta$ (beta)	Var	Sensoriyel/motor	Propriosepsiyon, dokunma, somatik
A $\delta$ (delta)	Var	Sensoriyel	Dokunma, soğuk termoreseptör, nosiseptör
<b>AX (gama)</b>	Var	Motor	Somatik motor
B	Var	Otonom	Visseral afferent ve preganglionik efferent
C	Yok	Otonom/Sensoriyel	Termoreseptöri ağrı, nosiseptör

**Şekil 2.2:** Periferik sinir sistemindeki sinir liflerinin modifiye Erlanger ve Gasser'e göre sınıflandırılması (Dyck PJ. Ann Neurol. 1978'dan uyarlanmıştır Ref 158)

Vinik ve ark. diyabetik nöropatiyi sinir lifleri tutulumuna göre iki grupta sınıflandırmıştır. Bu sınıflamada ince lif nöropatisi; A delta ve C lif hasarına bağlı sıcak ve soğuk ısı algısı bozulmuştur. Derin tendon refleksleri korunmuştur. Sinir iletim çalışmaları etkilenmemiştir. 10 g monofilaman testi tarama ve tanıda kullanılabilir. Sıcak- soğuk algısı bozulmuştur. Amputasyon riski açısından yüksek risklidir. Kalın lif nöropatisinde ise; A alfa ve A beta liflerinde hasar görülür. Derin tendon refleksleri ve vibrasyon etkilenmiştir. Sinir iletim çalışmaları anormaldir(157).

DN prevalansı çalışmalarda, popülasyona bağlı olarak %6-51 aralığında gösterilmiştir. *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (DDCT/EDIC) çalışmasında Tip 1 DM'de tanı anında DN %6'dan 13-14 yıllık takip süresince de %30'a yükseldiği gösterilmiştir(158). DPN prevalansı Tip 2 diyabette Tip 1 diyabete kıyasla daha yüksektir. *Action of Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial* (ACCORD) Tip 2 diyabette bazal ölçümde DPN

prevalansının %42 olarak bildirmiştir(159). PTDM tanılı hastalarda DPN'ye yönelik yapılmış prevalans çalışması bulunmamaktadır.

Hem Tip 1 diyabet hem de Tip 2 diyabette prevalans ve DPN şiddeti diyabet süresi ve yaş ile artmaktadır. Metabolik sendrom, hipertansiyon, abdominal obezite, düşük HDL seviyesi, hipertrigliseridemi, alkol kullanımı, ACE ve MHTFR (*metilentetrahidrofolat reduktaz*) kodlayan genlerde polimorfizmler DPN gelişimi için risk oluşturdukları bildirilmiştir. ADA ve *International Working Group on the Diabetic Foot* (IWGDF) diyabetik ayak ülseri riski taşıyanların belirlenmesi için basit standart testler kullanılarak DPN ve koruyucu duyu kaybı tanısı için Tip 2 diyabette tanı anında Tip 1 diyabette tanıdan beş yıl sonra yıllık kontrol önermektedir (19).

### **Diyabetik Periferik Nöropati Tanısı**

DPN'nin tek ve kesin bir tanımı bulunmamakla birlikte, klinik uygulama için diyabetli kişilerde diğer nedenleri dışladıktan sonra periferik sinir disfonksiyonu semptomlarının ve/veya belirtilerinin olması tanımı kullanılabilir. Buna dayanarak tanı testleri nöral fonksiyon bozukluklarının semptom ve bulguların değerlendirmeye odaklanır. DPN'yi değerlendirmek için çok sayıda yöntem mevcuttur ve her testin kendi avantajları ve dezavantajları vardır. 10 g monofilaman testi gibi yatakbaşı testleri hastanın sübjektif yanıtına bağlıdır ancak koruyucu his kaybını ve ülserasyon riskini belirlemek için kullanılır. DPN taraması için ayrıca semptom ve bulguları içeren klinik skorlama sistemleri mevcuttur. Skorlama sistemleri kantitatif ölçümlerle birlikte DPN teşhisinde faydalı araçlardır. *The Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) anket ve ayak muayenesini içeren yaygın olarak kullanılan bileşik bir puanlama sistemidir. MNSI sensitivitesi %79, spesifitesi %94'tür. Semptom ve bulguların puanlanmasının ve değerlendirilmesinin kolay olması nedeniyle DPN tarama yöntemi olarak sıkça kullanılır(156).

Kantitatif duyu testi (QST), termal eşik ve ağrı ölçümlerini kullanarak küçük sinir lifi işlevini ve titreşim eşiğini kullanarak büyük lif işlevini değerlendirmek için kullanılan yaygın bir yöntemdir(156). QST için çeşitli araçlar geliştirilmiştir, 1978 yılında Dyck ve ark. tarafından geliştirilen computer-assisted sensory evaluation

(CASE) IV etkili yöntemlerden biridir. CASE IV uyarın sunumu için algoritmayı oluşturur ve hasta yanıtını puanlar. Kalın sinir liflerini değerlendirmek için vibrasyon, daha küçük çaplı sinir liflerinin değerlendirmek için termal uyarılar iletir(160). Kişisel bir bilgisayar ve yazılım gerektiren otomatik bir sistemdir. Sistem hastada uyarı oluşturur, hastanın cevabını kaydeder. Kullanılan metot ve seçilmiş algoritmaya göre duyuşal eşığı belirler. Uyarıların genliğı bilgisayar tarafından kontrol edilir. Uyarı genlikleri Just Noticeable Difference (JND) olarak tanımlanan “sadece hissedilir farklar” 0.1-576 mikrometre arasında değışen, 25 seviyeden oluşur. Termal uyarıcısı, su ile soğutulan ve hızlı sıcaklık değışimi yapabilen bir proba sahiptir. Proben deri ile temas etiğı bölge yüzey iletkenliğı yüksek olan seramiktir. Proben uyarı ısısı bilgisayar tarafından belirlen, 5-50 derece arasında değışir ve 25 seviyeden (JND) oluşmaktadır (160).

Anatomik ve gelişimsel olarak göz merkezi sinir sisteminin bir uzantısı olarak düşünülebilir. Kornea vücuttaki en yoğun inerve edilen dokudur. Çok sayıda duyuşal ve daha az sayıda otonomik sinir lifi bakımından zengindir. Duyusal inervasyon için küçük miyelinsiz C liflerine ve miyelinli Adelta liflerine sahiptir. Korneal konfokal mikroskopi (CCM) non-invaziv, korneanın hücresel düzeyde ayrıntılı şekilde incelenmesini sağılayan *in vivo* oftalmik görüntüleme tekniğıdir. CCM görüntüleme, farklı derinliklerde birden fazla iki boyutlu görüntü yakalayarak korneanın katmanlarını tanımlayabilir ve standart biyomikroskoba kıyasla üstün büyütme sağılar. Bu özellikler, CCM'nin sub-bazal sinir pleksusunda kornea C liflerinin yüksek kalitede görüntülerinin elde edilmesine olanak sağılar. Sub-bazal sinir pleksusu analiz edildiğinde pek çok çalışmada mm<sup>2</sup> başına ana sinir liflerinin toplam sayısı olan korneal sinir lifi yoğunluğı (CNFD), tüm sinir liflerinin ve dallarının uzunluklarının toplamı olan kornea sinir lifi uzunluğı (CNFL) (mm/ mm<sup>2</sup>), kornea sinir dal yoğunluk (CNBD), Kornea sinir lifi kıvrımlanması olan tortusite katsayısı (TC) parametreleri elde edilir (156). 2000'li yılların başında Rosenberg ve ark. tarafından yapılan çalışmada artan diyabetik periferik nöropati şiddeti, kornea duyarlılığı ve kornea sub-bazal sinir liflerinin ilerleyici kaybı arasında korelasyon bildirilmiştir (161). Bunu 2003'te yayınlanan benzer küçük bir çalışma izlemiştir ve CCM'nin konvansiyonel testler



kullanılarak sadece hafif nöropatiye sahip olduğu düşünölen diyabetli 18 hastanın kornea sinirlerindeki anormallikleri tespit edebildiğini bulmuştur (162). Benzer şekilde Midena ve ark. diyabetli hastalarda kornea sinir lifi ve sayısında önemli azalma bildirmiştir (163). Son yıllarda diyabetik nöropatinin objektif değerlendirmesine olanak tanıyan CCM'nin diyabetik nöropati ve farklı tip periferik nöropatiyi saptamada ve erken belirteç olarak kullanımında artış vardır. CCM ve diyabetik nöropati ile ilişkili yapılan çalışmaların çoğu Tip 1 diyabetik hasta popölasyonunu kapsamaktadır. Dolayısıyla Tip 2 diyabete yönelik sınırlı veri mevcuttur. Yapılan çalışmalarda DPN için CCM kullanımının sensitivitesi %65-82, spesifitesi ise %41-79 aralığında gösterilmiştir. Sensitivite ve spesifitenin geniş yelpazede gösterilmesi ise tanımlanan CNFD ve CNFL eşiklerinin farklı olmasıdır(156).

NIDEK *ConfoScan-4* konfokal mikroskobu, kornea dokusunun *in vivo* görüntülerini elde ederek incelemeye olanak sağlar. Otomatik tarama modunda merkezi sabitleme ile 25 görüntü/sn hızda görüntü alma, 0.6 µm/pixel lateral çözünürlük, tarama başına 350 görüntü, 1.98 mm çalışma mesafesi ile programlanmıştır. Anestezik göz damlaları ve Viscotears (jel) kornea ile Z çizgisi arasında birleşim sağlar. Objektif lens kornea epitelinin ilk görüntüleri gözlenene kadar hizalanır. Digital görüntüler otomatik olarak elde edilir ve daha sonra analiz için bir bilgisayara kaydedilir. Her muayene öncesi ve sonrası lens isopropil alkol ile temizlenir. Her görüntü 4 micron, 25 µm derinliğinde 0-255 yoğunluğundadır (164).

### **Diyabetik Otonom Nöropati**

Otonom nöropatiler, otonomik nöronları (parasempatik, sempatik veya her ikisi) etkiler ve etkilediği bölgeyle ilişkili semptomlar ile kendisini gösterir. Diyabetik otonom nöropatinin başlıca klinik belirtileri arasında hipoglisemi farkındalığı olmaması, istirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon, gastroparezi, kabızlık, diyare, fekal inkontinans yer alır(165).

Kardiyak otonom nöropati (KON), başka bir neden olmaksızın diyabetli kişilerde kardiyovasküler otonomik kontrolün bozulması olarak tanımlanır. KON prevalansı değerlendirme yöntemlerindeki heterojenite nedeniyle %2-60 arasında

değişen oranlarda bildirilmiştir. Yeni tanı almış Tip 1 diyabetlilerde KON prevalansı çok düşük olmasına rağmen, diyabet süresi ile önemli ölçüde artar. DCCT/EDIC kohortunda 20 yıllık diyabet süresinden sonra en az %30 prevalans oranları gözlenmiştir (166). Tip 2 diyabette de diyabet süresi ile prevalans artmaktadır ve tanıdan 15 yıl sonra %60 prevalansta görülür (165). Semptomlar ortaya çıkana kadar birkaç yıl subklinik olarak seyreden KON, sessiz miyokard iskemisi, miyokard disfonksiyonu, major kardiyovasküler olaylar, kardiyak aritmiler ve ani ölüm için risk faktörüdür. Artan morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir. Klinik belirtileri arasında istirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon, görme bozukluğu, senkop ve egzersiz intoleransı en sık görülenlerdir. İlk defa 1925'te Brandbury ve Eggleston ortostatik hipotansiyon ve ortostatik taşikardiyi tanımlamış, 1945'te Rundless bu anormallikleri diyabetik nöropatinin belirtileri olarak tanımlamıştır. Sempatik ve parasempatik otonom sistem arasındaki denge sinüs nodu modülasyonundan sorumludur. Sempatik ve parasempatik otonom sistem üzerindeki dengedeki kronik değişiklikler otonomik işlev bozukluklarına neden olur (167). 1991'de Ewing ve ark. diyabetli hastalarda ani ölüm ve QT uzunluğu arasındaki ilişkiyi araştırdığı çalışmada çalışmaya dahil edilen 71 diyabetli hastanın izlemde 13'ünün beklenmedik şekilde öldüğünü ve 13'ünde de uzun QT izlenmesi nedeniyle QT uzaması ve ani kardiyak ölüm ilişkilendirilmiştir (168).

Kalp atışlarında, R dalgaları arasındaki süre birbirine eşit değildir ve ortalama kalp hızı, dalgalanmalar göstermektedir. Kalp hızı değişkenliği (HRV) bu dalgalanmayı tanımlamak için kullanılır. Yani hem R-R interval değişkenliğine hem de anlık kalp hızındaki değişime HRV denir. Kalp hızındaki bu dalgalanmalar solunum, termoregülasyon, barorefleks mekanizmalar, renin-anjiyotensin sistemi, sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki karmaşık ilişkiler sonucunda meydana gelir. HRV, parasempatik ve sempatik sistemin kalp hızı üzerine olan etkilerini gösteren otonomik bir testtir. Kalp hızı değişkenliği ölçümü, beş dakikalık kısa veya 24 saatlik uzun süreli EKG kayıtlarından yapılmaktadır. HRV lineer ve non-lineer metodlar ile değerlendirilebilir. Lineer yöntemlerle kısa sürede değerlendirme mümkündür ve iki gruba ayrılır. Bunlar zaman bağımlı ve frekans bağımlı ölçümlerdir(167). 1996 yılında

*“The European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology”* (ESC/NASPE) HRV ölçümleri için standardize ölçüm değerleri ve bunların klinik ilişkileri ile ilgili kılavuzlar yayınlanmıştır.

### **Zaman Bağımlı Ölçümler**

Yirmi dört saatlik EKG kayıtlarında, normal atımlar arasındaki aralıkların normal-normal (NN) analizi esasına dayanır. NN aralığı iki normal atım (R dalgası) arasındaki mesafedir. Zaman bağımlı ölçümlerden, NN aralıklarından doğrudan hesaplanan parametreler şunlardır(169).

- SDNN (standard deviation of normal-to-normal intervals): 24 saatlik kayıttaki tüm normal R-R intervallerinin standart deviasyonunu gösterir. Bu indeks tüm değişken kaynaklara (solunum, baroreseptör gibi) duyarlıdır. Parasempatik veya sempatik ayırt etmeksizin kalp hızı değişkenliğini gösterir.

- SDANN (standard deviation of the averages of normal-to-normal intervals in-all five min): 24 saatlik kayıttaki beşer dakikalık periyotlar ile tüm gün kaydedilen NN intervallerinin ortalamalarının standart deviasyonu. SDANN de de parasempatik veya sempatik sistem ayırt etmeksizin kalp hızı değişkenliğini gösteren bir parametredir. SDANN (msn) değerinin azalması, kalp hızı değişkenliğinin yani HRV nin azaldığını gösterir.

- PNN50 (the proportion of NN50 divided by the total number of normal-to-normal intervals): 24 saatlik EKG kayıtlarındaki 50 ms'den büyük ardışık R-R intervalleri farkının yüzdesidir. Azalma parasempatik sistemin etkilendiğini gösterir.

- RMSSD (square root of the mean squared differences of successive normal-to-normal intervals): 24 saatlik EKG kayıtlarındaki ardışık RR intervallerinin kareleri toplamının ortalamasının kareköküdür. Azalma parasempatik kayıp ile ilişkilidir (169).

### **Frekans Bağımlı Ölçümler**

Frekans bağımlı ölçümler, frekansına ve yoğunluğuna göre gücün nasıl dağılım gösterdiği hakkında bilgi verir. Burada değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı

osilasyonlarından faydalanılarak kalp hızındaki değişme miktarları hakkında bilgi edinilir (169).

- Düşük frekanslı güç (LF, Low Frequency Power): Frekans bandı 0,04- 0,15 Hz'dir. Hem sempatik hem parasempatik etkiyi yansıtır. Genel olarak sempatik aktivitenin güçlü bir göstergesidir. LF değerinin azalması, sempatik kayıp ile uyumludur. Bu parametredeki azalma sempatik sistemin etkilendiğini gösterir. LF değerindeki artış ise sempatik sistemin baskın olduğunu göstermektedir. Efferent sempatik aktivitedeki değişiklik ile termoregulator sistem, periferel vazomotor aktivite ve renin-anjiyotensin aldosteron sistemindeki değişiklikleri yansıtır.

- Yüksek frekanslı güç (HF, High Frequency Power): Frekans bandı 0,15-0,4 Hz'dir. Bu ölçüm parasempatik aktiviteyi yansıtır. Bu parametredeki azalma parasempatik sistemin etkilendiğini gösterir.

- LF/HF (Low Frequency/High Frequency): Düşük ve yüksek frekans bantları arasındaki orandır. Sempatik ve parasempatik sistemler arasındaki dengeyi gösterir.

LF sempatik aktiviteyi göstermekte ve gündüzleri yükselmektedir. HF ise parasempatik aktiviteyi göstermekte ve geceleri yükselmektedir. LF/HF oranı da sempatovagal dengenin göstergesidir(169).

Parasempatik sistem ile ilişkili HRV parametreleri: pNN50 (%), RMSSD (ms), HF (ms<sup>2</sup>)

Sempatik sistem ile ilişkili HRV parametre: LF (ms<sup>2</sup>)

Kalp Hızı Değişkenliğini-parasempatik veya sempatik sistem ayırt etmeksizin-gösteren parametreler: SDNN (msn), SDANN (msn)

*American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)* ve Amerikan Endokrinoloji Koleji Tip 2 DM'de tanı anında, Tip 1 DM'de tanıdan 5 yıl sonra KON taraması önermektedir. ADA ise mikrovasküler komplikasyon varlığında ve/veya hipoglisemi farkındalığı olmaması halinde KON değerlendirmesini önermektedir (167).

## 2.7. PTDM Önlenmesi

PTDM gelişiminin önlenmesinde en temel basamak transplantasyon öncesi yüksek riskli hastaları tanımadır. Transplantasyon listesindeki tüm adaylar DM riski açısından değerlendirilmelidir. Kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, obezite, dislipidemi, polikistik over sendromu, gestasyonel diyabet öyküsü, diyabetik aile öyküsü gibi metabolik sendrom komponenti olan hastalar yüksek riskli hastalardır. Yüksek riskli hastalar transplantasyon öncesi HbA1c ve OGTT ile taranmalıdır. Kalori alımı ve fiziksel aktivite her önlenme stratejisinde olduğu gibi burada da köşe taşı oluşturur. Yaşam tarzı değişikliği, kalori alımının azaltılması, kilo kaybı, fiziksel egzersiz önleyici tedbirler arasındadır. Hipomagnezemi PTDM gelişimi için bağımsız risk faktörü olması nedeniyle serum Mg düzeyini hedefleyen müdahaleler uygun olabilir. Renal transplant alıcılarında vitamin D immün yanıtı regüle edebilir ve kardiyovasküler hastalık, maligniteler, enfeksiyonlardan koruyucu etki gösterebilir (1). Ek olarak transplantasyon sırasında düşük 25-OH D vitamini ( $\leq 10$  ng/mL) düzeylerinin transplantasyon sonrası birinci yıl içerisinde PTDM için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir(127). Bu veriler renal transplant alıcılarında vitamin D düzeyinin izlenmesi ve düşük düzeylerin replase edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

En önemli faktörlerden bir tanesi de belirlenen immünsüpresif tedavi stratejileridir. Yüksek riskli etnik gruplara mensup, ileri yaşlı veya HCV enfeksiyonu olan yüksek riskli bireylerde daha az diyabetojenik ajanlarla immünsüpresif tedaviye başlanması düşünülmelidir (1). İmmünsüpresif tedavi rejimlerinde düşük doz steroid ya da erken dönemde steroidin kesilmesi ya da CNI'lerinin mTOR inhibitörleri ile değişimi düşünülebilir (1). 2018 de Torres ve ark. tarafından 128 hasta ile yapılan randomize kontrollü çalışmada renal transplant hastalarına transplantasyon sonrası basiliximab ve MMF (mikofenolat mofetil) ile birlikte; takrolimus ve düşük doz steroid, takrolimus ve erken dönemde steroid kesilmesi, siklosporin ve düşük doz steroid olmak üzere üç farklı tedavi rejimi uygulanmış. Siklosporin kolunda birinci yılda en düşük PTDM insidansı (%10) ancak yüksek akut rejeksiyon (%21) görülmüş Akut rejeksiyon ve takrolimus ve düşük doz steroid alan hastalarda akut rejeksiyon

%5, PTDM sıklığı ise %26 olarak görülmüştür(170). Takrolimus altında PTDM gelişen hastalarda siklosporine geçiş hasta bazlı olarak düşünülebilir ancak siklosporinin de diyabetojenik etkisi unutulmamalıdır (1).

Prediyabetin egzersiz, diyet, metformin gibi müdahalelerle diyabete gidişinin engellenebilir olmasından yola çıkılarak 2019 yılında yapılan TRANSDIAB çalışmasında bozulmuş açlık glukozu olan renal transplant alıcılarında PTDM gelişiminin engellenmesinde metforminin etkileri araştırılmış ancak vaka-kontrol grupları arasında PTDM gelişimi açısından fark saptanamamıştır (171). Çalışma grubunun küçüklüğü, PTDM ve DM'nin patofizyolojik olarak farklı yönleri gereği anlamlı sonuç elde edilemediği düşünülse de PTDM gelişimi için riskli popülasyonda medikal tedavi seçeneklerine yönelik daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

## **2.8. PTDM Tedavisi**

PTDM'deki tedavi stratejileri  $\beta$ -hücre fonksiyonunu iyileştirme ve insülin direncini artırmaya yönelik yaklaşımları içermelidir. Tip 2 diyabet aksine PTDM gelişmesinden sonra komplikasyonların azaltılmasına ilişkin glisemik kontrolün derecesi hakkında yeterli veri yoktur. ADA klavuzunda HbA1c hedefi %7, KDIGO' da %7-7.5 ve The Association of British Clinical Diabetologists Renal Association klavuzunda daha az katı hedefler önerilmekle birlikte bazı araştırmacılar diyabetik komplikasyonların transplantasyondan hemen sonra ortaya çıkması nedeniyle hipoglisemiden kaçınarak PTDM'nin daha agresif şekilde tedavi edilmesi gerektiğini savunmaktadır(133, 154, 172). Hecking ve ark. yaptığı çalışmada erken agresif antihyperglisemik tedavinin (<3 hafta) bir yılın sonunda PTDM gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir(173). Ancak agresif tedavi yönetimini hasta bazlı düşünüp özellikle yaşlı ve debil hasta grubunda hipoglisemi açısından dikkatli olmak gerekir (133).

Pek çok çalışma post-operatif erken dönemde gelişen hipergliseminin tedavisinde insülin kullanımının önemini vurgulamaktadır (133, 173-176). Randomize kontrollü bir çalışmada plazma glukoz seviyesi >140 mg/dl olan hastalar insülin ile tedavi edildiğinde PTDM gelişme riski oral antidiyabetik kullanımına göre daha az olarak bulunmuştur. Insulin Therapy for the Prevention of New Onset Diabetes after

Transplantation (ITP-NODAT) çalışmasında da destekleyici veriler elde edilmiştir (133, 177). Post-operatif hastanede kalış süresi boyunca hipoglisemiden de korunmak adına kritik hastada plazma glukoz seviyesi 140-180 mg/dl olarak hedeflenebilir(175).

Diyabetik hastalarda yaşam tarzı değişimi; kilo kaybı ve  $\beta$ -hücre fonksiyonlarında iyilişme sağlaması nedeniyle PTDM'li hastalarda da önerilebilir. Etkisi birkaç küçük çalışmada gösterilebilmiştir ancak gerçek etkisinin değerlendirilebilmesi için daha fazla veriye ihtiyaç vardır (133).

Oral antidiyabetik seçiminde böbrek fonksiyon değerlerindeki fluktuasyon nedeniyle zorluklar yaşanabilir (1). Ajan seçiminde pek çoğunun PTDM özelinde çalışmaları olmadığı ve kişiselleştirilmiş yaklaşım benimsenmesi gerektiği unutulmamalıdır (172). Transplantasyon hastalarında en önemli kriterlerden biri de CNI'lerinin sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) ile metabolize olmaları nedeniyle ilaç etkileşimi ve CNI'leri plazma konsantrasyonlarında değişiklik riskidir(1, 133).

Metformin düşük hipoglisemi riski, ilaç etkileşimi, düşük maliyet, kardiyoprotektif etkisi açısından avantajlı görünmektedir(1). Pilot kısa dönem çalışmada metforminin renal transplantasyon alıcılarında kullanımının güvenli olduğu gösterilmiştir ancak diğer organ transplantasyonda güvenilirliği konusunda çalışma henüz yoktur(19, 178). Laktik asidoz metformin kullanımında endişe edilmesi gereken yan etki olabilir. Ancak metformin kullanan pek çok renal trans alıcısı mevcuttur ve laktik asidoz nadiren görülmektedir. İki kapsamlı derlemede metformin kullanan renal transplant alıcılarında diğer oral antidiyabetiklerle karşılaştırıldığında laktik asidoz riskinde artış gözlenmemiştir (1, 179, 180). Metforminin yan etkisi ve ilaç etkileşimi az olmasına rağmen MMF kullanan hastalarda gastrointestinal yan etkilerde artış meydana gelebilir(1). Tedaviye bağlı komplikasyonları önlemek için tedavi süresince böbrek fonksiyon testlerinin yakın izlemi gerekir. GFR  $\leq 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> olması halinde metformin tedavisi kesilmeli, GFR 30-45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> aralığında iken mevcut tedavi dozu yarıya düşürülmelidir(1, 133, 172) Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) ve British Renal Association (RA) tarafından 2021 yılında yayınlanan kılavuzda PTDM tedavisinde böbrek

fonksiyonlarının yakın takibi ile GFR'nin elverdiği ölçüde metforminin birinci basamak tedavide kullanımı önerilmektedir(172).

Sülfonilüreler ve glinidler insülin salınımını pankreas beta hücrelerinde ATP duyarlı potasyum kanallarının kapatılması ile glukozdan bağımsız olarak stimüle ederler (175). Sülfonilüreler CYP2C9 ve CYP2C19 ile metabolize edilirler ve böbrek hastalıklarında metabolitleri böbrekte birikir ve hipoglisemi riskinde artış görülebilir (133, 175). Glinidler böbrek hastalığı olanlarda daha güvenli ilaçlardır ve transplantasyon sonra daha sık kullanılırlar. Sık kullanımına rağmen bu ilaçların PTDM'de kullanımına ilişkin yalnızca birkaç çalışma vardır (133, 181). Repaglinid CYP3A4-CYP2C8 ve minimal renal eliminasyonla elimine olur. CYP3A4 takrolimus, siklosporin ve sirolimusu metabolize eder. Siklosporin sağlıklı gönüllülerde CYP3A4'ü inhibe ederek repaglinid seviyesini yükseltir (175) Türk ve ark. tarafından yapılan çalışmada repaglinidin rosiglitazon tedavisine benzer şekilde glukoz seviyesini düşürdüğü için PTDM'li renal transplant alıcılarında etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini bildirmiştir(181). Kronik viral hepatitlerde repaglinid kullanımı sırasında hastaların %23'ünde hafif hipoglisemi rapor edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada repaglinid kullanımını takiben siklosporin, takrolimus ve sirolimus düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır (175, 181).

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) inhibitörleri kardiyovasküler hastalık ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi ve T2DM'de kronik böbrek hastalığı progresyonunu yavaşlatırlar. Bulantı, kusma, diyare gibi yan etkileri olabilsede aşırı kilolu hastalarda yararlı olabilir. Pankreatit ve malignite ile olası ilişkisi kullanımında endişe uyandırsa da maligniteye neden olduğu hipotezini yeterince destekleyen kanıtlar mevcut değildir(1). Liraglutide, semaglutide ve dulaglutide'in renal klirensinin yüksek olmaması nedeniyle renal transplantasyon alıcılarında güvenle kullanılacağı düşünülmekle birlikte liraglutide ve dulaglutide kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Dulaglutid kullanılan çalışmalarda gözlenmemiş olsa da, gastrik boşalmayı geciktirmesi nedeniyle MMF ile kullanımı gastrointestinal yan etkileri şiddetlendirebilir (133).



Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitorleri; DPP-4 enzimini inhibe ederek GLP-1 ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptit dahil olmak üzere inkretin hormonları inaktive eder. Sonucunda da insülin sentezinde ve sekresyonunda artış, glukagon sekresyonunda azalma, gastrik boşalmanda gecikme ve iştahı baskılayarak diyetle alımı azaltır. Kardiyovasküler sistem ve kan basıncı üzerinde de olumlu etkileri vardır. DPP-4 inhibitörlerinin kilo açısından nötr olmaları, düşük hipoglisemi riski ve düşük ilaç etkileşimi olumlu yönleridir (175). Randomize kontrollü bir çalışmada renal transplant alıcılarında vildagliptinin başlangıç ve placebo grubuna kıyasla tedaviden 3 ay sonra postprandiyal ikinci saat plazma glukozunu ve HbA1c'yi önemli ölçüde düşürdüğü gösterilmiştir. Ciddi advers olay, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında değişiklikler gözlenmemiş, takrolimus ve siklosporin plazma konsantrasyonlarında placebo ve vildagliptin kolunda farklılık saptanmamıştır (182). PTDM'li renal transplant alıcılarında sitagliptin ile yapılan randomize kontrollü çalışmada; sitagliptin alan hastalarda birinci ve ikinci faz insülin sekresyonu ile insülin duyarlılığında artış izlenmiş ve tedavivi takiben açlık-tokluk plazma glukoz seviyeleri azalmıştır(183). Linagliptin ile yapılan retrospektif bir çalışmada renal trasnsplant alıcılarında gelişen PTDM'de glisemik kontrolde etkili olduğu gösterilmiştir. 24 haftalık linagliptin tedavisinden sonra sadece minimal yan etkiler ve takrolimus seviyesinde, böbrek fonksiyonlarında veya vücut ağırlığında önemli değişiklik gözlenmemiştir (184). Ayrıca renal allogreft alıcıları ile yapılan linagliptin, sitagliptin ve vildagliptin ile yapılan retrospektif bir çalışmada linagliptin alan grupta HbA1c'de diğer gruplara kıyasla anlamlı düşüş gösterilmiştir (185). Safra yoluyla atılan linagliptin ve gemigliptin hariç tüp DPP-4 inhibitörlerinin renal klirensi olup, böbrek fonksiyon bozukluklarında doz ayarlaması gereklidir (175).

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitorleri (SGLT-2) glukozdan bağımsız olarak, hipoglisemiye neden olmaksızın proksimal tübüllerden glukoz reabsorbsiyonunu inhibe ederek üriner atılım ile plazma glukoz seviyelerini düşürür (175). Glukozüri ile üriner su kaybı meydana gelir; kilo kaybı, kardiyovasküler hastalıktan korunma ve kan basıncında düşüğe katkı sağlar ancak üriner sistem enfeksiyonu gelişmesi riskinde de artışa neden olur. Yapılan çalışmalarda SGLT-2

inhibitörlerinin Tip 2 diyabetli hastalarda böbrek hastalıklarında progresyonda yavaşlama gösterilmekle birlikte PTDM'li popülasyondaki veriler sınırlıdır. Yapılan klinik çalışmalarda rapor edilen ortalama HbA1c değişimi yaklaşık %0.5 olduğundan faydaları glukoz kontrolünden bağımsızdır (186, 187). Olumlu eleştirilere rağmen transplant popülasyonda yaygın kullanımının önündeki ana engel Fournier gangreni dahil genitoüriner sistem ve perine bakteriyel ve fungal enfeksiyonları, artmış ampütasyon riski ve öglisemik ketoasidozudur. Artan enfeksiyon riskinin bakteriyel overgrowth için elverişli ortam yaratan artan idrar glukoz miktarı olduğu düşünülmektedir. Transplant hastaları immunsupresyon ve transplantasyon sonrası genitoüriner sistemde meydana gelen fizyolojik ve anatomik değişiklikler nedeniyle üriner sistem ve perineal enfeksiyonlar için doğal olarak daha yüksek risk altındadır. Transplant alıcılarında SGLT-2 kullanımı ile ilişkin mevcut çalışmalarda daha yüksek enfeksiyon riski gösterilmemiştir ancak veriler hasta sayısı az olması nedeniyle kısıtlıdır. Böbrek nakli alıcılarını içeren çalışmalarda bu yan etkilerin hiçbiri bildirilmemiştir, ancak transplantasyondan sonra SGLT-2 kullanan çalışmaların çoğu, toksisite riskini en aza indirmek için tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları olan hastaları ve transplantasyon sonrası ilk yıl içindeki hastaları dışlamıştır (133). SGLT-2 inhibitörlerinin renal ve kardiyovasküler protektif etkilerine yönelik renal transplant alıcılarında daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

PTDM'li hastaların yaklaşık %50'si insülin ile tedavi edilmektedir. İnsülin gereksinimleri diyet içeriği ve egzersiz miktarı ile böbrek fonksiyonlarına bağlı olduğundan, dozu ve tipine bireysel olarak karar verilir (1).

### 3. GEREÇ YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Planı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji & Metabolizma Bilim Dalı ile Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilen beş yıldan uzun süredir PTDM tanısı ile izlenen ve çalışmaya katılmayı kabul eden bireyler hasta grubu olarak, transplantasyon tarihleri üzerinden en az beş yıl geçmiş, diyabeti olmayan bireyler ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

#### 3.2. Çalışma Protokolü

Çalışmaya Hacettepe Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji ve Endokrinoloji & Metabolizma Bilim Dalında izlenen, 1985-2017 yılları arasında renal transplant alıcısı 771 hasta arasından çalışma kriterlerine uyan, düzenli takip altında olan ve çalışmaya katılmayı kabul etmiş, 18 yaşından büyük, 44 kişi hasta grubuna, yaşa göre eşleştirilmiş 39 kişi de kontrol grubuna dahil edildi.

Çalışmanın hasta grubuna ADA kriterlerine göre (açlık plazma glukoz değeri  $\geq 126$  mg/dL veya HbA1c  $\geq 6.5$  veya 75 gr OGTT yapılmış ise, ikinci saat plazma glukoz değeri  $\geq 200$  mg/dL) PTDM tanısı almış ve beş yıldan uzun süredir PTDM tanısı ile takip edilen hastalar dahil edildi. Hastaların PTDM tanısını; transplantasyon üzerinden en az üç ay geçtikten sonra, stabil immunsupresif tedavi altında iken, aktif enfeksiyon olmaksızın alma şartı arandı. Kontrol grubuna ise, transplantasyonları üzerinden en az beş yıl geçmiş, 75 gr OGTT ile diyabetik olmadığı (75 gr OGTT'de ikinci saat plazma glukoz düzeyi  $< 200$  mg/dl) gösterilen hastalar dahil edildi. Merkezimizde transplantasyon öncesi rutin olarak değerlendirilen HbA1c ve açlık plazma glukoz değerleri her iki grup için de kaydedildi. Hastalar ile yapılan görüşmede bilgilendirme ve yazılı onamın ardından yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, mesleği içeren demografik bilgilerin sorgulaması yapıldı. Sigara kullanımı değerlendirildi ve kullanım miktarı paket/yıl olarak hesaplandı. Ailede diyabet öyküsü sorgulandı.

Kronik böbrek hastalığı etiyolojisi, komorbiditeleri, transplantasyon öncesi tedavi varlığı/türü, transplantasyon sayısı, donör türü, transplantasyon tarihi tıbbi

kayıtlarından incelendi. Komorbid hastalıklar varlığında almakta olduğu tedaviler sorgulandı. Transplantasyon öncesi HCV ve CMV enfeksiyonları ile rejeksiyon varlığı, rejeksiyonun türü ve kullanılan tedaviler kaydedildi. Transplantasyon sonrasında immunsupresif tedavi süresi ve değişikliği ile değişikliğin nedenleri sorgulandı.

Hastaların boy (cm), vücut ağırlığı (kg), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm) ölçülerek kaydedildi. Vücut ağırlığı/boy<sup>2</sup> formülü ile vücut kütle indeksi (VKİ) hesaplandı ve kg/m<sup>2</sup>olarak ifade edildi. Açlık kan şekeri, HbA1c, BUN, kreatinin, GFR, spot idrar albümin/kreatinin, lipid profili testleri yapıldı. Nöropati ayırıcı tanısı için B12 ve TSH tetkikleri yapıldı.

### **3.2.1. Diyabetik Retinopati Değerlendirilmesi**

Hastalarda diyabetik retinopati taraması Hacettepe Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından yapıldı. Öncelikle göz dibi muayenesi, sonrasında fundus fotoğrafı ile makula, optik sinir, retina ve retinal vasküler yapılar diyabetik retinopati varlığı açısından değerlendirildi. Bulguların dökümente edilmesi 34 ve evreleme için yedi alanlı Zeiss 450 IR+ cihazı kullanıldı. Heidelberg Spectralis OCT cihazı ile diyabetik makula ödemi varlığına ve retinopatinin sekonder bir bulgusu olan retinal sinir lif tabakasında inceme olup olmadığına bakıldı. Merkezi makula kalınlığı ve peripapiller retina sinir lifi kalınlığı mikron olarak ölçüldü.

### **3.2.2. Diyabetik Nefropati Değerlendirilmesi**

Hastalarda diyabetik nefropati taraması spot idrar protein/kreatinin oranı, spot idrar albümin/kreatinin oranı ve GFR hesaplaması ile yapıldı. Spot idrarda <30 mg/cr albuminüri yok, 30-300 mg/cr aralığı mikroalbuminüri, >300 mg/cr değerleri ise aşikar albuminüri olarak kabul edildi.

### **3.2.3. Diyabetik Nöropati Değerlendirilmesi**

Nöropati değerlendirilmesi için hastalara anket ve ayak muayenesini içeren MNSI bileşik puanlama sisteminin, 15 soruluk diyabetik nöropati semptomlarını içeren anketi uygulandı. Monofilaman (10 gr) ile duyu muayenesinde, hastalar sakin ve sessiz ortamda değerlendirildi ve gözlerinin test boyunca kapalı kalması istendi.

Önce bilek iç yüzüne uygulanarak hastaların ne beklemesi gerektiği anlatıldı. Her iki ayak birinci, üçüncü ve beşinci digitallerin ve metatarsal eklemlerin plantar yüzlerine, mid-plantar bölgeye ve birinci-ikinci digitallerin arası dorsal yüzde monofilman test edildi. Her bir bölge için monofilamanda 1 cm'lik kıvrılma gerçekleştirilerek, iki sn. boyunca uygulandı. Hastalara her uygulama için uyarıyı var, yok veya azalmış olarak değerlendirmeleri istendi. Pinprik testi (ağrılı-ağrısız) uygulandı. Fizik muayenede hastaların ayaklarında inspeksiyon ile deformite, kuru cilt, enfekte görünüm, fissür veya ülser olup olmadığına bakıldı. Hastalara baş parmak ve ayak bileği kas gücü, aşil tendon refleksi muayenesi yapılarak bulgular normal-zayıf şeklinde MNSI muayene bulguları olarak kaydedildi. Anket sorularından  $\geq 4$ , fizik muayeneden  $\geq 2.5$  puan alan hastalar diyabetik periferik nöropati olarak değerlendirildi. MSNI semptom anketi Şekil 3.1'de, klinik muayene Şekil 3.2'de verilmiştir.

- 
1. Bacaklarınız ve/veya ayaklarınız uyuşuyor mu? \_\_\_ Evet \_\_\_ Hayır
  2. Bacaklarınızda ve/veya ayaklarınızda daha önce hiç yanma hissi oldu mu? \_\_\_ Evet \_\_\_ Hayır
  3. Ayaklarını dokunmaya çok hassas mıdır? \_\_\_ Evet \_\_\_ Hayır
  4. Bacaklarınız ve/veya ayaklarınızda kas krampları oluyor mu? \_\_\_ Evet \_\_\_ Hayır
  5. Bacaklarınızda veya ayaklarınızda daha önce hiç iğnelenme hissi oldu mu? \_\_\_ Evet \_\_\_ Hayır
  6. Yatak örtüleri cildinize temas ettiğinde ağrınız oluyor mu? \_\_\_ Evet \_\_\_ Hayır
  7. Küvet veya duşa girdiğinizde, Sıcak sudan soğuk suyu ayırt edebilir misiniz? \_\_\_ Evet \_\_\_ Hayır
  8. Hiç ayaklarınızda açık yaranız oldu mu? \_\_\_ Evet \_\_\_ Hayır
  9. Doktorunuz daha önce size hiç diyabetik nöropatiniz olduğunu söyledi mi? \_\_\_ Evet \_\_\_ Hayır
  10. Kendinizi genellikle güçsüz hisseder misiniz? \_\_\_ Evet \_\_\_ Hayır
  11. Yakınmalarınız gece kötüleşir mi? \_\_\_ Evet \_\_\_ Hayır
  12. Yürürken bacaklarınız ağrıyor mu? \_\_\_ Evet \_\_\_ Hayır
  13. Yürürken ayaklarınızı hissedebiliyor musunuz? \_\_\_ Evet \_\_\_ Hayır
  14. Ayaklarınız derisinde çatlak oluşturacak kadar kuruluk var mı? \_\_\_ Evet \_\_\_ Hayır
  15. Daha önce hiç herhangi bir uzuv kaybınız (amputasyon) oldu mu? \_\_\_ Evet \_\_\_ Hayır
- 

**Şekil 3.1:** Michigan Nöropati Tarama Semptom Anketi

1. Ayak inspeksiyonu									
<b>Sağ</b>					<b>Sol</b>				
a. Normal ___ Evet ___ Hayır					a. Normal ___ Evet ___ Hayır				
b. Hayır ise, kayıtlı olanların tümünü kontrol edin									
Deformiteler					Deformiteler				
Kuru cilt, kallus					Kuru cilt, kallus				
Enfeksiyon					Enfeksiyon				
Çatlak					Çatlak				
Diğer					Diğer				
Belirtiniz _____					Belirtiniz _____				
<b>Sağ</b>					<b>Sol</b>				
Yok / Var					Yok / Var				
2. Ülserasyon	0	/	Var	1	0	/	Var	1	
			Var	Zorlamakla	Var		Zorlamakla	Var	Yok
3. Ayak bileği refleksi	0		0.5	1	0		0.5	1	
			Azalmış	Yok	Var		Azalmış	Yok	Var
4. Baş parmak vibrasyon duygusu	0		0.5	1	0		0.5	1	
			Normal	Azalmış	Yok		Normal	Azalmış	Yok
5. 10 g Monofilaman	0		0.5	1	0		0.5	1	

**Şekil 3.2:** Michigan Nöropati Tarama Klinik Muayene

### 3.2.4. CASE IV

Periferik nöropati değerlendirilmesi için CASE IV (WR Medical Electronics, Stillwater, Minnesota) cihazı, termal ve vibrasyon uyarımları kullanılarak tüm hastalara uygulandı. CASE IV sisteminde *Just Noticeable Difference* (JND) olarak adlandırılan standardize edilmiş 25 farklı vibrasyon ve termal uyarı seviyesi kullanılır. Test için vibrasyon ve termal prob hastaların sağ ayak dorsumu birinci metatarsofalangeal eklem medial yüzeyine yerleştirildi. Başlangıç seviyesi JND-13 olarak belirlendi. Teste başlamadan önce hastalara başlangıç uyarısı ile (JND-13) deneme uyarısı verildi. Deneme uyarısı sonrası hastaya algılayıp algılamadığı soruldu, uyarıyı algılamadığı denemede 1 JND artırılarak yeni uyarı verildi. Hastanın uyarıyı algılaması sonrası bilgisayar kaynaklı otomatik uyarı algoritmasına geçildi. Algoritmada her test için beş tanesinde herhangi uyarı verilmeyen (null stimulus) toplam 20 stimulus verildi. Test süresince hastanın görme mesafesine uygun olarak yerleştirilen, uyarı sonrası kırmızı ışık yanıp sönen ekranı takip etmesi istendi.

Hastanın uyarıyı algılayıp algılamadığını sözel olarak belirtmesi istendi. Vibrasyon ve termal algılama eşiklerini değerlendirmeleri için *stepping* algoritması kullanıldı. Test sonuçlarının yorumlanmasında Rochester *Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects* çalışmasının yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler ve ölçüm bölgesi ile eş normatif verileri kullanıldı. Eşik değeri >99 persentil olan hastalar anormal eşik değerine sahip hastalar olarak tanımlandı (188).

### 3.2.5. Kardiyak Otonom Nöropati Değerlendirilmesi

Kardiyak otonom nöropati testleri, PTDM ve NPTDM grubundaki hastalara *ELA Medical SpiderView Holter* cihazı kullanılarak, Kardiyoloji Anabilim Dalı tarafından yapıldı. Holter kayıtlarından zaman bağımlı ve frekans bağımlı ölçümler *Ela Medical SyneScope* programı ile analiz edildi. Zaman bağımlı ölçümlerden SDNN, SDANN, PNN50 ve RMSSD; frekans bağımlı ölçümlerden düşük frekanslı güç (LF) ve yüksek frekanslı güç (HF) hesaplandı. Hesaplanan değerler ESC/NASPE kılavuzunda belirtilen normal değerler ile karşılaştırıldı (169).

### 3.2.6. Korneal Konfokal Mikroskopik Değerlendirmesi

Korneal konfokal mikroskopik incelemeler, Hacettepe Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından yapıldı. PTDM ve PTDM grubundaki tüm hastaların sağ gözlerine optik ara yüzleri ortadan kaldırmak ve temassız muayene için steril Viscotears jel (karbomer %0.2) uygulanması ardından Confoscan 4 mikroskop Z-link sistem (Nidek Technologies Padova, İtalya) ile deneyimli bir oftalmolog tarafından (ÖD) inceleme yapıldı. Korneal fibrilleri tanıma ve yeniden görüntülemeye CS4 yazılımı (*Nerves Tracking Tool v1.3.0*) kullanıldı. Korneal sinir lifi yoğunluğu CNFD ( $\mu\text{m}/\text{frame}$ ), *Olivera-Soto ve Efron* skora sistemi kullanılarak tortusite katsayısı (TC) hesaplandı (189). TC'de kıvrım derecelerine 0'dan 4'e kadar skorlandı. Grade 0 neredeyse düz lifleri, Grade 1: hafif kıvrımlı lifleri, Grade 2: orta derecede sık ve düşük amplitüdü kıvrımlı sinir lifleri, Grade 3: yüksek amplitüdü kıvrımları, Grade 4 ise tortuoz fibrilleri ifade etmektedir.

### 3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versiyon 22 (*IBM SPSS Inc., Chicago, IL*) kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram, olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (*Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri*) incelendi. Normal dağılan sayısal değişkenler için tanımlayıcı analizler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık ve ordinal değişkenler için frekans tabloları kullanıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında *Ki-Kare* ve *Fisher Exact Ki-Kare* testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler bağımsız gruplarda *T testi* ile normal dağılmayan sayısal değişkenler *Mann Whitney U testi* ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki *Pearson* ve *Spearman* korelasyon analizi ile incelendi. Çok değişkenli analizde bağımsız prediktörler lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Çok değişkenli analizde bağımsız prediktörler lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Korneal konfokal mikroskopi parametrelerinin tanısal özellikleri *Receiver Operating Characteristics* (ROC) eğrisi analizi ile incelendi.

### 3.4. Etik Kurul ve Çalışma İzinleri

“Renal transplant alıcılarında gelişen Post Transplant Diabetes Mellitusta Mikrovasküler Komplikasyonların Değerlendirilmesi” isimli projenin etik olarak uygunluğu T.C. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 7 Aralık 2021 tarihinde değerlendirilmiş, GO 21/1309 proje numaralı etik kurul onayı alınmıştır.



## 4. BULGULAR

Çalışmamız için 1985-2017 yılları arasında böbrek transplantasyonu olmuş 771 hastanın verileri incelendi. Katılımcıların demografik bilgileri Tablo 4.1'de özetlenmiştir. Hasta grubuna (PTDM) n=44, kontrol grubuna (NPTDM) ise Covid-19 pandemi koşullarının yarattığı kısıtlılık nedeniyle n=39 hasta dahil edilebildi. PTDM tanılı grubun yaş ortalaması  $50.2 \pm 12.1$ , kontrol grubunun ise  $45.6 \pm 9.6$  idi ( $p=0.06$ ). Kadın ve erkek dağılımları PTDM ve NPTDM grubunda benzer idi. Transplantasyon tarihlerinden itibaren ortalama takip süreleri PTDM grupta 107.5 ay (IQR 92-156), NPTDM grupta ise 111.5 ay (IQR 88-189) olarak benzer bulundu. Hastaların antropometrik ölçümleri ve çalışmaya katıldıkları andaki biyokimyasal parametreleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

**Tablo 4.1:** Katılımcıların Demografik, Antropometrik ve Biyokimyasal Özellikleri

	PTDM (n=44)	NPTDM (n=39)	<i>p</i>
<b>Cinsiyet, n (%)</b>			
Kadın	17 (%38.6)	14 (%36.0)	
Erkek	27 (%61.4)	25 (%64.0)	0.82
<b>Yaş, ortalama <math>\pm</math> SD</b>	50.2 $\pm$ 12.1	45.6 $\pm$ 9.6	0.061
<b>Kilo (kg), ortalama <math>\pm</math> SD</b>	79.4 $\pm$ 15.8	71.4 $\pm$ 13.4	<b>0.015</b>
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>), ortalama <math>\pm</math> SD</b>	29.7 $\pm$ 6.2	25.6 $\pm$ 5.3	<b>0.002</b>
<b>BÇ (cm), ortalama <math>\pm</math> SD</b>	103.5 $\pm$ 17.3	93 $\pm$ 4.2	<b>0.012</b>
<b>Açlık PG (mg/dL), ortalama <math>\pm</math> SD</b>	118.8 $\pm$ 31.6	91.9 $\pm$ 12.6	<b>&lt;0.001</b>
<b>HbA1c (%), ortalama <math>\pm</math> SD</b>	6.5 $\pm$ 0.8	5.6 $\pm$ 0.4	<b>&lt;0.001</b>
<b>GFR (ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>), ortalama <math>\pm</math> SD</b>	51.1 $\pm$ 14.1	48.4 $\pm$ 17.2	0.43
<b>Kreatinin (mg/dL), ortalama (IQR)</b>	1.23 (1.05-1.74)	1.1 (0.9-1.8)	0.38
<b>T. kolesterol (mg/dL), ortalama <math>\pm</math> SD</b>	189 $\pm$ 47.1	204 $\pm$ 41.5	<b>0.04</b>
<b>LDL (mg/dL), ortalama <math>\pm</math> SD</b>	118 $\pm$ 29.9	131.3 $\pm$ 30.2	0.41
<b>HDL (mg/dL), ortalama <math>\pm</math> SD</b>	51.8 $\pm$ 13.5	49.3 $\pm$ 14.1	0.13
<b>Trigliserid (mg/dL), ortalama (IQR)</b>	139 (127-202)	158 (202-130)	0.19
<b>TSH (<math>\mu</math>IU/L), ortalama (IQR)</b>	1.63 (1-2.9)	1.8 (1.3-2.4)	0.66

VKİ: Vücut kütle indeksi, PG: plazma glukozu, LDL: low density lipoprotein HDL: high density lipoprotein, TSH: Tiroid stimulan hormon, BÇ: Bel çevresi, GFR: Glomeruler filtrasyon hızı, HbA1c: Glikolize hemoglobin

PTDM grubunda kontrollere kıyasla VKİ ve bel çevre ölçümleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. PTDM grupta 22 (%50) hastada, NPTDM grupta ise 10 (%25.6) hastada sigara kullanma öyküsü vardı ( $p<0.001$ ).

**Tablo 4.2:** Kronik Böbrek Hastalığı Etiyolojisi, Renal Replasman Tedavileri ve Donör Türü

	PTDM (n=44)	NPTDM (n=39)	P
<b>KBH etiyojisi</b>			
<b>Bilinmiyor, n (%)</b>	12 (%27.3)	13 (%33.3)	0.61
<b>Hipertansiyon, n (%)</b>	6 (%13.6)	4 (%10.3)	0.58
<b>Nefrit, n (%)</b>	0	6 (%15.4)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Konjenital (n, %)</b>	7 (%15.6)	0	<b>&lt;0.001</b>
<b>Vezikoüretal reflü, n (%)</b>	8 (%18.2)	4 (%10.3)	0.72
<b>Nefrolitiazis, n (%)</b>	3 (%6.8)	2 (%5.1)	0.60
<b>Konnektif doku, n (%)</b>	4 (%9.1)	0	<b>0.002</b>
<b>FMF/Amiloidoz, n (%)</b>	0	2 (%4.5)	<b>0.003</b>
<b>Polikistik böbrek hastalığı, n (%)</b>	2 (%4.5)	2 (%5.1)	0.53
<b>Diğer nedenler, n (%)</b>	2 (%4.5)	4 (%10.3)	<b>0.04</b>
<b>Renal replasman tedavisi</b>			
<b>Preemptif transplantasyon, n (%)</b>	10 (%22.7)	14 (%35.9)	<b>0.03</b>
<b>Hemodiyaliz, n (%)</b>	32 (%72.7)	23 (%59.1)	<b>0.04</b>
<b>Periton diyalizi, n (%)</b>	2 (%4.5)	2 (%5.1)	0.58
<b>Donör türü</b>			
<b>Kadavra, n (%)</b>	17 (%38,6)	9 (%23.1)	0.47
<b>Canlı, n (%)</b>	26 (%59,1)	28 (%71.8)	<b>0.04</b>
<b>Her ikisi, n (%)</b>	1 (%2,3)	2 (%5.1)	<b>0.05</b>

**KBH:** kronik böbrek hastalığı, **FMF:** familial mediterranean fever

Kronik böbrek hastalığı, transplantasyon öncesi renal replasman tedavileri ve donör türü Tablo 4.2’de özetlenmiştir. Her iki grupta da kronik böbrek hastalığı etiyojisine yönelik yapılan sorgulamada en yüksek oranda etiyojinin bilinmediği görüldü. Etiyojisi bilinen hastalarda ise PTDM grupta en sık neden vezikoüretal reflü idi. Diğer nedenler sıklık sırasına göre konjenital nedenler ve hipertansiyon idi.

NPTDM grupta ise en sık etyolojik neden nefrit idi. Transplantasyon öncesi yapılan renal replasman tedavilerinde her iki grupta da en yüksek oranda hastaların hemodiyaliz ihtiyacı olduğu (PTDM %72.7, NPTDM %52), ikinci sıklıkla hastalara preemptif renal transplantasyon yapıldığı görüldü. Transplantasyon öncesi periton diyalizi ihtiyacının ise PTDM grupta %4.5 (n=2), NPTDM grupta ise %22.7 (n=10) olduğu gözlemlendi. PTDM grupta en sık %59.1 (n=26) oranında canlı verici, ikinci sıklıkla %38.6 (n=17) kadavradan renal transplantasyon yapıldığı, iki kez transplantasyon yapılan bir hastada ise hem kadavra hem de canlıdan transplantasyon yapıldığı görüldü. NPTDM grupta da benzer şekilde en sık %71.8 (n=28) canlı, %23.1 (n=9) kadavra ve %5.1 (n=2) alıcıda her iki donör türünden transplantasyon yapıldığı tespit edildi.

PTDM grubunda üç hasta (%6.8), NPTDM grubunda ise iki hasta (%5.1) immunsupresif tedavi almıyordu. İmmunsupresif tedavi alanların tedavi tipleri ve sayıları Tablo 4.3'te verilmiştir. Her iki grupta da immunsupresif tedavi rejiminde en sık prednizolon kullanıldığı görüldü (Tablo 4.2). PTDM grubunda takrolimus kullanımı %31.8 iken, NPTDM grupta %74.4 idi. Takrolimus almayan hastalardan 13'ünün tıbbi geçmişlerinde PTDM nedeniyle tedavi değişikliği yapıldığı belirlendi.

**Tablo 4.3:** İmmunsupresif Tedavi Özellikleri

	PTDM (n=44)	NPTDM (n=39)	p
<b>Prednizolon, n (%)</b>	41 (%93.2)	37 (%94.9)	0.74
<b>Takrolimus, n (%)</b>	14 (%31.8)	29 (%74.4)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Siklosporin, n (%)</b>	19 (%43.2)	6 (%15.4)	<b>0.006</b>
<b>Sirolimus, n (%)</b>	3(%6.8)	1 (%2.6)	0.61
<b>Everolimus, n (%)</b>	5 (%11.4)	6 (%15.4)	0.59
<b>Mikofenolat Mofetil, n (%)</b>	36 (%81.8)	24 (%61.5)	<b>0.03</b>

PTDM ve NPTDM gruplarında, sırasıyla %27.3 (n=12) ile %30.8 (n=12) oranında rejeksiyon gözlemlendi. Rejeksiyon gelişen ve PTDM grubunda yer alan hastalardan 10'unda akut rejeksiyon, NPTDM grupta ise yedi hastada akut rejeksiyon ile beş hastada kronik rejeksiyon gelişti. Rejeksiyon gelişen hastalardan PTDM

grubunda yer alanlardan yedisi hücresel, biri humoral, üçünde ise miks tipte rejeksiyon görüldü. Rejeksiyon tedavisinde PTDM grubunda altı hastaya pulse steroid, beş hastaya rituksimab, iki hastaya ise plazmaferez uygulandı. NPTDM grupta ise dokuz hasta pulse steroid, üç hasta rituksimab, üç hasta plazmaferez tedavisi almıştı. Rejeksiyon sonrası PTDM grubunda bir hastada, NPTDM grupta ise sekiz hastada greft kaybı mevcuttu. Rejeksiyon özellikleri ve tedavileri Tablo 4.4'de özetlenmiştir

**Tablo 4.4;** Rejeksiyon Özellikleri ve Aldığı Tedaviler

	PTDM (n=44)	NPTDM (n=39)	P
<b>Rejeksiyon, n (%)</b>			
Var	12 (%27.3)	12 (%30.8)	0.72
Yok	32 (%72.7)	27 (%69.2)	
<b>Rejeksiyon tipi, n (%)</b>			
Hücresel	7 (%15.9)	6 (%15.4)	0.66
Humoral	1 (%2.3)	2 (%5.1)	
Miks	3 (%6.8)	4 (%10.3)	
<b>Rejeksiyon zamanı, n (%)</b>			
Akut	10 (%22.7)	7 (%17.9)	
Kronik	0	5 (%12.8)	
<b>Rejeksiyon tedavi, n (%)</b>			
Pulse steroid	6 (%13.6)	9 (%23.1)	0.26
Ritüksimab	5 (%11.4)	3 (%7.7)	0.71
Plazmaferez	2 (%4.5)	3 (%7.7)	0.66

PTDM grupta HBV ve HCV enfeksiyonu sırasıyla üç (%6.5), iki (%4.5), NPTDM grupta ise iki (%5.1) ve üç (%7.7) kişide izlendi. Fırsatçı virüs enfeksiyonlarından CMV, PTDM grupta dört (%9.1), NPTDM grupta iki (%5.1) kişide saptandı. BK virüs enfeksiyonu ise PTDM ve NPTDM grupta birer kişide izlendi. VZV enfeksiyonu PTDM grubunda görülmezken, NPTDM grupta üç (%7.7) hastada görüldü (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5:** Hepatit ve Fırsatçı Virüs Enfeksiyonları

	PTDM (n=44)	NPTDM (n=39)	P
HBV, n (%)	3 (%6.8)	2 (%5.1)	1
HCV, n (%)	2 (%4.5)	3 (%7.7)	0.66
CMV, n (%)	4 (%9.1)	2 (%5.1)	0.67
BK, n (%)	1(%2.3)	1 (%2.6)	1
VZV, n (%)	0	3 (%7.7)	<b>0.09</b>

HBV: hepatit B virüs, HCV: hepatit C virüs, CMV: *sitomegalovirüs*, VZV: *varicella zoster* virüs

Gruplar arasında komorbidite özellikleri birbirine benzer idi. Komorbiditelere ilişkin veriler ve medikal tedaviler Tablo 4.6'da özetlenmiştir. PTDM grubundaki hastalardan ikisi (%4.5), NPTDM grubundakilerden ise dördü (%10.2) aktif hemodiyaliz ile izlenmekteydi.

**Tablo 4.6:** Komorbidite Özellikleri ve Medikal Tedaviler

	PTDM (n=44)	NPTDM (n=39)	p
Hipertansiyon, n (%)	26 (%59.1)	30 (%76.9)	0.084
Hiperlipidemi, n (%)	30 (%61.1)	26 (%66.7)	0.58
Koroner arter hastalığı, n (%)	5 (%11.4)	11 (%28.2)	0.052
Serebrovasküler hastalık, n (%)	1 (%2.3)	3(%7.7)	0.33
Periferik arter hastalığı, n (%)	0	2 (%5.1)	0.12
Konjestif kalp yetmezliği, n (%)	1 (%.,3)	2 (%5.1)	0.59
Diüretik, n (%)	10 (%22.7)	5 (%12.8)	0.24
Beta bloker, n (%)	23 (%52.3)	13 (%33.3)	0.08
Alfa bloker, n (%)	3 (%6.8)	3 (%7.7)	0.87
Kalsiyum kanal blokleri, n (%)	11 (%25)	9 (%23.1)	0.73
ACEi, n (%)	7 (%15.9)	10 (%25.6)	0.27
ARB, n (%)	16 (%36.4)	8 (%20.5)	0.11
Asetil salisilik asit, n (%)	13 (%29.5)	6 (%15.4)	0.12
Statin, n (%)	25 (%56.8)	8 (%20.5)	<b>0.001</b>
Fibrat, n (%)	2 (%4.5)	0	0.49

### Diyabet Süresi ve Antidiyabetik Tedaviler

PTDM grupta ortanca tanı yaşı 44.5 (IQR 37-51,5), ortanca diyabet süresi 87.5 ay (IQR 61-119) idi. Transplantasyon sonrası ortanca tanı zamanı ise 217 gün (IQR 94-1207) idi. Bir (%2.3) hasta DM tedavisi almazken, yedi (%15.9) hasta diyet, 12 (%27.3) hasta oral antidiyabetik, 18 (%40.9) hasta insülin, altı (%13.6) hasta ise oral antidiyabetik ve insülin kombinasyon tedavisi almakta idi.

### Diyabetik Nefropati Değerlendirme Sonuçları

Her iki grubun böbrek fonksiyon testleri Tablo 4.7'de özetlenmiştir. Çalışma grupları mikroalbuminüri ile aşikar albuminüri açısından benzerdi. Mikroalbuminüri gelişen hastaların GFR'leri karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi ( $p=0.58$ ).

**Tablo 4.7:** Böbrek Fonksiyon Testleri

	PTDM (n=44)	NPTDM (n=39)	P
<b>GFR (mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>), ortalama <math>\pm</math> SD</b>	51.1 $\pm$ 14	48.4 $\pm$ 17	0.43
<b>Kreatinin (mg/dL), ortanca (IQR)</b>	1.23 (1.05-1.74)	1.1 (0.9-1.8)	0.38
<b>Mikroalbuminüri, n (%)</b>	20 (%45.5)	22 (%56.4)	0.31
<b>Aşikar albuminuri, n (%)</b>	5 (%11.4)	7 (%17.9)	0.39
<b>Spot idrar alb/kre (mg/g), ortanca (IQR)</b>	106.4 (22.5-680)	85 (34-240)	0.69

### Diyabetik Periferik Nöropati Değerlendirme Sonuçları

Diyabetik nöropati değerlendirmesinde inspeksiyon ile PTDM grupta 13 (%29.5) hastada kuru cilt, bir (%2.3) hastada ayak deformitesi izlenirken; NPTDM grupta yalnızca dört (%10.2) hastada kuru cilt izlendi.

MNSI sorgulamasında, PTDM grubun ortalaması 1.09 $\pm$ 1.20; NPTDM grubun ortalaması ise 0.44 $\pm$ 0.73 ( $p=0.001$ ) idi. MNSI klinik muayene değerlendirmesinde PTDM grubun ortalaması 1.30 $\pm$ 1.62; NPTDM grubun ortalaması ise 0.23 $\pm$ 0.4 ( $p=0.001$ ) olarak bulundu.

MNSI sorgulamasında, PTDM grubunda üç (%6.8), NPTDM grubunda ise bir (%2.6) hasta dört ve üzerinde puan aldı ( $p=0.61$ ). MNSI klinik muayene değerlendirmesinde PTDM grubunda dokuz (%20.5), NPTDM grubunda ise bir (%2.6)

( $p=0.01$ ) hasta 2.5 ve üzerinde puan olarak diyabetik periferik nöropati olarak değerlendirildi.

10 g monofilaman testinde, PTDM grupta 38 (%86.4) hastada normal yanıt, beş (%11.4) hastada azalmış yanıt alındı. NPTDM grupta ise 33 (%84.6) hastada normal yanıt ile altı (%15.4) hastada azalmış yanıt alındı. Pinprick testinde PTDM grupta 34 (%77.3) hastada, NPTDM grupta ise 38 (%97.4) hastada ağrılı yanıt vardı.

Aşıl refleksi, PTDM grupta 35 (%79.5) hastada, NPTDM grupta ise 38 (%97.4) hastada normal, PTDM grupta dokuz (%20.5) hastada, NPTDM grupta ise bir (%2.6) hastada azalmış olarak alındı. Ayak başparmak gücü NPTDM gruptaki tüm hastalarda normal iken, PTDM grupta 43 (%97.7) hastada normal, bir (%2.3) hastada ise azalmıştı. Ayak bileği kas gücü her iki grupta da birer hastada (% 2.3 ve %2.6) azalmıştı (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8:** Diyabetik Periferik Nöropati Değerlendirme Sonuçları

	PTDM (n=44)	NPTDM (n=39)	P
<b>MNSI sorgulama ortalama <math>\pm</math> SD</b>	1.09 $\pm$ .,20	0.44 $\pm$ 0.73	<b>0.002</b>
<b>MNSI klinikmuayene,ortalama<math>\pm</math> SD</b>	1.30 $\pm$ 1.62	0.23 $\pm$ 0.4	<b>0.001</b>
<b>MSNI pozitif sorulama, n (%)<sup>a</sup></b>	3 (%6.8)	1 (%2.6)	0.61
<b>MSNI pozitif klinik muayene, n (%)<sup>b</sup></b>	9 (%20.5)	1 (%2.6)	<b>0.01</b>
<b>10 g monofilaman, n (%)</b>			
Normal yanıt	38 (%86.4)	33 (%84.6)	
Azalmış yanıt	5 (%11.4)	6 (%15.4)	0.86
Yanıtız	0	0	
<b>Pinprick testi, n (%)</b>			
Ağrılı	34 (%77.3)	38 (%97.4)	<b>0.008</b>
Ağrızız	10 (%22.7)	1 (%2.6)	
<b>Aşıl refleksi, n (%)</b>			
Normal	35 (%79.5)	36 (%93.3)	
Azalmış	9 (%20.5)	3 (%7.7)	0.09
<b>Ayak başparmak kas gücü, n (%)</b>			
Normal	43 (%97.7)	39 (%100)	0.34
Azalmış	1 (%2.3)	0	

**Tablo 4.8: (Devamı) Diyabetik Periferik Nöropati Değerlendirme Sonuçları**

<b>Ayak bileği kas gücü, n (%)</b>			
Normal	43 (%97.7)	39 (%100)	1
Azalmış	1 (%2.3)	0	
<b>Sıcak (JND), ortalama± SD</b>	12.9 ±6.4	16.1±3.8	<b>0.007</b>
<b>Soğuk (JND), ortalama± SD</b>	7.5±4.2	8.7±4,8	0.25
<b>Vibrasyon (JND), ortanca (IQR)</b>	7.25 (6-11.5)	12.6 (10-15)	<b>&lt;0.001</b>

<sup>a</sup>=pozitiflik ≥ 4, <sup>b</sup>=pozitiflik ≥2,5, **MNSI**: Michigan Neuropathy Screening Instrument

CASE IV ile yapılan termal ve vibrasyon kantitatif duyu testlerinde PTDM grupta sıcak ölçümünde ortalama ve standart sapma 12.9 ±6.4 JND, NPTDM grupta ise 16.1±3.8 JND idi. Soğuk ölçümde PTDM grupta ortalama 7.5±4.2 JND, NPTDM grupta ise 8.7±4.8 idi. Termal ölçümlerde PTDM grupta dört (%9.1), NPTDM grupta üç (%7.7) (p=1) hastada ≥99 persentil olarak sonuçlandı ve ince lif nöropatisi lehine değerlendirildi.

Vibrasyon ölçümünde PTDM ve NPTDM grubun ortanca (IQR) değerleri sırasıyla 7.25 (IQR 6-11.5) ve 12.6 (10-15) idi. PTDM grupta dört (%9.1), (p=0.11) hasta ≥99 persentilde yer aldı ve kalın lif nöropatisi lehine değerlendirildi. NPTDM grupta ise hiçbir hastada kalın lif nöropatisi izlenmedi. İnce ve kalın lif nöropatisi olan hastalarda antropometrik, demografik özellikler, alışkanlıklar, komorbiditeler, kullanılan medikal tedavi ile multifaktöriyel regresyon analizinde ilişkisiz saptandı. CASE IV termal ve vibrasyon ölçümleri Tablo 4.8’de verilmiştir. Diyabetik nöropati multifaktöriyel analizde yaş, cinsiyet, sigara, takrolimus kullanımı, diyabet süresi ve HbA1c ile ilişkisizdi.

#### **Korneal Konfokal Mikroskopik Değerlendirme Sonuçları**

Hastaların korneal sinir lifleri, Nidek Confoscan 4 konfokal mikroskop ile değerlendirildiğinde, PTDM grubun CNFD ortalaması 568.81±306.89 µm/mm<sup>2</sup> NPTDM grubun ise 650.53±448.69 µm/mm<sup>2</sup> (p=0.37) olarak ölçüldü. Tortuosite katsayısı (TC)’nin PTDM grupta ortanca değeri iki (IQR 1-3), NPTDM grupta ise bir (IQR 1-3) (p=0.61) olarak hesaplandı (Tablo 4.10).



Korneal sinir lif parametreleri PTDM grupta, MNSI fizik muayene bulgularına göre diyabetik nöropatisi olan ve olmayan gruplar arasında değerlendirildi. Nöropati olan grupta CNFD  $396.03 \pm 276.37 \mu\text{m}/\text{mm}^2$ , nöropati olmayan grupta ise  $644.22 \pm 372.69 \mu\text{m}/\text{mm}^2$  ( $p=0.005$ ) idi.

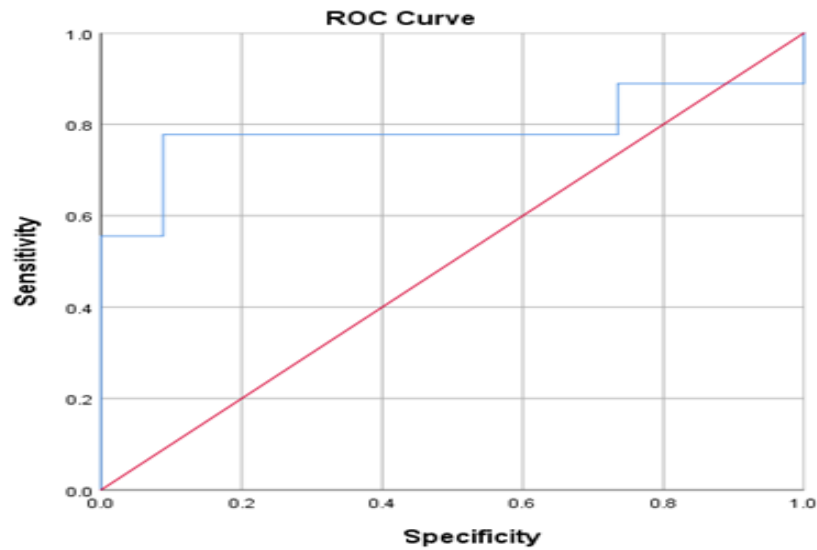
Tortuosite katsayısı; PTDM grupta nöropatisi olan ve olmayan hastalar arasında değerlendirildi. Gruplar arasında nöropatisi olan grupta ortanca değer iki (IQR 1-3), nöropatisi olmayan grubun ortanca değeri ise bir idi (IQR 1-2) ( $p=0.35$ ). (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9:** Kornel Konfokal Mikroskopi Değerlendirme Sonuçları

	PTDM (n=44)	NPTDM (n=39)	<i>p</i>
CNFD $\mu\text{m}/\text{mm}^2$ , ortalama $\pm$ SD	568.81 $\pm$ 306.89	650.53 $\pm$ 448.69	0.37
TC, ortanca (IQR)	2 (1-3)	1 (1-2)	0.61
	DN var (n=9)	DN yok (n=31)	
CNFD $\mu\text{m}/\text{mm}^2$ , ortalama $\pm$ SD	396.03 $\pm$ 276.37	644.22 $\pm$ 372.69	0.005
TC, ortanca (IQR)	2 (1-3)	1 (1-2)	0.35

CNFD: Korneal sinir lif yoğunluğu, TC: Tortuosite katsayısı

Diyabetik nöropatiyi öngörmede CNFD'nin tanısal karar verdirici özelliği ROC eğrisi analizi ile incelendi.  $388.4 \mu\text{m}/\text{mm}^2$  kesim noktasında %78 sensitivite ve %91 spesifisite mevcut idi (AUC 0.78, %96 GA 0.55-1,  $p=0.009$ ).



**Şekil 4.1:** CNFD  $\mu\text{m}/\text{mm}^2$  için ROC eğrisi

### Kardiyak Otonom Nöropati Değerlendirme Sonuçları

Kardiyak otonom nöropati değerlendirilmesi için ELA *Medical SpiderView Holter* Cihazı ile yapılan ölçümlerde HR; PTDM grupta  $82.8 \pm 14.5$  atım/dk, NPTDM grupta  $76.7 \pm 9$  atım/dk idi. Parasempatik sistem değerlendirilmesinde kullanılan; PNN50 ortanca değeri, PTDM grupta %2.16 (IQR 0.4-5.7), NPTDM grupta ise %8.9 (IQR 5.2-10) olarak bulundu. RMSSD ortanca değeri, PTDM grupta 19.43 ms (IQR 13-28), NPTDM grupta ise 30.3 ms (IQR 26-37) idi. HF ölçümünün ortanca değeri PTDM grupta 50.5 (IQR 25-111), NPTDM grupta ise 164  $ms^2$  (IQR 481-93) idi.

**Tablo 4.10:** Kardiyak Otonom Nöropati Değerlendirme Sonuçları

	PTDM (N=43)	NPTDM (N=39)	P
HR (atım/dk), ortalama $\pm$ SD	82.8 $\pm$ 14.5	76.7 $\pm$ 9	<b>0.01</b>
PNN50 (%), ortanca (IQR)	2.16 (0.4-5.7)	8.9 (5.2-10)	<b>&lt;0.001</b>
RMSSD (ms) ortanca, (IQR)	19.43 (13-28)	30.3 (26-37)	<b>0.002</b>
SDNN (msn), ortalama $\pm$ SD	88.6 $\pm$ 40.4	102.2 $\pm$ 25.3	0.07
SDANN (msn) ortanca (IQR)	70.6 (46-96)	98.4 (78-98)	<b>0.01</b>
LF ( $ms^2$ ) ortanca (IQR)	287.5(132-430)	623 (349-987)	<b>&lt;0.001</b>
HF ( $ms^2$ ) ortanca (IQR)	50.5 (25-111)	164 (481-93)	<b>&lt;0.001</b>
Parasempatik etkilenme, n (%)	25 (%56.8)	8 (%21.6)	<b>0.001</b>
Sempatik etkilenme, n (%)	30 (%68.2)	11 (%29.7)	<b>0.001</b>

HR: Heart rate, HF: High frequency LF: Low Frequency, PNN50: the proportion of nn50 divided by the total number of normal-to-normal intervals, RMSSD: Square root of the mean squared differences of successive normal-to-normal intervals, SDANN: Standard deviation of the averages of normal-to-normal intervals in-all five minutes, SDNN: Standard deviation of normal-to-normal intervals

Sempatik sistem değerlendirmesinde kullanılan LF, PTDM grupta 287.5  $ms^2$  (IQR 132-430), NPTDM grupta ise 623  $ms^2$  (IQR 349-987) idi. SDNN ve SDANN ölçümleri hem sempatik sistem hem de parasempatik sistem değerlendirilmesini sağlamaktadır. SDNN ölçümünün PTDM grupta ortalaması  $88.6 \pm 40.4$  msn, NPTDM grupta ise  $102.2 \pm 25.3$  msn idi. SDANN ölçümünün ortanca değeri ise PTDM grupta 70.6 msn (IQR 46-96), NPTDM grupta 98.4 msn (IQR 78-98) msn olarak bulundu. Ölçümler sonucunda parasempatik ve sempatik sistemdeki etkilenme 1996 yılında yayınlanan ESC/NASPE kılavuzunda belirtilen normal değerler ile karşılaştırıldı. PTDM

grupta %56.8 hastada, NPTDM grupta %21.6 (p=0.001) hastada parasempatik etkilenme izlendi. PTDM grupta %68.2, NPTDM grupta ise %29.7 hastada sempatik etkilenme bulundu. Kalp hızı değişkenliği bulguları Tablo 4.9'da özetlenmiştir.

PTDM grupta gelişen kardiyak otonom nöropati regresyon analizinde ACEi/ARB (p=0.38), beta bloker (p=0.92) kullanımı ve cinsiyet (p=0.81) ile ilişkisiz idi.

#### **Diyabetik Retinopati Değerlendirme Sonuçları**

Fundus fotoğrafı ve optik koherans tomografi ile yapılan diyabetik retinopati muayenesinde, PTDM grupta dokuz (%20.5) hastada diyabetik retinopati görülürken, NPTDM gruptaki hastalarda retinopati tespit edilmedi. OCT ile yapılan retinal sinir lifleri değerlendirmesinde, NPTDM grupta yedi (%17.9) hastada korneal sinir liflerinde incelme mevcuttu. PTDM grupta da yedi (%15.9) hastada liflerde incelme saptandı (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11:** Diyabetik Retinopati ve Korneal Sinir Lif İncelemesi

	<b>PTDM (n=44)</b>	<b>NPTDM (n=39)</b>	<b>p</b>
<b>Diyabetik retinopati, n (%)</b>	9 (%20.5)	0	<b>0.001</b>
<b>Retinal sinir liflerinde incelme, n (%)</b>	7 (%15.9)	7 (%17.9)	0.79

## 5. TARTIŞMA

Son yıllarda transplantasyon sonrası immunolojik ve enfeksiyon ile ilişkili komplikasyonların daha iyi yönetimi sayesinde renal transplant alıcılarının mortalitesi azalmıştır. Azalan mortalite ile Posttransplant Diabetes Mellitus (PTDM) insidansı artmaktadır. Tanımlandığı günden bugüne PTDM değişen tanı kriterleri ve immunsupresif ajan tercihindeki farklılıklar nedeniyle yapılan insidans çalışmalarında %2-53 arasında değişen oranlar bildirilmiştir. Güncel çalışmalarda, 2022 yılında Danimarka kohortunda transplantasyon sonrası birinci yılın sonunda solid organ alıcılarında PTDM sıklığı %24.7 olarak bulunmuştur (4). Malik ve ark. tarafından 2021 yılında renal transplant alıcılarında çok merkezli, 600'den fazla hasta ile yapılan çalışmada beş yıllık takip süresinde PTDM insidansı %30 olarak bulunmuştur (21). Türkiye insidans bilgileri ise yapılan tek merkezli çalışma verileri ile sınırlıdır. Bu çalışmaların ilkinde 2018 yılında Başkent Üniversitesinde hazırlanan, henüz yayın haline gelmemiş tez verilerine göre renal ve karaciğer transplant alıcılarında, PTDM insidansı %4.1 olarak bulunmuştur (190). Aynı merkezde 2020 yılında yapılan başka bir çalışmada ise 600'den fazla karaciğer nakil alıcısında PTDM insidansı %10.1 olarak gösterilmiştir (191). PTDM obezite, ileri yaş, aile öyküsü gibi Tip 2 diyabet ile ortak risk faktörlerini paylaşır. Kalsinörin inhibitörü, kortikosteroid kullanımı, HCV ve CMV enfeksiyonları, HLA uyumsuzluğu ise PTDM'e özgün risk faktörleridir. Transplantasyon sonrası gelişen diyabet insidans, patogenez ve risk faktörlerine ilişkin çalışmalar literatürde geniş yer bulmasına rağmen gelişen mikrovasküler komplikasyonlar ile ilgili veriler oldukça sınırlı sayıdadır. Çalışmamızda literatürde kısıtlı verisi bulunan PTDM'nin mikrovasküler komplikasyonları her bir mikrovasküler komplikasyon için özgün ve duyarlı testler kullanılarak değerlendirildi.

Diyabetik nöropati; otonom nöropati ve distal simetrik periferik nöropatiyi de içine alan geniş spektrumlu bir komplikasyondur. Mikrovasküler komplikasyonlar arasında diyabetik periferik nöropati diyabetli bireylerin yaklaşık %50'sinde meydana gelir. Diyabetle ilişkili en yaygın ve ulusal sağlık sistemlerine maliyeti en yüklü olan komplikasyondur. İngiltere'de diyabetik hastaların hospitalizasyonlarının %40'ını

major, %76'sını minör amputasyonlar oluşturmaktadır (156). Prevelans çalışmalarında kullanılan tanı yöntemlerindeki farklılıklar sonuçlarda heterojeniteye neden olmuştur. Fizik muayene ve sorgulama ile yapılan çalışmalarda diyabetik nöropati prevalansı %24-49 olarak gösterilmiştir (158, 159). Erbaş ve ark. 2011 yılında 1400'den fazla hasta ile çok merkezli olarak yaptıkları büyük çoğunluğunun Tip 2 diyabetli hastaların oluşturduğu Türkiye'de diyabetik nöropati prevalans çalışmasında (TURNEP) klinik tanı ile %40 hastada, EMG ile desteklendiğinde %62 hastada diyabetik nöropati saptanmıştır (192). Londero ve ark. 2019 yılında 40 PTDM tanılı ve 51 PTDM tanısı olmayan renal transplant alıcısında, PTDM'nin mikrovasküler komplikasyonlarını değerlendirmiştir (134). Çalışmalarında *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) klinik muayene bulguları ile diyabetik nöropati incelenmiş ve gruplar arasında çalışmamıza benzer şekilde, PTDM grupta daha fazla diyabetik nöropatiye rastlanmıştır. Ancak Londero'nun çalışmasında PTDM grupta MNSI klinik muayene bulgularında diyabetik nöropati çalışmamıza göre daha yüksek oranda görülmüştür. Bu durum ortalama HbA1c'nin Londero'nun yaptığı çalışmada daha yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte kronik böbrek hastalığının nöropati yapıcı etkisi bilinmektedir. Londero'nun çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da transplantasyon öncesi mikrovasküler komplikasyonlara yönelik değerlendirmeleri bu yöntemlerle yapılmamıştır. Londero ve ark. yaptığı çalışmada literatürde bu kapsamda yapılmış olan az sayıdaki çalışmadan biridir.

Diyabetik nöropati tanısında kullanılan kantitatif duyu testleri uygulanabilirliği kolay, non-invaziv tanı yöntemleri olsa da hasta kooperasyonu gereksinimi, kullanılan algoritma değişkenliği, antropometrik ölçümlerden etkilenmesi gibi sonucu etkileyen faktörler mevcuttur. Tanı konulduğunda hastaların büyük bir kısmında ileri dönem nöropati görülmektedir. İleri dönemde tanı konulması nöropatiye bağlı sekelleri önlemede erken risk faktörlerinin yönetiminin potansiyel faydalarını sınırlamaktadır (193). Rosenberg ve ark. ilk defa 2000 yılında tarafından Tip 1 diyabetik hastalarda ve kontrol grubu arasında MNSI kullanılarak nöropati şiddeti değerlendirilmiştir. Korneal konfokal mikroskop (CCM) parametreleri ile diyabetik periferik nöropati şiddeti arasında negatif korelasyon gösterilmiştir (161). Bu çalışmayla korneal konfokal

mikroskopik değerlendirmenin diyabetik nöropatinin erken belirtici olabileceği gündeme gelmiştir. CCM non-invaziv olarak sinir liflerinin dejenerasyon ve rejenerasyon süreçlerinin değerlendirildiği görüntüleme tekniğidir. İnce lif nöropatisini belirlemede en değerli tanı yöntemi cilt biyopsisi olarak bilinmesine karşın CCM ve cilt biyopsisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada CCM ile değerlendirmenin cilt biyopsisi ile benzer duyarlılıklarda olduğu gösterilmiştir (194). Diyabetik nöropati tanısında ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde hangi korneal sinir lifi parametresinin kullanılacağına dair fikir birliği ise henüz yoktur. Ziegler ve ark. Tip 2 diyabetli hastalarda cilt biyopsisi ile CCM parametrelerini karşılaştırdıkları çalışmada korneal sinir lif dansitesini en duyarlı parametre olarak göstermişlerdir (195). Ponirakis ve ark. Tip 1 ve Tip 2 diyabeti olan hastalarla yaptığı çalışmada korneal sinir lif dansitesini diyabetik nöropatiyi saptamada nörofizyolojik çalışmalardan daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir (196).

Chen ve ark. İngiltere’de Tip 1 diyabetik hastalarda kantitatif duyu testleri, diyabetik nöropati skorum sistemi ve CCM kullanarak yaptığı çalışmada korneal sinir lif dansitesini nöropati gelişen grupta anlamlı derecede düşük saptamıştır (194). Yapılan diğer çalışmalarda da benzer şekilde diyabetik nöropatisi olan hastalarda korneal sinir lif dansitesinde azalma gösterilmiştir (197-199). Transplant alıcılarında gelişen diyabetik nöropatinin CCM ile değerlendirilmesine ilişkin veriler izole pankreas ve eş zamanlı pankreas-böbrek transplantasyonu yapılan Tip 1 diyabetik hasta çalışmaları ile sınırlıdır (200-202). Bu çalışmalarda Tip 1 diyabeti olan hastalar transplantasyon öncesi ve sonrası CCM ile değerlendirilmiş, transplantasyon sonrası kontrol altına alınan diyabet ile CCM parametrelerinde iyileşme gösterilmiştir.

CCM ile değerlendirilen tortuosite katsayısı ve diyabetik nöropati arasındaki ilişki kesin olarak karakterize edilememiştir. Diyabetik şiddetli nöropatide önemli ölçüde artmış (203), hafif ve orta derecede nöropatisi olan katılımcılı çalışmalarda önemli ölçüde azalmış (204), başka bir çalışmada ise fark saptanmayan (205) bir değişken olarak tanımlanmıştır.

Çalışmamızda literatürde ilk defa PTDM hasta grubunda diyabetik nöropati korneal konfokal mikroskop ile değerlendirildi. Renal transplantasyon sonrasında

diyabet gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında korneal sinir lif dansitesinde fark gözlenmezken, diyabetik nöropatisi olan hastalarda korneal sinir lif dansitesi anlamlı olarak düşük saptandı. Tortuosite katsayısında ise gruplar arasında farklılığa rastlanmadı.

Yapılan çalışmalarda, farklı korneal sinir parametresi tanımlarının kullanılması, farklı CCM türleri ve görüntü seçim yöntemlerinin uygulanması ile standardize edilmiş kesim noktaları mevcut değildir. Korneal sinir lif dansitesinin periferik nöropatiyi öngörmedeki tanısallığı ROC eğrisinde incelendiğinde  $388.4 \mu\text{m}/\text{mm}^2$  kesim noktasında %78 sensitivitesi ve %91 spesifitesi mevcuttu. Diyabetik hastalar ve kontrol grupları arasında yapılan çalışmalarda korneal sinir lif dansitesinin %73-77 sensitivitede, %72-79 spesifitede gösterilmiştir (206, 207). PTDM de görülen diyabetik periferik nöropati için kesin referans standardı olmamasına rağmen tanısal olduğunu göstermektedir.

Kardiyak otonom nöropati diyabetik hastaların morbidite ve mortalitesini artırır, günlük aktivitelerini etkileyerek yaşam kalitelerinde düşüşe neden olur (208). Ziegler ve ark. yaptıkları çalışmada kardiyak otonom nöropati prevalansı Tip 2 diyabette %25.3, Tip 1 diyabette ise %35.3 olarak bulmuşlardır (209). Bu oranlar çalışmamız PTDM kohortunda izlenen oranlardan daha düşüktür. Buna rağmen çalışmamızda gruplar arasında kardiyak otonom nöropati açısından anlamlı fark vardır. Lin ve ark. valsava ve ortostatik ölçüm gibi dinamik kalp hızı değişkenlikleri kullanılan Ewing testi ile Tip 2 diyabetik hastalarda, kardiyak otonom nöropatiyi değerlendirmişler ve çalışmamıza benzer şekilde, diyabetik grupta kardiyak otonom nöropatiyi daha fazla bulmuşlardır (210). Çalışmamızda PTDM grubunun yarısından fazlasında ve NPTDM grupta ise hastaların yaklaşık beşte birinde kardiyak otonom nöropati bulundu. Asya kohortunda, Shi ve ark. Tip 2 diyabetik 300 hastada yaptıkları çalışmada böbrek fonksiyonlarındaki düşüş ile kardiyak otonom nöropatinin arttığını gösterilmişlerdir (211). Çalışmamızda ise PTDM ve kontrol grubunda artmış kardiyak otonom nöropati, renal transplantasyonun ve böbrek yetmezliğinin otonomik disfonksiyona neden olması (212) ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda ACEI/ARB kullanımının kardiyak otonom nöropati için risk faktörü olduğu

gösterilmiştir (213). Londero'nun Ewing testi ile kardiyak otonom nöropati değerlendirmesinde gruplar arasında fark olmadığı görülmüştür. Bundan farklı olarak 24 saatlik holter kaydı ile yaptığımız değerlendirmede gruplar arasında kardiyak otonom nöropati açısından anlamlı fark tespit ettik. Kohortumuzda yer alan hasta grubunun daha düşük glomerüler filtrasyon oranı olması, ACE/ARB kullanımının daha fazla olması ile yüksek kardiyak otonom nöropati görülmesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Diyabetik retinopati yetişkin popülasyonda önlenabilir körlüğün en sık nedenidir. Diyabetik retinopatiden kaynaklanan körlüğün prevalansı 1990'dan 2020'ye kadar %15'ten %18'e yükselmiştir. Yapılan prevalans çalışmalarında diyabetik retinopati %16-33 oranlarında değişmektedir. Türkiye'nin de içinde bulunduğu Avrupa prevalans çalışmalarında diyabetik retinopati sıklığı %18.7 olarak gösterilmiştir. En düşük prevalans ise %13 ile Güney Amerika'da yapılan çalışmalarda görülmüştür (145). Ancak diyabetik retinopati prevalansı diyabet süresi ile yakın ilişkilidir. *Wisconsin* diyabetik retinopati epidemiyoloji çalışmasında tanıdan beş yıl sonra prevalans %25 olarak bildirilmiştir (142). Çalışmamızda diyabet süresi ortalama sekiz yıl idi. Yapılan epidemiyoloji çalışmalarında diyabet tipleri farklı olmasına rağmen, çalışmamızda ortalama diyabet süresine bağlı olarak beklenen oranda diyabetik retinopati görülmüştür. Londero'nun yaptığı çalışma epidemiyolojik çalışmalarda diyabetik retinopatinin en az görüldüğü Güney Amerika'da yapılması ile ilişkili olarak çalışmamızdan farklı şekilde PTDM grubunda hiçbir hastada diyabetik retinopati görülmemiş olabilir. Londero ve ark. çalışmasında PTDM grubunda retinal liflerde anlamlı derecede incelleme izlenmiştir. Çalışmamızda ise hem PTDM hem de NPTDM grupta retinal liflerde incelleme izlenmiştir. Srinivasan ve ark. 180 diyabetik hasta ve kontrol grubunu değerlendirdikleri çalışmada diyabetik retinopatinin erken evrelerinde retinal nöronal dejenerasyon olduğu gözlenmiştir (205). Bununla birlikte *Diabetes Prevention Program Research Group* tarafından yapılan prediyabetik hastalardaki diyabetik retinopati taramasında da karakteristik retinopatinin prediyabetik hastalarda da geliştiği gösterilmiştir. Çalışmamızda diyabeti olmayan



grupta görülen retinal sinir liflerdeki incelleme ortalama HbA1c'nin prediyabet sınırlarında olması ile ilişkilendirildi.

Diyabetik nefropati Tip 2 diyabet seyrinde %40 civarında bildirilirken, Burrough ve ark. 21.000 renal transplant alıcısını 12 yıl boyunca komplikasyonları açısından incelediği çalışmada nefropati %31.3 oranında saptamışlardır (135). Çalışmamızda da benzer oranlar gözlemlenmiş, gruplar arasında da fark izlenmemiştir. Londero ve ark. yaptığı çalışmada da sonuçlarımıza benzer şekilde PTDM ve NPTDM grupları arasında nefropati açısından fark izlenmemiştir (134).

VKI'deki artış PTDM gelişme riskini de artırmaktadır. Obezite PTDM rölatif riskini rölatif 1.73 kat artırmaktadır (61). Malik ve ark. 2021 yılında renal transplant alıcılarında yaptığı çok merkezli çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde artmış VKI PTDM gelişiminde risk faktörü olarak gösterilmiştir (21).

Renal transplantasyon sonrası takrolimus, immunsupresif rejimlerde sıkça tercih edilen ajan olmasına rağmen her iki grup arasında takrolimus kullanımı açısından NPTDM lehine anlamlı fark vardı. PTDM grubunda hastaların %29'unda nakil sonrası PTDM gelişmesi nedeniyle takrolimus tedavilerinin değiştirildiği ve gruplar arasındaki farkın bu değişimden kaynaklandığı görüldü. Siklosporinin daha az diyabetojenik olmasına rağmen çalışmamızda PTDM grupta siklosporin kullanımının daha fazla olması, takipte diyabet gelişmesi sonrası takrolimus tedavisinin siklosporin ve mikofenolat mofetil ile değiştirilmesi nedeniyle ortaya çıktığı görüldü (1).

Literatürde sigara kullanımı PTDM gelişiminde risk faktörü olarak görülmemektedir. Ancak Siraj ve ark. solid organ alıcıları ile yaptığı çalışmada sigara içimi PTDM gelişimi için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (214). Çalışmamızda da diyabet gelişen hastalarda anlamlı derecede yüksek sigara içme alışkanlığı olduğu görülmüştür.

CMV enfeksiyonu ile ilgili 1985 sonrası yapılan pek çok çalışmada PTDM gelişimi için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (121). Gelişen profilaksi tedavileri nedeniyle yakın zamanlı yapılan az sayıdaki çalışmada ise risk faktörü olarak gösterilememiştir. Sulanç ve ark. yaptığı 122 renal transplant alıcısının incelendiği

çalışmada (215) çalışmamıza benzer şekilde PTDM gelişiminde risk faktörü olarak gösterilememiştir. Bu durum, artan CMV profilaksi uygulamaları ile ilişkilendirilmiştir. HCV enfeksiyonu renal transplantasyondan sonra PTDM gelişimi için risk faktörü olarak gösterilse de Sulanç ve Marin'nin yaptığı çalışmalara benzer şekilde bizde ilişki gösteremedik (215, 216).

Transplantasyon sonrası süreçte gelişen rejeksiyon ve rejeksiyon tedavilerinin PTDM gelişiminde 2-4 kat artışa neden olmaktadır (21). Çalışmamızda her iki grupta rejeksiyon oranları ve rejeksiyon tedavileri benzer bulunmuştur.

PTDM hastalarında mikrovasküler komplikasyonların değerlendirildiği çalışmamızda, komplikasyonların her biri için özgün ve duyarlı testlerin kullanılması çalışmamızın güçlü yanını oluşturmaktadır. Kısıtlı yönleri ise, Covid-19 pandemisi nedeniyle çalışmaya katılan vaka-kontrol sayılarının nispeten kısıtlı olması, invaziv girişim olması nedeniyle diyabetik nefropatinin histopatolojik olarak değerlendirilememesi ve CCM ile değerlendirmede verilerin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmaması olarak belirtilebilir.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada literatürde kısıtlı verisi bulunan PTDM hastalarında mikrovasküler komplikasyonların gelişimi incelenmiştir. Diyabetik retinopati PTDM'li hastaları da etkileyerek görmeyi tehdit etmektedir. Diyabetik periferik nöropati de bu hasta grubunda ayak ülseri, amputasyon riskini artırabilir ve sağlık sistemlerine ciddi maliyet yükü oluşturabilir.

PTDM hastalarında invaziv olmayan ve duyarlılığı yüksek bir yöntem olan korneal konfokal mikroskopi ile diyabetik nöropati erken dönemde saptanabilir.

Benzer şekilde ani kardiyak ölüme neden olan kardiyak otonom nöropati ve körlüğe neden olan diyabetik retinopati, PTDM'li hastaları transplantasyon sonrası beş yıllık bir süreçte yüksek oranda etkileyebilmektedir.

Diyabetik mikrovasküler komplikasyonların tedavisinde erken dönemde müdahalenin önemi göz önüne alındığında, çalışmamız bu alanda literatürde önemli bir açığın kapanmasına katkı sağlamaktadır. PTDM'li hastalarda morbidite ve mortaliteye sebep olan mikrovasküler komplikasyonların değerlendirilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Tip 1 ve Tip 2 diyabete benzer ve farklı özellikler içermesi nedeni nedeniyle PTDM'e özgün mikrovasküler komplikasyonları tarama modaliteleri oluşturulması gerekmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ponticelli C, Favi E, Ferrareso M. New-Onset Diabetes after Kidney Transplantation. *Medicina*. 2021;57(3):250.
2. Rice M, Martin J, Hathaway D, Tolley E. Prevalence of cardiovascular risk factors before kidney transplantation. *Prog Transplant*. 2002;12(4):299-304.
3. Jeon HJ, Bae HJ, Ham YR, Choi DE, Na KR, Ahn MS, et al. Outcomes of end-stage renal disease patients on the waiting list for deceased donor kidney transplantation: A single-center study. *Kidney Res Clin Pract*. 2019;38(1):116-23.
4. Dos Santos Q, Hornum M, Terrones-Campos C, Crone CG, Wareham NE, Soeborg A, et al. Posttransplantation Diabetes Mellitus Among Solid Organ Recipients in a Danish Cohort. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2022;35:10352-.
5. Miles AMV, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Markell MS, et al. DIABETES MELLITUS AFTER RENAL TRANSPLANTATION: As Deleterious as Non-Transplant-Associated Diabetes?: 1. *Transplantation*. 1998;65(3):380-4.
6. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation*. 2003;3(2):178-85.
7. 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):583-92.
8. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant*. 2014;14(9):1992-2000.

9. Hecking M, Werzowa J, Haidinger M, Hörl WH, Pascual J, Budde K, et al. Novel views on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(3):550-66.
10. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernández D, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation*. 2003;75(10 Suppl):Ss3-24.
11. Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(3):172-88.
12. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. *Endocr Rev*. 2016;37(1):37-61.
13. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes—2011. *Diabetes Care*. 2011;34(Supplement\_1):S11-S61.
14. Hecking M, Kainz A, Werzowa J, Haidinger M, Döller D, Tura A, et al. Glucose Metabolism After Renal Transplantation. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2763-71.
15. Valderhaug TG, Hjelmesæth J, Hartmann A, Røislien J, Bergrem HA, Leivestad T, et al. The association of early post-transplant glucose levels with long-term mortality. *Diabetologia*. 2011;54(6):1341-9.
16. Valderhaug TG, Hjelmesæth J, Jenssen T, Røislien J, Leivestad T, Hartmann A. Early posttransplantation hyperglycemia in kidney transplant recipients is associated with overall long-term graft losses. *Transplantation*. 2012;94(7):714-20.
17. Sharif A, Baboolal K. Diagnostic application of the A(1c) assay in renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(3):383-5.
18. Shabir S, Jham S, Harper L, Ball S, Borrowes R, Sharif A. Validity of glycosylated haemoglobin to diagnose new onset diabetes after transplantation. *Transpl Int*. 2013;26(3):315-21.

19. Committee ADAPP. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021;45(Supplement\_1):S17-S38.
20. Jenssen T, Hartmann A. Emerging treatments for post-transplantation diabetes mellitus. *Nature Reviews Nephrology*. 2015;11(8):465-77.
21. Malik RF, Jia Y, Mansour SG, Reese PP, Hall IE, Alasfar S, et al. Post-transplant Diabetes Mellitus in Kidney Transplant Recipients: A Multicenter Study. *Kidney360*. 2021;2(8):1296-307.
22. Feng KY, Henricksen EJ, Wayda B, Moayedı Y, Lee R, Han J, et al. Impact of diabetes mellitus on clinical outcomes after heart transplantation. *Clinical Transplantation*. 2021;35(11):e14460.
23. Kgosidialwa O, Blake K, O'Connell O, Egan J, O'Neill J, Hatunic M. Post-transplant diabetes mellitus associated with heart and lung transplant. *Ir J Med Sci*. 2020;189(1):185-9.
24. Munshi VN, Saghafian S, Cook CB, Eric Steidley D, Hardaway B, Chakkera HA. Incidence, Risk Factors, and Trends for Postheart Transplantation Diabetes Mellitus. *The American Journal of Cardiology*. 2020;125(3):436-40.
25. Xu J, Xu L, Wei X, Li X, Cai M. Incidence and Risk Factors of Posttransplantation Diabetes Mellitus in Living Donor Kidney Transplantation: A Single-Center Retrospective Study in China. *Transplant Proc*. 2018;50(10):3381-5.
26. Hjelmesaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Stenstrøm J, Leivestad T, Egeland T, et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation*. 1997;64(7):979-83.
27. Valderhaug TG, Hjelmesaeth J, Rollag H, Leivestad T, Røislien J, Jenssen T, et al. Reduced incidence of new-onset posttransplantation diabetes mellitus during the last decade. *Transplantation*. 2007;84(9):1125-30.

28. von Düring ME, Jenssen T, Bollerslev J, Åsberg A, Godang K, Eide IA, et al. Visceral fat is better related to impaired glucose metabolism than body mass index after kidney transplantation. *Transplant International*. 2015;28(10):1162-71.
29. Boloori A, Saghafian S, Chakkera HA, Cook CB. Characterization of Remitting and Relapsing Hyperglycemia in Post-Renal-Transplant Recipients. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142363-e.
30. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int*. 2001;59(2):732-7.
31. Okumi M, Unagami K, Hirai T, Shimizu T, Ishida H, Tanabe K. Diabetes mellitus after kidney transplantation in Japanese patients: The Japan Academic Consortium of Kidney Transplantation study. *Int J Urol*. 2017;24(3):197-204.
32. Peracha J, Nath J, Ready A, Tahir S, Parekh K, Hodson J, et al. Risk of post-transplantation diabetes mellitus is greater in South Asian versus Caucasian kidney allograft recipients. *Transpl Int*. 2016;29(6):727-39.
33. Porrini EL, Díaz JM, Moreso F, Delgado Mallén PI, Silva Torres I, Ibernón M, et al. Clinical evolution of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(3):495-505.
34. Heldal TF, Ueland T, Jenssen T, Hartmann A, Reisæter AV, Aukrust P, et al. Inflammatory and related biomarkers are associated with post-transplant diabetes mellitus in kidney recipients: a retrospective study. *Transplant International*. 2018;31(5):510-9.
35. Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(3):172-88.
36. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: Contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism*. 1989;38(4):387-95.

37. Ekstrand AV, Eriksson JG, Grönhagen-Riska C, Ahonen PJ, Groop LC. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of posttransplantation diabetes in man. *Transplantation*. 1992;53(3):563-9.
38. Jørgensen MB, Hornum M, van Hall G, Bistrup C, Hansen JM, Mathiesen ER, et al. The impact of kidney transplantation on insulin sensitivity. *Transplant International*. 2017;30(3):295-304.
39. Holst JJ, Knop FK, Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S. Loss of incretin effect is a specific, important, and early characteristic of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2(Suppl 2):S251-7.
40. Halden TA, Egeland EJ, Åsberg A, Hartmann A, Midtvedt K, Khiabani HZ, et al. GLP-1 Restores Altered Insulin and Glucagon Secretion in Posttransplantation Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(4):617-24.
41. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med*. 2010;27(2):136-42.
42. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney International*. 2001;59(2):732-7.
43. Chakkera HA, Weil EJ, Swanson CM, Dueck AC, Heilman RL, Reddy KS, et al. Pretransplant risk score for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2141-5.
44. Moore R, Boucher A, Carter J, Kim SJ, Kiberd B, Loertscher R, et al. Diabetes mellitus in transplantation: 2002 consensus guidelines. *Transplant Proc*. 2003;35(4):1265-70.
45. First MR, Dhadda S, Croy R, Holman J, Fitzsimmons WE. New-onset diabetes after transplantation (NODAT): an evaluation of definitions in clinical trials. *Transplantation*. 2013;96(1):58-64.



46. Szabo M, Máté B, Csép K, Benedek T. Genetic Approaches to the Study of Gene Variants and Their Impact on the Pathophysiology of Type 2 Diabetes. *Biochem Genet.* 2018;56(1-2):22-55.
47. McCaughan JA, McKnight AJ, Maxwell AP. Genetics of new-onset diabetes after transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(5):1037-49.
48. Yalin GY, Akgul S, Tanrikulu S, Purisa S, Gul N, Uzum AK, et al. Evaluation of Glutathione Peroxidase and KCNJ11 Gene Polymorphisms in Patients with New Onset Diabetes Mellitus After Renal Transplantation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017;125(6):408-13.
49. Romanowski M, Dziedziejko V, Maciejewska-Karłowska A, Sawczuk M, Safranow K, Domanski L, et al. Adiponectin and leptin gene polymorphisms in patients with post-transplant diabetes mellitus. *Pharmacogenomics.* 2015;16(11):1243-51.
50. Gervasini G, Luna E, García-Cerrada M, García-Pino G, Cubero JJ. Risk factors for post-transplant diabetes mellitus in renal transplant: Role of genetic variability in the CYP450-mediated arachidonic acid metabolism. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;419:158-64.
51. Romanowski M, Domanski L, Pawlik A, Osekowska B, Dziedziejko V, Safranow K, et al. Interleukin-17 gene polymorphisms in patients with post-transplant diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(17):3152-6.
52. Kim YG, Ihm CG, Lee TW, Lee SH, Jeong KH, Moon JY, et al. Association of genetic polymorphisms of interleukins with new-onset diabetes after transplantation in renal transplantation. *Transplantation.* 2012;93(9):900-7.
53. Kang ES, Kim MS, Kim YS, Kim CH, Han SJ, Chun SW, et al. A polymorphism in the zinc transporter gene SLC30A8 confers resistance against posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients. *Diabetes.* 2008;57(4):1043-7.

54. Kang ES, Kim MS, Kim YS, Hur KY, Han SJ, Nam CM, et al. A variant of the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and the risk of posttransplantation diabetes mellitus in renal allograft recipients. *Diabetes Care*. 2008;31(1):63-8.
55. Ghisdal L, Baron C, Le Meur Y, Lionet A, Halimi JM, Rerolle JP, et al. TCF7L2 polymorphism associates with new-onset diabetes after transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(11):2459-67.
56. Tavira B, Coto E, Díaz-Corte C, Ortega F, Arias M, Torres A, et al. KCNQ1 gene variants and risk of new-onset diabetes in tacrolimus-treated renal-transplanted patients. *Clin Transplant*. 2011;25(3):E284-91.
57. Chen Y, Sampaio MS, Yang JW, Min D, Hutchinson IV. Genetic polymorphisms of the transcription factor NFATc4 and development of new-onset diabetes after transplantation in Hispanic kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2012;93(3):325-30.
58. Nicoletto BB, Souza GC, Fonseca NK, Centenaro A, Manfro RC, Canani LH, et al. Association between 276G/T adiponectin gene polymorphism and new-onset diabetes after kidney transplantation. *Transplantation*. 2013;96(12):1059-64.
59. Tavira B, Gómez J, Díaz-Corte C, Llobet L, Ruiz-Pesini E, Ortega F, et al. Mitochondrial DNA haplogroups and risk of new-onset diabetes among tacrolimus-treated renal transplanted patients. *Gene*. 2014;538(1):195-8.
60. Lafranca JA, JN IJ, Betjes MG, Dor FJ. Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13:111.
61. Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Valero R, Ruiz JC, Piñera C, Palomar R, et al. New-onset diabetes after kidney transplantation: risk factors. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(12 Suppl 3):S291-5.
62. Cron DC, Noon KA, Cote DR, Terjimanian MN, Augustine JJ, Wang SC, et al. Using analytic morphomics to describe body composition associated with post-kidney transplantation diabetes mellitus. *Clin Transplant*. 2017;31(9).

63. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7121):881-7.
64. Hjelmessaeth J, Flyvbjerg A, Jenssen T, Frystyk J, Ueland T, Hagen M, et al. Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance and glucose intolerance after renal transplantation: impact of immunosuppressive and antihypertensive drug therapy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(3):575-82.
65. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Hirning CR, Connelly PW, Sermer M, et al. Adiponectin and beta cell dysfunction in gestational diabetes: pathophysiological implications. *Diabetologia*. 2005;48(5):993-1001.
66. Chudek J, Adamczak M, Karkoszka H, Budziński G, Ignacy W, Funahashi T, et al. Plasma adiponectin concentration before and after successful kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35(6):2186-9.
67. Guebre-Egziabher F, Bernhard J, Funahashi T, Hadj-Aissa A, Fouque D. Adiponectin in chronic kidney disease is related more to metabolic disturbances than to decline in renal function. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(1):129-34.
68. Bayés B, Lauzurica R, Granada ML, Serra A, Bonet J, Fontseré N, et al. Adiponectin and risk of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation*. 2004;78(1):26-30.
69. Hjelmessaeth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney International*. 2006;69(3):588-95.
70. Sezer S, Akgul A, Altinoglu A, Arat Z, Ozdemir FN, Haberal M. Posttransplant Diabetes Mellitus: Impact of Good Blood Glucose Regulation on Renal Transplant Recipient Outcome. *Transplantation Proceedings*. 2006;38(2):533-6.
71. van Ree RM, Oterdoom LH, de Vries APJ, Gansevoort RT, van der Heide Jaap J.H JH, van Son WJ, et al. Elevated levels of C-reactive protein independently

- predict accelerated deterioration of graft function in renal transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(1):246-53.
72. Pham Vu T, Nguyen Thi Thuy D, Truong Quy K, Nguyen Thi Thu H, Nguyen Van D, Diem Thi V, et al. Serum hs-CRP measured prior transplantation predicts of new-onset diabetes after transplantation in renal transplant recipients. *Transpl Immunol*. 2021;66:101392.
  73. Wilson PD. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2004;350(2):151-64.
  74. 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 renal transplantation. *Kidney Int*. 2005;67(2):714-20.
  75. Hamer RA, Chow CL, Ong AC, McKane WS. Polycystic kidney disease is a risk factor for new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation*. 2007;83(1):36-40.
  76. Fields A, Richards T, Frost E, Kaye AD. Autosomal dominant polycystic kidney disease--clinical challenges. *Middle East J Anaesthesiol*. 2003;17(2):205-18.
  77. Scolari F, Viola BF, Ghiggeri GM, Caridi G, Amoroso A, Rampoldi L, et al. Towards the identification of (a) gene(s) for autosomal dominant medullary cystic kidney disease. *J Nephrol*. 2003;16(3):321-8.
  78. Jacquet A, Pallet N, Kessler M, Hourmant M, Garrigue V, Rostaing L, et al. Outcomes of renal transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: a nationwide longitudinal study. *Transplant International*. 2011;24(6):582-7.
  79. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Vijayvargiya P, Anthanont P, Erickson SB. The Risk for New-Onset Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Diabetes*. 2016;40(6):521-8.
  80. Boots JMM, van Duijnhoven EM, Christiaans MHL, Wolffenbuttel BHR, van Hooff JP. Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: the effect

- of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(1):221-7.
81. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):75-102.
  82. De Meyts P. Insulin and its receptor: structure, function and evolution. *BioEssays*. 2004;26(12):1351-62.
  83. Hasselgren PO. Pathways of muscle protein breakdown in injury and sepsis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1999;2(2):155-60.
  84. Bloomgarden Z. Diabetes and branched-chain amino acids: What is the link? *Journal of Diabetes*. 2018;10(5):350-2.
  85. Delaunay F, Khan A, Cintra A, Davani B, Ling ZC, Andersson A, et al. Pancreatic beta cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest*. 1997;100(8):2094-8.
  86. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2562-75.
  87. Pereira MJ, Palming J, Rizell M, Aureliano M, Carvalho E, Svensson MK, et al. Cyclosporine A and tacrolimus reduce the amount of GLUT4 at the cell surface in human adipocytes: increased endocytosis as a potential mechanism for the diabetogenic effects of immunosuppressive agents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):E1885-94.
  88. Chakkera H, Kudva Y, Kaplan B. Calcineurin Inhibitors: Pharmacologic Mechanisms Impacting Both Insulin Resistance and Insulin Secretion Leading to Glucose Dysregulation and Diabetes Mellitus. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2017;101(1):114-20.
  89. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients:

- meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *Bmj*. 2005;331(7520):810.
90. Redmon JB, Olson LK, Armstrong MB, Greene MJ, Robertson RP. Effects of tacrolimus (FK506) on human insulin gene expression, insulin mRNA levels, and insulin secretion in HIT-T15 cells. *J Clin Invest*. 1996;98(12):2786-93.
  91. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, Wiland A, Fink JC, Bartlett ST, et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation*. 1999;68(3):396-402.
  92. Marchetti P, Navalesi R. The metabolic effects of cyclosporin and tacrolimus. *J Endocrinol Invest*. 2000;23(7):482-90.
  93. Triñanes J, Rodriguez-Rodriguez AE, Brito-Casillas Y, Wagner A, De Vries APJ, Cuesto G, et al. Deciphering Tacrolimus-Induced Toxicity in Pancreatic  $\beta$  Cells. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(11):2829-40.
  94. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, et al. Results of an International, Randomized Trial Comparing Glucose Metabolism Disorders and Outcome with Cyclosporine Versus Tacrolimus. *American Journal of Transplantation*. 2007;7(6):1506-14.
  95. Porrini E, Delgado P, Alvarez A, Cobo M, Pérez L, González-Posada JM, et al. The combined effect of pre-transplant triglyceride levels and the type of calcineurin inhibitor in predicting the risk of new onset diabetes after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(4):1436-41.
  96. Gommers LM, Hoenderop JG, Bindels RJ, de Baaij JH. Hypomagnesemia in Type 2 Diabetes: A Vicious Circle? *Diabetes*. 2016;65(1):3-13.
  97. Barton CH, Vaziri ND, Martin DC, Choi S, Alikhani S. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in renal transplant recipients receiving cyclosporine. *Am J Med*. 1987;83(4):693-9.

98. Navaneethan SD, Sankarasubbaiyan S, Gross MD, Jeevanantham V, Monk RD. Tacrolimus-associated hypomagnesemia in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006;38(5):1320-2.
99. Nijenhuis T, Hoenderop JG, Bindels RJ. Downregulation of Ca(2+) and Mg(2+) transport proteins in the kidney explains tacrolimus (FK506)-induced hypercalciuria and hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(3):549-57.
100. 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):2140-9.
101. Huang JW, Famure O, Li Y, Kim SJ. Hypomagnesemia and the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2016;27(6):1793-800.
102. Garg N, Weinberg J, Ghai S, Bradauskaite G, Nuhn M, Gautam A, et al. Lower magnesium level associated with new-onset diabetes and pre-diabetes after kidney transplantation. *J Nephrol.* 2014;27(3):339-44.
103. Huang JW, Famure O, Li Y, Kim SJ. Hypomagnesemia and the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(6):1793-800.
104. van der Burgh AC, Moes A, Kieboom BCT, van Gelder T, Zietse R, van Schaik RHN, et al. Serum magnesium, hepatocyte nuclear factor 1 $\beta$  genotype and post-transplant diabetes mellitus: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(1):176-83.
105. Adalat S, Woolf AS, Johnstone KA, Wirsing A, Harries LW, Long DA, et al. HNF1B mutations associate with hypomagnesemia and renal magnesium wasting. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(5):1123-31.

106. van der Made CI, Hoorn EJ, de la Faille R, Karaaslan H, Knoers NV, Hoenderop JG, et al. Hypomagnesemia as First Clinical Manifestation of ADTKD-HNF1B: A Case Series and Literature Review. *Am J Nephrol*. 2015;42(1):85-90.
107. Faguer S, Esposito L, Casemayou A, Pirson Y, Decramer S, Cartery C, et al. Calcineurin Inhibitors Downregulate HNF-1 $\beta$  and May Affect the Outcome of HNF1B Patients After Renal Transplantation. *Transplantation*. 2016;100(9):1970-8.
108. 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):1411-8.
109. Di Paolo S, Teutonico A, Leogrande D, Capobianco C, Schena PF. Chronic inhibition of mammalian target of rapamycin signaling downregulates insulin receptor substrates 1 and 2 and AKT activation: A crossroad between cancer and diabetes? *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(8):2236-44.
110. Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev*. 2004;18(16):1926-45.
111. Kuypers DR. Benefit-risk assessment of sirolimus in renal transplantation. *Drug Saf*. 2005;28(2):153-81.
112. Barlow AD, Nicholson ML, Herbert TP. Evidence for Rapamycin Toxicity in Pancreatic  $\beta$ -Cells and a Review of the Underlying Molecular Mechanisms. *Diabetes*. 2013;62(8):2674-82.
113. Vergès B. mTOR and Cardiovascular Diseases: Diabetes Mellitus. *Transplantation*. 2018;102(2S):S47-S9.
114. 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):3128-35.
115. Bell E, Cao X, Moibi JA, Greene SR, Young R, Trucco M, et al. Rapamycin has a deleterious effect on MIN-6 cells and rat and human islets. *Diabetes*. 2003;52(11):2731-9.



116. Zahr E, Molano RD, Pileggi A, Ichii H, Jose SS, Bocca N, et al. Rapamycin impairs in vivo proliferation of islet beta-cells. *Transplantation*. 2007;84(12):1576-83.
117. Shivaswamy V, Bennett RG, Clure CC, Ottemann B, Davis JS, Larsen JL, et al. Tacrolimus and sirolimus have distinct effects on insulin signaling in male and female rats. *Transl Res*. 2014;163(3):221-31.
118. Fraenkel M, Ketzinel-Gilad M, Ariav Y, Pappo O, Karaca M, Castel J, et al. mTOR inhibition by rapamycin prevents beta-cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008;57(4):945-57.
119. Delgado-Borrego A, Casson D, Schoenfeld D, Somsouk M, Terella A, Jordan SH, et al. Hepatitis C virus is independently associated with increased insulin resistance after liver transplantation. *Transplantation*. 2004;77(5):703-10.
120. Lehr H, Jao S, Waltzer WC, Anaise D, Rapaport FT. Cytomegalovirus-induced diabetes mellitus in a renal allograft recipient. *Transplant Proc*. 1985;17(5):2152-4.
121. Einollahi B, Motalebi M, Salesi M, Ebrahimi M, Taghipour M. The impact of cytomegalovirus infection on new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation: a review on current findings. *J Nephropathol*. 2014;3(4):139-48.
122. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)2D3 receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am J Physiol*. 1994;267(3 Pt 1):E356-60.
123. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SLF, Squires PE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 $\alpha$ -hydroxylase in pancreatic islets. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2004;89-90:121-5.
124. Kajikawa M, Ishida H, Fujimoto S, Mukai E, Nishimura M, Fujita J, et al. An insulinotropic effect of vitamin D analog with increasing intracellular Ca<sup>2+</sup>

- concentration in pancreatic beta-cells through nongenomic signal transduction. *Endocrinology*. 1999;140(10):4706-12.
125. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;79(5):820-5.
126. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study and Metaanalysis. *Clinical Chemistry*. 2013;59(2):381-91.
127. Le Fur A, Fournier M-C, Gillaizeau F, Masson D, Giral M, Cariou B, et al. Vitamin D deficiency is an independent risk factor for PTDM after kidney transplantation. *Transplant International*. 2016;29(2):207-15.
128. Courbebaisse M, Alberti C, Colas S, Prié D, Souberbielle JC, Treluyer JM, et al. VITamin D supplementation in renAL transplant recipients (VITALE): a prospective, multicentre, double-blind, randomized trial of vitamin D estimating the benefit and safety of vitamin D3 treatment at a dose of 100,000 UI compared with a dose of 12,000 UI in renal transplant recipients: study protocol for a double-blind, randomized, controlled trial. *Trials*. 2014;15:430.
129. Dedinska I, Laca L, Miklusica J, Palkoci B, Skalova P, Kantarova D, et al. The role of proteinuria, paricalcitol and vitamin D in the development of post-transplant diabetes mellitus. *Bratisl Lek Listy*. 2018;119(7):401-7.
130. Kuypers DR, Claes K, Bammens B, Evenepoel P, Vanrenterghem Y. Early clinical assessment of glucose metabolism in renal allograft recipients: diagnosis and prediction of post-transplant diabetes mellitus (PTDM). *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(6):2033-42.
131. Chakkera HA, Knowler WC, Devarapalli Y, Weil EJ, Heilman RL, Dueck A, 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(9):1669-75.

132. Bergrem HA, Valderhaug TG, Hartmann A, Hjelmesaeth J, Leivestad T, Bergrem H, et al. Undiagnosed diabetes in kidney transplant candidates: a case-finding strategy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(4):616-22.
133. Martinez Cantarin MP. Diabetes in Kidney Transplantation. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2021;28(6):596-605.
134. Londero TM, Giaretta LS, Farenzena LP, Manfro RC, Canani LH, Lavinsky D, et al. Microvascular Complications of Posttransplant Diabetes Mellitus in Kidney Transplant Recipients: A Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(2):557-67.
135. Burroughs TE, Swindle J, Takemoto S, Lentine KL, Machnicki G, Irish WD, et al. Diabetic Complications Associated With New-Onset Diabetes Mellitus in Renal Transplant Recipients. *Transplantation*. 2007;83(8):1027-34.
136. Committee ADAPP. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021;45(Supplement\_1):S185-S94.
137. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiological Reviews*. 2013;93(1):137-88.
138. Yang J, Liu Z. Mechanistic Pathogenesis of Endothelial Dysfunction in Diabetic Nephropathy and Retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:816400.
139. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376(9735):124-36.
140. Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis, and diagnosis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(2).
141. Barrett EJ, Liu Z, Khamaisi M, King GL, Klein R, Klein BEK, et al. Diabetic Microvascular Disease: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(12):4343-410.

142. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):520-6.
143. Kupis M, Samelska K, Szaflik J, Skopiński P. Novel therapies for diabetic retinopathy. *Cent Eur J Immunol*. 2022;47(1):102-8.
144. Abdish R Bhavsar MCERK, MD, PhD, FACP. Diabetic Retinopathy 2021 [updated 02.2021. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1225122-overview#a5>
145. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021;128(11):1580-91.
146. Nugawela MD, Gurudas S, Prevost AT, Mathur R, Robson J, Hanif W, et al. Ethnic Disparities in the Development of Sight-Threatening Diabetic Retinopathy in a UK Multi-Ethnic Population with Diabetes: An Observational Cohort Study. *J Pers Med*. 2021;11(8).
147. Khadamy J, Abri Aghdam K, Falavarjani KG. An Update on Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Retinopathy. *J Ophthalmic Vis Res*. 2018;13(4):487-97.
148. Kohner EM. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic retinopathy? *Diabet Med*. 2008;25 Suppl 2:20-4.
149. Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Markell MS, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes? *Transplantation*. 1998;65(3):380-4.
150. Koselj M, Rott T, Koselj MK, Hvala A, Arnol M, Kandus A. De novo diabetic nephropathy on renal allografts. *Transplant Proc*. 2003;35(8):2919-21.

151. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*. 1983;32 Suppl 2:64-78.
152. Tsai JL, Chen CH, Wu MJ, Tsai SF. New Approaches to Diabetic Nephropathy from Bed to Bench. *Biomedicines*. 2022;10(4).
153. Nagib AM, Elsayed Matter Y, Gheith OA, Refaie AF, Othman NF, Al-Otaibi T. Diabetic Nephropathy Following Posttransplant Diabetes Mellitus. *Exp Clin Transplant*. 2019;17(2):138-46.
154. Committee ADAPP. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021;45(Supplement\_1):S175-S84.
155. Sharif A, Baboolal K. Complications associated with new-onset diabetes after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2011;8(1):34-42.
156. Carmichael J, Fadavi H, Ishibashi F, Shore AC, Tavakoli M. Advances in Screening, Early Diagnosis and Accurate Staging of Diabetic Neuropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:671257.
157. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(4):747-87.
158. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):31-8.
159. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9739):419-30.
160. Dyck PJ, Zimmerman IR, O'Brien PC, Ness A, Caskey PE, Karnes J, et al. Introduction of automated systems to evaluate touch-pressure, vibration, and thermal cutaneous sensation in man. *Ann Neurol*. 1978;4(6):502-10.

161. Rosenberg ME, Tervo TM, Immonen IJ, Müller LJ, Grönhagen-Riska C, Vesaluoma MH. Corneal structure and sensitivity in type 1 diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(10):2915-21.
162. Malik RA, Kallinikos P, Abbott CA, van Schie CH, Morgan P, Efron N, et al. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients. *Diabetologia.* 2003;46(5):683-8.
163. Midea E, Brugin E, Ghirlando A, Somavilla M, Avogaro A. Corneal diabetic neuropathy: a confocal microscopy study. *J Refract Surg.* 2006;22(9 Suppl):S1047-52.
164. Alvarez E. *Cornea Confocal Microscopy: Utilities and Perspectives.* 2021.
165. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136-54.
166. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL, et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation.* 2009;119(22):2886-93.
167. Duque A, Mediano MFF, De Lorenzo A, Rodrigues LF, Jr. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: Pathophysiology, clinical assessment and implications. *World J Diabetes.* 2021;12(6):855-67.
168. Ewing DJ, Boland O, Neilson JMM, Cho CG, Clarke BF. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia.* 1991;34(3):182-5.
169. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65.

170. Torres A, Hernández D, Moreso F, Serón D, Burgos MD, Pallardó LM, et al. Randomized Controlled Trial Assessing the Impact of Tacrolimus Versus Cyclosporine on the Incidence of Posttransplant Diabetes Mellitus. *Kidney Int Rep.* 2018;3(6):1304-15.
171. Alnasrallah B, Goh TL, Chan LW, Manley P, Pilmore H. Transplantation and diabetes (Transdiab): a pilot randomised controlled trial of metformin in impaired glucose tolerance after kidney transplantation. *BMC Nephrology.* 2019;20(1):147.
172. Chowdhury TA, Wahba M, Mallik R, Peracha J, Patel D, De P, et al. Association of British Clinical Diabetologists and Renal Association guidelines on the detection and management of diabetes post solid organ transplantation. *Diabet Med.* 2021;38(6):e14523.
173. Hecking M, Haidinger M, Döller D, Werzowa J, Tura A, Zhang J, et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(4):739-49.
174. Rodríguez-Rodríguez AE, Porrini E, Hornum M, Donate-Correa J, Morales-Febles R, Khemlani Ramchand S, et al. Post-Transplant Diabetes Mellitus and Prediabetes in Renal Transplant Recipients: An Update. *Nephron.* 2021;145(4):317-29.
175. Klangjareonchai T, Eguchi N, Tantisattamo E, Ferrey AJ, Reddy U, Dafoe DC, et al. Current Pharmacological Intervention and Medical Management for Diabetic Kidney Transplant Recipients. *Pharmaceutics.* 2021;13(3).
176. Tufton N, Ahmad S, Rolfe C, Rajkariar R, Byrne C, Chowdhury TA. New-onset diabetes after renal transplantation. *Diabetic Medicine.* 2014;31(11):1284-92.
177. Saemann M, Ojo AO, Song P, Kusek J. Insulin Therapy for the Prevention of New Onset Diabetes after Transplantation (ITP-NODAT). *Ann Arbor.* 2017;1001:48109.

178. Kurian B, Joshi R, Helmuth A. Effectiveness and long-term safety of thiazolidinediones and metformin in renal transplant recipients. *Endocr Pract.* 2008;14(8):979-84.
179. Trinkley KE, Anderson HD, Nair KV, Malone DC, Saseen JJ. Assessing the incidence of acidosis in patients receiving metformin with and without risk factors for lactic acidosis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(9):179-90.
180. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010(1).
181. Türk T, Pietruck F, Dolff S, Kribben A, Janssen OE, Mann K, et al. Repaglinide in the Management of New-Onset Diabetes Mellitus After Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2006;6(4):842-6.
182. Haidinger M, Werzowa J, Hecking M, Antlanger M, Stemer G, Pleiner J, et al. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant.* 2014;14(1):115-23.
183. Strøm Halden TA, Åsberg A, Vik K, Hartmann A, Jenssen T. Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2014;29(4):926-33.
184. Sanyal D, Gupta S, Das P. A retrospective study evaluating efficacy and safety of linagliptin in treatment of NODAT (in renal transplant recipients) in a real world setting. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2013;17(Suppl1).
185. Bae J, Lee MJ, Choe EY, Jung CH, Wang HJ, Kim MS, et al. Effects of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Hyperglycemia and Blood Cyclosporine Levels in Renal Transplant Patients with Diabetes: A Pilot Study. *Endocrinol Metab.* 2016;31(1):161-7.



186. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117-28.
187. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644-57.
188. Dyck PJ, Zimmerman IR, Johnson DM, Gillen D, Hokanson JL, Karnes JL, et al. A standard test of heat-pain responses using CASE IV. *J Neurol Sci*. 1996;136(1-2):54-63.
189. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea*. 2001;20(4):374-84.
190. M.O K. ANKARA BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE SOLİD ORGAN TRANSPLANTASYONU YAPILAN HASTALARDA POST TRANSPLANTASYON DİABETES MELLİTUS SIKLIĞININ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI: ANKARA BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ; 2018.
191. Gulsoy Kirnap N, Kirnap M, Alshalabi O, Tutuncu NB, Haberal M. Posttransplant Diabetes Mellitus Incidence and Risk Factors in Adult Liver Transplantation Recipients. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2020;16(4):449-53.
192. Erbas T, Ertas M, Yucel A, Keskinaslan A, Senocak M. Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28(1):51-5.
193. Perkins BA, Lovblom LE, Bril V, Scarr D, Ostrovski I, Orszag A, et al. Corneal confocal microscopy for identification of diabetic sensorimotor polyneuropathy: a pooled multinational consortium study. *Diabetologia*. 2018;61(8):1856-61.
194. Chen X, Graham J, Dabbah MA, Petropoulos IN, Ponirakis G, Asghar O, et al. Small Nerve Fiber Quantification in the Diagnosis of Diabetic Sensorimotor

- Polyneuropathy: Comparing Corneal Confocal Microscopy With Intraepidermal Nerve Fiber Density. *Diabetes Care*. 2015;38(6):1138-44.
195. Ziegler D, Papanas N, Zhivov A, Allgeier S, Winter K, Ziegler I, et al. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(7):2454-63.
196. Ponirakis G, Fadavi H, Petropoulos IN, Azmi S, Ferdousi M, Dabbah MA, et al. Automated Quantification of Neuropad Improves Its Diagnostic Ability in Patients with Diabetic Neuropathy. *J Diabetes Res*. 2015;2015:847854.
197. Petropoulos IN, Ferdousi M, Marshall A, Alam U, Ponirakis G, Azmi S, et al. The Inferior Whorl For Detecting Diabetic Peripheral Neuropathy Using Corneal Confocal Microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(4):2498-504.
198. Kalteniece A, Ferdousi M, Petropoulos I, Azmi S, Adam S, Fadavi H, et al. Greater corneal nerve loss at the inferior whorl is related to the presence of diabetic neuropathy and painful diabetic neuropathy. *Sci Rep*. 2018;8(1):3283.
199. Chen X, Graham J, Petropoulos IN, Ponirakis G, Asghar O, Alam U, et al. Corneal Nerve Fractal Dimension: A Novel Corneal Nerve Metric for the Diagnosis of Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(2):1113-8.
200. Mehra S, Tavakoli M, Kallinikos PA, Efron N, Boulton AJ, Augustine T, et al. Corneal confocal microscopy detects early nerve regeneration after pancreas transplantation in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2608-12.
201. Azmi S, Jeziorska M, Ferdousi M, Petropoulos IN, Ponirakis G, Marshall A, et al. Early nerve fibre regeneration in individuals with type 1 diabetes after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Diabetologia*. 2019;62(8):1478-87.
202. Tavakoli M, Mitu-Pretorian M, Petropoulos IN, Fadavi H, Asghar O, Alam U, et al. Corneal Confocal Microscopy Detects Early Nerve Regeneration in Diabetic

- Neuropathy After Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation. *Diabetes*. 2012;62(1):254-60.
203. Kallinikos P, Berhanu M, O'Donnell C, Boulton AJM, Efron N, Malik RA. Corneal Nerve Tortuosity in Diabetic Patients with Neuropathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2004;45(2):418-22.
204. Tavakoli M, Kallinikos P, Iqbal A, Herbert A, Fadavi H, Efron N, et al. Corneal confocal microscopy detects improvement in corneal nerve morphology with an improvement in risk factors for diabetic neuropathy. *Diabetic Medicine*. 2011;28(10):1261-7.
205. Srinivasan S, Dehghani C, Pritchard N, Edwards K, Russell AW, Malik RA, et al. Corneal and Retinal Neuronal Degeneration in Early Stages of Diabetic Retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017;58(14):6365-73.
206. Alam U, Jeziorska M, Petropoulos IN, Asghar O, Fadavi H, Ponirakis G, et al. Diagnostic utility of corneal confocal microscopy and intra-epidermal nerve fibre density in diabetic neuropathy. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180175.
207. Kalteniece A, Ferdousi M, Azmi S, Khan SU, Worthington A, Marshall A, et al. Corneal nerve loss is related to the severity of painful diabetic neuropathy. *Eur J Neurol*. 2022;29(1):286-94.
208. Vinik AI, Erbas T. Cardiovascular autonomic neuropathy: diagnosis and management. *Curr Diab Rep*. 2006;6(6):424-30.
209. Ziegler D, Gries FA, Spüler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Journal of Diabetes and its Complications*. 1992;6(1):49-57.
210. Lin K, Wei L, Huang Z, Zeng Q. Combination of Ewing test, heart rate variability, and heart rate turbulence analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(45):e8296.

211. Shi W, Zhang J, Chen D, Chen X, Duan W, Zhang H. Heart Rate Variability and Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *Appl Bionics Biomech.* 2022;2022:2475750.
212. Agarwal A, Anand IS, Sakhuja V, Chugh KS. Effect of dialysis and renal transplantation on autonomic dysfunction in chronic renal failure. *Kidney International.* 1991;40(3):489-95.
213. Yun J-S, Ahn Y-B, Song K-H, Yoo K-D, Kim H-W, Park Y-M, et al. The association between abnormal heart rate variability and new onset of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: A ten-year follow-up study. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2015;108(1):31-7.
214. Siraj ES, Abacan C, Chinnappa P, Wojtowicz J, Braun W. Risk factors and outcomes associated with posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2010;42(5):1685-9.
215. Sulanc E, Lane JT, Puumala SE, Groggel GC, Wrenshall LE, Stevens RB. New-Onset Diabetes after Kidney Transplantation: An Application of 2003 International Guidelines. *Transplantation.* 2005;80(7):945-52.
216. Marin M, Renoult E, Bondor CI, Kessler M. Factors influencing the onset of diabetes mellitus after kidney transplantation: a single French center experience. *Transplant Proc.* 2005;37(4):1851-6.