T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KARACİĞER NAKİL ALICILARINDA SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİNİN DİYABET KONTROLÜ AÇISINDAN DİĞER ANTİDİYABETİKLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Sevgi ÇİÇEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KARACİĞER NAKİL ALICILARINDA SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİNİN DİYABET KONTROLÜ AÇISINDAN DİĞER ANTİDİYABETİKLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Sevgi ÇİÇEK

Tez Danışmanları
Prof. Dr. Gupse ADALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve insanlığıyla bana her zaman örnek olan, enerjisiyle ilham veren, rehberliği, samimiyeti ve çalışkanlığı ile bu süreci hem öğretici hem de anlamlı kılan değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Gupse Adalı'ya,

Özverileriyle mesleki gelişimime katkıda bulunan, her biri alanında değerli tüm hocalarıma,

Her zaman yanımda olan, sabır ve sevgileriyle bana güç veren kıymetli annem Sadiye Çiçek ve babam Zülfü Çiçek'e,

Aynı yolda birlikte yürüdüğüm ve dostluklarıyla bu süreci daha kolay ve keyifli hale getiren sevgili eşkıdemlerim Dr. Tunahan Akpınar'a ve Dr. Çağan Öçal'a,

Her biri alanında çok kıymetli hekimler olan canım arkadaşlarım Dr. Zeynep Temizsoy'a ve Dr. Sümeyye Demirel'e,

Klinik çalışma ortamında birlikte görev yaptığım, mesleki deneyimlerini paylaşarak bilgi ve becerilerimin gelişimine katkıda bulunan tüm uzman ve yan dal asistanlarına,

Ve son olarak birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Sevgi Çiçek

İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
KISALTMALAR ..... **v**
TABLO LİSTESİ ..... **vii**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. DİYABETES MELLİTUS TANIMI 2
2.2. TANI KRİTERLERİ 2
2.3. SINIFLAMA 3
2.3.1. Tip-2 Diyabetes Mellitus 3
2.3.1.1. Fizyopatoloji-Etyoloji 4
2.3.1.1.1. İnsülin Direnci 4
2.3.1.1.2. İnsülin Sekresyonunda Azalma 4
2.3.1.1.3. Hepatik Glukoz Üretiminde Artma 4
2.3.1.1.4. İnkretin Hormon Yetersizliği 4
2.3.2. Diyabetin Diğer Spesifik Türleri 5
2.3.2.1. Genetik β-Hücre Defektleri 5
2.3.2.2. Mitokondriyal DNA Mutasyonları 5
2.3.3. İnsülin Etkisindeki Genetik Bozukluklar 5
2.3.4. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları 6
2.3.5. Endokrinopatiler 6
2.3.6. İlaç veya Kimyasal Madde Kaynaklı Diyabet 6
2.3.7. Enfeksiyonlar 7
2.3.8. Bağışıklık Sistemine Bağlı Gelişen ve Nadir Diyabet Formları 7
2.3.8.1. İmmünolojik Sendromlara Bağlı Diyabet 8
2.3.8.2. İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri (Checkpoint Inhibitors) ve Diyabet 8

2.3.8.3. İnsüline Karşı Antikorlar 8
2.3.8.4. T Hücre Bozuklukları ile İlişkili Diyabet 9
2.3.9. Transplantasyonla İlişkili Diyabet 9
2.3.9.1. Tanı 9
2.3.9.1. Risk Faktörleri 12
2.3.9.1. Patogenez 12
2.4. DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİ 13
2.4.1. Yaşam Tarzı Değişikliği 13
2.4.2. İnsülin Dışı Antihiperglisemik İlaçlar (Oral Antidiyabetikler ve İnsülinomimetikler) 14
2.4.2.1. Biguanidler 14
2.4.2.1. Sekretogoglar 14
2.4.2.2. Tiazolidindionlar 15
2.4.2.3. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri 16
2.4.2.4. Glukagon Benzeri Peptit-1 Reseptör Analogları (GLP-1 RA) 16
2.4.2.5. Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri (DPP-4 İnhibitörleri, Gliptinler) 17
2.4.2.6. Sodyum Glukoz Kotranspoter-2 İnhibitörleri (SGLT2 İnhibitörleri-Glukoretikler- Gliflozinler) 18
2.4.3. İnsülin Tedavileri 20
2.4.3.1. İnsülin Tipleri 20
2.4.3.2. Uygulama Rejimleri 21
2.4.3.3. Doz Titrasyonu ve Takibi 21
2.4.3.4. Yan Etkiler ve Komplikasyonlar 21
2.4.3.5. Özel Durumlarda İnsülin Kullanımı 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM 23
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE HASTA GRUBU 23
3.2. DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ 23
3.3. VERİ TOPLAMA 23
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 24
3.5. ETİK ONAY 24

4. BULGULAR 25
5. TARTIŞMA 33
6. SONUÇLAR 38
7. KAYNAKÇA 39

KISALTMALAR

DM	**:**	Diyabetes Mellitus
SGLT-2i	**:**	Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörü
eGFR	**:**	Tahmini Glomeruler Filtrasyon hızı
ALT	**:**	Alanin Aminotransferaz
AST	**:**	Aspartat Aminotransferaz
GGT	**:**	Gamma Glutamil Transferaz
NAFLD	**:**	Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
MASH	**:**	Metabolik Disfonksiyon ile İlişkili Steatohepatit
MAFLD	**:**	Metabolik Disfonksiyon İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı
MASLD	**:**	Metabolik Disfonksiyon ile İlişkili Steatotik Karaciğer Hastalığı
HBV	**:**	Hepatit B Virüsü
HCV	**:**	Hepatit C Virüsü
VKİ-BMI	**:**	Vücut Kitle İndeksi
HbA1C	**:**	Hemoglobin A1C
LDL	**:**	Düşük Dansiteli Lipoprotein
HDL	**:**	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
WHO	**:**	Dünya Sağlık Örgütü
ADA	**:**	Amerikan Diyabet Derneği
APG	**:**	Açlık Plazma Glukozu
PG	**:**	Rastgele Plazma Glukozu
AKŞ	**:**	Açlık Kan Şekeri
OGTT	**:**	Oral Glukoz Tolerans Testi
2. st PG	**:**	2. Saat Plazma Glukozu
BAG	**:**	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	**:**	Bozulmuş Glukoz Toleransı
YRG	**:**	Yüksek Risk Grubu
LADA	**:**	Latent Otoimmun Diyabet
DKA	**:**	Diyabetik Ketoasidoz
GDM	**:**	Gestasyonel Diyabetes Mellitus

MODY	**:**	Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet
PTDM	**:**	Posttransplant Diyabetes Mellitus
GLP-1	**:**	Glukagon Benzeri Peptit 1
DPP-4	**:**	Dipeptidil Peptidaz 4
PPAR	**:**	Peroksizom proliferator activated receptor
KV	**:**	Kardiyovasküler
KY	**:**	Kalp Yetmezliği
EF	**:**	Ejeksiyon Fraksiyonu
KBH	**:**	Kronik Böbrek Hastalığı
USG	**:**	Ultrasonografi
MRI	**:**	Manyetik Rezonans Görüntüleme
CAP- Fibroscan	**:**	Kontrollü Zayıflama Parametresi
FIB-4	**:**	Fibrozis-4 İndeksi
IL-6	**:**	İnterlökin-6
TNF-α	**:**	Tümör Nekroz Faktörü-Alfa

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri 2
Tablo 2: Post-Transplant Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri 12
Tablo 3: SGLT-2 İnhibitörleri ile Yapılan Randomize Güncel Çalışmalar..... 20
Tablo 4: Tüm Hastaların Genel Klinik Özellikleri..... 28
Tablo 5: SGLT2 İnhibitörü Alan Karaciğer Nakil Alıcılarının Başlangıçtan 12. aya dek Değişen Metabolik Parametereleri..... 29
Tablo 6: SGLT2 İnhibitörü Alan ve SGLT2 İnhibitörü Dışı Tedavi Alanların Temel Özelliklerinin Karşılaştırılması 31
Tablo 7: SGLT2i ve non-SGLT2i Kullanan Karaciğer Nakil Alıcılarının Tedavi Sonrası 12. ay Metabolik Değerlerinin Karşılaştırılması..... 32

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Çalışma Akışı (flowchart)..... 27
Şekil 2: SGLT2 İnhibitörü Kullanan Karaciğer Nakil Alıcılarının Metabolik Parametrelerinin Seyri..... 29
Şekil 3: SGLT2i Kullanan Karaciğer Nakil Alıcılarında Kilo Değişimi..... 30
Şekil 4: SGLT2i Kullanan Karaciğer Nakil Alıcılarında HbA1c Değişimi..... 30
Şekil 5: SGLT2i Kullanan Karaciğer Nakil Alıcılarında ALT Değişimi..... 31

ÖZET

KARACİĞER NAKİL ALICILARINDA SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİNİN DİYABET KONTROLÜ AÇISINDAN DİĞER ANTİDİYABETİKLER İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç ve Gerekçe: Son yıllarda sodyum-glikoz kotransporter-2 inhibitörleri (SGLT-2i) diabetes mellitus (DM) tedavisini önemli ölçüde iyileştirmiştir. Genel popülasyonda, bu ilaçların kilo kaybı, karaciğer steatozunun iyileşmesi ve kardiyorenal koruyucu etki gibi ek faydaları vardır. SGLT-2i'lerin transplant sonrası diabetes mellitus (PTDM) tedavisinde etkileri ve karaciğer nakil alıcılarında potansiyel kardiyorenal koruyucu etkileri ile ilgili veriler sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, karaciğer nakil alıcılarında PTDM tedavisinde SGLT-2i'lerin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmektir.

Materyal ve Yöntem: Çalışmaya; SBÜ İstanbul Ümraniye EAH Gastroenteroloji Karaciğer polikliniğinden takipli Karaciğer nakli alıcısı olan toplam 52 hasta dahil edilmiştir. SGLT2i alan karaciğer nakil alıcısı n=38 iken, non-SGLT2i alanların sayısı n=14 idi. SGLT2i alanların tedavi başlangıcı, 3., 6. ve12. Aylarında klinik ve laboratuar verileri hasta dosyası ve elektronik veri tabanından kaydedilip karşılaştırılmıştır. SGLT2i ve non-SGLT2i alanların karşılaştırmaları 12. Ayda klinik ve laboratuar verileri ile yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda karaciğer nakli yapılmış Tip 2 diyabetli hastalarda SGLT2i alanların 0.,3.,6.ve 12. ay kilo, HbA1c, ALT ve takrolimus değerlerinde SGLT2i sonrası anlamlı düşme görülmüştür, eGFR değerleri ve lipid parametrelerinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir. SGLT2i ile non-SGLT2i grupları 12.ayda karşılaştırıldıklarında SGLT2i grubunda kilo düşüşünün anlamlı fazla olduğu görülmüştür. SGLT2i kullananlarda ciddi yan etki görülmemiş olup, immunsupresif tedavi değişimi gerekmemiştir.

Sonuç: Karaciğer nakil alıcılarında PTDM'de SGLT2i kullanımı glisemik kontrol, kilo ve ALT değerlerinde olumlu düşme sağlamıştır. Karaciğer nakil alıcılarında SGLT2i tedavisi etkili ve güvenlidir.

Anahtar Kelimeler: karaciğer nakli, SGLT2 inbitörü, solid organ nakli, diyabetes mellitus, posttransplant diyabetes mellitus.

ABSTRACT

COMPARISON OF SGLT-2 INHIBITORS WITH OTHER ANTIDIABETIC AGENTS IN LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS FOR DIABETES CONTROL

Objective and Rationale: In recent years, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2i) have significantly improved the treatment of diabetes mellitus (DM). In the general population, these drugs have additional benefits such as weight loss, improvement of hepatic steatosis, and cardiorenal protective effects. Data on the effects of SGLT-2i's in the treatment of post-transplant diabetes mellitus (PTDM) and their potential cardiorenal protective effects in liver transplant recipients are limited. The aim of this study is to evaluate the efficacy and safety of SGLT-2i's in the treatment of PTDM in liver transplant recipients.

Materials and Methods: A total of 52 liver transplant recipients followed up at the Liver Clinic of SBÜ Istanbul Ümraniye Training and Research Hospital were included in the study. There were n=38 liver transplant recipients receiving SGLT2i and n=14 receiving non-SGLT2i. Clinical and laboratory data at the start of treatment and at 3, 6, and 12 months were recorded from patient files and the electronic database and compared. Comparisons between SGLT2i and non-SGLT2i recipients were made using clinical and laboratory data at 12 months.

Findings: Patients who were using SGLT2i treatment showed a significant decrease in weight, HbA1c, ALT, and tacrolimus levels at 0, 3, 6, and 12 months after SGLT2i initiation; no significant changes were observed in eGFR values and lipid parameters. When the SGLT2i and non-SGLT2i groups were compared at 12 months, a significantly greater weight loss was observed in the SGLT2i group. No serious side effects were observed in those using SGLT2i, and no change in immunosuppressive therapy was required.

Conclusion: The use of SGLT2i in PTDM in liver transplant recipients resulted in significant reductions in glycemic control, weight, and ALT values. SGLT2i treatment is effective and safe in liver transplant recipients.

Keywords: liver transplantation, SGLT2 inhibitor, solid organ transplantation, diabetes mellitus, posttransplant diabetes mellitus.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), karaciğer nakline neden olabilecek MAFLD kliniğinin oluşumunda ve nakil sonrası sık görülen metabolik komplikasyonlardan biridir ve uzun dönem greft sağkalımı ile hasta mortalitesini olumsuz etkileyebilmektedir (1). İmmünsüpresif tedavi, insülin direncini artırarak ve pankreatik β-hücre fonksiyonunu baskılayarak post-transplant diyabetin gelişimine zemin hazırlar (2). Ayrıca bu hasta grubunda obezite, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik sendrom bileşenlerinin sık görülmesi, kardiyovasküler riskin artmasına neden olmaktadır (3). Son yıllarda geliştirilen sodyum-glukoz kotransporter-2 (SGLT2) inhibitörleri hem glisemik kontrolü iyileştirmeleri hem de kilo, kan basıncı ve kardiyometabolik parametreler üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle dikkat çekmiştir (4–7). Diyabetik hastalarda kardiyo-renal koruyucu etkileri geniş ölçüde gösterilmiş olmasına rağmen, solid organ nakli alıcılarında bu ilaç grubuna ilişkin veriler sınırlıdır. Özellikle karaciğer nakli alıcıları üzerinde yapılmış çalışmalar az sayıda olup, SGLT2 inhibitörlerinin bu hasta grubundaki güvenlilik profili ve metabolik etkileri tam olarak aydınlatılamamıştır.

Bu çalışmanın amacı, karaciğer nakli yapılmış Tip 2 diyabetli hastalarda SGLT2 inhibitörü kullanımının metabolik ve biyokimyasal parametreler üzerine etkilerini değerlendirmektir. Bu kapsamda, serum AST düzeyleri, trigliserid ve kolesterol değerleri, HbA1c, vücut ağırlığı, böbrek fonksiyonları ve immünsüpresif ilaç gereksinimindeki değişiklikler retrospektif olarak incelenmiş; elde edilen sonuçlar SGLT2 inhibitörü kullanan ve diğer antidiyabetik ajanlarla tedavi edilen hastalar arasında karşılaştırılmıştır. Çalışma, homojen bir karaciğer nakli popülasyonunda SGLT2 inhibitörlerinin güvenli ve potansiyel olarak karaciğer iyileşmesi üzerine etkili bir seçenek olabileceğine dair literatüre katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS TANIMI

Diabetes mellitus, rölatif ya da mutlak insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin etkisine karşı gelişmiş olan insülin direnci nedeniyle ortaya çıkan, pek çok organı etkileyerek multisistemik tutuluma neden olan hiperglisemi ile karakterize bir karbonhidrat metabolizma bozukluğudur (8).

2.2. TANI KRİTERLERİ

Diabetes mellitus tanısı; APG (en az 8 saat süreyle açlık sonrası sabah ölçülen plazma glukoz), 75 g OGTT sırasındaki 2. saat plazma glukoz (2. sa. PG) düzeyi, HbA1c seviyesi ve klasik hiperglisemi semptomlarının (poliüri, polidipsi, açıklanamayan ağırlık kaybı ya da hiperglisemik kriz) eşlik ettiği durumlarda rastgele PG düzeyleri ile konulabilir. Bu tetkik sonuçlarından elde edilen değerler normalden yüksek ancak diyabet tanısı konulacak seviyesinin altında ise "Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG)", "Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT)" ve "Yüksek Risk Grubu (YRG)" gibi glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının saptanması ve prediyabetik bireylerin belirlenmesi mümkün olmaktadır. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için güncel tanı kriterleri Tablo 1'de görülmektedir (8).

Tablo 1: Diabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri (8)

	DM	**İZOLE BAG**	**İZOLE BGT**	**BAG+ BGT**	**YRG**	**ARA HİPER-GLİSEMİ**
APG (≥8 st açlık), mg/dL	≥ 126	100-125	<100	100-125	-	
OGTT 2.sa. PG (75 g glukoz), mg/dL	≥ 200	<140	140-199	140-199	-	
OGTT 1.sa. PG (75 g glukoz), mg/dL	≥ 209					≥155
Rastgele PG, mg/dL	≥ 200 + DM semptomları	-	-	-	-	
HbA1C, mmol/mol	≥ %6.5 (≥48)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47)	

(APG: Açlık Plazma Glukozu, OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu, PG: Plazma Glukozu, DM: Diyabetes Mellitus, BGT: BOZULMUŞ Glukoz Toleransı, HbA1C: Hemoglobin A1C, YRG: Yüksek Risk Grubu)

2.3.SINIFLAMA

2.3.1. Tip-2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 Diyabetes Mellitus ağırlıklı olarak insülin direnciyle birlikte göreceli insülin yetersizliğinden, insülin direnciyle birlikte ağırlıklı olarak insülin salgılama bozukluğuna kadar değişen bir spektrum olarak tanımlanabilir (9).

Bu diyabet türü, diyabetli bireylerin yaklaşık %90–95'ini oluşturur ve daha önce insüline bağımlı olmayan diyabet, tip 2 diyabet ya da erişkin başlangıçlı diyabet olarak adlandırılmıştır. Bu grup, insülin direncine sahip olan ve genellikle mutlak değil, göreceli insülin eksikliği bulunan bireyleri kapsar. En azından başlangıçta ve çoğu zaman yaşamları boyunca bu bireylerin hayatta kalmak için insülin tedavisine ihtiyaçları yoktur. Spesifik etiyolojileri bilinmemekle birlikte, bu bireylerde pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımı görülmez ve diğer diyabet nedenlerinden herhangi birine sahip değillerdir.

Bu diyabet türüne sahip hastaların çoğu obezdir ve obezite, kendi başına belirli bir düzeyde insülin direncine yol açar. Geleneksel kilo kriterlerine göre obez sayılmayan hastalar bile, karın bölgesinde yoğunlaşan artmış vücut yağı oranına sahip olabilirler. Bu diyabet türü, hiperglisemi yavaş geliştiği ve erken evrelerde genellikle hastanın diyabetin klasik semptomlarını fark edecek kadar şiddetli olmadığı için yıllarca teşhis edilmeden kalabilir.

Buna rağmen, bu tür hastalar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar geliştirme açısından artmış risk altındadır. Bu diyabet türüne sahip hastalarda insülin düzeyleri normal ya da yüksek görünebilir; ancak, kan şekeri düzeyleri yüksek olduğu için, beta hücre fonksiyonları normal olsaydı daha yüksek insülin seviyeleri beklenirdi. Bu nedenle, bu hastalarda insülin salgısı bozulmuştur ve insülin direncini telafi etmeye yetersizdir. Kilo kaybı ve/veya hipergliseminin farmakolojik tedavisi ile insülin direnci iyileşebilir, ancak nadiren tamamen normale döner.

Bu diyabet türünün gelişme riski yaşla birlikte, obeziteyle ve fiziksel aktivite eksikliğiyle artar. Önceden gestasyonel diyabet (GDM) geçirmiş kadınlarda,

hipertansiyon ya da dislipidemiye sahip bireylerde daha sık görülür ve farklı ırksal/etnik gruplarda görülme sıklığı değişiklik gösterir. Genellikle güçlü bir genetik yatkınlıkla ilişkilidir; bu, otoimmün tip 1 diyabetten daha belirgindir. Ancak, bu diyabet türünün genetiği karmaşıktır ve henüz tam olarak tanımlanmamıştır (9).

2.3.1.1. Fizyopatoloji-Etyoloji

2.3.1.1.1. İnsülin Direnci

Hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz, hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz. Hücre içi düzeyde hipoglisemi vardır. Periferik dokularda özellikle kas ve yağ dokusunda insülinin etkisi yetersiz olduğundan hücre içi glukoz alımı azalmış ve kan glukoz düzeyleri yükselmiştir (10).

2.3.1.1.2. İnsülin Sekresyonunda Azalma

Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Genellikle insülin direnci, tip 2 diyabet tanısı konulmadan uzun yıllar önce başlayarak tabloya hâkim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir (10).

2.3.1.1.3. Hepatik Glukoz Üretiminde Artma

Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artmıştır. Hepatik glukoz yapımının artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontrinsüliner sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Dawn: Şafak fenomeni) sorumludur (10).

2.3.1.1.4. İnkretin Hormon Yetersizliği

İnkretinler gıda alımına cevap olarak gastrointestinal sistemdeki özel hücrelerden salgılanan ve insülin sekresyonunu stimüle eden hormonlardır. İnkretin etkisi gıda alımından sonraki toplam insülin salınımının yaklaşık %60'ından sorumludur. İnkretin hormon yetersizliğinin tip 2 diyabet etiyopatogenezinde nedensel bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bunların dışında pankreas adacık hücrelerinden glukagon salınımının artması, lipolizin artması ile dolaşımdaki serbest

yağ asitleri ve inflamatuvar sitokinlerde artış, renal glukoz geri emiliminin artması ve nörotransmitter disfonksiyonu da patofizyolojide rol oynar. Ek olarak son yıllarda pek çok çalışma, bağırsak mikrobiyomunu tip 2 diyabet ve obezite gibi yaygın hastalıklar ile ilişkilendirmiştir (10).

2.3.2. Diyabetin Diğer Spesifik Türleri

2.3.2.1. Genetik β-Hücre Defektleri

Bazı diyabet türleri, β-hücre fonksiyonundaki tek gen (monogenetik) bozukluklarla ilişkilidir. Bu diyabet formları erken yaşta (genellikle 25 yaşından önce) ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterizedir. Bu durumlara "gençlerde başlayan olgun tip diyabet (MODY)" adı verilir ve insülin salgısında bozulma ile birlikte insülin etkisinde çok az ya da hiç bozukluk olmaması ile tanımlanır. Otozomal dominant kalıtımla nesilden nesile geçerler (9).

2.3.2.2. Mitokondriyal DNA Mutasyonları

Mitokondriyal DNA'daki nokta mutasyonları, diyabet ve işitme kaybı ile ilişkilendirilmiştir. En yaygın mutasyon, 3.243. pozisyonda, tRNA lösin geninde meydana gelen A'dan G'ye dönüşümdür. Aynı mutasyon, MELAS sendromu (Mitokondriyal Miyopati, Ensefalopati, Laktik Asidoz ve İnme-benzeri epizodlar) adı verilen sendromda da görülür; ancak MELAS'ta diyabet yer almaz (9).

2.3.3. İnsülin Etkisindeki Genetik Bozukluklar

İnsülin etkisinin genetik olarak belirlenmiş bozukluklarından kaynaklanan diyabetin bazı nadir nedenleri vardır. Bunlar insülin reseptörü mutasyonlarıyla ilişkili metabolik bozukluklar, hiperinsülinemi ve hafif hiperglisemiden şiddetli diyabete kadar değişebilir.

Bu mutasyonlara sahip bazı bireylerde akantozis nigrikans (deride koyu renkli, kalınlaşmış yamalar) gelişebilir. Kadınlarda virilizasyon (erkek tipi tüylenme, ses kalınlaşması) görülebilir ve overler büyüyüp kistik hale gelebilir. Geçmişte bu tabloya tip A insülin direnci sendromu adı verilmiştir.

İnsülin-rezistan lipodistrofik diyabet hastalarında ise, reseptör yapısı ve fonksiyonunda bir bozukluk gösterilememiştir. Bu nedenle, bozukluğun reseptör-sonrası sinyal iletim yollarında örneğin insülin reseptöründen sonra hücre içi iletim mekanizmalarında yer aldığı düşünülmektedir (9).

2.3.4. Ekzokrin Pankreas Hastalıkları

Pankreası yaygın şekilde zedeleyen her süreç diyabete neden olabilir. Pankreası yaygın şekilde etkileyen herhangi bir patolojik süreç diyabete yol açabilir. Bu duruma neden olan edinilmiş süreçler arasında şunlar yer alır: Pankreatit, travma, enfeksiyonlar, pankreatektomi, pankreas kanseri.

Kanser dışında gelişen durumlarda, pankreasın diyabete neden olacak şekilde hasar görmesi için oldukça yaygın bir zedelenme olması gerekir. Ancak, pankreasın yalnızca küçük bir kısmını etkileyen adenokarsinomlarda bile diyabetle ilişki bulunmuştur (9).

2.3.5. Endokrinopatiler

Bazı hormonlar insülin etkisine karşıt etki gösterirler. Örneğin büyüme hormonu, kortizol, glukagon ve epinefrin gibi hormonlar, insülinin etkisini antagonize eder. Bu hormonların aşırı miktarda salgılanması durumunda diyabet gelişebilir (Akromegali, Cushing sendromu, Glukagonoma, Feokromositoma). Bu tür hormon fazlalıklarına bağlı diyabet genellikle, önceden insülin salgısında bozukluğu olan bireylerde ortaya çıkar. Hiperglisemi, genellikle hormon fazlalığı düzeldikten sonra ortadan kalkar (9).

2.3.6. İlaç veya Kimyasal Madde Kaynaklı Diyabet

Pek çok ilaç insülin salgısını olumsuz yönde etkileyebilir. Bu ilaçlar tek başına diyabete neden olmasalar da insülin direnci olan bireylerde diyabeti tetikleyebilirler. Bu gibi durumlarda, β-hücre işlev bozukluğu ile insülin direnci arasındaki sıralama ya da hangisinin daha önemli olduğu bilinmediği için, sınıflandırma net değildir.

Bazı toksik maddeler, pankreastaki β-hücrelerini kalıcı olarak tahrip edebilir. Örneğin; Vacor (bir tür fare zehri), İntravenöz pentamidin (DNA sentezini ve hücresel metabolizmayı bozan antiparaziter bir ajan).

Ayrıca, insülin etkisini bozan pek çok ilaç ve hormon da vardır. Örneğin; Nikotinik asit (niasin), Glukokortikoidler.

Bazı hastalarda alfa-interferon tedavisi sonrasında, adacık hücre antikorlarıyla ilişkili diyabet geliştiği ve bazı durumlarda ciddi insülin eksikliği görüldüğü bildirilmiştir (9).

2.3.7. Enfeksiyonlar

Bazı virüsler, β-hücrelerinin tahrip edilmesiyle ilişkilendirilmiştir. Örnek olarak konjenital rubella geçiren hastalarda diyabet gelişebilir; ancak bu hastaların çoğunda, tip 1 diyabete özgü HLA (genetik) ve bağışıklık sistemi belirteçleri bulunur.

Bunun yanı sıra, aşağıdaki virüslerin de bazı diyabet vakalarının ortaya çıkmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir:

- Coxsackievirus B
- Sitomegalovirüs (CMV)
- Adenovirüs
- Kabakulak virüsü (Mumps)

Bu virüslerin, bazı bireylerde otoimmün süreçleri tetikleyerek veya doğrudan β-hücrelerine zarar vererek diyabet gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (9).

2.3.8. Bağışıklık Sistemine Bağlı Gelişen ve Nadir Diyabet Formları

Tip 1 diyabet, en sık görülen otoimmün diyabet türüdür; ancak bazı nadir bağışıklık sistemi aracılı diyabet formları da vardır. Bu türlerde bağışıklık sistemi doğrudan ya da dolaylı olarak pankreas β-hücrelerine zarar verir (9).

Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adolesan dönemde (20 yaş civarı) olmak üzere üç piki görülür (10).

Tip 1 diyabet ile ilişkili fenotipik özelliklere sahip hastalarda (tanı sırasında genç yaş, istenmeyen ağırlık kaybı, ketoasidoz, kısa sürede ortaya çıkan insülin ihtiyacı gibi) diyabet sınıflandırması için standardize edilmiş laboratuvar

yöntemleriyle pankreas adacık otoantikorları araştırılmalıdır. Pankreas adacık otoantikorları; anti-glutamik asit dekarboksilaz (anti-GAD), adacık hücresi sitoplazmik antikoru (islet cell cytoplasmic antibody: ICA), insülin otoantikoru (insulin autoantibody: IAA) ile anti-tirozin fosfataz, anti-fogrin antikorları (IA2 ve IA2-b) ve çinko transporter-8 antikoru (anti-ZnT8)'dur (10).

LADA ise klasik tip 1 diyabetin aksine erişkin yaşlarda başlayan ve görece daha yavaş seyreden otoimmun diyabet formu, son birkaç dekadtan beri giderek daha sık görülmeye başlamıştır. "Erişkinde Latent Otoimmun Diyabet (latent autoimmune diabetes of adults: LADA)" adı verilen bu formun, çocukluk çağında (15 yaş altında) ortaya çıkan tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. LADA genellikle 30 yaş sonrasında görülür, ilk 6 ayda vakaların insülin ihtiyacı yoktur. Kanda otoantikorlar hastalığın başlangıcında pozitif bulunur. Özellikle anti-GAD antikoru, kanda daha uzun süre pozitif kaldığı için insülin ihtiyacı ortaya çıktığında genellikle pozitif bulunabilir. Vakaların eninde sonunda kalıcı insülin ihtiyacı olduğu ve iyi tedavi edilmediklerinde komplikasyonlar görüldüğü için bu vakaların atlanmaması ve zamanında insülin tedavisine başlanması önem arz etmektedir (10).

2.3.8.1. İmmünolojik Sendromlara Bağlı Diyabet

Otoimmün poliglandüler sendromlar, birden fazla endokrin bezin (tiroid, adrenal, pankreas vb.) aynı anda otoimmün yıkıma uğradığı hastalıklardır.

2.3.8.2. İmmün Kontrol Noktası İnhibitörleri (Checkpoint Inhibitors) ve Diyabet

Kanser tedavisinde kullanılan bazı immünoterapi ilaçları (örneğin anti–PD-1, anti–CTLA-4) otoimmün diyabete neden olabilir. Bu durum, hızlı β-hücre yıkımı ve insülin ihtiyacı ile seyreden tip 1 diyabete benzer.

2.3.8.3. İnsüline Karşı Antikorlar

Endojen insüline karşı gelişen otoantikorlar, nadir durumlarda insülin etkisini engelleyerek hiperglisemiye yol açabilir. Bu durum, tip 1 diyabetle aynı mekanizmalara sahip olmayabilir ama yine de immün kökenlidir.

2.3.8.4. T Hücre Bozuklukları ile İlişkili Diyabet

Bazı bağışıklık sistemi bozukluklarında (örneğin IPEX sendromu) diyabet, erken yaşta ve şiddetli şekilde ortaya çıkabilir.

Bu nadir otoimmün diyabet formları, genellikle başka otoimmün hastalıklarla birlikte görülür ve tanı için detaylı bağışıklık değerlendirmeleri gerekebilir. Tedavi çoğunlukla insülin gerektirir, ancak altta yatan immünolojik bozukluğun yönetimi de büyük önem taşır.

2.3.9. Transplantasyonla İlişkili Diyabet

Solid organ transplantasyonu günümüzde böbrek, karaciğer, kalp, pankreas, akciğer ve ince bağırsak gibi pek çok organ yetmezliği türünün tedavisinde önemli bir seçenek haline gelmiştir (11).

1954 yılında tek yumurta ikizleri arasında gerçekleştirilen ilk böbrek naklinden bu yana, solid organ transplantasyonu dünya genelinde yüz binlerce insan için yaşamı kökten değiştiren kalıcı bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. İmmünsüpresyon alanındaki gelişmeler sayesinde enfeksiyon ve rejekt nedeli oluşan mortalite azalmış; greft ve hasta sağkalımı belirgin şekilde iyileşmiştir. Ancak buna rağmen kardiyovasküler hastalıklara bağlı morbidite ve mortalite oranları halen yüksektir ve bu olumsuz sonuçlara önemli ölçüde katkı sağlayan durumlardan biri de transplantasyon sonrası diyabet (post-transplant diabetes mellitus, PTDM)'tir (12).

Transplantasyonun türüne ve yapılan çalışmanın coğrafi konumuna bağlı olarak PTDM, solid organ nakli yapılan hastaların %10 ila %40’ını etkileyebilmektedir. PTDM tanısı alan hastalarda greft yetmezliği ve hasta mortalitesi riski, diyabet geliştirmeyen transplant alıcılarına kıyasla belirgin şekilde artmaktadır (12).

2.3.9.1. Tanı

Transplantasyon sonrası dönemde hiperglisemi, erken postoperatif hiperglisemi ile karakterizedir ve bu durum uzun süreli hiperglisemi ile devam edebilir ya da etmeyebilir. Erken dönem hiperglisemi, transplant alıcılarında son derece

yaygındır ve stres hiperglisemisi, enfeksiyon, ağrı, immünsüpresyon tedavisi ile parenteral veya enteral beslenme gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişebilir (12).

PTDM daha önce "nakil sonrası yeni gelişen diyabet" (New Onset Diabetes After Transplantation-NODAT) olarak adlandırılmaktaydı; ancak güncel terminoloji tanı zamanını esas almakta ve diyabetin transplantasyon öncesinde de mevcut olabileceği gerçeğini kabul etmektedir. Bu ayrım klinik açıdan önemlidir; zira diyabet, birçok transplantasyon adayı için sık görülen bir preoperatif komorbiditedir. PTDM tanısı konulan bireylerde greft yetmezliği ve hasta mortalitesi riski, bu durumu geliştirmeyen transplant alıcılarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir (12).

2003 yılında, transplantasyon sonrası yeni gelişen diyabet (NODAT) için ilk Uluslararası Uzlaşı Kılavuzu yayımlanmıştır (13). Bu kriterler esas olarak böbrek nakli sonrası diyabet tanısına odaklanmış olmakla birlikte, diğer transplantasyon grupları tarafından da büyük ölçüde benimsenmiştir. Söz konusu tanı ölçütleri, o dönemde Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün transplantasyon dışı bireyler için önerdiği kriterlere dayanmaktadır. Buna göre NODAT tanısı birden fazla ölçümde açlık glukozunun ≥126 mg/dL (7 mmol/L) olması, diyabet semptomları eşliğinde rastgele glukoz düzeyinin ≥200 mg/dL (11.1 mmol/L) saptanması ya da 75 gram oral glukoz tolerans testinden (OGTT) 2 saat sonra glukoz düzeyinin ≥200 mg/dL (11.1 mmol/L) olması durumlarında konulabilmekteydi. Ancak Ekim 2013'te, ikinci bir uluslararası uzlaşı paneli toplanarak NODAT ile ilgili tanı kriterlerini ve diğer verileri güncellemiş; ayrıca Amerikan Diyabet Derneği tarafından 2010 yılında transplantasyon dışı erişkinlerde tanı aracı olarak önerilen hemoglobin A1c'nin bu bağlamda kullanılabilirliğini değerlendirmiştir (11,13).

Uzlaşı grubunun ilk önerisi, NODAT (transplantasyon sonrası yeni gelişen diyabet) teriminin PTDM (post-transplant diyabetes mellitus) olarak değiştirilmesi yönünde olmuştur; çünkü transplantasyon sonrasında ilk kez tanı alan diyabet olgularının önemli bir kısmının DM tansının transplantasyon sürecinin hangi basamağında oluştuğu net bilinememekteydi. Transplant merkezleri arasında, adayların transplantasyon öncesinde diyabet açısından taranıp taranmadığı ya da nasıl tarandığı konusunda önemli farklılıklar bulunmaktadır. Ancak çoğu merkez tarama

amacıyla yalnızca açlık glukoz düzeyi ve hemoglobin A1c kullanmaktadır. Bu yöntemler, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda diyabeti saptama açısından OGTT'ye kıyasla daha düşük duyarlılığa sahiptir (11). Zira HbA1c düzeyleri, transplantasyon sonrası eritrosit ömrünün azalması, kan kaybı, demir eksikliği ve kan transfüzyonlarından anlamlı şekilde etkilenebilmektedir. Bu nedenle, HbA1c ancak transplantasyondan en az 3 ay sonra kullanılmalıdır (11). Dolayısıyla transplant sonrasında diyabet tanısı alan bireylerin ne kadarının gerçekten yeni gelişen diyabet olduğu tam olarak bilinmemektedir. Orijinal kriterler, birçok alıcının yüksek doz kortikosteroid aldığı erken postoperatif hastanede yatış süresinde konulan NODAT tanısını dışlamamıştı. Hastane içi glukoz taramalarının daha sık yapılması sayesinde, transplantasyonun hemen ardından glukoz intoleransı gelişen ya da PTDM tanısı alabilecek hasta sayısının farkına daha fazla varılmıştır. Ancak bu dönemdeki hiperglisemi her zaman kalıcı değildir ve transplantasyon dışı popülasyonlarda diyabet tanısı genellikle ayakta hasta takibinde konduğundan, uzlaşı paneli PTDM değerlendirme ve tanısının, hasta hastaneden taburcu olup klinik olarak stabil hale geldikten ve immünsüpresif tedavi idame dozlarına indirildikten sonra yapılmasını önermiştir.

PTDM tanısının şu an için herhangi bir bitiş noktası bulunmadığı da vurgulanmalıdır. Bir erişkin ya da pediatrik solid organ transplant alıcısına transplantasyondan 1, 10 veya 40 yıl sonra diyabet tanısı konulmuş olsa dahi, bu durum hâlâ PTDM olarak adlandırılabilmektedir. Bu nedenle, erken dönemde gelişen anlamlı hiperglisemiyi önlemeye yönelik en iyi stratejiler uygulansa bile yaşa bağlı glukoz intoleransı engellenememekte ve transplantasyon sonrası birinci yıl ile beşinci yıl arasında konulan PTDM tanılarının klinik önemi veya etkisi henüz net olarak belirlenememiştir (11).

Tüm bu kriterler ışığında güncel PTDM tanı kriterleri Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 2: Post-Transplant Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri (11,12)

	Diyabetes Mellitus	**Bozulmuş Açlık Glukozu**	**Bozulmuş Glukoz Toleransı**
Açlık Plazma Glukozu	Birden fazla ölçümde ≥126 mg/dL (7 mmol/L)	100-125 mg/dL (6.1–6.9 mmol/L)	
Random Plazma Glukozu	≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) (Eşlik eden diyabet semptomları; polidipsi, poliüri, kilo kaybı, halsizlik vb.)	-	
75 gr OGTT 2. Saat plazma glukozu	> 200 mg/dL (11.1 mmol/L)	-	140-198 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L)
HbA1C (Transplantasyon sonrası en erken 3. Ay)	> % 6.5 (48 mmol/mol)		Pre-diyabet: % 6.0–6.4 (42–47 mmol/mol)

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi, HbA1C: Hemoglobin A1C

2.3.9.1. Risk Faktörleri

Risk faktörleri iki alt başlık altında toplanabilir. İlk grup trnasplantasyon ilişkisiz risk faktörleridir. Bunlar ileri yaş, Güney Asya / Afrika-Karayip etnik kökenli olmak, sedanter yaşam tarzı, obezite, genetik faktörler, aile öyküsü, erişkin tip polikistik böbrek hastalığı, interstisyel nefrit olarak sıralanabilir. İkinci grup ise transplantasyon ilişkili risk faktörleridir. Bu grupta ise glukokortikoidler, kalsinörin inhibitörleri (takrolimus, siklosporin), hepatit C veya sitomegalovirüs enfeksiyonu ile transplantasyon sonrası kilo alımı ilk göze çarpan nedenlerdendir.

2.3.9.1. Patogenez

PTDM gelişimi için risk faktörleri, Tip 2 diyabet ile benzerlik göstermektedir. Ancak buna ek olarak transplantasyona özgü bazı risk faktörleri de bulunmaktadır. Bu özgül riskler arasında immünsüpresyon ve enfeksiyonlar (HCV, CMV) yer almaktadır. Hastalarda transplantasyon sonrasında kilo alımı yaygındır, bu da PTDM gelişimi açısından önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Kilo alımı glukokortikoidlerin etkisine bağlı olabileceği gibi, hastanın klinik olarak kendini daha iyi hissetmesi ve transplantasyon öncesine kıyasla daha az diyet kısıtlamasına sahip olması da bu duruma katkı sağlayabilir (14).

Glukokortikoidler belirgin şekilde diyabetojeniktir ve başlıca insülin direncini artırarak, glukoneogenez ve lipolizi uyararak ve iskelet kasında glukoz alımını azaltarak hiperglisemiye neden olurlar. Kalsinörin, β-hücre fonksiyonu ve büyümesi

açısından önemli bir faktördür ve kalsinörin inhibitörleri sınıfındaki immünsüpresanlar, β-hücre fonksiyonları üzerinde özgül olumsuz etkilere sahiptir; bu durum insülin sekresyonunun azalmasına yol açar (15).

Takrolimus, red riskini azaltan etkili bir immünsüpresan olmakla birlikte, β-hücre fonksiyonu üzerinde daha güçlü bir olumsuz etki yaratarak, diğer immünsüpresan rejimlere (örneğin siklosporin) kıyasla daha sık anlamlı hiperglisemiye yol açmaktadır (16).

CMV veya HCV enfeksiyonunun varlığının PTDM riskini artırdığı düşünülmekte. HCV, Tip 2 diyabet gelişimi için bilinen bir risk faktörüdür ve bu enfeksiyon özellikle böbrek ve karaciğer transplant alıcılarında yaygın görüldüğü için PTDM açısından da önemli bir risk unsuru olarak değerlendirilmektedir. Bu etkisini karaciğerde insülin sinyal yolaklarını bozarak insülin direnci oluşturması, insülin reseptör substratları üzerindeki inhibötr etkisi ile insülinin hücre içi etkilerini bozması, pankreatik β-Hücre disfonksiyonu, kronik HCV enfeksiyonunda artan inflamasyon ve sitokin aktivitesi özellikle TNF-α, IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin salınımına bağlı insülin direncinin artması ile pankreatik β-Hücre fonksiyonlarının baskılanması ile gösterir. Özellikle transplant alıcısı hastalarda transplant sonrası kullanılan glukokortikoidler ve takrolimus ve halihazırda diyabetojenik olan ajanlar, HCV enfeksiyonu birlikteliğinde HCV nin aktivitesinin artmasında rol oynarlar. Transplantasyondan önce HCV tedavisinin bu riski azaltabileceği öne sürülmektedir (17).

2.4. DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİ

2.4.1. Yaşam Tarzı Değişikliği

Diyabetik hastaların ilk tedavisi yaşam tarzı değişiklikleridir. Kalori ihtiyacına göre diyet, sigarayı ve alkolü bırakma, düzenli egzersiz kan glukoz seviyesi kontrolüyle birlikte dislipidemi ve kan basıncı kontrolü açısından da oldukça önemlidir. Yaşam tarzı değişikliğine ek olarak insülin tedavisi ve insülin dışı antidiyabetik ajanlar tedavide kullanılmaktadır.

2.4.2. İnsülin Dışı Antihiperglisemik İlaçlar (Oral Antidiyabetikler ve İnsülinomimetikler)

İnsülin dışı antihiperglisemik ilaç grupları; biguanidler, sekretogoglar, tiazolidindionlar, inkretin bazlı ilaçlar [Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (DPP-4 İ)] ve glukagon benzeri peptid-1 reseptör analogları (GLP-1 RA)], alfa glukozidaz inhibitörleri ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2 İ; glukoretikler; gliflozinler)'dir. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardan insülinomimetik etkili bir amilin analoğu olan pramlintid, dopamin-2 agonisti olan hızlı etkili bromokriptin ve safra asidi sekestranı olan kolesevelam ise hafif-orta derecede etkin glukoz düşürücü ilaçlar olup ülkemizde diyabet tedavisi için onaylı değildir (10).

2.4.2.1. Biguanidler

Bu grupta sentetik guanidin türevi olan metformin ve fenformin yer almaktadır. Biguanid grubundaki tek ilaç olan metformin, 60 yılı aşkın bir süredir tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılmasına rağmen, etki mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. Hepatik glukoneogenez inhibisyonu, özellikle kas ve yağ doku gibi periferik dokularda insülin duyarlılığını artırdığı, barsaklardan glukoz emilimini azalttığı yapılan çalışmalarla aydınlatılmış birkaç mekanizmadır. Son dönem çalışmalar, metforminin mikrobiyota bileşimini değiştirdiğini ve GLP-1 düzeylerini artırabileceğini öne sürmektedir. Bu da tokluk ve glukoz regülasyonuna katkı sağlayabilir (10,18,19).

2.4.2.1. Sekretogoglar

Bu grupta, pankreas b-hücrelerinden insülin salınımını artıran sülfonilüre ve etki mekanizması benzer ancak etki süresi daha kısa olan glinid alt grupları yer alır. Her ikisi de pankreas β-Hücresi plazma membranı üzerindeki ATP duyarlı potasyum kanallarını, glukozdan bağımsız şekilde, sırası ile uzun ve kısa süreli kapatarak insülin sekresyonunu artırmaktadır. Sülfonilüre reseptörü (SUR1 ve SUR2) reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Endojen insülin sekresyonunu arttırmaları nedenli hipoglisemi riski mevcuttur. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde bu risk artar. Tip 1 diabetes mellitus (Özellikle LADA ile ayırıcı tanının iyi yapılması gerekir), sekonder diyabet (Pankreas hastalıkları vb. nedenler), hiperglisemik acil durumlar (DKA,

HHD), gebelik, travma, stres, cerrahi müdahale, ağır enfeksiyon, sülfonilüre grubu ilaçlara alerji, ağır hipoglisemiye yatkınlık, dekompanse karaciğer ve son dönem böbrek hastalığı, geriatrik yaş gruplarında kullanımı kontrendikedir (10,20,21).

2.4.2.2. Tiazolidindionlar

Tiazolidindionlar tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiabetik ilaç grubudur. PPAR-γ (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma) adı verilen bir nükleer reseptörü aktive ederek etki gösterirler. En bilinen üyeleri pioglitazon ve (artık çoğu ülkede kullanımda olmayan) rosiglitazondur (22).

PPAR-γ (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma) reseptörü başta yağ dokusu olmak üzere karaciğer ve kaslarda da bulunur. İnsülin duyarlılığını artırır, glukozun kas ve yağ dokusunda kullanımını artırır. Karaciğerde glukoz üretimini azaltır (22).

HbA1c'yi %0.5-1.4 mmol/ dL oranında düşürebilir. Yavaş etki başlangıcı vardır (4-12 hafta) ama etkisi uzun sürelidir. Beta hücre fonksiyonunu korur. Hipoglisemi riski düşüktür (tek başına kullanıldığında). İnsülin direncini hedef alır, bu nedenle obez/insülin dirençli hastalarda etkili olabilir. Uzun süreli glisemik kontrol sağlar (22).

Kilo alımı (özellikle yağ dokusu artışı ve su tutulumu nedeniyle), ödem ve konjestif kalp yetmezliği riskinde artış, özellikle postmenopozal kadınlarda kemik kırığı riskinde artış, bazı çalışmalarda desteklenen mesane kanseri riski (Özellikle pioglitazonda doz bağımlı etki) (23). Karaciğer enzimlerinde artış, nadiren hepatotoksisite (özellikle eski rosiglitazon ile) şeklinde tanımlanan yan etkileri mevcuttur (24).

New York Kalp Cemiyeti'nin kriterlerine göre konjestif kalp yetersizliği açısından sınıf I-IV'te olan vakalar, aktif karaciğer hastalığı, Gebelik, Tip 1 diyabetliler, maküla ödemi riski bulunan kişiler, Adolesanlar ve çocuklar, Mesane kanseri şüphesi/ öyküsü olan hastalarda kullanımı kontrendikedir (10).

2.4.2.3. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

Alfa-glukozidaz adı verilen enzimler, ince bağırsakta kompleks karbonhidratları glukoza parçalayarak emilimlerini sağlar. Alfa glukozidaz inhibitörleri bu enzimleri inhibe ederek karbonhidratların sindirimini yavaşlatır, böylece kan şekerinin yemekten sonra hızla yükselmesini engeller. Etkilerini gastrointestinal sistemden glukoz emilimini bozarak sağladıklarından insülin salımını uyarmazlar. Bu nedenle hipoglisemi riski düşüktür. Akarboz bu grubun en sık kullanılan ajanıdır. Diğer üyelere ise Miglitol ve Vogliboz (özellikle Asya'da yaygın) örnek verilebilir (10,25).

Alfa Glukozidaz İnhibitörleri HbA1c'yi genellikle %0.5-0.8 mmol/dL kadar düşürür. Postprandiyal glukozu düşürmede en etkili ajanlardandır. Açlık kan şekeri üzerine etkisi sınırlıdır. Kilo alımına neden olmaz. En sık görülen yan etkileri şişkinlik, karın ağrısı, diyaredir. Nadiren karaciğer enzimlerinde hafif yükselme olabilir (10).

İnflamatuvar barsak hastalıkları (ülseratif kolit, Crohn hastalığı), barsak obstrüksiyonu, ciddi karaciğer hastalığı, kronik ülserasyon, malabsorpsiyon, gebelik, laktasyon, 18 yaş altı diyabetlilerde kullanımı kontrendikedir (10).

2.4.2.4. Glukagon Benzeri Peptit-1 Reseptör Analogları (GLP-1 RA)

GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1), bağırsaklardan salgılanan doğal bir hormondur. GLP-1 RA bu hormonun etkisini taklit eder. İnsülin salımını glukoza bağımlı olarak arttırırlar, Glukagon salımını baskılar. Mide boşalmasını yavaşlatarak daha uzun tokluk hissi sağlarlar. Dolayısıyla iştahı azaltırlar. İlacın türüne göre değişmekle beraber 3-15 kg arasında kilo kaybı sağlarlar. Klinik olarak HbA1c' yi genellikle %0.8 – 1,8 mmol/ dL arasında düşürürler. Bazı GLP-1 RA (liraglutide, semaglutide, dulaglutide) MACE (majör kardiyovasküler olay) riskini azaltırlar. Tek başlarına kullanıldıklarında hipoglisemi riskleri düşüktür (26).

Bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal en sık yan etkileridir. Pankreatit riski çok nadir ama bildirilen olgular vardır. Özellikle hızlı kilo kaybı ile safra taşı riski artabilir. Tiroid C hücre tümörleri (kemirgen çalışmalarında risk artışı mevcut ancak insan çalışmalrındda veriler yetersiz) nedeniyle sporadik veya ailesel MEN 2 veya medüller

tiroid kanseri öyküsü olanlarda, gastroparezi, bilinen pankreatit, pankreas kanseri, gebelik ve laktasyonda kontrendikedir (10,26).

GLP-1 RA'ların yüksek maliyetli olmaları dezavantajlarıdır (10).

Liraglutid ve semaglutidin diyabetten bağımsız obezite tedavi endikasyonu da bulunmaktadır.

Eksenatid kısa etkili olup postprandial kan şekeri üzerine daha etkilidir, günde iki kez, öğün öncesi kullanılır. GLP-1 RA'leri ile kanıtlanmış aterosklerotik KVH olan ya da KVH için yüksek riskli hastalarda olumlu sonuçlar vardır. Obeziteli hastalarda eksenatid, liraglutid ve liksisenatidin bazal insülin ile kullanıldığı çalışmalardaki sonuçlar, hem daha düşük insülin dozlarında glisemik kontrol sağlandığını hem de insüline bağlı kilo artışının olmadığını ya da minimal olduğunu göstermektedir. Liksisenatid kısa etkili GLP-1 RA olmakla birlikte günde bir kez, herhangi bir öğünden önce kullanılır. Günde bir kez (liraglutid) veya haftada bir kez uygulanan ilaçlar (eksenatid XR, dulaglutid, semaglutid) etkinlik bakımından daha güçlüdürler. Enjeksiyon zamanı öğünle ilişkili değildir. Genellikle enjektabl olarak kullanılmaktadırlar. Semaglutidin oral formu da bulunmaktadır (10).

2.4.2.5. Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri (DPP-4 İnhibitörleri, Gliptinler)

GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) ve GIP (Gastrik inhibitör peptit) gibi hormonlara "inkretin" denir. İnkretinler beslenme sonrası bağırsaktan salınarak pankreastan insülin salınımını artırır, glukagonu baskılar, mide boşalmasını yavaşlatır. DPP-4 enzimi, bu inkretinleri çok kısa sürede (1–2 dakika içinde) yıkarak etkisiz hale getirir. Bu nedenle inkretinlerin etkisi kısa sürer. DPP-4 İnhibitörleri ise DPP-4 enzimini inhibe ederek GLP-1 ve GIP'in plazmadaki düzeylerini artırır. Böylece glukoza bağlı insülin salınımı artar, glukagon salınımı baskılanır, postprandiyal ve açlık kan şekeri düşer (10,27).

Klinikte HbA1c düşüşü genellikle %0.5–0.8 mmol/ dL civarındadır. İnsülin salımı glukoza bağımlı olduğundan hipoglisemi riski düşüktür. Kilo üzerinde bir etkinliği yoktur. Oral kullanım avantajı vardır (10,27).

Karaciğer yetersizliği, son dönem böbrek hastalığı (Linagliptin hariç), gebelik ve laktasyon, kalp yetersizliği (Özellikle saksagliptin ve alogliptin için) ve pankreatit öyküsü olan kişilerde kullanımları kontrendikedir (10).

2.4.2.6. Sodyum Glukoz Kotranspoter-2 İnhibitörleri (SGLT2 İnhibitörleri-Glukoretikler- Gliflozinler)

SGLT-2 inhibitörleri (sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörleri), tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılan, son yıllarda da kalp yetersizliği ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kardiyo-renal koruma sağlayan önemli bir ilaç grubudur.

SGLT-2, böbrek proksimal tübülünde yer alan bir taşıyıcıdır. Bu taşıyıcı, glukozun %90'ını geri emilimle tekrar kana verir. SGLT-2 inhibitörleri, bu geri emilimi engelleyerek idrarla glukoz atılımını artırır, kan şekerini düşürür, kalori kaybına neden olarak kilo verdirir, Hafif osmotik diürez yaparak kan basıncını düşürür (28).

Empagliflozin, Dapagliflozin, Canagliflozin ve Ertugliflozin etken maddeli SGLT-2 inhibitörleri FDA (The U.S. Food and Drug Administration- Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onay almış ve yaygın şekilde kullanılmaktadır. Ülkemizde bulanan formları Empagliflozin ve Dapagliflozindir (10).

Klinik olarak HbA1c düşüşü ortalama %0,6–1.0 mmol/dL dir. Yaklaşık 2-3 kilo kaybı sağlanabilir. Sistolik kan basıncında ~3-5 mmHg azalma sağlar. Empagliflozin, dapagliflozin: Kardiyovasküler ölüm, hastaneye yatış, böbrek fonksiyon kaybında azalma özellikle EF düşüklüğü olan kalp yetmezliğinde ve diyabetik böbrek hastalığında kullanımı artık standarda girmiştir.

SGLT-2 İnhibitörlerinin başlangıçta diyabet sonrasında, kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği üzerine yapılan çalışmaları dünya çapında büyük ses getirmiştir. Diyabet tedavisi amaçlı kullanımı başlanan bu ajanların özellikle düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği ve Son dönem böbrek yetmezliğine kadarki süreçte hem kardiyak hem de nefrotik koruma sağladığı yapılan çalışmalarla duyurulmuştur.

2020 yılında yayınlanan DAPA-CKD Randomize kontrollü çalışması ile diyabetik ve diyabetik olmayan kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda dapagliflozin'in böbrek ve kardiyovasküler sonuçlara etkisini değerlendirmek amaçlanmıştı. Katılımcıların, eGFR: 25–75 ml/dk/1.73 m² arasında, albümin-kreatinin oranı: 200–5000 mg/g arasında ve %67'si diyabetik hastalardı. Bulgularda böbrek fonksiyon kaybı, son dönem böbrek yetmezliği, Kardiyovaküler ölüm oranları Dapagliflozin grubunda %39 daha az risk taşıdı. Tüm nedenlere bağlı ölümde ise %31 azalma izlendi. Yararlar diyabetik olmayanlarda da gösterildi. Bu da ajanların diyabet tedavisinden başka kullanım alanları açısından soru işareti oluşturacak çok önemli bir bulgudur (5).

Ülkemizde kullanımı olmayan ancak yine onaylı bir ajan olan Canagliflozin Canagliflozin ile ilgili 2019 yılında yapılan çift kör randomize CREDENCE çalışmasında Tip 2 diyabet ve albüminürik kronik böbrek hastalığı olan hastalarda canagliflozin'in etkilerini ölçmek amaçlanmıştı. Katılımcılar, eGFR: 30–<90 ml/dk arasında, albümin-kreatinin oranı >300 mg/g ve hepsi diyabetikti. Sonuç olarak böbrek yetmezliği, serum kreatininde 2 kat artış, Kardiyovasküler ölüm riskinde %30 risk azalma izlendi. Diyabetik böbrek hastalığında ilk böbrek sonlanım çalışması olarak çok önemli kabul edilir (7).

2021 yılında Dapagliflozin ile yapılan randomize DAPA-HF çalışmasında da Ejeksiyon fraksiyonu düşük olan kalp yetersizliği (EF ≤ 40%) hastalarında dapagliflozininn etkilerini araştırmak istendi. Katılımcılar, Tip 2 diyabetli ve diyabetsiz bireyler dahil edildiği, EF düşük ve semptomatik kalp yetmezliği (NYHA II-IV) bulunan hastalardı. Sonuç olarak kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış ve kardiyovasküler ölümde %26 riskin azaldığı hem diyabetik hem de diyabetik olmayanlarda etkili bulundu (4).

Son olarak 2020 yılında yayımlanan çift kör randomize EMPEROR-Reduced çalışmasında Empagliflozin molekülünün düşük EF'li kalp yetmezliğindeki etkinliğini incelemek amaçlandı. Katılımcılar, EF ≤ 40% ve NYHA II-IV semptomlu hastalardı. Çalışma sonucunda kalp yetersizliği hastaneye yatışı ve KV ölümde %25 azalma izlendi. eGFR düşüşü yavaşladığı görüldü. SGLT-2 İnhibitörü ajanların renoprotektif etkisi de gösterilmiş oldu (6).

Tablo 3: SGLT-2 İnhibitörleri ile Yapılan Randomize Güncel Çalışmalar

Çalışma	İlaç	Popülasyon	Ana Bulgular
DAPA-CKD	Dapagliflozin	Diyabetik & nondiyabetik KBH	Böbrek sonlanımda %39 azalma
CREDENCE	Canagliflozin	Tip 2 DM + KBH	Böbrek + KV sonlanımlarda %30 azalma
DAPA-HF	Dapagliflozin	EF düşük KY	KY hastaneye yatış + KV ölümde %26 azalma
EMPEROR-Reduced	Empagliflozin	EF düşük KY	KY hastaneye yatış + eGFR düşüşünde azalma

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, DM: Diyabetes Mellitus, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, KY: Kalp Yetmezliği, KV: Kardiyovasküler, eGFR: Tahmini Glomeruler Filtrasyon Hızı,

SGLT-2 inhibitörü ilaçlar yaklaşık son on yıldır kullanmda olup farklı endikasyonlarla ilgili çalışmaları henüz devam etmektedir.

Solid organ nakli alıcılarında SGLT-2 inhibitörü kullanımı ile ilgili veriler henüz kısıtlıdır; çünkü bu hasta grubu, SGLT-2 inhibitörlerinin değerlendirildiği büyük klinik çalışmalardan dışlanmıştır. SGLT-2 inhibitörlerinin solid organ nakli alıcılarındaki kullanımıyla ilgili mevcut literatür bu nedenle kısıtlıdır (29).

2.4.3. İnsülin Tedavileri

İnsülin, pankreasın β-hücrelerinden salgılanan ve glukozun hücre içine alınmasını sağlayan temel metabolik bir hormondur. Tip 1 diyabette endojen insülin üretimi tamamen kaybolduğundan mutlak insülin tedavisi gereklidir. Tip 2 diyabette ise ilerleyici β-hücre disfonksiyonu sonucu insülin ihtiyacı doğabilmektedir. İnsülin tedavisi yalnızca glisemik kontrolün sağlanamadığı durumlarda değil; akut komplikasyonlar, cerrahi girişimler ve gebelik gibi özel klinik durumlarda da endikedir (10).

2.4.3.1. İnsülin Tipleri

İnsülin preparatları etki başlangıcı, pik etkisi ve etki süresine göre sınıflandırılmaktadır:

Hızlı etkili insülinler: Lispro, aspart, glulisin. Yemeklerden hemen önce uygulanır. Etkileri 15 dakika içinde başlar.

Kısa etkili (regüler) insülinler: Yemeklerden 30 dakika önce uygulanır. Etki süresi 6–8 saattir.

Orta etkili insülinler: NPH insülin. Genellikle sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez uygulanır.

Uzun etkili insülinler: Glargin, detemir, degludec. Pik yapmadan 24 saate kadar bazal insülin düzeyini sağlar (10).

2.4.3.2. Uygulama Rejimleri

İnsülin tedavisi, hastanın yaşam tarzı, tedaviye uyumu ve glisemik hedeflerine göre bireyselleştirilir.

Bazal-bolus rejimi: Tip 1 diyabette tercih edilen rejimdir. Günde bir kez uzun etkili bazal insülin ve her ana öğünden önce hızlı etkili bolus insülin uygulanır.

Premiks insülin rejimi: Hızlı ve orta etkili insülinlerin sabit oranlarla karıştırıldığı preparatlar kullanılır. Özellikle tip 2 diyabette günde iki kez uygulanarak glisemik kontrol sağlanabilir.

Bazal destekli oral tedavi (BOT): Oral antidiyabetik ilaçlarla yeterli kontrol sağlanamayan tip 2 diyabetli hastalarda, gece tek doz uzun etkili insülinle başlanır (10).

2.4.3.3. Doz Titrasyonu ve Takibi

İnsülin tedavisinde doz ayarlamaları, açlık ve postprandiyal glukoz düzeylerine göre bireysel olarak yapılır. Hipoglisemi riskine karşı, gece açlık glukozu ve gün içi glukoz profilleri dikkatle izlenmelidir (10).

2.4.3.4. Yan Etkiler ve Komplikasyonlar

İnsülin tedavisinin en önemli komplikasyonu hipoglisemidir. Özellikle yaşlı bireylerde ve böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Ayrıca enjeksiyon bölgelerinde lipodistrofi gelişebileceği için rotasyon önerilmektedir. Kilo alımı ve insülin direncinde artış da uzun dönem yan etkiler arasında yer almaktadır.

2.4.3.5. Özel Durumlarda İnsülin Kullanımı

Gebelik: Gestasyonel diyabet veya pregestasyonel diyabetli kadınlarda insülin birinci basamak tedavidir.

Cerrahi girişimler: Operasyon öncesi ve sonrası metabolik kontrol için geçici olarak insülin tedavisi gerekebilir.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği: İnsülin klirensi azaldığı için doz azaltımı yapılmalıdır.

İleri yaş: Hipoglisemi riski yüksek olduğundan bazal insülin rejimi veya premiks insülin tercih edilebilir.

İnsülin pompası ve sürekli glukoz izleme (CGM): Özellikle tip 1 diyabette yoğun glisemik kontrol gereksinimi olan hastalarda önerilmektedir (10).

Çalışmamızda amaç karaciğer nakli alıcılarında SGLT2 inhibitörlerinin posttransplant diabetes mellitus tedavisinde kısa ve uzun dönemde etkinliğini ve güvenliğini saptamak ve diğer antidiyabetik tedaviler ile karşılaştırmaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE HASTA GRUBU

Bu retrospektif gözlemsel çalışma, karaciğer nakli merkezi olan üçüncü basamak hastanede takip edilen ve tip 2 diabetes mellitus tanısı olan erişkin karaciğer nakli alıcılarını içermektedir. Hastalar, post-transplant dönemdeki antidiyabetik tedavilerine göre iki gruba ayrıldı: SGLT2i kullananlar (SGLT2i grubu) ve diğer antidiyabetik ajanlarla tedavi edilenler (non-SGLT2i grubu). SGLT2i grubuna, transplantasyon sonrası SGLT2 inhibitör tedavisi başlanan ve takip verileri mevcut olan 38 hasta dahil edildi. Non-SGLT2i grubunda ise SGLT2i kullanmayan ve transplantasyondan sonraki 12. ayda takip ve laboratuvar verileri mevcut olan 14 hasta yer aldı.

3.2. DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Dahil etme kriterleri: (1) ≥18 yaşında olmak, (2) kadaverik veya canlı karaciğer nakli olmuş olmak, (3) tip 2 diabetes mellitus tanısına sahip olmak, (4) SGLT2i grubunda bazal, 3. ay, 6. ay, 12. Ay klinik ve laboratuvar verilerinin mevcut olması. Non-SGLT-2i grubunda bazal ve posttransplant 12. Ay klinik ve laboratuar verilerinin olması. Dışlama kriterleri: (1) transplantasyondan sonraki ilk 12 ay içinde greft kaybı veya ölüm, (2) transplantasyon öncesi SGLT2i kullanımı, (3) çoklu solid organ nakli öyküsü, (4) eksik klinik ve laboratuar veri.

3.3. VERİ TOPLAMA

Klinik ve laboratuvar verileri hastane bilgi işletim sisteminden ve hasta takip dosyalarından geriye dönük olarak elde edildi. SGLT2i grubu için, tedavi öncesi başlangıç verileri ile 3, 6, 12. aylardaki takip verileri toplandı. Değerlendirilen değişkenler; vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığı, alanin aminotransferaz (ALT), hemoglobin A1c (HbA1c), serum kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), trigliserid, total kolesterol, açlık glukoz düzeyleri ve takrolimus, everolimus, siklosporin trough seviyeleriydi. Non-SGLT2i grubu için aynı değişkenlere ait veriler

transplantasyon sonrası yaklaşık 12. ayda mevcuttu. Her iki grup için mortalite ve major kardiyovasküler olay durumu da kaydedildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hastaların başlangıç özellikleri tanımlayıcı istatistikler ile özetlendi. Sürekli değişkenler normal dağılıma uygunluklarına göre normal (parametrik) dağılım ise ortalama ± standart sapma (SS), normal olmayan (nonparametric) dağılım ise medyan (çeyrekler arası aralık) olarak kaydedildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak sunuldu. SGLT2i grubunda zaman içindeki değişim, parametrik veriler için tekrarlayan ölçümler varyans analizi (ANOVA), nonparametrik veriler için Friedman testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda (12. ayda), parametrik dağılan verilerde bağımsız örneklem t-testi, nonparametric verilerde Mann–Whitney U testi kullanıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık için sınır kabul edildi. Mortalite ve major kardiyovasküler olayların sayıca az olması nedeniyle sağkalım analizi yapılmadı; bu veriler tanımlayıcı olarak raporlandı. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics versiyon 31.0.0.0 kullanılarak gerçekleştirildi.

3.5. ETİK ONAY

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi ve ilgili güncellemelerine uygun olarak ve T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiştir (Karar No: 306, Tarih: 3.10.2024). Çalışma retrospektif tasarlandığı ve veriler anonimleştirildiği için bilgilendirilmiş onam alınmasından feragat edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 83 Tip2DM'lu hasta dahil edildi, n=12 hasta takip verileri eksik olduğu, n=6 ilaçsız izlendiği, n=6 ilaçlarını düzenli almadığı için, n=7 basal verileri eksik olduğu için dışlandı ve analize 52 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen karaciğer nakil alıcılarından n=38 hasta SGLT2i almaktaydı, n=14 hasta SGLT2i dışı antidiabetik tedavi almaktaydı **(Şekil 1).**

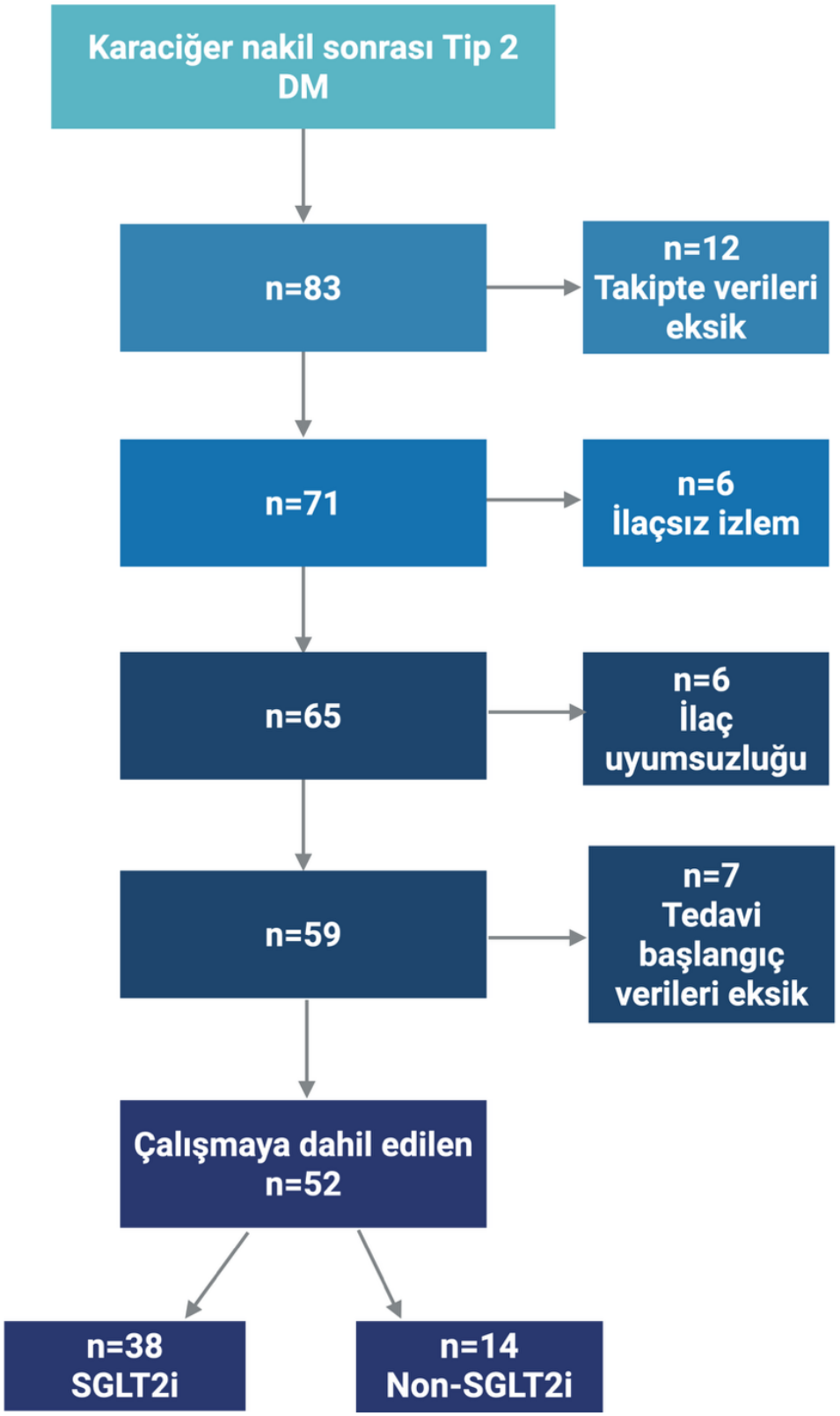
Hastanın ortanca yaşı 63 yıl (32–78) olup, %63,5'i erkek, %36,5'i kadındır. Hastaların %73,1'i SGLT2 inhibitörü kullanırken, %26,9'u SGLT2 dışı tedavi almaktadır. Transplantasyon öncesinde olguların %61,5'inde diyabet öyküsü mevcutken, %38,5'inde bulunmamaktadır. Biyokimyasal veriler incelendiğinde; hastaların ortanca kilo değeri 77,6 kg (49–122) olup, standart sapma 15,9'dur. Vücut kitle indeksi (BMI) ortancası 28,2 kg/m² (19,2–42,2) ve standart sapması 5,16 olarak hesaplanmıştır. HbA1c düzeylerinin ortancası 8,4 mmol/mol (4,8–11,9), standart sapması ise 1,59'dur. Açlık glukoz ortalaması 175,05 ± 49,99 mg/dl, kreatinin düzeyi 1,02 ± 0,27 mg/dl, GFR değeri ise 74,0 ± 20,5 ml/dk/1,73 m² bulunmuştur. Trigliserit ortanca değeri 138,5 mg/dl (66–769), total kolesterol 185,5 mg/dl (125–328), ALT ise 22 U/L (6–197) olarak hesaplanmıştır. Karaciğer naklinden beri geçen süre medyan 6,5 yıl (1–14) olup, nakillerin %80,8'i canlı donörden, %19,2'si kadaverik donörden gerçekleştirilmiştir. Komorbiditeler değerlendirildiğinde, hastaların %42,3'ünde ek hastalık bulunmazken, en sık görülen komorbidite hipertansiyon (%25) olmuştur. Daha düşük oranlarda kardiyovasküler, onkolojik ve hematolojik hastalıklar da gözlenmiştir. İmmünsüpresif tedavi rejiminde en sık kullanılan ilaç tacrolimus (%65,4) olup, bunu %19,2 oranında tacrolimus + everolimus kombinasyonu takip etmiştir. Cyclosporin, everolimus ve diğer kombinasyonların kullanımı daha düşük oranlarda saptanmıştır. SGLT2 dışı antidiyabetik tedavilerde en sık kullanılan ilaç metformin (%27) olurken, bunu insülin (%13) tedavisi izlemiştir. DPP-4 inhibitörleri %8 hastada, sülfonilüre ve pioglitazon %2 kullanılmıştır (Tablo 4).

SGLT2 inhibitörü kullanan karaciğer nakil alıcılarının 0., 3., 6. ve 12. Aylara ait kilo, ALT, GFR, kreatinin, HbA1c ve takrolimus düzeyleri karşılaştırıldığında kilo, HbA1c ve ALT düzeyleri, 12. ayda başlangıç değerlerine kıyasla istatistiksel

olarak anlamlı şekilde düşmüştür (p <0.05). GFR ve kreatinin düzeylerinde anlamlı değişim izlenmemiştir (Tablo 5). Şekil 2'de kilo, ALT, GFR, kreatinin, HbA1c ve takrolimus düzeylerinin 0., 3., 6, ve 12. Aydaki ortalamalarının karşılaştırılması grafik olarak sunulmuştur. Şekil 3, 4 ve 5'te kilo değişimi, HbA1c ve ALT değişimleri boxplot grafik olarak sunulmuştur.

SGLT2i kullanan karaciğer nakil alıcılarından n=2 (%5.3) kişide ilaç yan etki nedeniyle kesilmiştir. Yan etkiler n=1 hastada gastrointestinal (ishal) ve n=1 hastada tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu olmuştur. SGLT2i kullanan hastaların izlemi süresince toplam n=5 (%13.2) hastada kardivovasküler olay (MI, KAH veya SVO) gelişmiştir. Toplam n=4 kişi ex olmuştur, n=2 kardiak olay nedeniyle, n=1 kişi intestinal perforasyon nedeniyle, n= 1 kişi SVO nedeniyle ex olmuştur. SGLT2i kullanan hastaların 0. aydan 12.aya dek izleminde takrolimus düzeylerinde anlamlı düşüş olmasına ragmen hiçbir hastada akut veya kronik rejeksiyon gelişmemiştir.

SGLT2i alan ve non-SGLT2i tedavi alanların temel özellikleri karşılaştırılaştırılmıştır **(Tablo 6)**. Non-SGLT2i alan grubun SGLT2i grubuna göre transplanttan beri geçen süre daha kısa ve başlangıç HbA1c, BMI değerleri ve kilolarının anlamlı daha düşük olduğu görülmüştür. Non-SGLT2i grubunda hastaların bazal ALT değerleri karaciğer nakil tarihinde olduğu için karşılaştırmaya dahil edilmemiştir. **Tablo 7**'de SGLT2i ve non-SGLT2i kullanan karaciğer nakil alıcılarının tedavi sonrası 12. ay metabolik değerlerinin karşılaştırılması sunulmuştur. SGLT2i grubunda non-SGLT2i grubuna göre anlamlı daha fazla kilo kaybı olmuştur (kilo değişimi-7.2 kg vs 0.7 kg, p <0.001). Her iki grupta HbA1c değişimi açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Her iki grupta 12. Ayda ALT, eGFR, kreatinin, trigliserid, kolesterol değerleri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir.



Şekil 1: Çalışma Akışı (flowchart)

Tablo 4: Tüm Hastaların Genel Klinik Özellikleri

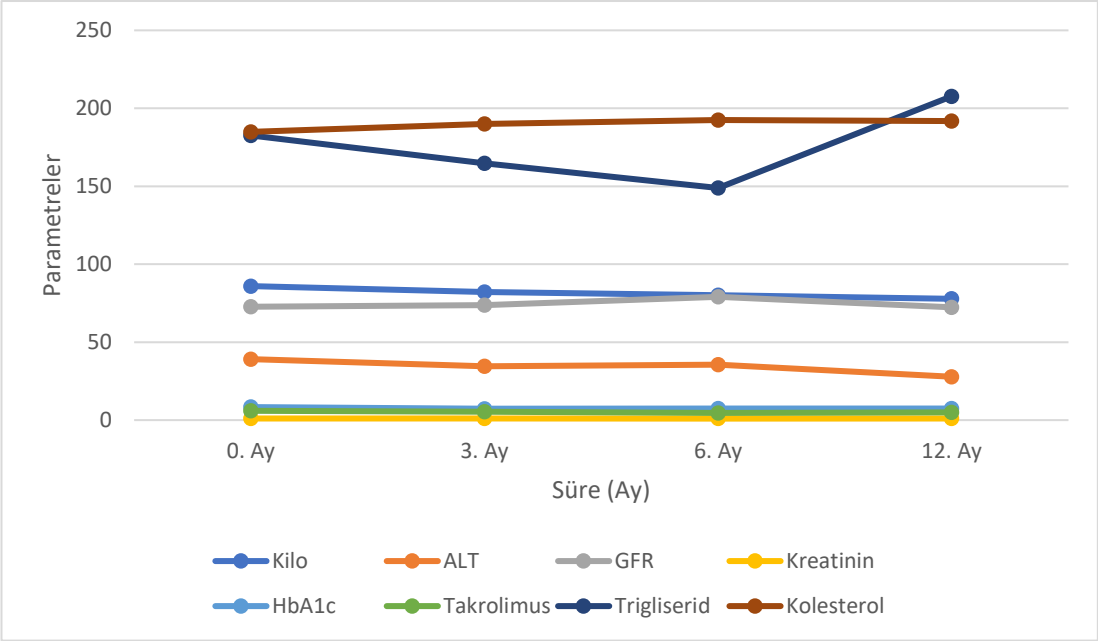
Değişken	**n=52**
Yaş (yıl), medyan (IQR)	63 (32-78)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	33 (63.5)
Kadın	19 (36.5)
SGLT2-İ kullanımı, n (%)	
SGLT2-İ	38 (73.1)
Non-SGLT2-İ	14 (26.9)
Pre-Transplant DM Öyküsü, n (%)	
Var	32 (61.5)
Yok	20 (38.5)
Kilo (kg), ort. ± SS	77.5 ± 15.9
BMI (kg/m²), ort. ± SS	28.2 ± 5.1
Hb A1c (mmol/mol), ort. ± SS	8.4 ± 1.5
Plazma Açlık Glukozu (mg/dl), ort. ± SS	175.0 ± 49.9
Kreatinin (mg/dl), ort. ± SS	1.0 ± 0.2
GFR (ml/dk/1,73 m²) ort. ± SS	74.0 ± 20.5
Trigliserit (mg/dl), medyan (IQR)	138.5 (66-769)
Kolesterol (mg/dl), medyan (IQR)	185.5 (125-328)
ALT (U/L), medyan (IQR)	22 (6 -197)
Transplantasyondaki Primer Tanı, n (%)	
Hepatit B	27 (51.9)
MASH sirozu	10 (19.02)
Alkol ilişkili siroz	2 (3.8)
Hepatit C	2 (3.8)
Kriptojenik	3 (5.8)
Diğer	8 (15.4)
Komorbiditeler, n (%)	
Kardiovasküler	22 (42.3)
Malignite	3 (5.8)
Biliyer komplikasyonlar	2 (3.8)
Posttransplant Süre (Yıl), medyan (IQR)	6.5 (1-14)
Transplantasyon tipi, n (%)	
Kadaverik	10 (19.2)
Canlı	42 (80.8)
İmmünsüpresif İlaç, n (%)	
Takrolimus	47 (90.4)
Everolimus	1 (1.9)
Siklosporin	4 (7.7)
SGLT2-İ Dışı Antidiyabetik İlaç, n (%)	
İnsülin	7 (13)
Metformin	14 (27)
DPP-4 inhibitörü	4 (8)
Sülfonilüre	1 (2)
Pioglitazon	1 (2)

SGLT2-İ: Sodyum–Glikoz Ko-Transpoter 2 İnhibitörü, DM: Diyabetes Mellitus, BMI: Vücut Kitle İndeksi, MASH: Metabolik disfonksiyon ile ilişkili steatohepatit, GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı, ALT: Alanin Aminotransferaz, HbA1C: Hemoglobin A1C, DDP-4 İnhibitörü: Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörü, IQR: Interquartile range, ort.: ortalama (mean), SS: Standart sapma.

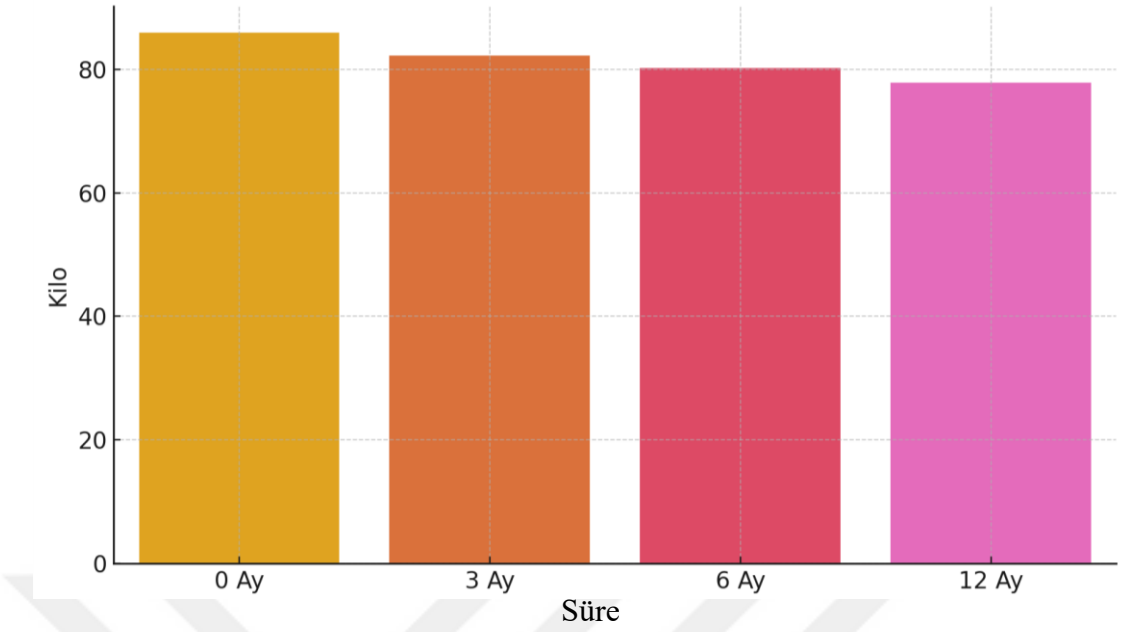
Tablo 5: SGLT2 İnhibitörü Alan Karaciğer Nakil Alıcılarının Başlangıçtan 12. aya dek Değişen Metabolik Parametereleri

Parametre	0. Ay	3. Ay	6. Ay	12. Ay	p
Kilo, kg	85.95 ± 15.49	82.19 ± 15.87	80.16 ± 14.25	77.81 ± 13.28	**0.0000**
ALT, IU/ml	39.11 ± 39.53	34.46 ± 35.03	35.57 ± 38.68	27.82 ± 25.25	**0.0151**
GFR, ml/dk	72.67 ± 22.80	73.74 ± 23.17	79.07 ± 21.65	72.35 ± 18.08	0.0598
Kreatinin, mg/dl	1.04 ± 0.32	1.01 ± 0.30	0.97 ± 0.28	1.04 ± 0.23	0.0913
Takrolimus, ng/dl	5.97 ± 1.86	5.36 ± 2.21	4.60 ± 1.55	4.93 ± 1.23	**0.0257**
HbA1c, %	8.36 ± 1.36	7.32 ± 0.79	7.41 ± 0.96	7.50 ± 0.98	**0.0166**
Trigliserid, mg/dl	182.6 ± 116	164.8 ± 65.9	148.9 ± 57.0	207.7 ± 104.12	0.466
Kolesterol, mg/dl	184.9 ± 30.0	190.0 ± 49.3	192.5 ± 30.9	191.8 ± 44.1	0.218

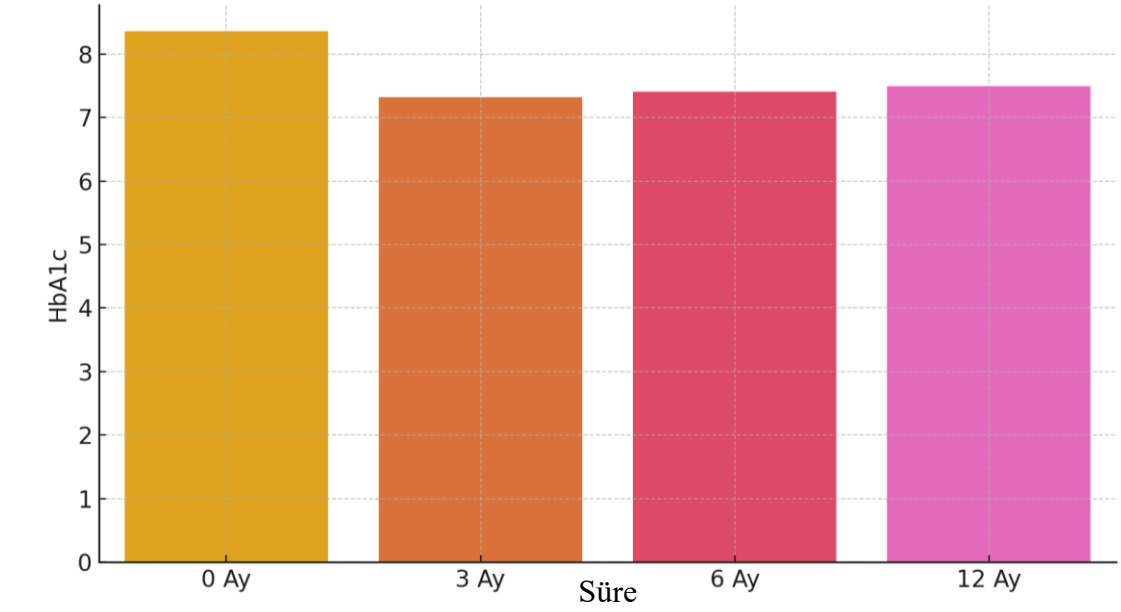
Veriler mean ± standart sapma olarak sunulmuştur.
GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı, ALT: Alanin Aminotransferaz, HbA1C: Hemoglobin A1C



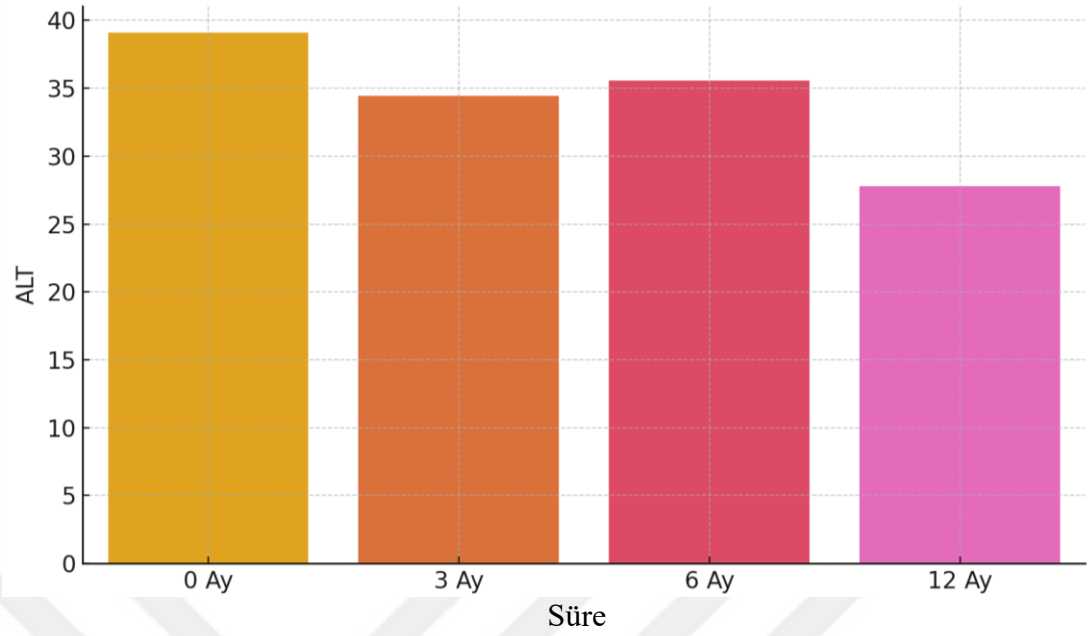
Şekil 2: SGLT2 İnhibitörü Kullanan Karaciğer Nakil Alıcılarının Metabolik Parametrelerinin Seyri



Şekil 3: SGLT2i Kullanan Karaciğer Nakil Alıcılarında Kilo Değişimi



Şekil 4: SGLT2i Kullanan Karaciğer Nakil Alıcılarında HbA1c Değişimi



Şekil 5: SGLT2i Kullanan Karaciğer Nakil Alıcılarında ALT Değişimi

Tablo 6: SGLT2 İnhibitörü Alan ve SGLT2 İnhibitörü Dışı Tedavi Alanların Temel Özelliklerinin Karşılaştırılması

6+	Grup 1 (SGLT2i) n=38	Grup 2 (non-SGLT2i) n=14	p
Yaş, yıl	63 (32-78)	64 (52-74)	0.307
Cinsiyet, Erkek	27 (71)	6 (43)	0.061
Baseline ağırlık, kg	82 ± 16	66 ± 9	**<0.001**
Baseline BMI, kg/m^2	29 ± 5.3	26 ± 4.3	**0.039**
Pretransplant DM	22 (58)	10 (71)	0.374
Baseline HbA1c	8.49 ± 1.59	6.85 ± 1.06	**0.001**
Karaciğer nakli tipi, Canlı verici	31 (82)	11 (79)	0.807
Nakil etyolojisi			0.798
HBV	18 (47)	9(64)	
MASH	8 (21)	2 (14)	
Kriptojenik	2 (5)	1 (7)	
HCV	2 (5)	0 (0)	
Etanol	2 (5)	0 (0)	
Diğer	6 (16)	2 (14)	
İmmunosupresif ilaç			0.823
Takrolimus	34 (90)	13 (93)	
Everolimus	1 (3)	0 (0)	
Siklosporin	3 (8)	1 (7)	
Komorbiditeler			0.228
Kardiovasküler	18 (47)	4 (28)	
Malignite	1 (3)	2 (14)	
Biliyer	2 (5)	0 (0)	
Posttransplant süre, yıl	6 (2-14)	7 (1-14)	**0.046**

Veriler median (IQR) ve mean ± standart sapma veya n (%) olarak sunulmuştur.
BMI: Vücut Kitle İndeksi, DM: Diyabetes Mellitus, HBV: Hepatit B Virüsü, HCV: Hepatit C Virüsü, MASH: Metabolik disfonksiyon ile ilişkili steatohepatit.

Tablo 7: SGLT2i ve non-SGLT2i Kullanan Karaciğer Nakil Alıcılarının Tedavi Sonrası 12. ay Metabolik Değerlerinin Karşılaştırılması

	Grup 1 (SGLT2i)	**Grup 2 (non-SGLT2i)**	**p**
Kilo değişimi, kg	-7.2 ± 5.8	0.7 ± 5.0	**<0.001**
HbA1c değişimi, %	-1.03 ± 1.65	-0.46 ± 1.41	0.278
eGFR, ml/dk	72.0 ± 18.4	76.4 ± 20.7	0.492
Kreatinin, mg/dl	1.03 ± 0.22	0.94 ± 0.22	0.223
ALT, IU/L	20.5 (9-118)	21 (6-69)	0.830
Trigliserid, mg/dl	185 (71-452)	195 (58-308)	0.495
Kolesterol, mg/dl	188 (114-308)	194 (78-297)	0.585

eGFR: Tahmini Glomeruler Filtrasyon Hızı, ALT: Alanin Aminotransferaz, HbA1C: Hemoglobin A1C
Veriler mean ± standart sapma veya median (IQR) olarak sunulmuştur.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda karaciğer nakli yapılmış Tip 2 DM'li hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiş olup, toplam 52 hasta analize dahil edilmiştir. Hastaların yarıdan fazlası erkek cinsiyette ve ortanca yaş 63 olup, yaklaşık üçte ikisi SGLT2 inhibitörü kullanmaktaydı. SGLT2 inhibitörü kullanan grupta SGLT2 inhibitörü almayan gruba göre 12. ayda basale göre kiloda anlamlı azalma izlenmiştir. SGLT2 inhibitörü grubu kendi içinde 0.,3.,6. ve 12. Ay değerleri karşılaştırıldığında kilo, ALT, HbA1c düzeylerinde anlamlı azalma olduğu görülmüştür. Yan etki profili incelendiğinde, yalnızca iki hastada (%5,3) tedavi kesimini gerektiren yan etki gelişmiştir. Elde edilen bu bulgular, SGLT2 inhibitörlerinin karaciğer nakli alıcılarında metabolik parametreler üzerine olumlu etkiler sağlayabileceğini, yan etki profilinin ise düşük düzeyde olduğunu göstermektedir.

Mreyoud ve arkadaşlarının 20 çalışmadan oluşan farklı solid organ nakilli hastaların dahil edildiği incelemesinde, SGLT2 inhibitörlerinin genel popülasyona benzer şekilde solid organ nakil alıcılarında da HbA1c'de azalma, kiloda azalma, eGFR'de stabilizasyon sağladığı, yan etkilerin de genel popülasyona benzer oranda ortaya çıktığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde SGLT2 inhibitörü kullanan hastaların 0. ay-12. ay'a dek takiplerinde HbA1c, kilo, ALT düzeylerinde anlamlı azalma görülmüştür ve GFR'nin de stabil kaldığı görülmüştür. Çalışmamızda yan etki gelişim oranları da derleme ile uyumlu olarak düşük kalmıştır (29).

Atthota ve arkadaşlarının 37 karaciğer nakil alıcısının dahil edildiği tek merkezli retrospektif kohort çalışmasında n=8 SGLT2 inhibitörü alan karaciğer nakil alıcısı değerlendirilmiştir, geride kalam 29 hasta GLP-1 reseptör agonisti kullanmıştır. Çalışmada SGLT2i alanlarda ortanca 2,8 kg kilo kaybı gözlenmiştir, HbA1c'de 0.6 mmol/mol düşüş ve n=1 hastada rekürren üriner sistem enfeksiyonu bildirilmiştir. Çalışmada 2 tane hastada biyopsi kanıtlı hafif akut sellüler rejeksiyon bildirilmiştir, fakat hangi antidiabetik ajan ile geliştiği bildirilmemiştir (GLP-1 veya SGLT2i). Bizim çalışmamızda SGLT2i alan hasta sayısı daha yüksek idi ve kilo düşüşü 7.2 kg ile bu

çalışmaya kıyasla belirgin daha fazla idi, çalışmamızda HbA1c'de 0.86 mmol/mol düşüş izlenmiştir ve nispeten daha fazla bir düşüş olmuştur (30).

Sweiss ve arkadaşlarının n=49 solid organ nakli alıcısında SGLT2 inhibitörlerinin güvenliği ve etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında n=26 karaciğer nakil alıcısı dahil edilmiştir. Çalışmada ilaç etkinliği ve güvenliği tüm hastalarda değerlendirilmiş, karaciğer nakil alıcıları ayrıca değerlendirilmemiştir. Ayrıca hastaların n=23'ü (%47) eş zamanlı GLP-1 reseptör agonisti de almakta imiş. Hastaların SGLT2i öncesi ve sonrası 3. ay - 12. ay değerleri karşılaştırıldığında HbA1c, açlık glukozu, kilo ve BMI'larında anlamlı düşüş izlenmiş, GFR'de değişiklik izlenmemiş. N=1 hastada üriner sistem enfeksiyonu izlenmiş. Bu çalışmadaki sonuçlar bizim çalışmamızla da uyumludur. Bizim çalışmamızda ek olarak 0.aya göre 3.,6. Ve 12. ayda ALT değerlerinin de anlamlı düştüğü görülmüştür (28).

Zheng ve arkadaşlarının tek merkezli, karaciğer nakli alıcı veritabanından prospektif olarak toplanan verilerin retrospektif analizini yaptıkları çalışmada toplam 362 hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada SGLT2i alan n=87 hasta, GLP-1 reseptör agonisti alan n=46 hasta, kombinasyon tedavisi alan n=12 hasta ile n=217 DPP-4 inhibitörü alan hasta karşılaştırılmıştır. Çalışmada SGLT2i tedavisi alanlarda HbA1c'de ve ALT'de anlamlı düşüş görülmemiş, fakat BMI ve kiloda anlamlı düşüş izlenmiş. SGLT2i alan grupta GFR'de değişiklik görülmemiş. Bu çalışmada yapılan alt grup analizinde pretransplant T2DM'si olanlarda posttransplant T2DM'si gelişenlere göre HbA1c, kilo ve BMI'da SGLT2i, GLP-1 reseptör agonisti ve kombinasyon tedavisi ile anlamlı düşüş izlenmiş. Bizim çalışmamızda alt grup analizi yapılmamıştır, fakat SGLT2i alan grupta HbA1c, kilo ve ALT'de anlamlı düşüş izlenmiştir (31).

Garlatti Costa ve arkadaşlarının karaciğer nakli alıcılarında GLP-1 reseptör agonistleri ve SGLT-2 inhibitörlerinin etkinlik ve güvenliğini değerlendirdikleri sistematik derlemede, toplam 402 hastanın verileri analiz edilmiş ve her iki ajan grubunun da HbA1c düzeylerinde anlamlı düşüş sağladığı, kilo kaybı ve insülin gereksiniminde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yan etki profili açısından gastrointestinal intolerans ön planda olmakla birlikte, tedaviyi kesmeyi gerektiren olgular sınırlı sayıda bulunmuştur (32). Bizim çalışmamızda yalnızca SGLT-2

inhibitörleri değerlendirilmiş olup, HbA1c ve kilo değerlerinde literatürle uyumlu şekilde anlamlı azalma izlenmiş; ek olarak ALT düzeylerinde düşüş gözlenmiştir. Renal fonksiyonlar açısından her iki çalışmada da belirgin olumsuzluğa rastlanmamıştır.

Çalışmamızda SGLT2i grubunun serum ALT düzeylerinde 0. Aydan 12.aya dek belirgin azalma görülmüştür. Ancak literaturde solid organ nakil alıcısı olan hastalarda SGLT2 inhibitörü grubu oral antidiyabetik ilaçların ALT üzerine olan etkileri ile ilgili veri henüz yoktur. Solid organ nakli yapılmamış diğer popülasyonlarda SGLT2 inhibitörü ilaçların etkileri ile ilgili literatürde özellikle yağlı karaciğer ile yapılan çalışmaları incelediğimizde 2018 yılında Kuchay ve arkadaşlarının yaptığı prospektif randomize kontrollü E-LIFT çalışmasında empagliflozin tedavisi alan Tip 2 diyabetli ve NAFLD'li n=50 hastada serum ALT düzeylerinde anlmalı azalma saptanmıştır (p=0,05) (33)

Ahmed ve arkadaşları tarafından 2025 yılında yayınlanan sistematik derleme makalesinde; 2020-2025 yılları arasında yayınlanmış randomize kontrollü çalışmalarda dapagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin, tofogliflozin ve ertugliflozin kullanan Tip 2 DM tanılı, görüntüleme (USG, MRI, CAP) veya biyopsi ile doğrulanmış NAFLD hastalarının dahil edildiği yayınların verileri sunulmuştur. Öncelikle karaciğer yağlanması, ikincil olarak da ALT, AST, GGT, fibrozis (FIB-4 skoru, biyopsi), HbA1c, kilo, inflamatuvar belirteçler (TNF-α, IL-6) üzerinde SGLT2 inhibitörü kullanımın etkileri incelenmiştir. Söz konusu derleme, Tip 2 diyabet ve NAFLD birlikteliği olan hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin karaciğer fonksiyon testlerini (özellikle ALT ve AST) anlamlı biçimde iyileştirdiğini, karaciğer yağlanmasını azalttığını ve bazı çalışmalarda fibrozis belirteçlerini düşürdüğünü bildirmiştir. Çalışmamızda serum ALT düşüşlerinin anlamlı tespit edilmesi de bu bulguları desteklemektedir. Ancak derlemede yer alan randomize kontrollü çalışmaların hiçbirinde karaciğer nakli sonrası hasta popülasyonu incelenmemiştir. Bu yönüyle çalışmamız, immünsüpresif tedavi altındaki transplant hastalarında da benzer biyokimyasal iyileşmenin gözlenmesi açısından literatüre özgün katkı sağlamaktadır (34).

Itani ve Ishihara'nın 2018 yılında yayınlanmış prospektif kohort çalışmasında; n=35 NAFLD tanılı hastada 6 ay süre ile canagliflozin kullanımının AST, ALT, GGT, Trigliserid, LDL, HDL, HbA1c, açlık glukozu, Ürik asit, ferritin, FIB-4 indeksi, kilo ölçümleri (başlangıç, 3. ay, 6. ay) üzerine etkileri araştırılmış. Sonuç olarak serum ALT, AST ve GGT düzeylerinin tamamında anlamlı azalma tespit edilmiş (p:<0,05) (35). Bu sonuç, karaciğer enzimlerinde belirgin iyileşmeye işaret etmekte ve SGLT2 inhibitörü grubu ilaçların hepatik inflamasyon ve steatoz üzerine olumlu etkisini desteklemektedir.

Güvenlik profili değerlendirildiğinde, literatürde en sık bildirilen yan etkiler genitoüriner sistem enfeksiyonları olup (30–32,36,37), bizim çalışmamızda da bir olguda tekrarlayan üriner enfeksiyon ve bir olguda gastrointestinal intolerans nedeniyle tedavi kesilmiştir. Ayrıca çalışmamızda kardiyovasküler olay oranı %13,2 olarak belirlenmiş olup, bu oran literatürde sınırlı olarak raporlanan güvenlik verilerine ek katkı sağlamaktadır. Çalışmamızda SGLT2i kullanan hastaların 0. aydan 12.aya dek Takrolimus düzeylerinde anlamlı düşüş gözlenmesine rağmen akut rejeksiyon atağı izlenmemiştir.

Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri, yalnızca karaciğer nakli yapılmış Tip 2 DM'li hastaların dahil edilmesi ve 12 aylık takip verilerinin homojen bir popülasyonda değerlendirilmiş olmasıdır. Bu yönüyle literartürde bildirilen homojen popülasyona sahip, solid organ nakilli hastalarda SGLT-2 İnhibitörü kullanımının çeşitli paramatrelerle incelendiği ilk çalışma olma özelliğine sahiptir. İzlem süresi baz alındığında; Mreyoud ve arkadaşlarının derleme makalesinde dahil edilen çalışmaların süresi heterojendir. SGLT-2 İnhibitörlerinin başlanmasından 1 yıl sonraki süre baz alınarak çalışma verileri sunulmuştur (37). Atthota ve arkadaşlarının makalesinde izlem süresi 427 gün olarak verilmiştir (30). Garlatti Costa ve arkadaşlarının sistematik derleme makalesinde ise ortak bir izlem süresi bulunmamakta 6-12 ay aralığında takip süreleri bildirilmiştir (32). Sweiss ve arkadaşlarının çalışmasında SGLT2 inhibitör tedavisinin 3-12 ay aralığında takip edildiği bildirilmiştir (36). Bizim çalışmamızda tüm hastaların 12 aylık izlem verisine sahip olması, süre açısından daha standart bir değerlendirme imkânı sunmaktadır. Yine çalışmamızda istatiksel olarak analiz edilen serum ALT düzeylerinde anlamlı bir azalma izlenmiş olması, bahsedilen çalışmalarda

sınırlı düzeyde ele alınan karaciğer fonksiyon parametrelerine özgün bir katkı sunmaktadır. Bu verinin karaciğer transplant alıcılarında SGLT-2 inhibitörü kullanımının karaciğer üzerine potansiyel olumlu etkiye işaret ettiğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda kardiyovasküler olay oranının %13,2 olarak belirlenmesi, bahsi geçen çalışmalarda sınırlı düzeyde raporlanan güvenlik verilerine ek katkı sağlamıştır.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle tek merkezli ve retrospektif tasarıma sahip olması nedeniyle elde edilen sonuçların genellenebilirliği sınırlıdır. Ayrıca, SGLT2 inhibitörlerinin karaciğer üzerindeki olası olumlu etkileri transient elastografi veya karaciğer biyopsisi gibi objektif yöntemlerle değerlendirilememiştir. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının görece az olması ve takip süresinin nispeten kısa olması da bulguların gücünü azaltan diğer faktörlerdir. Bu nedenle, sonuçların daha geniş hasta gruplarında, prospektif ve uzun dönemli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda karaciğer nakli yapılmış Tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda SGLT2 inhibitörlerinin etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiştir. Analize dahil edilen 52 hastanın 12 aylık takip sonuçlarına göre, SGLT2 inhibitörleri kullanan grupta kilo, HbA1c ve ALT düzeylerinde anlamlı azalmalar saptanmış; renal fonksiyonlar açısından ise anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir. Ayrıca SGLT2i grubunda non-SGLT2i grubuna göre anlamlı daha fazla kilo düşüşü izlenmiştir. İmmünsüpresif tedavide en sık kullanılan ajan olan takrolimus düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasına rağmen klinik açıdan olumsuz bir etkilenme gözlenmemiştir. Yan etki profili incelendiğinde yalnızca iki hastada (%5,3) tedavi kesimini gerektiren gastrointestinal intolerans ve tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu gözlenmiş, kardiyovasküler olay oranı ise %13,2 olarak belirlenmiştir. Elde edilen bulgular, SGLT2 inhibitörlerinin karaciğer nakli alıcılarında metabolik parametreler üzerine olumlu etkiler sağlayabileceğini, güvenlik profilinin ise genel olarak tolere edilebilir düzeyde olduğunu ortaya koymaktadır. Daha geniş hasta gruplarında, prospektif ve uzun dönemli çalışmalarla desteklenmesi halinde, SGLT2 inhibitörlerinin karaciğer nakli alıcılarında güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olarak klinik uygulamalarda yer bulabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, Ratziu V, Bugianesi E, Francque S, *et al.* EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024 Sep 1;81(3):492–542. Available from: https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showFullText?pii=S0168827824003295
2. Oliveras L, Coloma A, Lloberas N, Lino L, Favà A, Manonelles A, *et al.* Immunosuppressive drug combinations after kidney transplantation and post-transplant diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev.* 2024 Jul 1;38(3):100856. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0955470X24000399
3. Lim WH, Tan C, Xiao J, Tan DJH, Ng CH, Yong JN, et al. De novo metabolic syndrome after liver transplantation: a meta-analysis on cumulative incidence, risk factors, and outcomes. Liver Transplantation. 2023 Apr;29(4):413–21.
4. McMurray JJ V, Solomon SD, Docherty KF, Jhund PS. The Dapagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF) in context. Eur Heart J. 2021 Mar 31;42(13):1199–202.
5. Wheeler DC, Stefansson B V, Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZI, Chertow GM, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. Nephrology Dialysis Transplantation. 2020 Oct 1;35(10):1700–11.
6. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. New England Journal of Medicine. 2020 Oct 8;383(15):1413–24.
7. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. New England Journal of Medicine. 2019 Jun 13;380(24):2295–306.
8. TEMD Diyabet Bilimsel Çalışma Grubu. [cited 2025 Jun 6]; Available from: www.bayt.com.tr
9. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014 Jan;37(Suppl 1):S81–90.
10. TEMD Diyabet Bilimsel Çalışma Grubu. [Internet]. [cited 2025 May 24]. Available from: https://www.bayt.com.tr
11. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-transplant diabetes mellitus: causes, treatment, and impact on outcomes. *Endocr Rev.* 2016 Feb;37(1):37–61. [Internet]. [cited 2025 Jun 8]. Available from: https://academic.oup.com/edrv/article/37/1/37/2354706
12. Chowdhury TA. Post-transplant diabetes mellitus. *Clin Med (Lond).* 2019 Sep;19(5):392–5. [Internet]. [cited 2025 Jun 8]. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470211824001295

13. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, *et al.* New-onset diabetes after transplantation: 2003 international consensus guidelines. *Transplantation.* 2003 May;75(Suppl):SS3–24.
14. Rodrigo E, Santos L, Piñera C, Ruiz San Millán JC, Quintela ME, Toyos C, *et al.* Prediction at first year of incident new-onset diabetes after kidney transplantation by risk prediction models. *Diabetes Care.* 2012 Mar;35(3):471–3.
15. Øzbay L, Smidt K, Mortensen D, Carstens J, Jørgensen K, Rungby J. Cyclosporin and tacrolimus impair insulin secretion and transcriptional regulation in INS-1E beta-cells. *Br J Pharmacol.* 2011 Jan;162(1):136–46.
16. 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 Oct 8;331(7520):810.
17. Roccaro GA, Mitrani R, Hwang W, Forde KA, Reddy KR. Sustained virological response is associated with a decreased risk of posttransplant diabetes mellitus in liver transplant recipients with hepatitis C–related liver disease. *Liver Transpl.* 2018 Dec;24(12):1665–72.
18. Rosell-Díaz M, Fernández-Real JM. Metformin, cognitive function, and changes in the gut microbiome. *Endocr Rev.* [Internet]. 2023 [cited 2025 Jun 8];45. Available from: https://doi.org/10.1210/endrev/bnad029
19. Wang Y, Jia X, Cong B. Advances in the mechanism of metformin with wide-ranging effects on regulation of the intestinal microbiota. *Front Microbiol.* 2024 May 24;15:1396031..
20. Seino S, Sugawara K, Yokoi N, Takahashi H. β-cell signalling and insulin secretagogues: a path for improved diabetes therapy. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Sep;19(Suppl 1):22–9.
21. Hemmingsen B, Sonne DP, Metzendorf MI, Richter B. Insulin secretagogues for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* [Internet]. 2016 Apr 14 [cited 2025 Jun 8];2016(10):CD012151. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6461156/
22. Basak S, Murmu A, Matore BW, Roy PP, Singh J. Thiazolidinedione: an auspicious scaffold as PPAR-γ agonist—its possible mechanism to manoeuvre against insulin-resistant diabetes mellitus. *Eur J Med Chem Rep.* [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2025 Jun 9];11:100160. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772417424000323
23. Tang H, Shi W, Fu S, Wang T, Zhai S, Song Y, *et al.* Pioglitazone and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2018 Apr;7(4):1070–80.
24. Floyd JS, Barbehenn E, Lurie P, Wolfe SM. Case series of liver failure associated with rosiglitazone and pioglitazone. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Dec;18(12):1238–43.
25. Voglibose: an alpha glucosidase inhibitor. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(12):3061–4.
26. Collins L, Costello RA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *StatPearls* [Internet]. 2024 Feb 29 [cited 2025 Jun 9]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/

27. Kasina SVSK, Baradhi KM. Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors. *StatPearls* [Internet]. 2023 May 22 [cited 2025 Jun 9];1–5. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov /books/NBK542331/
28. Karahan İ, Alp Ç, Güngüneş A. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes treatment. *Ortadoğu Tıp Dergisi.* 2018 Sep;10(3):381–5.
29. Mreyoud H, Walter K, Wilpula E, Park JM. The efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in solid organ transplant recipients: a scoping review. *Pharmacotherapy.* 2024 Jun;44(6):444–66.
30. Atthota S, Joyal K, Cote M, Scalzo R, Singh R, Consul N, *et al.* Modern glucose-lowering drugs in liver transplant recipients: improvement in weight, glycemic control, and potentially allograft steatosis. *Front Transplant.* 2023 Nov 30;2:00000.
31. Zheng K, Azhie A, You X, Naghibzadeh M, Tan E, Naimimohasses S, *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus in liver transplant recipients. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Oct;26(10):4261–72.
32. Garlatti Costa E, Bitetto D, Fornasiere E, Fumolo E, Ferrarese A, Toniutto P. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus and obesity in liver transplant recipients: a systematic review. *J Clin Med.* 2025 Jun 30;14(13):4619.
33. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Farooqui KJ, Singh MK, Wasir JS, *et al.* Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT trial). *Diabetes Care.* 2018 Aug;41(8):1801–8.
34. Ahmed AE, Alhufayyan NS, Qadri HF, Atiah AF, Alhazmi WM, Alhazemi NT, *et al.* Efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review of randomized controlled trials. *Cureus.* 2025 Jun 17.
35. Itani T, Ishihara T. Efficacy of canagliflozin against nonalcoholic fatty liver disease: a prospective cohort study. *Obes Sci Pract.* 2018 Oct;4(5):477–82.
36. Sweiss H, Selznick L, Contreras J, Long C, Hall R, Bhayana S, *et al.* Safety and efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in solid organ transplant recipients. *Prog Transplant.* 2023 Sep;33(3):261–5.
37. Mreyoud H, Walter K, Wilpula E, Park JM. The efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in solid organ transplant recipients: a scoping review. *Pharmacotherapy.* 2024 Jun;44(6):444–66.