Vietnam Journal of Community Medicine, Vol. 67, Special Issue 14, 184-187

THE RELATIONSHIP BETWEEN TACROLIMUS CONCENTRATION AND CONCENTRATION/ DOSE RATIO AND SEVERAL TOXIC MANIFESTATIONS IN PATIENTS AT 24 MONTHS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Vu Quang Hop[1], Dau Van Hoang[1], Nguyen Van Cuong[1], Vu Viet Nam[1], Do Manh Ha[1,2]

[1]Department of Biochemistry, 103 Military Hospital - No. 261 Phung Hung, Ha Dong Ward, Hanoi City, Vietnam
[2]Department of Selection, Preparation, and Treatment, Organ Transplantation Center, 103 Military Hospital - No. 261 Phung Hung, Ha Dong Ward, Hanoi City, Vietnam

Received: 14/07/2026
Reviced: 19/08/2026; Accepted: 08/09/2026

ABSTRACT

Objective: To analyze the relationship between concentration and concentration/dose ratio (C/D) of Tacrolimus and certain toxicological manifestations in patients 24 months after kidney transplantation.

Subjects and methods: A descriptive cross-sectional, combined retrospective and prospective study on 97 kidney transplant patients at Military Hospital 103, from March 2023 to June 2026. Information collected included age, gender, hand tremor, concentration, dose of Tacrolimus, plasma glucose, urea, creatinine, AST, and ALT.

Results: A study of 97 patients at 24 months post-kidney transplantation found that 34 patients (35.1%) experienced hand tremor, and 13 patients (13.4%) developed newly diagnosed post-transplant diabetes mellitus (NODAT). However, no statistically significant association was found between these signs and the concentration and concentration-to-dose ratio (C/D) of Tacrolimus, with $p > 0.05$. Plasma ALT enzyme activity was statistically significantly related to blood Tacrolimus concentration, with $p < 0.05$.

Conclusion: The study did not find a statistically significant association between Tacrolimus concentration and C/D ratio with hand tremor and NODAT. Tacrolimus concentration significantly increased plasma ALT enzyme activity, with $p < 0.05$.

Keywords: Tacrolimus, toxicity, kidney transplantation.

*Corresponding author
Email: vuquanghop1979@gmail.com **Phone**: (+84) 983011326 **DOI:** 10.52163/yhc.v67iCD14.6486

MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ VÀ TỶ LỆ NỒNG ĐỘ/LIỀU TACROLIMUS VỚI MỘT SỐ BIỂU HIỆN ĐỘC TÍNH Ở BỆNH NHÂN TẠI THỜI ĐIỂM 24 THÁNG SAU GHÉP THẬN

Vũ Quang Hợp[1], Đậu Văn Hoàng[1], Nguyễn Văn Cường[1], Vũ Viết Nam[1], Đỗ Mạnh Hà[1,2]

[1]Bộ môn Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Quân y 103 - Số 261 Phùng Hưng, phường Hà Đông, thành phố Hà Nội, Việt Nam
[2]Khoa Tuyển chọn, Chuẩn bị, Điều trị, Trung tâm ghép tạng, Bệnh viện Quân y 103 - Số 261 Phùng Hưng, phường Hà Đông, thành phố Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 14/07/2026
Ngày chỉnh sửa: 19/08/2026; Ngày duyệt đăng: 08/09/2026

TÓM TẮT

Mục đích: Phân tích mối liên quan giữa nồng độ, tỷ lệ nồng độ/liều (C/D) Tacrolimus với một số biểu hiện độc tính ở bệnh nhân tại thời điểm 24 tháng sau ghép thận.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, kết hợp hồi cứu và tiến cứu trên 97 bệnh nhân ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103, thời gian từ tháng 3 năm 2023 đến tháng 6 năm 2026. Thu thập thông tin, tuổi, giới, dấu hiệu run tay, nồng độ, liều Tacrolimus, glucose huyết tương, ure, creatinine, AST, ALT.

Kết quả: Nghiên cứu 97 bệnh nhân tại thời điểm 24 tháng sau ghép thận, có 34 bệnh nhân (35,1%) bị run tay, và 13 bệnh nhân (13,4%) mắc đái tháo đường mới khởi phát sau ghép, tuy nhiên chưa phát hiện được mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các dấu hiệu này với nồng độ và tỷ lệ nồng độ trên liều (C/D) Tacrolimus, với $p > 0,05$. Hoạt độ enzym ALT huyết tương liên quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ Tacrolimus máu, với $p < 0,05$.

Kết luận: Nghiên cứu chưa phát hiện được mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ, tỷ lệ C/D Tacrolimus với dấu hiệu run tay, mắc đái tháo đường mới khởi phát sau ghép. Nồng độ Tacrolimus làm tăng có ý nghĩa thống kê hoạt độ enzyme ALT huyết tương, với $p < 0,05$.

Từ khóa: Tacrolimus, độc tính, ghép thận.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép thận là phương pháp điều trị tối ưu cho bệnh nhân mắc bệnh thận mạn giai đoạn cuối, ghép thận đem lại chất lượng cuộc sống và tuổi thọ cho bệnh nhân cao hơn so với lọc máu [1]. Tacrolimus là thuốc được sử dụng phổ biến trong liệu pháp ức chế miễn dịch ở bệnh nhân. Thuốc có sự biến thiên lớn giữa các cá thể, việc xác định liều tối ưu ở bệnh nhân rất quan trọng nhằm ngăn ngừa thải ghép đồng thời giảm tối đa tác dụng phụ của thuốc. Thời điểm 24 tháng sau ghép thận được cho là giai đoạn điều trị duy trì, các biến chứng cấp tính đã giảm đáng kể. Tuy nhiên nhiều nghiên cứu cho thấy bệnh nhân ghép thận trong giai đoạn duy trì thường gặp các biến chứng như thiếu máu, nhiễm trùng, đái tháo đường mới sau ghép (ĐTĐMSG), tăng huyết áp, ung thư, độc thần kinh... Những biến chứng này không chỉ ảnh hưởng đến chức năng thận ghép mà còn làm giảm chất lượng cuộc sống và tăng nguy cơ tử vong [2].

Tại Việt Nam, các nghiên cứu phân tích đặc điểm một số biến chứng ở bệnh nhân ghép thận giai đoạn duy trì còn tương đối hạn chế, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân ổn định tại thời điểm 24 tháng sau ghép. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm cung cấp thêm dữ liệu về đặc điểm biến chứng ở bệnh nhân, góp phần nâng cao hiệu quả theo dõi và quản lý lâu dài sau ghép thận.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Nghiên cứu trên 97 bệnh nhân ghép thận từ người cho sống tại Bệnh viện Quân y 103.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Cả nam và nữ giới được ghép thận tại Bệnh viện Quân y 103, hồ sơ bệnh án được ghi chép đầy đủ. Bệnh nhân tỉnh táo, hợp tác và đồng ý tham gia nghiên cứu. Tiêu chuẩn loại trừ: mắc các bệnh lý ác tính, cấp tính, mạn tính nặng (ngoài thận) đe dọa tính mạng, hồ sơ không được theo dõi đầy đủ, không hợp tác nghiên cứu.

2.2. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, kết hợp hồi cứu và tiến cứu.

2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu:

Khoa Tuyển chọn, Chuẩn bị, Điều trị, Trung tâm ghép tạng; BMK Sinh hóa, Bệnh viện Quân y 103, thời gian nghiên cứu từ tháng 3 năm 2023 đến tháng 6 năm 2026.

2.4. Các biến số nghiên cứu:

- Các chỉ số nghiên cứu: tuổi, giới.
- Dấu hiệu lâm sàng: Run tay, đau đầu, mất ngủ.
- Dấu hiệu cận lâm sàng: Nồng độ, liều Tacrolimus, glucose, ure, creatinin, AST, ALT huyết tương thời điểm 24 tháng sau ghép thận.
- Run tay được xác định dựa trên khai thác bệnh sử và khám lâm sàng, thời điểm khởi phát, ảnh hưởng đến sinh hoạt, run khi nghỉ, run tư thế và run khi vận động.
- Nồng độ Tacrolimus máu tối ưu thời điểm 24 tháng sau ghép theo hướng dẫn tại các trung tâm ghép thận trên thế giới và Việt Nam: 5-7 ng/mL [3]. Bệnh nhân được phân tầng theo tứ phân vị của tỷ số C/D. Tỷ số C/D Tacrolimus < phân vị 25: chuyển hóa nhanh. Phân vị 25 ≤ Tỷ số C/D Tacrolimus ≤ phân vị 75: chuyển hóa trung bình. Tỷ số C/D > phân vị 75:

*Tác giả liên hệ
Email: vuquanghop1979@gmail.com **Điện thoại**: (+84) 983011326 **DOI:** 10.52163/yhc.v67iCD14.6486

chuyển hóa chậm. Tỷ lệ C/D trong nghiên cứu của chúng tôi được phân tầng thành 3 nhóm lần lượt là nhóm chuyển hóa nhanh: tỷ lệ C/D < 0,83; chuyển hóa trung bình: tỷ lệ C/D (0,83-1,80) và chuyển hóa chậm tỷ lệ C/D >1,80.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường mới sau ghép tạng: Dựa trên tiêu chuẩn của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ [4].

2.5. Xử lý số liệu:

Bằng các thuật toán thống kê y học theo chương trình Excel 2010 và SPSS version 22.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05.

2.6. Đạo đức nghiên cứu:

Đề cương đã được Hội đồng đạo đức Bệnh viện Quân y 103 thông qua ngày 21 tháng 5 năm 2026 theo số 47/CNChT-HĐĐĐ, nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Phân bố theo nhóm tuổi và giới (n=97)

Nhóm tuổi		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
< 30		5	5,2
30 đến < 40		28	28,9
40 đến < 50		36	37,1
50 đến < 60		17	17,5
≥ 60		11	11,3
Tuổi trung bình (năm)		44,52 ± 10,64	
Giới	Nam	66	68
	Nữ	31	32

Bảng 1. Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu 44,52 ± 10,64, Cao nhất là nhóm độ tuổi 40-50 chiếm tỷ lệ 37,1%, tiếp đến là nhóm 30-40 tuổi chiếm 28,9%. Có 11 bệnh nhân trên 60 tuổi (11,3%), nhóm dưới 30 tuổi có 5,2%, chiếm tỷ lệ thấp nhất. Tỷ lệ bệnh nhân nam/nữ trong nghiên cứu của chúng tôi xấp xỉ là 2/1.

Bảng 2. Mối liên quan giữa nồng độ Tacrolimus với tình trạng run tay thời điểm 24 tháng sau ghép

Đặc điểm		Run tay (n=34)	Không run tay (n=63)	p
Nồng độ Tacrolimus (ng/ml)	Trung vị (IQR)	5,12 (4,5 – 6,05)	5,4 (4,6 – 6,8)	> 0,05[a]
	Thấp < 5	14 (41,2)	20 (31,7)	> 0,05[b]
	Tối ưu (5 – 7)	17 (50,0)	33 (52,4)	
	Cao > 7	3 (8,8)	10 (15,9)	
Tỉ lệ C/D Tacrolimus	Trung vị (IQR)	0,93 (0,73 – 1,22)	1,1 (0,78 – 1,48)	> 0,05[a]
	Chuyển hóa nhanh	12 (35,3)	18 (28,6)	> 0,05[b]
	Chuyển hóa trung bình	20 (58,8)	36 (57,1)	
	Chuyển hóa chậm	2 (5,9)	9 (14,3)	

[a] Mann-Whitney U test, [b] Chi-square test

Bảng 4, tại thời điểm 24 tháng sau ghép, có 34 bệnh nhân (35,1%) bị run tay. Bệnh nhân không run tay chiếm tỷ lệ 64,9%. Dấu hiệu run tay xuất hiện ở cả ba nhóm bệnh nhân có nồng độ Tacrolimus máu thấp, tối ưu và cao. Tương tự như vậy, tỷ lệ bệnh nhân có dấu hiệu run tay xuất hiện ở cả ba nhóm chuyển hóa Tacrolimus nhanh, trung bình và chậm, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với p > 0,05.

Bảng 3. Mối liên quan giữa nồng độ Tacrolimus với tình trạng ĐTĐ thời điểm 24 tháng sau ghép

Đặc điểm		NODAT (n=13)	Không NODAT (n=84)	p
Nồng độ Tacrolimus (ng/ml)	Trung vị (IQR)	5,6 (4,6 – 6,2)	5,3 (4,6 – 6,2)	> 0,05[a]
	Thấp < 5	4 (30,8)	30 (35,7)	> 0,05[b]
	Tối ưu (5 – 7)	7 (53,8)	43 (51,2)	
	Cao > 7	2 (15,4)	11 (13,1)	
Tỉ lệ C/D Tacrolimus	Trung vị (IQR)	1,15 (0,73 – 2,1)	0,93 (0,76 – 1,33)	> 0,05[a]
	Chuyển hóa nhanh	4 (30,8)	26 (31,0)	> 0,05[b]
	Chuyển hóa trung bình	5 (38,5)	51 (60,7)	
	Chuyển hóa chậm	4 (30,8)	7 (8,3)	

[a] Mann-Whitney U test, [b] Fisher's exact test

Bảng 3, trong số bệnh nhân nghiên cứu tại thời điểm 24 tháng sau ghép có 13 bệnh nhân (13,4%) mắc đái tháo đường mới sau ghép. Tỷ lệ bệnh nhân mắc đái tháo đường mới sau ghép xuất hiện không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ và tỷ lệ nồng độ/liều Tacrolimus, p > 0,05.

Bảng 4. Tương quan giữa nồng độ Tacrolimus với một số chỉ số sinh hóa thời điểm 24 tháng sau ghép

Chỉ số	Nồng độ Tacrolimus		Tỉ lệ C/D Tacrolimus	
	r*	p	r*	p
Glucose	0,04	> 0,05	-0,076	> 0,05
Ure	0,043	> 0,05	-0,032	> 0,05
Creatinin	-0,035	> 0,05	-0,017	> 0,05
AST	0,141	> 0,05	0,036	> 0,05
ALT	0,204	< 0,05	0,124	> 0,05

** Tương quan Spearman*

Bảng 4, hoạt độ enzym ALT huyết tương tương quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ Tacrolimus, với p < 0,05. Các chỉ số glucose, ure, creatinine, AST huyết tương không có mối tương quan đến nồng độ và tỷ lệ nồng độ/liều Tacrolimus.

4. BÀN LUẬN

Độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 44,52 ± 10,64. Đa số bệnh nhân trong lứa tuổi lao động 30-50 tuổi, chiếm tỷ lệ 66%. Nhóm tuổi trên 60 chiếm tỉ lệ khá cao, 11 trường hợp (11,3%), thấp nhất là nhóm dưới 30 tuổi 5 trường hợp (5,2%). Về giới tính, trong nghiên cứu bệnh nhân chủ yếu là nam giới, có 66 bệnh nhân (68%), bệnh nhân nữ chiếm gần 1/3 tổng số bệnh nhân nghiên cứu. Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với tác giả Yohan Park khi nghiên cứu 1143 bệnh nhân trong thời gian 2 năm sau ghép thận tại bệnh viện Mary Seoul, tuổi trung bình của bệnh nhân là 46,6 ± 11,3, nam giới chiếm tỷ lệ 64,4% [5].

Bảng 2, ở thời điểm 24 tháng sau ghép có 34 bệnh nhân (35,1%) run tay. Trong khi đó chưa ghi nhận rõ ràng các triệu chứng đau đầu hoặc mất ngủ ở thời điểm khảo sát. Qua thăm hỏi lâm sàng, dấu hiệu run tay của bệnh nhân có nhiều mức độ, ví dụ như khi giơ tay lên ngang người thấy

run, hay cầm nắm vật dụng điện thoại, nhíp, bút, đũa... ảnh hưởng đến các hoạt động sinh hoạt hàng ngày của bệnh nhân. Tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện triệu chứng run tay có khác nhau giữa các nhóm bệnh nhân có nồng độ Tacrolimus đạt tối ưu, thấp, cao, tương tự như vậy ở 3 nhóm chuyển hóa nhanh, trung bình và chậm, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Theo tác giả Catherine P. King, khi nghiên cứu mối liên hệ giữa run tay, đau đầu, mất ngủ với nồng độ Tacrolimus ở bệnh nhân ghép thận. Tác giả cho rằng có thể do ảnh hưởng độc tính thần kinh của thuốc ức chế miễn dịch Tacrolimus, run là triệu chứng khó chịu và phổ biến nhất, thường run nhẹ các đầu chi trên [1]. Trong nghiên cứu của tác giả Niels L. Riemersma, bệnh nhân có dấu hiệu run tay chiếm tỷ lệ 42%, tác giả cho rằng dấu hiệu run tay của bệnh nhân cảm nhận được trong các hoạt động sinh hoạt hàng ngày bao gồm: viết, đưa thức ăn, chất lỏng vào miệng, vệ sinh, mặc quần áo hay làm việc. Nồng độ Tacrolimus trong máu là yếu tố quyết định dấu hiệu run nhẹ, độc lập với tuổi, giới tính và thời gian sau ghép tạng, tuy nhiên cơ chế bệnh sinh của chứng run do Tacrolimus gây ra vẫn chưa rõ ràng [6]. Theo tác giả Catherine P. King, khi nghiên cứu mối liên hệ giữa việc tiếp xúc với Tacrolimus và chứng run, đau đầu và mất ngủ ở người lớn sau ghép thận không tìm thấy mối liên hệ đáng kể nào giữa nồng độ Tacrolimus với các triệu chứng trên [1].

Bảng 3, trong nghiên cứu của chúng tôi có 13 bệnh nhân (13,4%) mắc ĐTĐMSG. Tỷ lệ bệnh nhân mắc ĐTĐMSG xuất hiện không đồng đều ở các nhóm có nồng độ Tacrolimus máu tối ưu, thấp, cao; điều này cũng tương tự như ở các nhóm theo tỷ lệ C/D Tacrolimus, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với p > 0,05. Trong nghiên cứu của tác giả Beata Bzoma trên 130 bệnh nhân ghép thận không mắc bệnh đái tháo đường trước đó, thời gian theo dõi từ 4 đến 75 tháng, kết quả tỷ lệ mắc ĐTĐMSG là 21,5% [7]. Trong nghiên cứu của C. J. Yates, có đưa ra tỷ lệ mắc ĐTĐMSG là 17% trong thời gian 10 tuần đầu sau ghép [8]. Về nguyên nhân thì các báo cáo đều cho rằng ngoài các yếu tố nguy cơ chung như béo phì, tuổi, yếu tố gia đình, mắc bệnh lý mạn tính... thuốc ức chế miễn dịch cũng có vai trò trong sự phát triển của ĐTĐMSG. Tác giả C. J. Yates cho rằng đỉnh điểm khởi phát ĐTĐMSG liên quan đến mức phơi nhiễm nồng độ cao của thuốc ức chế miễn dịch giai đoạn đầu sau ghép, thuốc gây độc tác động lên đến sự phát triển và chức năng của tế bào beta đảo tụy, hậu quả làm giảm tác dụng và giảm bài tiết của insulin [8]. Theo tác giả Manfred Hecking, rối loạn chức năng tế bào beta có vai trò quyết định hơn là kháng insulin gây ra ĐTĐMSG, Tacrolimus làm giảm bài tiết insulin ở cả in vitro và in vivo liên quan đến sự phát triển và thực hiện chức năng của tế bào beta tuyến tụy, tuy nhiên tác giả cũng nêu các thói quen phổ biến nhưng không lành mạnh, như ăn nhiều đồ ngọt, giảm vận động là những yếu tố nguy cơ làm tăng khả năng mắc ĐTĐMSG [9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi chưa phát hiện thấy mối liên quan giữa nồng độ Tacrolimus với tỷ lệ mắc ĐTĐMSG, có thể do chúng tôi nghiên cứu bệnh nhân ở thời điểm 24 tháng, khi nồng độ Tacrolimus máu của bệnh nhân thời điểm này ít có sự biến thiên, thường đạt ngưỡng tối ưu.

Bảng 3, hoạt độ enzyme ALT liên quan có ý nghĩa đến nồng độ Tacrolimus, với p < 0,05 nhưng không liên quan đến tỷ lệ C/D Tacrolimus. Các chỉ số trong máu khác như glucose, ure, creatinine, AST không thấy có mối liên quan đến nồng độ và tỷ lệ C/D Tacrolimus. Một số báo cáo cho rằng Tacrolimus có liên quan đến tình trạng tăng nhẹ đến trung bình nồng độ enzym gan trong huyết tương từ 5% đến 10% ở bệnh nhân sau ghép, bệnh nhân không có triệu chứng và tự khỏi, nhưng đôi khi kéo dài và có thể cần điều chỉnh liều Tacrolimus. Nguyên nhân là do Tacrolimus được chuyển hóa ở gan chủ yếu thông qua hệ thống cytochrome P450, gây độc trực tiếp tế bào gan, tế bào gan tổn thương, giải phóng làm tăng enzym trong máu. Theo tác giả Dinesh K. Yadav, độc tính gan do Tacrolimus gây ra đã được báo cáo ở những người nhận ghép phổi và gan nhưng hiếm gặp ở những người nhận ghép thận [10]. Trong nghiên cứu tác dụng phụ của Tacrolimus và vai trò bảo vệ gan của Silymarin, tác giả Funda Terzi thấy rằng Tacrolimus làm tăng bilirubin và nồng độ các enzym gan ALT, AST, GGT máu ở chuột thí nghiệm [11].

5. KẾT LUẬN

Ở thời điểm 24 tháng sau ghép thận, nhóm nghiên cứu nhận thấy có 34 (35,1%) bệnh nhân bị run tay, và 13 (13,4%) bệnh nhân mắc đái tháo đường mới khởi phát sau ghép, tuy nhiên chưa phát hiện được mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các dấu hiệu này với nồng độ và tỷ lệ C/D Tacrolimus, với p > 0,05. Hoạt độ enzyme ALT trong nghiên cứu liên quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ Tacrolimus, với p < 0,05.

6. TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Catherine P. King, Amelia R. Cossart, Nicole M. Isbel.., et al. (2024). The association between tacrolimus exposure and tremor, headach and insomnia in adult kidney transplant recipients: A systematic review. Transplantation Reviews 38 (2024) 100815.

[2] Ioana Adela Ratiu, Florin Bănică, Corina Moisa..,et al. (2025). New-Onset Diabetes After Transplantation in Renal Recipients: A Pilot Comparative Study of Immediate vs. Extended-Release Tacrolimus Formulation. Pharmaceuticals 2025, 18, 1532.

[3] Columbia Transplant British (2021). Mediation guidelines for solid organ transplants.

[4] Genuth, S...et al. (2003). *Follow-up report on the* diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care. 26(11): p. 3160-7.

[5] Park Y, Lee H, Eum SH, Kim HD...et al. (2021). Intrapatient Variability in Tacrolimus Trough Levels Over 2 Years Affects Long-Term Allograft Outcomes of Kidney Transplantation. Front. Immunol. 12:746013.

[6] Riemersma NL, Kremer D, Knobbe TJ... et al. (2023). Tremor, Daily Functioning, and Health Related Quality of Life in Solid Organ Transplant Recipients. Transpl Int 36:10951.

[7] Bzoma B, Konopa J, Chamienia A.. et al . (2025). Post-transplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients: A prospective cohort study of risk factors and clinical outcomes. Medicine 104:33(e43981).

[8] C. J. Yates, S. Fourlanos, J. Hjelmesæth...et al. (2012). New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation - Changes and Challenges. American Journal of Transplantation; 12: 820–828.

[9] M. Hecking... et al. (2013). Novel views on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and treatment. Nephrol Dial Transplant 28: 550–566.

[10] D.K. Yadav, Dinesh N. Gera, Manoj R. Gumber et al. (2013). Tacrolimus-Induced Severe Cholestasis Complicating Renal Transplantation. Renal Failure, 35(5): 735–737.

[11] Funda Terzi, Mustafa Kemal Ciftci... et al. (2022). Protective effect of silymarin on tacrolimus-induced kidney and liver toxicity. BMC Complementary Medicine and Therapies 22:231.