

Böbrek Nakli Sonrası Çocuk Hastalarda Glukoz Metabolizması ve Değişiklikleri

Glucose Metabolism Alterations After Kidney Transplantation in Pediatric Patients

© Hayrullah MANYAS¹, © Caner ALPARSLAN², © Fatma MUTLUBAŞ³, © Demet ALAYGUT³,
© Belde KASAP-DEMİR⁴, © Önder YAVAŞCAN⁵

¹Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

²İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefrolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nefrolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefrolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵İstanbul Medipol Üniversitesi, Çocuk Nefrolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Atıf: Manyas H, Alparslan C, Mutlubaş F, Alaygut D, Kasap-Demir B, Yavaşcan Ö. Glucose metabolism alterations after kidney transplantation in pediatric patients. Forbes J Med. 2025;6(2):156-64

ÖZ

Amaç: Nakil sonrası dönemde, çoğunlukla immünoşüpresif ajanlar ve hızlı kilo alımı nedeniyle glukoz metabolizması bozuklukları gelişebilir. Bu bozukluklar, insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı ve nakil sonrası ortaya çıkan diabetes mellitus olarak karşımıza çıkar. Değişen glukoz metabolizması kardiyovasküler komplikasyonlara, greft sorunlarının kötüleşmesine ve farklı morbiditelere neden olabilir. Bu durumların erken tespiti ve uygun tedavi planı, risk ve komplikasyon oranlarını azaltmak için son derece önemlidir. Bu çalışmada, çocuklarda nakil öncesi ve sonrası dönem arasındaki glukoz metabolizması değişikliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Bu çalışma, kliniğimizde böbrek nakli olan 36 çocuk hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının retrospektif değerlendirilmesiyle yapıldı. Nakilden önceki son laboratuvar değerlendirmesi ve ayrıca nakil sonrası dönemdeki klinik ve laboratuvar parametrelerinin yıllık değerlendirmesi protokolümüze göre oluşturulan değerlendirme kayıtlarından alındı.

Bulgular: Beş yıllık izlem sonucunda, 9 (%25) hastada insülin-glukoz metabolizma bozukluğu (2 hasta nakil sonrası diabetes mellitus, 3 hasta insülin direnci, 4 hasta glukoz tolerans bozukluğu) tanısı aldı. Nakil sonrası diabetes mellitus, insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransı gelişen hastalarda; yaştan, geçmişinde periton diyalizi tedavisi uygulamış olmanın, perioperatif hiperglisemi nedeniyle insülin ihtiyacı duymuş olmanın, yüksek kreatinin düzeylerine sahip olmanın, yüksek vücut kitle indeksine sahip olmanın ve nakil sonrası puberteye girmenin insülin-glukoz metabolizması bozukluğu gelişme riski ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Sonuç olarak, pediatrik böbrek nakli hastalarında glukoz metabolizmasında değişiklik (nakil sonrası diabetes mellitus, insülin direnci, glukoz intoleransı) önemli bir morbidite nedenidir. Glukoz metabolizması bozukluğu için risk değerlendirmesinin nakilden önce başlatılması ve nakilden sonra yıllık olarak devam ettirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, glukoz intoleransı, insülin direnci, böbrek nakli, çocukluk çağı

ABSTRACT

Objective: In post-transplant period, glucose metabolism is altered mostly due to immunosuppressive agents and fast weight gain. Insulin resistance, impaired glucose tolerance test results and new onset diabetes after transplantation are detected pathologies. Moreover, this altered glucose metabolism could be a cause of cardiovascular complications, deterioration of graft problems and morbidities.

Geliş/Received: 06.05.2025

Kabul/Accepted: 19.06.2025

Yayınlanma Tarihi/

Publication Date: 06.08.2025

**Sorumlu Yazar/
Corresponding Author:**

Dr. Hayrullah MANYAS,

Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Endokrinolojisi
Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

✉ hayrullahmanyas@hotmail.com

ORCID: 0000-0002-4775-2950



Copyright© 2025 Yazar. Buca Seyfi Demirsoy Eğitim ve Araştırma Hastanesi adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright© 2025 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Buca Seyfi Demirsoy Training and Research Hospital. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.



Early detection and appropriate treatment plan have importance to reduce risk and complication rate. In this study, we aimed to assess glucose metabolism changes in children between pre-and post-transplantation period.

Methods: We conducted a retrospective study with the clinical and laboratory findings of 36 pediatric kidney transplant patients in our clinic. Last laboratory assesment before transplantation and also, clinical and laboratory parameters in post-transplant period were taken from evaluation records according to our annually assesment protocol.

Results: In 9 (25%) patients have altered glucose metabolism (new onset diabetes mellitus after transplantation in 2 patients, insulin resistance in 3 patients, glucose intolerance in 4 patients). There was a positive corelation between age, being on chronic periton dialysis programme, the need for insulin treatment in perioperative and first 24 hours in post-transplant period, low glomerular filtration rate, high body mass index, begining of puberty and new onset diabetes mellitus after transplantation, insulin resistance and glucose intolerance ($p<0.05$).

Conclusion: In conclusion, altered glucose metabolism in pediatric kidney transplant patients is an important co-morbidity. We believe that risk assesment for glucose metabolism disorders should be start before transplantation and continued annually after transplantation.

Keywords: Diabetes mellitus, glucose intolerance, insulin resistance, kidney transplantation, pediatric

GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan çocuklarda glukoz metabolizmasında görülen bozukluklar sık rastlanan bir problem haline gelmiştir ve kronik böbrek hastalığının her döneminde görülmektedir. İnsülin sekresyon bozukluğu, insülin direnci ve beta hücre hasarı bu durumda etkin rol oynayan mekanizmalardır.¹ Nakil sonrası dönemde de, çoğunlukla immünoşüpresif ajanların kullanımı (örneğin; kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri) ve hızlı kilo alımı nedeniyle glukoz metabolizması bozuklukları gelişebilir. Özellikle böbrek nakli yapılmış hastalarda diabetes mellitus (DM) gelişimi riskinin arttığı görülmüş, bu durumun majör kardiyovasküler olaylar, enfeksiyon ve artmış mortalite ile olan ilişkisi de kanıtlanmıştır.^{2,3} Bu sebeplerden dolayı, glukoz metabolizmasındaki değişiklikleri yakından takip etmek ve artmış kan şekeri düzeylerini erken saptamak, bu hastaların yönetiminde oldukça önemli hale gelmiştir. Periton diyalizi (PD), hemodiyaliz (HD) ve böbrek naklinden oluşan renal replasman tedavi yöntemlerinin glukoz metabolizması üzerine etkileri çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Bu çalışmaların önemli bir bölümünde DM gelişimi önceden öngörülmeyle çalışılmıştır. Bu çalışmalarda glukoz metabolizmasındaki değişiklikleri saptamak amacıyla açlık kan şekeri, HbA1C, tokluk kan şekeri, oral glukoz tolerans testi (OGTT), insülin düzeyi, homeostatic model assesment insülin rezistansı (HOMA-IR) gibi insülin ve glukoz dengesindeki bozuklukları gösteren ve DM tanısını koymada kullanılan laboratuvar tetkiklerinden yararlanılmıştır.^{1,2,4-6} Bu çalışmada, böbrek nakli olan çocuklarda böbrek nakli öncesinde ve sonrasında glukoz metabolizmasında oluşmuş veya izlemde gelişmiş bozuklukların klinik ve laboratuvar veriler eşliğinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Kliniğimizde böbrek nakli olan 18 yaş altı 36 olgunun demografik, klinik ve biyokimyasal verileri böbrek nakli öncesi diyaliz programında ve nakil sonrası yıllık değerlendirmelerle geriye yönelik incelendi ve kaydedildi.

Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar numarası: 8, tarih: 29.12.2014). Hastaların antropometrik ölçümleri (ağırlık, boy, bel çevresi) ve kan basıncı kaydedildi. Neyzi verilerine göre ağırlık, boy, vücut kitle indeksi (VKİ) percentilleri değerlendirildi. VKİ ağırlığın boyun metrekaresine bölünmesi ile [ağırlık/boy^2 (kg/m^2)] hesaplandı. VKİ <85. percentil olanlar normal kilolu, VKİ >85- <95. percentil olanlar aşırı kilolu, VKİ >95. percentil olanlar obez kabul edildi.

Hastaların nakil öncesi diyaliz tedavisi alıp almadığı, hangi diyaliz tedavisinin (HD, PD) uygulandığı, nakil yaşı, nakil sonrasında geçen süre, greft tipi (kadavra ve canlı), donör yaşı kaydedildi. Hastaların pubertal dönemde olup olmadıkları yıllık değerlendirmelerle Tanner evrelemesine göre kaydedildi. Hastanın SDBY nedeni ürolojik (vur, obstrüktif üropatiler, taş hastalığı, nörojenik mesane vb.), non-ürolojik nedenler (glomerülonefritler, herediter nefritler vb.) olarak iki grupta değerlendirildi.

Glukoz metabolizmasındaki değişiklikleri öngörmede açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyi, OGTT, HOMA-IR parametreleri yine nakil öncesi, sonrası 12. ay ve bunu izleyen 5 yıllık zaman diliminde yıllık olarak değerlendirildi. DM tanısında Dünya Sağlık Örgütü ölçütleri kullanıldı. Açlık kan şekeri değerinin ≥ 126 mg/dL olması, OGTT'nin 2. saatinde kan glukoz değerinin ≥ 200 mg/dL olması, semptomu olan hastada herhangi bir zamanda bakılan kan şekerinin ≥ 200 mg/dL olarak saptanması veya HbA1C değerinin $\geq 6,5$ saptanması DM olarak tanımlandı.

OGTT 1,75 gr/kg glukozun oral alımı sonrası 0.-120. dakikalarda kan şekeri düzeylerinin ölçümü yapılarak değerlendirildi. Bozulmuş glukoz toleransı açlık plazma glukozunun 100-125 mg/dL arasında olması, OGTT'de 2. saat glukoz düzeyinin 140-200 mg/dL arası olması olarak tanımlandı.

İnsülin direncini değerlendirmek amacıyla HOMA-IR (açlık kan şekeri x açlık kan insülin düzeyi/405) değeri kullanıldı. İnsülin direnci HOMA-IR düzeyinin yüksek saptanması

olarak tanımlandı. Prepubertal hastalarda >2,5 ve pubertal hastalarda >3,5 değerler yüksek olarak kabul edildi.

Steroid tedavisine ek olarak aldıkları immünoşüpresif tedaviler kayıt altına alındı. Steroidin hiperglisemik etkisi düşünülerek hastalarımızın aylık kümülatif steroid dozu mg/kg/ay olarak not edildi. Siklosporin ve takrolimus kullanan hastaların ortalama ilaç kan düzeyi yıllık olarak hesaplandı.

Hastalar sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu açısından nakil öncesi, nakil sonrası 12. ay ve sonrasında yıllık olarak polimeraz zincir reaksiyonu ile CMV-deoksiribonükleik asit tetkikleri kullanılarak araştırıldı ve 100/mL kopyanın üstündeki değerler pozitif olarak değerlendirildi. Tanı biyopsi ile desteklendi.

Büyük çocuklarda ve adölesanlarda serum kreatinin seviyesinin bazal düzeyinden 0,3 mg/dL, küçük çocuklarda ise %20 artış göstermesi akut rejeksiyon kabul edildi. Akut rejeksiyon kabul edilip yoğunlaştırılmış immünoşüpresif tedavilere maruz kalan hastaların akut rejeksiyon sayıları kayıt altına alındı. Akut rejeksiyon tanısı alan hastalara tanı biyopsi ile konuldu.

Testler sonucunda glukoz tolerans bozukluğu, insülin direnci, DM tanısı alan hastaların tamamı insülin-glukoz metabolizma bozukluğu olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda, bağımsız gruplarda Student's t-test kullanıldı ve tanımlayıcı istatistiksel ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde verildi. Kategorik olmayan verilerin yıllar arasındaki anlamlılık araştırmaları için Friedman's two-way analizi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Binomiyal test ve Pearson ki-kare testi kullanıldı. Kategorik verilerin periyotlar arasındaki farklılığını araştırmak için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Glukoz metabolizma bozukluğu olarak tanımlanan hastaların öngörülmesi amacıyla tüm risk faktörleri üzerinden korelasyon analizi uygulandı. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 17'si erkek (%47,2), 19'u kız (%52,8) olmak üzere toplam 36 hasta dahil edildi. Hastaların nakil öncesi 24'ünün (%67) PD, 8'inin (%22) HD tedavisi ile izlendiği, 4 (%11) olgunun ise diyaliz tedavisi almadan böbrek nakli olduğu (preemptif nakil) belirlendi. Diyaliz tedavisi almış olan hastaların ortalama diyalizde kalma süreleri ortalama değer 12 ay, tüm hastaların ortalama nakil olma yaşları ise ortalama değer 12 yaş olarak saptandı. Hastaların 15'inin (%42) kadavradan, 21'inin ise (%58) canlıdan nakil olduğu

saptandı. Hastaların nakil sonrası ortalama izlem süresi ortalama değer 41 ay olarak bulundu. Nakil sonrası hastalarda kullanılan immünoşüpresyon rejimleri değerlendirildiğinde 3 (%8,3) hastanın içeriğinde siklosporin bazlı, 33 (%91,7) hastanın ise içeriğinde takrolimus bazlı rejimleri kullandığı saptandı. Ailesinde DM tanısı olan hasta belirtilmedi. Nakil sonrası ilk dönemde eve gidene kadar olan dönemde hiperglisemi nedeniyle insülin tedavisi alan 11 (%30,5) hasta saptandı (Tablo 1). Nakil sonrası insülin-glukoz metabolizması bozukluğu toplamda 9 (%25) hastada saptandı. Bu hastalardan 2'sinde (%5,6) böbrek nakli sonrası gelişen diabetes mellitus (NSDM), 3'ünde (%3,8) insülin direnci, 4'ünde (%11) glukoz tolerans bozukluğu saptandı (Şekil 1).

Nakil öncesi hastaların hiçbirisi obez veya aşırı kilolu olarak tanımlanmadı. Hastalar insülin-glukoz metabolizması bozuklukları açısından değerlendirildiklerinde nakil öncesi yalnız 1 (%2,7) hastada glukoz tolerans bozukluğu, bu hastadan farklı 1 (%2,7) hastada da insülin direnci saptandı. Hiçbir hastada DM saptanmadı.

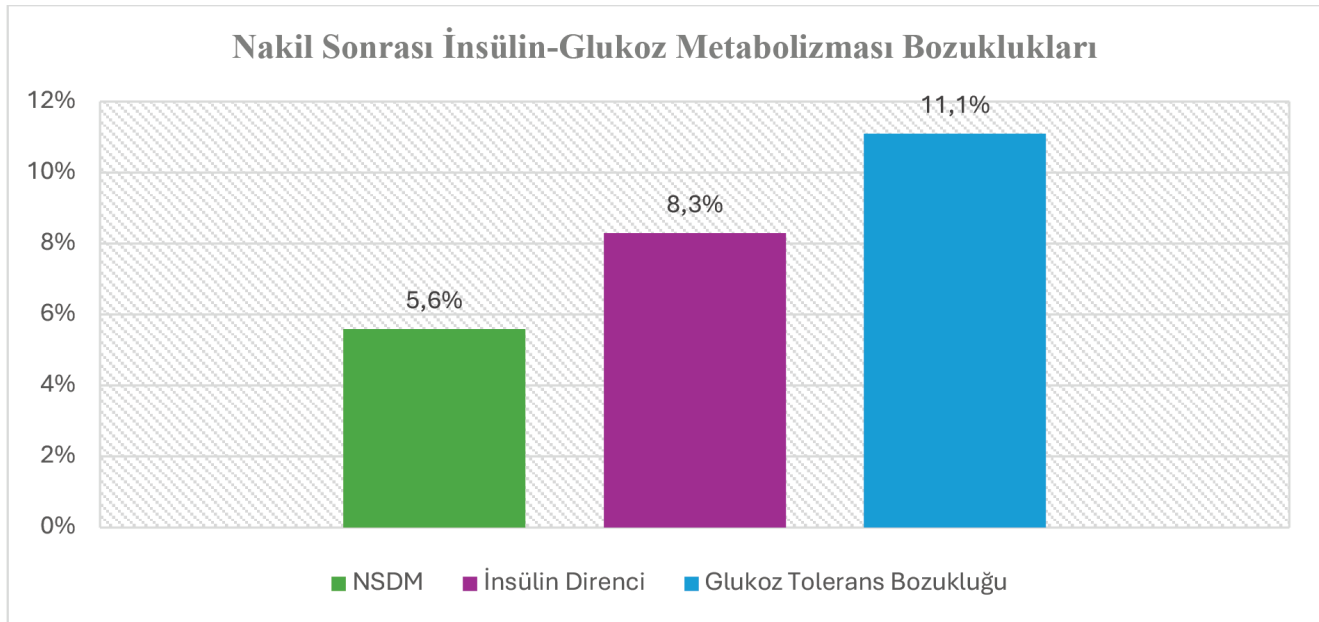
Hastalar 1. yılında insülin-glukoz metabolizma bozuklukları açısından değerlendirildiğinde 2 hasta (%6,6) NSDM tanısı aldı. Bu hastalara tedavi başlanıp, hastalar izleme alındı. Nakil öncesi insülin direnci saptanan bir hastaya ikincisi de eklenerek nakil sonrası 1. yılda insülin direnci olan hasta sayısı 2'ye çıktı. Nakil öncesinde glukoz tolerans bozukluğu saptanan 1 hasta bulunurken, nakilden sonraki 1. yılda glukoz tolerans bozukluğu gelişen yeni bir hasta daha saptandı ve böylece glukoz tolerans bozukluğu olan hasta sayısı 2'ye yükseldi. İnsülin-glukoz metabolizma bozukluğu saptanan bu 6 hastadan 2'si aşırı kilolu olarak değerlendirildi.

Hastaların 26'sının (%72,2) böbrek nakli sonrası 2. yılını doldurduğu belirlendi. İkinci yılda 2 (%7,7) hasta obez olarak kabul edildi. Fazla tartılı hasta sayısı 2 hasta ile değişmedi. İkinci yıl içinde yeni NSDM hastası saptanmazken 1. yıla göre 1 yeni insülin direnci ve 2 yeni glukoz tolerans bozukluğu hastasına tanı konularak 2. yıl sonunda insülin-glukoz metabolizma bozukluğu saptanan toplam hasta sayısı 9 olarak belirlendi. Böylelikle insülin-glukoz metabolizma bozukluğu saptanan tüm hastalara tanıları ilk 2 yılda konmuş oldu (Tablo 2).

Tablo 2'de de hastaların 5 yıllık izlemleri sonucu elde edilen klinik ve laboratuvar verilerin ortalamalarının karşılaştırılmış hali verildi. VKİ değerlerinin tüm izlem sürecinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermediği saptandı. Ancak nakil sonrası dönemde içerisinde yıllık izlemler ayrı ayrı olarak nakil öncesi dönem ile karşılaştırıldığında tüm periyotlarda VKİ değerleri nakil öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde yüksek bulundu ($p=0,02$).

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

Hasta sayısı, (n)	36
Erkek/Kız (n), (%)	17/19, 47.2/52.8
Nakil öncesi diyaliz tipi (n), (%)	
PD	24 (67)
HD	8 (22)
Preemptif	4 (11)
Diyalizde kalma süresi, (ay)	16,16±1,47/12
Hastaların nakil olma yaşları	11,82±4,7/12
Nakil tipi (n), (%)	
Canlı	21 (58)
Kadavra	15 (42)
Donör yaşı	25,62±16,41/31
Nakil sonrası izlem süresi, (ay)	45,54±26,5/41
İmmünoşüpresif ilaç rejimi (n), (%)	
Siklosporin içeren rejim	3 (8,3)
Takrolimus içeren rejim	33 (91,7)
Nakil sonrası eve çıkana kadar geçici insülin kullanan hasta sayısı, (n), (%)	11 (30,5)
Nakil öncesi ve sonrası insülin-glukoz metabolizma bozukluğu saptanan toplam hasta sayısı (n), (%)	9 (25)
NSDM	2 (5,6)
İnsülin direnci	3 (8,3)
Glukoz tolerans bozukluğu	4 (11,1)
Değerler ortalama ± standart sapma/ortanca değer olarak verilmiştir. PD: Periton diyalizi, HD: Hemodiyaliz, DM: Diabetes mellitus, NSDM: Nakil sonrası gelişen diabetes mellitus	

**Şekil 1.** Böbrek nakli sonrası ortaya çıkan insülin-glukoz metabolizması bozuklukları görülme sıklığı

NSDM: Nakil sonrası gelişen diabetes mellitus

Tablo 2. Hastaların böbrek nakli sonrası izleminde yıllık kan şekeri, insülin dengesi değişim parametreleri ve ilişkili faktörler

	0. Yıl	1. Yıl	2. Yıl	3. Yıl	4. Yıl	5. Yıl	p
Hasta sayısı (n)	36	31	26	19	12	10	
VKİ (kg/m ²) ^{a,b}	16,86±1,59	19,49±3,53	19,02±2,86	18,97±2,54	18,93±1,84	19,63±2,31	0,30 ^a / 0,02^b
Açlık kan şekeri (mg/dL) ^{a,c}	88,88±10,62	87,30±16,55	84,69±8,30	87,50±12,85	88,25±13,59	83,70±10,32	0,35
İnsülin (IU/mL) ^a	12,43±15,13	6,08±4,92	7,66±5,43	7,01±4,39	5,76±3,16	8,09±3,81	0,06 ^a / 0,01^c
HOMA-IR (mg/dL) ^a	2,60±2,81	1,28±1,05	1,56±1,14	1,47±1,01	1,52±1,11	1,72±0,77	0,06 ^a
OGTT (mg/dL) ^a							
0. Dakika	94±21,21	85,44±8,53	83,37±7,74	81,38±10,60	81,30±13,27	79,43±7,48	0,2 ^a
120. Dakika	95±4,24	123,59±74,17	99,89±17,58	117,81±35,07	111,60±35,38	94,14±19,45	0,07 ^a
İnsülin-glukoz metabolizma bozukluğu saptanan hasta sayısı (n), (%) ^e	2 (5,4)	6 (19,2)	9 (34,6)	9 (47,3)	0 (0)	0 (0)	0,03^e
NSDM'li hasta sayısı (n), (%) ^e	0 (0)	2 (6,4)	2 (7,7)	2 (10,4)	0 (0)	0 (0)	0,04^e
İnsülin direnci* ^e	1 (2,7)	2 (6,4)	3 (11,5)	3 (15,8)	0 (0)	0 (0)	0,04^e
Glukoz tolerans bozukluğu ^e	1 (2,7)	2 (6,4)	4 (15,4)	4 (21,1)	0 (0)	0 (0)	0,02^e

*Hastanın puberte durumuna göre değerlendirildi.

^aFreidman's two-way analizi.^bStudent's t testi; VKİ 0. yıl değerleri post transplant diğer yıllara göre anlamlı düşük (p=0,02).^cStudent's t testi; VKİ ve insülin düzeyleri 0. yıl değerleri post transplant diğer yıllara göre anlamlı düşük (sırasıyla p=0,02, p=0,01).^dKruskal-Wallis testi: Nakil öncesi döneme göre nakil sonrası dönemde puberteye giren hasta oranı istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde süreklilik göstererek artmış (p=0,03).^eKruskal-Wallis testi: nakil öncesi ve nakil sonrası ilk 3 içinde insülin-glukoz metabolizma bozukluğu saptanan hasta oranı istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde süreklilik göstererek artmış (p=0,03).

VKİ: Vücut kitle indeksi, IU: İnternasyonal ünite, HOMA-IR: Homeostatic model assesment insülin rezistansı, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, NSDM: Nakil sonrası gelişen diabetes mellitus

Benzer şekilde ortalama insülin değerlerinin tüm izlem sürecinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermediği saptandı. Ancak nakil sonrası dönem içerisinde yıllık izlemler ayrı ayrı olarak nakil öncesi dönem ile karşılaştırıldığında tüm periyotlarda ortalama insülin değerleri nakil öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde düşük bulundu (p=0,01). Nakil sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde puberteye girme oranlarının yükselerek gittiği görüldü (p=0,04), Yıllar içerisinde görülen değişim içerisinde sadece insülin-glukoz metabolizma sorunu saptanan toplam hasta oranının (p=0,03), NSDM saptanan hasta oranının (p=0,04), insülin direnci saptanan hasta oranının (p=0,04) ve glukoz tolerans bozukluğu saptanan hasta oranının (p=0,02) nakil öncesi dönemden nakil sonrası 3 yıl boyunca istatistiksel olarak anlamlı biçimde artış gösterdiği saptandı. İnsülin-glukoz metabolizma bozukluğu saptanan ve saptanmayan hastaların klinik, laboratuvar özellikleri Tablo 3'te karşılaştırmalı olarak verildi. Glukoz metabolizma bozukluğu saptanan grupta sayıca obez hasta ve nakil sonrası eve çıkana kadar geçici insülin kullanan hasta

sayısı daha fazla saptandı. Yine bu grupta kreatin klirensi istatistiksel olarak daha düşük bulundu (p=0,03).

İnsülin-glukoz metabolizma bozukluğu (insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı ve NSDM) saptanan hastaların tamamının korelasyon sonuçları Tablo 4'te verildi. Sadece anlamlı bulunan sonuçlar tabloya alındı. Nakil yaşları 10 yaşından büyük olan hastalarda NSDM, insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransı gelişimi arasında pozitif korelasyon saptandı (p=0,01, r=0,45). Nakil öncesi diyaliz yöntemi olarak kronik PD tedavisi altında izlenmiş olmak ile insülin-glukoz metabolizma bozuklukları arasında pozitif korelasyon saptandı (p=0,005, r=0,45). Nakil öncesi kreatinin sonuçları ile insülin-glukoz metabolizması bozuklukları arasında pozitif korelasyon bulundu (p=0,02, r=0,52). Hem 1. yılda (p=0,009, r=0,66) hem de 2. yılda (p=0,03, r=0,42) fazla tartılı ve/veya obez olmak ile insülin-glukoz metabolizması bozuklukları arasında pozitif korelasyon saptandı. Son olarak insülin-glukoz metabolizması bozuklukları saptandığı sırada puberteye girmiş olmak ile glukoz metabolizma bozuklukları arasında da pozitif korelasyon saptandı (p=0,01, r=0,40).

Tablo 3. İnsülin-glukoz metabolizma bozukluğu saptanan ve saptanmayan hastaların klinik, laboratuvar özellikleri

	İnsülin-glukoz metabolizma bozukluğu saptanmayan hasta	İnsülin-glukoz metabolizma bozukluğu saptanan hasta	p
Hasta sayısı, (n)/(%)	27 (75)	9 (25)	
VKİ (kg/m ²)			
Pretransplant	16,6±1,45	17,76±1,89	0,59
1. Yıl	18,1±2,58	21,73±4,55	0,68
2. Yıl	18,27±2,34	21,27±3,31	0,57
3. Yıl	18,95±2,79	19,05±1,67	0,39
4. Yıl	19,11±1,77	18,05±2,72	0,44
5. Yıl	19,41±2,4	20,51±2,42	0,96
Fazla tartılı ve/veya obez hasta sayısı n, (%)	1 (3,7)	6 (96,3)	0,01
Pretransplant CrCl (mL/dak/1,73 m ²)	19,05±5,65	10,4±2,36	0,03
Nakil sonrası eve çıkana kadar geçici insülin kullanımı n, (%)	4 (14,8)	7 (77,7)	0,002
İmmünosüpresif tedavi n, (%)			
Siklosporin tedavi rejimi	3 (11)	0 (0)	0,29
Takrolimus tedavi rejimi	24 (89)	9 (100)	
Nakil tipi			
Canlı	17	4	0,32
Kadavra	10	5	
Pretransplant RRT tipi (n), (%)			
PD	19 (70,3)	4 (44,4)	0,15
HD	3 (11,1)	5 (55,6)	
Preemptif	5 (18,6)	0 (0)	

VKİ: Vücut kitle indeksi, CrCl: Kreatinin klirensi, RRT: Renal replasman tedavisi, PD: Periton diyalizi, HD: Hemodiyaliz

TARTIŞMA

Çeşitli çalışmalarda NSDM gelişim oranları konusunda çok farklı sonuçlara rastlanmaktadır. Bu verilerin büyük çoğunluğu yetişkin hastalara ait olup, bu oranlar organ nakli olmayan hasta grubu ile karşılaştırıldığında organ nakli olmuş hastalarda anlamlı artışlar gözlenmektedir.⁷⁻¹² Ancak çocukluk çağında NSDM, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnci konusunda bilgi ve deneyim son derece kısıtlıdır. Bu çalışma 5 yıllık izlemi içeren ve böbrek nakli yapılmış 36 hastayı kapsayan bir çalışma olup, konuyla ilgili veriler içermesi açısından oldukça önemlidir.

Son zamanlarda yapılan randomize kontrollü çalışmalarda nakil sonrası ilk 1 yılda NSDM gelişme oranı %2-50 gibi çok geniş bir aralıkta bildirilmektedir.⁷⁻¹³ Ülkemiz verileri incelendiğinde, nakil sonrası hastalarda DM gelişimi ve insülin direnci gelişimi ile ilgili yapılan araştırmaların kısıtlılığı dikkati çekmektedir. Karakan ve ark.¹⁴ erişkin yaş grubunda %19,4 oranında NSDM saptadıklarını bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmaların kısıtlı olmasına rağmen organ nakli olmayan hasta grubu ile karşılaştırıldığında NSDM gelişiminin nakil sonrası hastalarda daha yüksek

oranda saptandığı rahatlıkla söylenebilir. Çalışmamızda, NSDM oranı %6,5, insülin direnci tanısı oranı %8,3 ve glukoz tolerans bozukluğu oranı %11,1 olarak saptandı (Tablo 2). Yurt içi ve yurt dışında yapılan çalışmalarda bildirilen oranlar bizim çalışmamızda saptanan oranlara benzer bulundu.

Bozulmuş glukoz toleransı, NSDM gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Prediyabeti olan hastalar, NSDM'ye ilerleme riski yüksek olduğundan, nakil sonrası dönemde yakından izlenmelidir. Bu hastalar, düzenli kan glukozu değerlendirmelerine ek olarak, kilo yönetimi, sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişiklikleri konusunda danışmanlık almalıdır. Bu önlemler, özellikle nakil sonrası immünosüpresif tedavi bağlamında, diyabet gelişimi için ek bir risk faktörü olan aşırı kilo alımını önlemeye yardımcı olabilir.¹³ Bu çalışma, az sayıdaki pediatrik çalışmalardan farklı olarak hastaların nakil öncesi insülin glukoz metabolizması ile ilgili bulguları da içermektedir. Bu bulgulara göre insülin düzeyleri nakil öncesi dönemde diğer post transplant dönemlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde yüksek bulundu

Tablo 4. NSDM, insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransı gelişen hastalarda korelasyon analizi sonuçları (sadece anlamlı bulunan sonuçlar verildi)

	p	r
Yaş (≥ 10 yaş)	0,02	0,52
PD yapmış olmak	0,005	0,45
Nakil sonrası eve çıkana kadar geçici insülin kullanımı	0,004	0,57
Pretransplant diyaliz yetersizliği (CrCl ≤ 10 mL/dak/1,73 m ²)	0,01	0,51
1. Yılda fazla tartılı ve/veya obez olmak (VKİ ≥ 85 p)	0,009	0,66
2. Yılda fazla tartılı ve/veya obez olmak (VKİ ≥ 85 p)	0,03	0,42
Puberteye girmiş olmak	0,01	0,40
NSDM: Nakil sonrası gelişen diabetes mellitus, PD: Periton diyalizi, CrCl: Kreatinin klirensi, VKİ: Vücut kitle indeksi, HOMA-IR: Homeostatic model assesment insülin rezistansı		

($p=0,01$). HOMA-IR ortalama düzeyleri pretransplant dönemde yüksek bulunsu da posttransplant diğer dönemler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı. Bizim olgularımızda pretransplant dönemde DM hastası saptanmadı. Ancak birbirinden farklı olan 1 (%2,7) hastada bozulmuş glukoz toleransı, 1 (%2,7) hastada ise insülin direnci saptandı.

Post-transplant dönemde postoperatif ilk günlerde cerrahi stres, yüksek doz steroid kullanımı ile ilişkili olarak hiperglisemi saptanma olasılığı yüksektir. Ancak sonraki birkaç hafta da dahil olmak üzere bu stres hiperglisemisi döneminde insüline ihtiyaç duymuş olmak, posttransplant uzun dönemde NSDM açısından artmış risk faktörü olarak bildirilmektedir.¹⁵ Bu çalışmada posttransplant hiperglisemiye bağlı olarak 11 hastada (%30,5) geçici olarak insülin kullanılmıştır. NSDM, insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransı saptanan hastalar, saptanmayan hastalar ile karşılaştırıldığında hasta grubunda bu tedaviyi alma oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$), (Tablo 3). Ayrıca literatür ile uyumlu olarak NSDM, insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransı bir havuzda değerlendirildiğinde bu havuza giren hastalar ile posttransplant erken dönem insülin kullanma ihtiyacı arasından pozitif korelasyon saptandı ($p=0,004$, $r=0,57$) (Tablo 4).

Nakil sonrası ilk 1 yılda NSDM gelişme riskinin en yüksek oranda bulunduğu ifade edilmektedir.¹⁶ İlk altı ayda NSDM insidansı %20,5'tir. Bu sürenin ardından insidans düşer ve yıllık yaklaşık %6 seviyesinde sabitlenir; bu oran, transplantasyon bekleme listelerindeki hastalardaki diyabet oranıyla benzerdir.¹⁷ Eğer nakil sonrası dönemin ilerleyen zamanlarında diyabet teşhis edilirse, bu durum NSDM yerine tip 2 DM olarak da değerlendirilebilir.¹⁸ Bu çalışmada posttransplant 5 yıllık izlem sürecinde anormal glukoz metabolizmasına sahip 9 hasta saptandı. Literatür ile uyumlu olarak bu hastaların 6'sına (% 66,6) ilk 1 yılda tanı konulmuş olup tamamı ilk 2 yıl içinde tanı aldı. Bu

çalışmadan çıkarılacak önemli sonuçlardan birisi de nakil olan hastaların nakil sonrası özellikle ilk 1 yılda glukoz metabolizma bozukluğu açısından yakından izlenmesinin önemidir.

Nakil sonrası DM gelişimi, bozulmuş glukoz tolerans ve insülin direncine neden olabilecek değiştirilebilir risk faktörleri içerisinde ise özellikle aşırı kilo, obezite, sedanter yaşam, sigara içme gibi kişinin yaşam alışkanlıklarına bağlı müdahale edilebilir nedenler bulunmaktadır.^{19,20} Nakil olmamış hastalar gibi nakil olan hastalarda da obezite varlığı, özellikle VKİ $>29,9$ kg/m² saptanan hastalar, DM gelişimi açısından kuvvetli risk taşımaktadırlar. Çalışmamızda nakil sonrası hem 1. yılda ($p=0,009$, $r=0,66$) hem de 2. yılda ($p=0,03$, $r=0,42$) fazla tartılı ve/veya obez olmak (VKİ ≥ 85 p) ile NSDM, glukoz tolerans bozukluğu ve insülin direnci arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4).

Kuzey Amerika Pediatrik Nefroloji Çalışma Grubu verilerine göre 1987-2002 yılları arasında obezite prevalansı nakil olan çocuk böbrek hastalarında da %9,7'den %12,4'e çıktığı tespit edilmiştir. Obezite oranlarındaki bu artışın nakil sonrası gelişen bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci ve NSDM insidansının artmasında en önemli katkı veren problem olduğu düşünülmektedir.²¹ Bu çalışmada nakil sonrası süratle artan obezite göstergesi olarak hem 1. yıl VKİ ($p=0,008$, $r=0,42$), hem de 2. yıl VKİ ($p=0,02$, $r=0,42$) sonuçları posttransplant insülin-glukoz metabolizma bozuklukları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde pozitif korelasyon saptandı. Üremi, diyaliz tedavisi, renal tübüler disfonksiyon, asidoz, anemi gibi bir çok faktörün neden olduğu iştahsızlığın nakil uygulanması ile birlikte daha ilk haftalardan itibaren ortadan kalkması ve bu dönemlerde uygulanan daha yüksek doz steroid tedavisinin de katkısıyla iştahın daha da artması, birçok diyet yasağının sonlanması, hızlı kilo alımının en önemli nedenleri olduğunu düşünmekteyiz. Bunu destekler nitelikte pretransplant VKİ değerleri posttransplant süreçte yıllar içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir

biçimde artmamış olsa da (Tablo 2, Friedman's two-way analizi, $p=0,30$) pretransplant VKİ değerleri sonraki yılların her biri ile ayrı ayrı değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde düşük bulundu (Tablo 2, Student's t testi, $p=0,02$).

Takrolimus ve siklosporin gibi kalsinörin inhibitörleri, insülin salgısını azaltarak, insülin direncini artırarak ve pankreatik beta hücreleri üzerinde toksik etki yaparak NSDM gelişimine katkıda bulunur.²²⁻²⁴ Diabetojenik etkileri, yüksek doz kortikosteroidlerle birlikte kullanıldığında daha da artar.²⁵ Özellikle takrolimus, akut greft reddini önlemede ve greft sağkalımını iyileştirmede siklosporinden 100 kat daha etkilidir. Ancak, takrolimus, NSDM gelişimi ile siklosporine kıyasla daha güçlü bir şekilde ilişkilidir.²⁶ Siklosporin ile tedavi edilen gruplarda NSDM saptanma oranı %23,7 olarak bulunmuştur.²⁷ Takrolimus ile tedavi edilen bir başka nakil grubunda ise 6 ay sonraki NSDM oranı %57,1 gibi daha yüksek bir oranda saptanmıştır.²⁸ Dört bin dört yüz elli iki kalp nakli hastası üzerinde yapılan büyük bir çalışmada, takrolimusun NSDM gelişimi ile en yüksek ilişkiye sahip olduğu ($HR=1,459$), ardından rifampisin ve siklosporinin geldiği bulunmuştur.²⁹ Son yıllarda yapılan başka bir çalışmada ise takrolimus ve siklosporin içeren rejimler NSDM gelişimi açısından karşılaştırılmış fakat istatistiksel olarak herhangi bir fark saptanmamıştır.³⁰ Takrolimus genellikle immünosüpresif protokollerde birinci basamak tedavi olarak kullanılır ve mTOR inhibitörleri, mikofenolat mofetil veya azatioprin gibi diğer ilaçlarla kombin edilerek dozlar azaltılır ve toksisite en aza indirilmeye çalışılır.³¹⁻³³ Çalışmamızda ise insülin-glukoz metabolizması bozukluğu olan ve olmayan hastalar almakta oldukları takrolimus ve siklosporin içeren rejimler açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,29$) (Tablo 3).

Hepatit C enfeksiyonu ve CMV enfeksiyonu geçirilmesi de bazı çalışmalarda NSDM gelişimi için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.¹⁰ Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı varlığı, PD tedavisi almış olmak, metabolik sendromun diğer komponentlerinin varlığının da NSDM gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.⁷ Obezite dışında önlebilir risk faktörleri içerisinde sadece PD tedavisini uygulamış olmanın hasta grubumuzda nakil sonrası gelişen insülin-glukoz metabolizma bozuklukları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde pozitif korelasyona sahip olduğu görüldü ($p=0,005$, $r=0,45$), (Tablo 3).

Bu çalışma önemli veriler içerse de bazı handikaplara sahiptir. Geriye dönük olarak planlanması en önemli handikapı olarak düşünülebilir. Veriler 5 yılı ilgilendirse de çalışmaya alınan 36 hastadan henüz 5 yılını dolduran hasta sayısı sadece 10'dur. Daha objektif sonuçlara ulaşmak için

çok merkezli, daha çok hasta sayısına ulaşmış ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda böbrek nakli sonrası 2 hasta NSDM, 3 hasta insülin direnci, 4 hasta glukoz tolerans bozukluğu olmak üzere toplamda 9 (%25) hasta insülin-glukoz metabolizma bozukluğu tanısı aldı. İnsülin direnci ve glukoz tolerans bozukluğu saptanan hastaların tamamına ilk 2 yılda, NSDM hastalarının tamamına ilk bir yılda DM tanısı konuldu. Böbrek nakli olan hastalarda normal popülasyona ve SDBY hastalarına göre DM riskinin daha yüksek olduğu desteklenmiş oldu. Bu nedenle nakil sonrası hastalarda DM gelişimini önlemek amacıyla olgular nakil öncesi ve sonrası klinik ve laboratuvar bulgularıyla yakından izlenmelidir. NSDM gelişimi, insülin direnci ve glukoz tolerans bozukluğu saptandığı takdirde gerekli tedavi girişimleri uygulanmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (karar numarası: 8, tarih: 29.12.2014).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Dipnotlar

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: C.A., B.K.D., Ö.Y., Konsept: H.M., C.A., Ö.Y., Dizayn: H.M., Ö.Y., Veri Toplama veya İşleme: H.M., C.A., Analiz veya Yorumlama: H.M., Ö.Y., Literatür Arama: H.M., C.A., Ö.Y., Yazan: H.M., Ö.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Dong M, Parsaik AK, Eberhardt NL, Basu A, Casio FG, Kudva YC. Cellular and physiological mechanisms of new onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Diabet Med.* 2012;29:1-12.
2. Franz Schaefer. Endocrine and growth disorders in chronic kidney disease. In Ellis D. Avner, William E. Harmon, Patrick Naudet, Norishige Yoshikawa, eds. *Pediatric Nephrology* 6th Edition. 2009; p.1713-54.
3. Solhjoo, M, Kumar SC. New Onset Diabetes After Transplant. 2023. In StatPearls; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2024.
4. Nagaraja P, Ravindran V, Stiff GM, Baboolal K. Role of insulin resistance indices in predicting new-onset diabetes after kidney transplantation. *Transplant Int.* 2012;26:273-80.
5. Venna IC. Nelson textbook of pediatrics. *Indian J Pediatr.* 2003;70:892.

6. UpToDate. Son erişim tarihi: 17.07.2025. Erişim linki: [www.uptodate.com/New-onset-diabetes-after-transplant-\(NODAT\)-in-renal-transplant-recipients](http://www.uptodate.com/New-onset-diabetes-after-transplant-(NODAT)-in-renal-transplant-recipients)
7. Juan Khong M, Ping Chong Ch. Prevention and management of new-onset diabetes mellitus in kidney transplantation NJM. 2014;72:127-34.
8. Prakash J, Rathore SS, Brojen Singh T, et al. New onset diabetes after transplantation (NODAT): analysis of pre-transplant risk factors in renal allograft recipients. Indian J Transplant. 2012;6:77-82.
9. Pham PT, Pham PM, Pham SV, Pham PA, Pham PC. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. Diabetes Metab Syndr Obes. 2011;4:175-86.
10. Sarno G, Muscogiuri G, De Rosa P. New-onset diabetes after kidney transplantation: prevalence, risk factors, and management. Transplantation. 2012;93:1189-95.
11. Koshy SM, Gutmann A, Hebert D, Parkes RK, Logan AG. Incidence and risk factors for cardiovascular events and death in pediatric renal transplant patients: a single center longterm outcome study. Pediatr Transplant. 2009;13:1027-33.
12. Gomes V, Ferreira F, Guerra J, Bugalho MJ. New-onset diabetes after kidney transplantation: incidence and associated factors. World J Diabetes. 2018;9:132-7.
13. Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. Nat Rev Endocrinol. 2019;15:172-88.
14. Karakan Ş, Sezer S, Acar Ö, Nurhan F. Böbrek nakli sonrası yeni diyabetes mellitus gelişmesine etki eden faktörler; obezite ve inflamasyonun rolü. Fırat Tıp Derg. 2013;18:122-5.
15. Chakkera HA, Knavoler WC, Devarapilli Y, et al. Relationship between inpatient hyperglycemia and insulin treatment after kidney transplantation and future new onset diabetes mellitus. Clin Am Soc Nephrol. 2010;5:1669-75.
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2009;9:1-155.
17. Ghisdal, L.; Van Laecke, S.; Abramowicz, M.J.; Vanholder, R.; Abramowicz, D. New-onset diabetes after renal transplantation: risk assessment and management. Diabetes Care. 2012;35:181-8.
18. Porrini EL, Díaz JM, Moreso F, et al. Clinical evolution of post-transplant diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant. 2016;31:495-505.
19. Ouni A, Sahtout W, Hadj BM, et al. New-onset diabetes as a complication after kidney transplant: incidence and outcomes. Exp Clin Transplant. 2022;20:129-31.
20. Chang S, Jiang J. Association of body mass index and the risk of new-onset diabetes after kidney transplantation: a meta-analysis. Transpl P. 2018;50:1316-25.
21. Hanevold CD, Ho PL, Talley L, Mitsnefes MM. Obesity and renal transplant outcome: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Pediatrics 2005;115:352-6.
22. Katwal PC, Jirjees S, Htun ZM, Aldawudi I, Khan S. The Effect of anemia and the goal of optimal HbA1c control in diabetes and non-diabetes. Cureus. 2020;12:8431.
23. Hjelmestaeth J, Sagedal S, Hartmann A, et al. Asymptomatic cytomegalovirus infection is associated with increased risk of new-onset diabetes mellitus and impaired insulin release after renaltransplantation. Diabetologia. 2004;47:1550-6.
24. Rodríguez-Rodríguez AE, Porrini E, Hornum M, et al. Post-transplant diabetes mellitus and prediabetes in renal transplant recipients: an update. Nephron. 2021;1405:317-29.
25. Ponticelli C, Favi E, Ferraresso M. New-onset diabetes after kidney transplantation. Medicina. 2021;57:250.
26. Di Maira T, Little EC, Berenguer M. Immunosuppression in liver transplant. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2020;46-7.
27. Nam JH, Mun JI, Kim SI, et al. Beta cell dysfunction rather than insulin resistance is the main contributing factor for the development of postrenal transplantation diabetes mellitus. Transplantation. 2001;71:1417-23.
28. Cho YM, Park KS, Jung HS, et al. High incidence of tacrolimus associated posttransplantation diabetes in the Korean renal allograft recipients according to American Diabetes Association criteria. Diabetes Care. 2003; 26: 1123-8.
29. Wang R, Zhang Y, Fan J, Wang Z, Liu Y. Risk factors for new-onset diabetes mellitus after heart transplantation: a nomogram approach. Transplant Proc. 2022;54:762-8.
30. Yousif E, Abdelwahab A. Post-transplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients in Sudan: a comparison between tacrolimus and cyclosporine-based immunosuppression. Cureus. 2022;14:22285.
31. Noble J, Terrec F, Malvezzi P, Rostaing L. Adverse effects of immunosuppression after liver transplantation. Best Pract Res. Clin Gastroenterol. 2021;54-5.
32. Nankivell BJ, P'Ng CH, O'Connell PJ, Chapman JR. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity through the lens of longitudinal histology: comparison of cyclosporine and tacrolimus eras. Transplantation. 2016;100:1723-31.
33. Braithwaite HE, Darley DR, Brett J, Day RO, Carland JE. Identifying the association between tacrolimus exposure and toxicity in heart and lung transplant recipients: a systematic review. Transplant Rev. 2021;35:100610.