

# Kalp Transplantasyonu Sonrası İmmüno-supressif Tedavide Siklosporin Düzeyinin Monitorizasyonu ve Önemi

## CYCLOSPORINE MONITORIZATION AND ITS IMPORTANCE IN IMMUNOSUPPRESSIVE TREATMENT AFTER CARDIAC TRANSPLANTATION

Mehmet Ali Özatic, Şeref Küçükker, Onurcan Tarcan, Haşmet Bardakçı, \*Mustafa Balcı, Deniz Süha Küçükaksu, Erol Şener, Oğuz Taşdemir

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara  
\*Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmunoloji Laboratuvarı, Ankara

### Özet

**Amaç:** Siklosporin kalp transplantasyonu sonrası immüno-supressif tedavide kullanılan temel ilaç olup, doz monitorizasyonu 0. ve 2. saatlerde bakılan kan düzeyi ile yapılmaktadır. Böbrek ve karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda etkin kan düzeyinin 2. saatte bakılan düzey olduğu bildirilmekle birlikte, kalp nakli yapılan hastalarda bu konudaki veriler kısıtlıdır.

**Materyal ve Metod:** Kliniğimizde Mayıs 1998 - Mayıs 2002 tarihleri arasında 18 hastaya ortotopik kalp transplantasyonu gerçekleştirildi ve tüm hastalara üçlü immüno-supressif (siklosporin, azatioprin, kortikosteroid) tedavi başlandı. Siklosporin kan düzeyi takibi ilk 9 hastada 0. saat (C<sub>0</sub>) monitorizasyonu ile son 9 hastada ise C<sub>0</sub> ve 2. saat (C<sub>2</sub>) monitorizasyonu ile gerçekleştirildi. Hastalarda ilaç dozları ilk 3 ay için C<sub>0</sub> 250-300ng/ml, C<sub>2</sub> 1100-1300 ng/ml olacak şekilde ayarlandı ve daha sonra giderek azaltıldı.

**Bulgular:** Sadece C<sub>0</sub> takibi yapılan hastalardan 6'sında endomiyokardiyal biyopsi kontrollerinde grade 1A -3A arasında değişen akut rejeksiyon bulgusu görülürken (%66), C<sub>0</sub> ve C<sub>2</sub> takibi birlikte yapılan grupta sadece 1 hastada grade 1A rejeksiyon saptandı. Ancak C<sub>0</sub> düzeyleri istenen seviyelerdeyken C<sub>2</sub> düzeyi hedeflenen düzeyi aşan hastalarda siklosporin yan etkileri (%44) ve ciddi enfeksiyon (%22) saptandı.

**Sonuç:** Kalp transplantasyonu yapılan hastalarda siklosporin tedavisinde C<sub>2</sub> monitorizasyonu ideal kan düzeyini göstermekle birlikte yeterli hedef düzeyini saptamada daha geniş çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar kelimeler:** Kalp transplantasyonu, siklosporin, immüno-supresyon, endomiyokardiyal biyopsi

Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2002;10:211-215

### Summary

**Background:** Cyclosporine is the main drug used for immunosuppression among cardiac transplant patients and its blood levels can be measured at 0 and 2 hours after oral intake (C<sub>0</sub> and C<sub>2</sub> levels). Among kidney and liver transplants there are some data suggesting that C<sub>2</sub> measurement is the most effective way of monitoring cyclosporine levels. However data about C<sub>2</sub> monitorization and cardiac transplantation is limited.

**Methods:** During the period between May 1998 and May 2002, 18 patients underwent orthotopic heart transplantation and all patients received triple immunosuppressive regimen (cyclosporine, azathioprine and corticosteroid) postoperatively. Cyclosporine levels were monitored with C<sub>0</sub> measurements for the first 9 patients (Group I). C<sub>0</sub> and C<sub>2</sub> measurements were used for the last 9 patients (Group II). C<sub>0</sub> and C<sub>2</sub> drug levels were kept within 250-300 ng/ml and 1100-1300 ng/ml respectively for the first 3 months then target levels were gradually reduced.

**Results:** Grade 1A to 3A acute rejection episodes were detected on endomyocardial biopsies among 6 patients (66%) monitored only with C<sub>0</sub> measurements. In contrast only one grade 1A rejection episode was detected among patients monitored with both C<sub>0</sub> and C<sub>2</sub> measurements. However in this group there were patients who had normal C<sub>0</sub> but elevated C<sub>2</sub> levels in respect to the targeted values and these patients had serious cyclosporine side effects (44%) and infections (22%).

**Conclusions:** C<sub>2</sub> monitorization for cyclosporine serum levels measurement among heart transplant recipients although provides ideal values for blood level arrangements, needs larger sample size studies in order to identify best target values.

**Keywords:** Heart transplantation, cyclosporine, immunosuppression, endomyocardial biopsy

Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2002;10:211-215

### Giriş

Siklosporin A (CsA), transplantasyon sonrası immüno-supressif tedavide kullanılan temel ilaç olup, Trichoderma Polysporum Rifai mantarının fermentasyonu ile elde edilen lipofilik siklik

bir undekapeptiddir [1]. Absorpsiyonu yüksek oranda hepatobilier dolaşıma bağlıdır ve karaciğerde sitokrom P-450 sistemi tarafından metabolize edilerek metabolitleri başlıca safra ile atılır. Siklosporin A'nın immüno-supressif etkisi spesifik olup, ilk olarak hücre düzeyinde sitosolik proteinlerden

**Sunulduğu Kongre:** Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği VII. Ulusal Kongresi, 23-27 Ekim 2002, Antalya  
Organ Nakli Kuruluşları Koordinasyon Derneği 3. Kongresi, 17-20 Ekim 2002, Adana

**Adres:** Dr. Mehmet Ali Özatic, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara

**e-mail:** maozatik@yahoo.com

**Tablo 1.** Sadece C<sub>0</sub> monitorizasyonu yapılan hastalar.

	1. ay	3. ay	6. ay	1. yıl	2. yıl	3. yıl	4. yıl	Rejeksiyon	Enfeksiyon	Yan etki
<b>Hasta 1</b>	170	215	300	386	270	135 700*	130 600*	Yok	Yok	Gingival hiperplazi (1.yıl)
<b>Hasta 2</b>	193							Yok	Yok	Yok
<b>Hasta 3</b>	243	247	182	237	245	110 700*		Yok	Yok	Yok
<b>Hasta 4</b>	267	232	328	252				1 A (15.gün)	Yok	Yok
<b>Hasta 5</b>	276	276	294	357	166 700*	147 600*		1 A (3.ay)	CMV pnömonisi (1.yıl)	Yok
<b>Hasta 6</b>	274	290	238	206	168 700*	158 700*		1 A (1.ay)	Yok	Yok
<b>Hasta 7</b>	298							3 A (15.gün)	Yok	Yok
<b>Hasta 8</b>	269							1 A (1.hafta)	Yok	Yok
<b>Hasta 9</b>	257	294						2 (10.gün) 1B (15.gün-2.ay)	Pott hastalığı (1.yıl)	ASN (6.ay)

\*C<sub>2</sub> değerleri; ASN = akut siklosporin nefrotoksitesisi; CMV = sitomegalovirüs

özellikle siklopoline bağlanır. Oluşan kompleks kalsinörine bağlanır ve onun enzimatik fonksiyonunu bloke ederek DNA bağımlı proteinlerin aktivasyonunu, dolayısıyla interlökin 2 (IL-2) sentezini bloke eder ve lenfosit proliferasyonu ve aktivasyonunda anahtar rol oynar [2]. İlk oral formu olan "Sandimmun" a nazaran yeni lipofilik mikroemülsiyon formu olan Neoral (Novartis, Basel, Switzerland)'in absorpsiyonu hızlı ve komplettir. Pik konsantrasyona 1.5 saatte ulaşır ve biyoyararlanımı %30-50 fazladır [3]. Enfeksiyon immunsupresyona bağlı en ciddi komplikasyondur. Bununla birlikte CsA'nın major yan etkileri nefrotoksitesite, hipertansiyon, nörotoksitesite ve hiperlipidemidir. Daha nadir görülen diğer yan etkiler ise hirsutizm, gingival hiperplazi ve karaciğer disfonksiyonudur. Nefrotoksitesite başta olmak üzere tüm yan etkiler genelde doza bağlıdır ve ilaç dozunun düşülmesi veya geçici olarak kesilmesi ile genelde düzelir [4]. Siklosporin A'nın dar bir terapötik pencereye sahip olması ve aynı zamanda ön görülemeyen emilim biçimi nedeniyle kan düzeyinin monitorize edilmesi gereklidir. Tedaviyi monitorize etmenin amacı daha az doku reddi ve daha az ilaç yan etkisidir [5]. Monitorizasyonda ilaç verilmeden alınan kan düzeyi (C<sub>0</sub>) ve ilaç verildikten 2 saat sonraki kan düzeyi (C<sub>2</sub>) kullanılabilir. C<sub>0</sub> monitorizasyonu ile akut rejeksiyon (AR) ve akut siklosporin nefrotoksitesisi (ASN) gibi klinik olaylar arasında kötü bir korelasyon olmasına rağmen, C<sub>0</sub> CsA monitorizasyonunda en yaygın kullanılan yöntemdir [6]. Böbrek ve karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda siklosporin için en az yan etkiye yol açacak etkin kan düzeyinin C<sub>2</sub> olduğu bildirilmekle birlikte, kalp transplantasyonu yapılan hastalarda kan düzeyi hakkındaki veriler kısıtlıdır [7,8]. Bu

çalışmanın amacı kliniğimizde uygulanan monitorizasyon yöntemi ve sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmektir.

## Materyal ve Metod

Kliniğimizde Mayıs 1998 - Mayıs 2002 tarihleri arasında 18 hastaya ortotopik kalp transplantasyonu gerçekleştirildi ve tüm hastalara siklosporin + azathioprin + kortikosteroidden oluşan üçlü immunsupresif tedavi başlandı. Tüm hastalarda Neoral tablet 5-7 mg/kg/gün 2 eşit dozda verildi ve kan düzeyi ilk 9 hastada sadece C<sub>0</sub> monitorizasyonu ile son 9 hastada hem C<sub>0</sub> hem de C<sub>2</sub> monitorizasyonu ile takip edildi (AxSym, Abbott, Chicago, USA). İlk 3 ay C<sub>0</sub> 250-300 ng/mL, C<sub>2</sub> 1100-1300 ng/mL düzeyleri hedeflendi ve daha sonra doz giderek azaltıldı.

## Bulgular

Tablo 1'de ilk 9 hastadaki dönemlere göre ortalama C<sub>0</sub> değerleri ve sonuçları görülmektedir. Tüm hastalarda dönemlere göre ortalama C<sub>0</sub> değerleri: 1. ayda 249 ± 41, 3. ayda 259 ± 32, 6. ayda 268 ± 58, 1. yılda 287 ± 79, 2. yılda 212 ± 53, 3. yılda 137 ± 20 olarak bulundu. Bu grupta 6 hastada (%66) değişik dönemlerdeki endomiyokardial biyopsi (EMB) kontrollerinde International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) kriterlerine göre Grade 1A ve Grade 3A arasında değişen derecelerde rejeksiyon, 2 hastada (%22) siklosporin yan etkileri, 2 hastada (%22) enfeksiyon saptandı. Grade 1A rejeksiyon görülen 4 hastada herhangi bir tedavi uygulanmazken, bir hastada 10. günde Grade 2 rejeksiyon saptanarak kortikosteroid hücum tedavisi uygulandı ve

**Tablo 2.** C<sub>0</sub> ve C<sub>2</sub> monitorizasyonu birlikte yapılan hastalar.

	1. ay	3. ay	6. ay	1. yıl	2. yıl	Rejeksiyon	Enfeksiyon	Yan etki
<b>Hasta 10</b>	260 1350	229 900	278 1500	184 700	188 700	Yok	Yok	Hipertansiyon Nörotoksisite (6. ay)
<b>Hasta 11</b>	210 1100	249 1300				Yok	Yok	Hipertrikozis (3. ay)
<b>Hasta 12</b>	295 1100	220 1200	223 1300			Yok	1 A (1. yıl)	ASN (6. ay)
<b>Hasta 13</b>	189 1130	226 1400	215 1000	179 750		Yok	Yok	ASN (3. ay)
<b>Hasta 14</b>	215 900					Yok	Yok	Yok
<b>Hasta 15</b>	211 900	306 1100				Yok	Aspergillus (3. ay)	Yok
<b>Hasta 16</b>	242 900	268 1000				Yok	Yok	Yok
<b>Hasta 17</b>	265 1100	280 1400				Yok	Sepsis (3. ay)	Yok
<b>Hasta 18</b>	224 950					Yok	Yok	Yok

hastanın 15. gün ve 2. ay kontrollerinde tedavi gerektirmeyen Grade 1B rejeksiyon saptandı. Grade 3A rejeksiyon saptanan hasta ise tedaviye rağmen kaybedildi. Siklosporin yan etkisi saptanan hastalardan birinde (%11) 1. yılda ilaç dozu azaltılmasına rağmen kan düzeyleri yüksek seyretti ve bu dönemde gingival hiperplazi görüldü. İlaç dozu daha da azaltılan hastanın şikayetleri düzeldi. Bir hastada (%11) da 6. ayda akut siklosporin nefrotoksitesine (ASN) bağlı akut böbrek yetmezliği görüldü ve CsA kesilerek Takrolimus'a geçildi. Enfeksiyon saptanan hastalardan birinde (%11) 1. yılda sitomegalovirus (CMV) pnömonisi görüldü. Tedavi ile düzelen hasta sorunsuz olarak izleme alındı. Bir hastada (%11) ise 15. ayda lomber vertebralarda apse (Pott hastalığı) gelişti ve tedaviye rağmen hasta kaybedildi. Dönemlere göre herhangi bir rejeksiyon, yan etki ve enfeksiyon gelişmeyen hastalardaki ortalama C<sub>0</sub> sonuçlarına bakıldığında 1-3 ayda 255 ± 40, 6-12 ayda 235 ± 30, 1. yıldan sonra 210 ± 50 olarak bulundu.

C<sub>0</sub> ve C<sub>2</sub> monitorizasyonu birlikte yapılan hastalara bakıldığında (Tablo 2) dönemlere göre ortalama C<sub>2</sub> değerleri: 1. ayda 1047 ± 150, 3. ayda 1042 ± 377, 6. ayda 1266 ± 251 ve 1. yılda 725 ± 35 olarak bulundu. Dört hasta da (%44) CsA yan etkileri, 2 hastada (%22) ciddi enfeksiyon bulguları saptandı. Bir hastada (%11) 6. ayda C<sub>0</sub> düzeyleri normal sınırlarda iken C<sub>2</sub> düzeyleri yüksek olarak bulundu ve hastada yüksek doz medikasyon gerektiren hipertansiyon ve nörotoksisite bulguları gözlemlendi. Bir hastada (%11) yine C<sub>0</sub> düzeyleri normal sınırlardayken C<sub>2</sub> düzeyleri yüksek bulundu ve generalize hipertrikozis gelişen hastada CsA kesilerek Takrolimus'a geçildi. Bir hastada (%11) 6. ayda ilaç dozu azaltılmasına rağmen düzelmeyen ASN bulguları nedeniyle Takrolimus'a geçildi. Bu hastanın 1. yıl kontrolünde Grade 1A rejeksiyon saptandı. Bir hastada (%11) 3. ayda ASN bulguları saptandı ve ilaç dozu azaltılan hastada renal fonksiyonlar normale döndü.

Bir hastada (%11) 2. ayında aspergillus pnömonisi gelişti ve tedaviye yanıt alınmayan hasta kaybedildi. Bir hasta (%11) 3. ayında sepsis bulguları ile gecikmiş olarak başvurdu ve kaybedildi. C<sub>0</sub> ve C<sub>2</sub> monitorizasyonu birlikte yapılan ve sorunsuz seyreden hastalarda dönemlere göre ortalama C<sub>2</sub> değerlerine bakıldığında: 1-3. ayda 950 ± 30, 3-6. ayda 850 ± 50 ve 1. yıldan sonra 700 ± 50 olarak bulundu.

## Tartışma

Siklosporin A potent bir immunsupresandır, dar bir terapötik aralığı vardır ve değişken bir farmakokinetiğe sahiptir. Bu nedenle etkin monitorizasyonu gereklidir. Siklosporin A kan düzeyi ve klinik sonuçları için en iyi prediktör zaman-konsantrasyon eğrisinin altındaki alanın (Area Under the Curve=AUC) saptanmasıdır. Bunun için CsA monitorizasyonunda 12 saatlik süreçte emilim profilinin çıkarılacağı zaman-konsantrasyon eğrisinin altındaki alanın izlenmesi (AUC<sub>0-12</sub>) ya da farmakokinetik profilin en değişken kısmı olan emilim fazının 4 saatlik bir süreç boyunca (AUC<sub>0-4</sub>) izlenmesi gerekir [5]. Siklosporin A nefrotoksitesite olmaksızın düşük akut rejeksiyon oranı sağlayan ortalama AUC<sub>0-12</sub> değeri 9500-11500 ng/mL ve AUC<sub>0-4</sub> değeri 4400-5500 ng/mL arasındadır. AUC<sub>0-4</sub> > 5500 ng/mL olduğunda nefrotoksitesite yanında akut rejeksiyon oranı yüksektir. Yine AUC<sub>0-4</sub> < 4400 ng/mL ise akut rejeksiyona bağlı doku kaybı oranı yüksektir [9]. Ancak bu süreçte yapılacak monitorizasyon pahalı, zaman gerektiren ve hastayı rahatsız eden bir uygulama olduğu için klinik ortamda çok da uygulanabilir bir izlem şekli değildir. Bu nedenle sınırlı örnek stratejileri (C<sub>0</sub> ve C<sub>2</sub>) önerilmiştir.

Kanada çok merkezli Neoral çalışmasında 4 saatlik dönemdeki AUC<sub>0-4</sub>'ün tüm AUC ile mükemmel bir korelasyonu olduğu saptanmıştır (r<sup>2</sup> = 0.94) [10]. Ancak C<sub>0</sub> monitorizasyonu

AUC<sub>0-12</sub> ( $r^2 = 0.61$ ) ve AUC<sub>0-4</sub> ( $r^2 = 0.42$ ) ile kötü bir korelasyona sahiptir [9] ve terapötik sınırlarda C<sub>0</sub> monitorizasyonu ile akut rejeksiyon episodları %59 ve nefrotoksisite %63 oranlarında görülmüştür [11].

C<sub>2</sub>, karaciğer, böbrek ve kalp gibi tüm organ sistemlerinde AUC ile en iyi korelasyon gösteren noktadır. Herbir zaman noktası tek tek değerlendirildiğinde C<sub>2</sub> bütün emilim profiliyle veya AUC<sub>0-4</sub> ile en yakın korelasyon gösteren nokta olarak saptanmıştır [9] ve kalp için korelasyon  $r^2 = 0.91$  olarak bulunmuştur [12]. Halloran ve arkadaşları [13] CsA'nın C<sub>2</sub> konsantrasyonunun interlökinin en fazla inhibisyonu uğradığı nokta olduğunu ve C<sub>2</sub>'nin moleküler düzeyde etkinliği gösteren mükemmel bir belirteç olduğunu ortaya koymuştur. Pittsburg Üniversitesi'nden başka bir grup araştırmacı da benzer şekilde C<sub>2</sub> konsantrasyonu ile IL-2 arasında bir ilişki göstermiş ve C<sub>2</sub> konsantrasyonu ile doku reddinin oluşmaması arasında yakın bir ilişki olduğunu saptamışlardır [14]. C<sub>2</sub> ile doz arasında doğrusal bir ilişki olduğu için ilaç dozunu ayarlamakda kolaydır ve hedef değeri bulunan C<sub>2</sub> değerine bölerek uygun ilaç dozu ayarlanabilir [8].

High Performance Liquid Chromatography (HPLC) CsA düzeyi ölçümlerinde en iyi yöntem olmakla birlikte oldukça pahalı ve zaman alıcı olduğu için rutinde kullanılamamaktadır. Ayrıca C<sub>0</sub> noktasının ölçümünde biyokimyasal açıdan yöntem bağımlılığı olmasına rağmen, C<sub>2</sub> ölçümü mRIA, EMIT, HPLC, AxSym, CEDIA, mTDX yöntemlerinin hangisi kullanılırsa kullanılsın herhangi bir dönüştürme yapmaya gerek kalmamaktadır [15]. Siklosporin A uygulaması ile rejeksiyon arasında derinlemesine bir ilişki kurmak için CsA metabolitlerinin (özellikle AM1c9 ve AM19) düzeyi ölçülebilir. Böylece görülen yan etkilerin direk olarak ilaç toksisitesine bağlı olup olmadığı aydınlatılabilir [16]. Ancak CsA'nın oksidatif yollarla metabolize olması nedeniyle ortaya çıkan metabolitler immunoassay yöntemlerle çapraz reaksiyonlar oluşturarak HPLC'ye göre yüksek ölçümlere neden olabilmekte ve metabolitlerinin immunsuppressif etkilerinin oldukça zayıf olduğu düşünülmektedir. Ölçümlerde amaç metabolitlerden ziyade ilacın düzeyini ölçmektir. Bu nedenle tam kan ve monoklonal antikorla ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Siklosporin A laboratuvarımızda rutin olarak bu şekilde ölçülmektedir

Kalp transplantasyonu için uygun değerler konusunda yapılan çalışmalar kısıtlı olmakla beraber karaciğer için öngörülen değerler uygun görülmektedir. İlk 6 ay içinde maksimum etkinlik için gerekli olan hedef düzey 1000 ng/mL, 6-12 aylar arasında hedef düzey 800 ng/mL'ye düşülmesi ve izleyen yıl içinde 600 ng/mL hedef düzey sağlanması önerilmektedir [8]. Cantarovich ve arkadaşları [17] tarafından yapılan bir çalışma da C<sub>0</sub> monitorizasyonu ile hastaların kreatinin düzeylerinde %10 artış saptanırken, C<sub>2</sub> monitorizasyonu ile takip edilen hastalarda bu artış %2.3 olarak saptanmış ve 1. yıldan sonra ideal C<sub>2</sub> düzeyi 300-600 ng/mL olarak bildirilmiştir.

Serimizdeki hastaların ilaç düzeyleri ve klinik sonuçları gözden geçirildiğinde C<sub>0</sub> monitorizasyonu ile takip edilen hastalar da C<sub>0</sub> değerlerinin dalgalı bir seyir izlediği ve EMB takiplerinde rejeksiyon bulgularının geliştiği gözlenmiştir. Yine bu grup hastalarda ilaç dozu azaltılmasına rağmen C<sub>0</sub> düzeylerinin yüksek saptandığı dönemlerde gingival hiperplazi, ASN gibi ilaca bağlı yan etkiler görülmüştür. C<sub>0</sub> ve C<sub>2</sub> monitorizasyonu birlikte yapılan hastalarda ise C<sub>0</sub> düzeyleri ile C<sub>2</sub> düzeylerinin

tam korele olmadığı ve istenen C<sub>0</sub> seviyeleri sağlanan hastalarda C<sub>2</sub> seviyelerinin yüksek olarak saptandığı dönemlerde hastalarda rejeksiyon bulguları görülmezken ilaç toksisitesine bağlı ASN, hipertrikozis, nörotoksisite ve immunsupresyona bağlı ciddi enfeksiyonlar gözlenmiştir. Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde ve sorunsuz seyreden hastalar ve diğer hastalardaki sorunsuz seyreden dönemlerdeki değerler gözönüne alındığında CsA ilaç düzeyinin C<sub>2</sub> monitorizasyonu ile takibi ve ilk 3 ay 1000-1100 ng/mL, 3-6 ay 800-900 ng/mL, 6. aydan sonra 600-700 ng/mL düzeyleri uygun tedavi yaklaşımı olarak görülmektedir.

Sonuç olarak kalp transplantasyonu sonrası uygun CsA düzeyini saptama da C<sub>2</sub> monitorizasyonu uygun yaklaşım olarak görünmekle birlikte ideal tedavi düzeyleri için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Morris PJ. Cyclosporine A. Transplantation 1981;32:349.
2. Wenger RM. Structures of cyclosporine and its metabolites. Transplant Proc 1990;22:1104-9.
3. Holt DW, Mueller EA, Kovarick JM, van Bree JB, Kutz K. The pharmacokinetics of Sandimmune Neoral: New oral formulation of cyclosporin A, Sandimmune Neoral. Transplant Int 1994;26:2935-9.
4. Cheung A, Menkis AH. Cyclosporine heart transplantation. Transplantation Proc 1998;30:1881-4.
5. Kahan BD, Welsh M, Schonberg L, et al. Variable oral absorption of cyclosporine. A biopharmaceutical risk factor for chronic allograft rejection. Transplantation 1996;62:599-606.
6. Oellerich M, Armstrong VW, Kahan B, et al. Lake Louise consensus conference on cyclosporine monitoring in organ transplantation: Report of the consensus panel. Ther Drug Monit 1995;17:642-54.
7. Belitsky P, Levy GA, Johnston A. Neoral absorption profiling: An evolution in effectiveness. Transplant Proc 2000;32:455-525.
8. Levy G. C<sub>2</sub> monitoring strategy for optimizing cyclosporine immunosuppression from Neoral formulation. BioDrugs 2001;15:279-90.
9. Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, West K, Panek R. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve. Transplantation 1999;68:55-62.
10. Keown P, Landsberg D, Halloran P, et al. A randomized, prospective multicenter pharmacoepidemiologic study cyclosporine microemulsion in stable renal graft recipients. Transplantation 1996;62:1744-52.
11. Nankivell BJ, Hibbins M, Chapman JR. Diagnostic utility of whole blood cyclosporine measurements in renal transplantation using triple therapy. Transplantation 1994;28:271-6.
12. Cantarovich M, Besner JG, Barkun JS, Elstein E, Loertscher R. Two-hour cyclosporine level determination is the appropriate tool to monitor Neoral therapy. Clin Transplant 1998;12:243-9.
13. Halloran PF, Helms LMH, Kung L, Noujaim J. The temporal profile of calcineurin inhibition by cyclosporin in vivo. Transplantation 1999;68:1356-61.
14. Sindhi R, LaVia MF, Paulling E, et al. Stimulated responses

- of peripheral lymphocytes may distinguish cyclosporine effect in renal transplant recipients receiving a cyclosporine+rapamycine regimen. *Transplantation* 2000;69:432-6.
15. Johnston A, Chusney G, Schutz E, Oellerich M, Lee TD, Holt DW. Monitoring cyclosporin in blood: Between-assay differences at trough and 2 hours post-dose (C2). *Ther Drug Monit* 2003;25:167-73.
  16. Shaw L, Kaplan B, Kaufman D. Toxic effects of immunosuppressive drugs: Mechanism and strategies for controlling them. *Clin Chem* 1996;42:1316-21.
  17. Cantarovich M, Elstein E, Varennes B, Barkun JS. Clinical benefit of Neoral dose monitoring with cyclosporine 2-hr post-dose levels compared with thorough levels in stable heart transplant patients. *Transplantation* 1999;68:1839-42.