

Siklosporine Bağlı Nefrotoksisite

Taner ÇAMSARI*
Mahmut KARAKUZU*

1972'de Borel ve arkadaşlarının izole edilmiş bir toprak mantarının yaptığı fungal metabolitlerden siklosporin-A'yı bulması ve daha sonra aynı müellif tarafından bu ajanın, dikkate değer immünosupresif özelliklerinin olduğunun farkedilmesi, organ transplantasyonları konusunda yeni bir dönemi başlatmıştır (1,2). Siklosporin-A transplantasyonlu hastalarda ilk kez Calne ve arkadaşları tarafından 1978 yılında kullanılmıştır (3). Bu ilacın organ transplantasyonlarında yaygın olarak kullanılmaya başlaması, potent bir immünosupresif olması yanında, belirgin nefrotoksik etkilerinin de olduğunu ortaya koymuştur (4,5,6). Siklosporinin transplant rejeksiyonunu engelleyici etki mekanizması, hem humoral hem de hücrel mekanizmalar üzerinden olmaktadır. Siklosporinin asıl hedefi yardımcı T hücresi popülasyonudur. Ancak B hücrelerine de az da olsa bir direkt etkisi sözkonusudur. Siklosporin lenfoid hücre proliferasyon evresinin indüksiyonunu engeller. Erken mitojenik tetkik mekanizmaları etkiler. Mitoza etkisi yoktur. Lenfositotoksik değildir (1,7).

Bu yazıda siklosporinin klinik farmakolojisi ve diğer yan etkileri üzerinde durulmayacak, sadece nefrotoksik etkileri incelenecektir.

Siklosporin oral, intramüsküler ve intravenöz olarak uygulanabilen bir ajandır (8,9,10). Siklosporine bağlı nefrotoksisite, ilacın böbrekte yaptığı fonksiyonel ve yapısal değişiklikler, uygulama süresi (akut-kronik), uygulama biçimi (p.o., İM, İV), dozajı ve ortaya çıkardığı klinik tablolar bakımından incelenebilir.

Klinikte nefrotoksisite, böbrek transplantasyonlu hastalarda ya erken postoperatif dönemde, idrar akımının saatlerce yüksek olarak seyrini takiben gelişen oligürük renal yetmezlik şeklinde (3) veya geç postoperatif dönemde glomerüler filtrasyon hızının yavaş düşmesi şeklinde (11) ortaya çıkabilmektedir. Geç postoperatif dönemde ortaya çıkan tablonun re-

jeksiyondan ayırılması güç olabilir. Bu ayrımı yapabilmek için sıklıkla böbrek biyopsisi gerekebilir (4). Her ne kadar siklosporinin böbrekte oluşturduğu histolojik ve ultrastrüktürel değişiklikler spesifik değilse de rejeksiyona ait değişikliklerden bazı bakımlardan ayırılması mümkün olabilmektedir (4).

Siklosporinin böbrek dokusuna bağlanma eğiliminin yüksek olduğu konusunda görüş birliği vardır (12,13,14). Bu tespiti yaptıktan sonra siklosporinin nefrotoksisitesini inceleyebiliriz. Bu ajana bağlı olarak böbrekte oluşan histolojik değişiklikler çeşitli araştırmacılar tarafından çok iyi bir şekilde tanımlanmıştır:

- Proksimal tubulus hücrelerinde fokal nekroz, inklüzyon cisimcikleri ve vakuolizasyon (15)
- Proksimal tubulusta fırçamsı kenarın kaybı (16),
- İnterstisyel ödem veya fibrozis (17),
- Tübüler atrofi (18),
- Düzensiz interstisyel hücrel infiltrasyon (19),
- Glomeruloskleroz (19,20),
- Proliferatif vasküler lezyonlar (21),
- Afferent arteriyolde fibrinoid nekroz (11),
- Rekürrent hemolitik üremik sendrom (22) veya yeni ortaya çıkmış hemolitik üremik sendrom (23),
- Glomerüler kapiller trombus oluşumu (24).

Siklosporine bağlı histolojik değişiklikler konusunda Mihatsch ve arkadaşlarının, böbrek transplantasyonu yapılan ve siklosporin ile tedavi edilen hastalar üzerinde yaptıkları uluslararası çok merkezli bir çalışmada 6 farklı morfolojik model tanımlanmıştır (18). Bunlar:

1. Klasik rejeksiyon
2. Diffüz interstisyel fibrozis
3. Toksik tübülopati
4. Peritübüler kapiller konjesyon
5. Arteriyolopati
6. Tübüler atrofi ile birlikte görülen interstisyel fibrozis şeklindedir.

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
Anabilim Dalı

Yapısal bozuklukların primer lokalizasyonunun proksimal tubulus epiteli olduğu ileri sürülmektedir (25). Ancak glomerüler kapiller duvarlardaki değişikliklerin primer olay olduğunu söyleyen yazarlar da vardır (20,26).

Yukarıda adı geçen tüm yapısal bozukluklar transplantasyondan sonra birkaç hafta içinde veya daha sonra görülebilmektedir (24). Elektron mikroskopik incelemelerde de proksimal tubulus hücrelerinde, aminoglikozit toksisitesinde olduğu gibi mitokondrial şişme görülmektedir. Bu bulgu azatioprin ve prednizolon ile tedavi edilen hastalara göre önemli ölçüde fazla görülmektedir (11,17). Siklosporinle oluşan yapısal değişiklikler konusunda Mihatsch ve arkadaşlarının yorumu şu şekildedir: Siklosporin nefrotoksitesisi için spesifik morfolojik parametre yoktur. Ancak bazı parametreler siklosporin ile daha sık görülmektedir. Diffüz interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi ile birlikte görülen interstisyel fibrozis (iki ve altı numaralı parametreler) siklosporin nefrotoksitesisinin bir göstergesi olabilir. Siklosporinde görülen morfolojik değişikliklerle, siklosporinle birlikte kortikosteroid tedavisi alanlarda görülen değişiklikler arasında fark yoktur. Dolayısıyla tüm bu değişikliklerin rejeksiyondan ayırılması çok güçtür.

Siklosporinle böbrekte olan fonksiyonel değişiklikler:

Hayvanlarda ve insanlarda kronik siklosporin uygulanması serum keratinin (27,28), potasyum ve ürik asit (4) düzeylerinde dozu azaltmakla geçen bir yükselmeye yol açmaktadır. Ayrıca siklosporinin özellikle kalp ve karaciğer transplantasyonlu hastalarda akut renal yetmezliğe yol açtığı da gösterilmiştir (29,30). Siklosporinin kronik nefrotoksitesisi ve bunun mekanizmaları konusunda çok sayıda çalışma yapılmış olmasına karşın, buna kıyasla kendisini oligüri ve şiddetli sodyum retansiyonuyla gösteren akut renal yetmezlik yapma etkisi üzerine az sayıda çalışma yapılmıştır (29,30). Siklosporinin sıçanlara akut uygulaması ile böbrek kan akımında anlamlı düşüşler, böbrek damar direncinde artma ve glomerüler filtrasyon hızında azalma gösterilmiştir (31, 32,33). Çok yeni bir bulgu da bu renal vazokonstriksiyonun sempatik sinir sistemi aracılığıyla olduğunun gösterilmesidir. Bu vazokonstriksiyon fenoksibenzamin ve renal denervasyon ile bloke edilebilmektedir (31). Akut renal yetmezlik siklosporinin İV olarak transplantasyondan sonraki ilk haftada uygulanmasıyla sıklıkla görülmektedir (29,30). Özellikle belirli bir derecede böbrek iskemisinin olduğu durumlarda, akut renal yetmezlik daha kolay ortaya çıkmaktadır. Sıçanlar üzerinde Johnson ve Tyler'in yaptıkları deneysel çalışmalar, parenteral olarak siklosporinin tek bir düşük dozda dahi iskemik hasara uğramış böbrekteki bu iskemiyi artırdığını göstermiştir. Siklosporin aynı dozda iske mi oluşmadan verilirse, böbrekler bu tek

doz siklosporine daha dirençli olmaktadır. Bu durumda siklosporinin var olan iskemiyi artırdığı ve transplantasyondan hemen sonraki iskeminin var olması çok muhtemel olan dönemde kullanılmaması gerektiği ortaya çıkmaktadır (34).

Kanada Çok Merkezli Transplantasyon Çalışma Grubu (Canadian Multicentre Transplant Study Group) siklosporin uygulanmasından önce 24 saat veya daha fazla soğuk iskemiyeye maruz kalmış böbreklerde siklosporinin renal iskemik hasan artırdığını bildirmiştir. Bu grup, uzun süreli takip çalışmasında azatioprin ve siklosporin ile tedavi edilen akut tübüler nekrozlu hastalarda graft yaşam süresinin azaldığını bildirmiştir. Bu sürenin azalması siklosporinde azatioprine göre daha fazladır (35,36).

Bantle ve arkadaşları siklosporin nefrotoksitesisinde plazma renin aktivitesinin baskılandığını, bunun fizyolojik olduğunu ve ekstrasellüler sıvı ekspansiyonunu yansıttığını ve sodyum kısıtlaması ile ortadan kaldırılabileceğini bildirmişlerdir (37). Kaskel ve arkadaşları ise, sıçanlarda oluşturdukları siklosporine bağlı nefrotoksitede plazma renin aktivitesinin ve renal prostaglandin ekskresyonunun yükseldiğini ve yükselmiş renin sekresyonunun sirkülatuar hipovolemiden ileri geldiğini bildirmişlerdir (38). Plazma renin aktivitesinin yükseldiğini gösteren başka çalışmalarda vardır. Nitta ve arkadaşları siklosporin verilen tavşanların böbrekleri üzerinde yapılan histolojik çalışmalarda juxtaglomerüler aparatustaki granüler hücrelerde hiperplazi saptamışlardır (39). Bu da renin-angiotensin-aldosteron sisteminin siklosporin toksitesisinde aktive olduğunun bir işaretidir. Sullivan ve arkadaşları siklosporinin İV olarak 10 mg/kg infüzyonundan sonra sıçanlarda böbrek damar direncinde %200 artma ve böbrek kan akımında %42 azalma saptamışlardır (40). Siklosporinin böbrekte yaptığı fonksiyonel değişiklikleri araştırmaya yönelik bir başka çalışmada köpeklerde siklosporinin uzun süre kullanılması halinde, mezanjial hücrelerin fagositik fonksiyonlarında ve lipit metabolizmasında değişiklikler saptanmıştır (14).

Siklosporinin böbrekler üzerine olan istenmeyen etkileri arteriyel hipertansiyonla birlikte olabilir (4, 18,37). Hipertansiyon şiddetli olabilir, fakat antihipertansif tedaviye iyi yanıt verir, siklosporinin kesilmesinden sonrada son bulur. Mekanizması bilinmemektedir ancak birlikte verilen steroid tedavinin bunu koaylaştırdığı düşünülmektedir (4).

Siklosporinle tedavi edilmiş renal allograft alıcılarında enfeksiyonlardan sonra şiddetli ve bazende geriye dönüşsüz nefrotoksitesite gelişmektedir (41). İnsanlardaki bu gizlemeden hareketle Cosio ve arkadaşlarının tavşanlar üzerinde yaptığı deneysel çalışmalarda, siklosporinin tavşanlarda endotoksin nefrotoksitesini artırdığı saptanmıştır (41). Şiddetli bakteriyel enfeksiyonu olanlarda renal fonksiyon bozukluğu

geliştiği takdirde siklosporinin dikkatle kullanılması önerilmektedir.

Siklosporinin gerek klinik deneylerde gerek hayvan deneylerinde, böbrek yapı ve fonksiyonları üzerine belirgin olan bu etkilerinin, direk olarak siklosporine bağlı olup olmadığı konusunda tartışılmaktadır. Özellikle İV uygulamada görülen belirgin toksisite nedeniyle -oral uygulamaya göre 7-8 kat daha fazla (9)- siklosporinin İV kullanımında araç olarak kullanılan "cremophor" un nefrotoksitesitesi üzerinde durulmuştur (42,43). Bu amaçla Luke ve arkadaşlarının izole perfüze sıçan böbrekleri üzerinde yaptıkları çalışmalar, bu nefrotoksitesitenin sıçan böbreklerinde "cremophor" a ait olduğunu ortaya koymuştur. Aynı çalışmada "cremophor" suz uygulanan siklosporinin nefrotoksik olmadığı da gösterilmiştir. Siklosporinin sistemik etkileri nedeniyle de nefrotoksitesiteye indirekt olarak yol açabileceği görüşü de ileri sürülmüştür (43).

Siklosporinin oluşturduğu nefrotoksitesitenin transplante olmayan doğal böbreklerde geriye dönüşümlü olduğu gösterilmiştir. Karaciğer transplant alıcılarında da geriye dönüşümlü toksisite oluşturduğu bildirilmiştir (11). Farnsworth ve arkadaşları 1983'te transplantasyondan 60 gün sonrasına kadar oligürik kalmış 4 hastada siklosporinin kesilip azatioprin başlanmasıyla renal fonksiyonların normale döndüğünü göstermişlerdir. Bu 4 hastadaki renal biyopsi bulguları peritübüler fibrozis şeklinde idi (44). Fonksiyonel bakımdan bu geriye dönüş yapısal bakımdan muhtemelen mümkün değildir (20,45). Siklosporin nefrotoksitesitesinin geriye dönüşlü olması ilaç dozuna da bağlıdır. Uzun süreli kullanımda kronik nefrotoksitesite sözkonusu ise , bunun ilacın birikmesiyle (kümülasyon) bir ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (46). Ancak Klintmalm ve arkadaşları ise siklosporin kullandıkları tüm renal transplantlı hastalannın %96'sında gelişen interstisyel fibrozisin ve bunun derecesinin biriken siklosporin dozu ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir (11). Siklosporine bağlı geriye dönüşümsüz nefrotoksitesite de bildirilmiştir. Ancak burada çok yüksek dozlar uygulanan (15 mg/kg/gün'den fazla) kalp transplantasyona! hastalar sözkonusudur (4,20). Siklosporinin renal ve hepatik toksitesiteye ve serum düzeylerine göre

ayarlanmış optimal dozu 7-10 mg/kg p.o.'dir. Bu dozda nefrotoksitesite olmayacağı anlamında değildir. Ancak optimal dozdur. Doz arttıkça nefrotoksitesite riski artmaktadır (4).

Siklosporin nefrotoksitesitesi olunca klinikte nasıl bir yaklaşım yapılması gerektiği konusuna gelince, siklosporin kullanımına bağlı bir nefrotoksitesitenin rejeksiyondan ayırddilemediği durumda, transplantasyondan sonra sistematik biyopsiler yapılması önerilmektedir (18). Transplantasyon sonrası örneğin 1,3, 12. ve 24. aylarda biyopsi yapılabilir. Hatta transplantasyon esnasında yapılacak bir biyopsi de hem bazal verileri saptamak açısından hem de mevcut ise arteriyoller hyalin sklerotik lezyonların ve intimal fibrozisin, ileride gelişmesi muhtemel siklosporin nefrotoksitesitesinden ayırddilmesinde yararlı olabilir. Biyopsi alınmadığı takdirde donörün diyabetes mellitus, hipertansiyon vb. bakımlardan iyi araştırılması önerilmektedir (18).

Siklosporinin renal tübüler epitelde toplanmasının anti-siklosporin-A antikoları ve immünoperoksidaz teknikle gösterilmesinin siklosporin nefrotoksitesitesinde önceden haber verici bir değer taşıyabileceği von Willebrand ve Hayry tarafından öne sürülmüştür (47). Ancak bu yazarların önerdiği ince iğne aspirasyon sitolojisi ve idrar sitolojisi, interstisyel hücresel rejeksiyonu veya toksik tübülopatiyi tanımada yararlı olabilir, fakat peritübüler kapiller konjesyonu ve sellüler interstisyel rejeksiyonu göstermede karışıklığa yol açabilir (18).

Transplantasyon dışında da immünosupresyon amacıyla siklosporin alan hastalarda ilacın renal toksitesitesinin iyi tanımlamak için tedaviden önce klasik renal fonksiyon testleri ve bunlara ilaveten tubulointerstisyel fonksiyon testleri (inülin klerensi ve böbrek kan akımı ölçülmesi vb.) yapılması önerilmektedir (48).

Klinikte siklosporin nefrotoksitesitesinin sözkonusu olduğu durumlarda, doz klinik duruma göre ya tedricen azaltılmalı ya da siklosporin kesilmelidir. Bunun yanında steroid tedavi uygulanıyorsa devam edilebilir, uygulanmıyorsa başlanabilir (18).

KAYNAKLAR

1. Borel JF: Comparative Study of in vitro and in vivo drug effects on cell mediated cytotoxicity. *Immunology*, 31:631, 1976.
2. Cohen DJ, Loertscher R, Rubin MF, et al: Cyclosporine: a new immiino suppressive agent for organ transplantation. *Ann Intern Med*, 101:667, 1984.
3. Calne RY: Harmacological immunosuppression in clinical organ grafting. *Clin Exp Immunol* 31:1, 1979.
4. Baxh JF, Strom TB: Cyclosporine. In: *The mode of action of Immunosuppressive Agents*. Publ.: Elsevier, Amsterdam, New York, Oxford, pp.241-270, 1985.
5. Merion RM, White DJG, Thiru S, et al: Cyclosporine.: Five years, experience in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 310:148, 1984.
6. Ferguson RM, Sommer BG: Cyclosporine in renal transplantation: a single institution experience. *Am J Kidney Dis*, 5:296, 1985.

7. Gordon MY and Singer JW.: Selective effects of cyclosporine-A on colony forming lymphoid and myeloid cells in man. *Nature*, 279-433, 1979.
8. Hutchinson IF, Shadur CA, Duarte AJS, et al: Cyclosporine-A spares selectively lymphocytes with donor specific suppressor characteristics. *Transplantation*, 32:210, 1981.
9. Kahan BD, Van Buren CT, Lin SN, et al: Immunopharmacological monitoring of Cyclosporine-A treated recipients of cadaveric kidney allografts. *Transplantation*, 34-36, 1982.
10. Williams GM, Irwin B, Burdick J et al: Intravenous cyclosporine and kidney function: the John Hopkins experience. *Transplant Proc*, 18(Suppl 1): 66, 1986.
11. Klintmalm GBG, Iwatsuki S, Starzl TE: Nephrotoxicity of Cyclosporine-A in Liver and Kidney transplant patient. *Lancet*, 1:470, 1981.
12. Belitsky P, Chose T, Givner M, et al: Tissue distribution of cyclosporine-A in the mouse: a clue to toxicity? *Clin Nephrol*, 25(Suppl 1) s 27, 1986.
13. Ryffel B, Wilson J, Maurer R, et al: Problems of cyclosporine localization in the renal tissue. *Clin Nephrol* 25(Suppl 1):s 34. 1986.
14. Blanc-Brunat N, Cochat P, Lang J, et al: Cyclosporine-A nephrotoxicity: evidence for mesangial foam-cells in dogs. *J Submicrosc cytol*, 19(1): 149-154, 1987.
15. Calne RY, White DJG, Thorine S, et al: Cyclosporine in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet*, 2:1323, 1978.
16. Thiel G: experimental cyclosporine-A nephrotoxicity: a summary of the International Workshop (Basel, April 24-26, 1985). *Clin Nephrol*, 25 (Suppl 1), s 205-210, 1986.
17. Kirwan PD, Baster CR, Duggin GG, et al: Giant mitochondria, renal transplant biopsy and cyclosporine-A. *Lancet*, 2:146, 1981.
18. Mihatsch MJ, et al: Renal histopathology in kidney transplant recipients immunosuppressed with cyclosporine-A: results of an international workshop. *Clin Nephrol*, Vol 24, 3:107-109, 1985.
19. Mihatsch MJ, Thiel G, Basler V, et al: Morphological patterns in Cyclosporine -treated renal transplant recipients. *Transplant Proc*, 17:101, 1985.
20. Myers BD, Ross J, Newton L, et al: Cyclosporine-associated Chronic nephropathy. *N Engl J Med*, 311:699, 1984.
21. Sommer BG, Innés JT, Whitehurst RM, et al: Cyclosporine-associated renal arteropathy resulting in loss of allograft function. *Am J Surg*, 149:756, 1984.
22. Leithner C, Sinzinger H, Pohanka E, et al: recurrence of haemolytic uraemic syndrome triggered by cyclosporine-A after renal transplantation. *Lancet*, 1:1470, 1982.
23. Van Buren D, Van Buren CT, Flechner SM, et al: De novo hemolytic uraemic syndrome in renal transplant recipients immunosuppressed with cyclosporine. *Surgery*, 98:54, 1985.
24. Nussenblatt RB, Palestine AG, Rook AH, et al: Cyclosporine therapy for intraocular inflammatory disease. *Lancet*, ii:235-238; 1983.
25. Whiting PH, Thompson AW, Blair JT, et al: Experimental cyclosporine-A nephrotoxicity. *Br J Exp Pathol*, 63:88, 1982.
26. Dieperink H, Starklint H, Leyssac PP: Nephrotoxicity of cyclosporine-an animal model: study of the nephrotoxic effect of cyclosporine on overall renal and tubular function in conscious rats. *Transplant Proc*, 15(4 Suppl 1): 2736, 1983.
27. Whiting PH, Thompson AW, Simpson JG: Cyclosporine: toxicity, metabolism, and drug interactions: implications from animal studies. *Transplant Proc*, 17(Suppl 1): 134, 1985.
28. Chapman JR, Hadrling NG, Griffiths D, et al: Reversibility of cyclosporine nephrotoxicity after three months treatment. *Lancet*, 1:128, 1985.
29. Powell-Jackson RR, Young B, Calne R, et al: Nephrotoxicity of parenterally administered cyclosporine after orthotopic Liver transplantation. *Transplantation*, 36: 505, 1983.
30. Egel K, Greenberg A, Thompson ME, et al: Renal failure in heart transplant patients receiving cyclosporine. *Transplant Proc*, 15(Suppl 1): 2706, 1983.
31. Murray BM, Paller MS, Ferris TF: Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int*, 28:767, 1985.
32. Tonnesen AS, Hammer RW, Weinmann EJ: Cyclosporine and sodium potassium excretion in the rat. *Transplant Proc*, 15(Suppl 1): 2730, 1983.
33. Bennet WM, Pulliam JP: Cyclosporine nephrotoxicity. *Ann Intern Med*, 99:851-854, 1983.
34. Johnson BIA M, Tyler Karen A: Effect of cyclosporine on renal ischemic injury. *Transplantation*, Vol.43, 6:800-804, 1987.
35. The Canadian Multicentre Transplant Study Group. A randomized Clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med*, 309:809, 1983.
36. The Canadian Multicentre Transplant Study Group. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med*, 314:1219, 1986.
37. Bantle JP, Boudreau RJ, Ferris TF: Suppression of Plasma Renin Activity by Cyclosporine. *Am J Med*, July, Vol 83: 59-64, 1987.
38. Kaskel FJ, Devarajan P, Arbeit LA, et al: Cyclosporine nephrotoxicity: sodium excretion, autoregulation, and angiotensin II. *Am J Physiol*, Apr, 252(4 ptz) F 7: 33-42, 1987.
39. Nitta K, Friedman AL, Nicastrì AD, et al: Granular Juxtaglomerular cell hyperplasia caused by cyclosporine. *Transplantation*, Vol 44:3 (417-421), 1987.
40. Sullivan BA, Hak LJ, Finn WF. Effect of acute cyclosporine administration on renal hemodynamics in the rat. *Hum Immunol*, 13:64, 1985.

41. *Coio* FG, *Innés* JT, *Nahman* NS, et al: Combined nephrotoxic effects of cyclosporine and nephrotoxic. *Transplantation*, Vol.44.3:425-428, 1987.
42. *Thiel* G, *Hermle* M, *Brunner* FP: Acutely impaired renal function during intravenous administration of cyclosporine-A: A Cremophore side-effect. *Clin Nephrol*, 25 (Suppl 1): 540, 1986.
43. *Luke* DR, *Kasike* BL, *Matzke* GR, et al: Effects of cyclosporine on the isolated perfused rat kidney. *Transplantation*, Vol:43, 6:795-799.
44. *Farnsworth* A, *Hall* BM, *Kirwan* P, et al: Pathology in renal transplant patients treated with cyclosporine. *Transplant Proc*, 15(Suppl 1): 2852, 1983.
45. *Palestine* A G, *Austin* HA, *Balow* J E, et al: renal histologic alterations in patients with cyclosporine for uveitis. *N Engl J Med*, 314:1293, 1986.
46. *Scolari* F, *Sandrini* S, *Savoldi* S: Is Cyclosporine-Induced Chronic Nephrotoxicity Inevitable. *Transplant Proc*, Vol.19 1: 1745-1748, 1987.
47. *Von Willebrand* E, *Hayry* P: Demonstration of cyclosporine in renal transplants by fine needle aspiration biopsy. *Transplant Proc*. 15:2716-2718, 1983.
48. *Giangiaco* J: Nephrotoxicity of cyclosporine (Letter) *N Engl J Med*, 13:1291, 1986.