

## Siklosporin-A

*Dr. Zehra GÖLBAŞI\**

*Dr. Sinan AYDOĞDU\**

Tolypocladium inflatum mantarının bir metaboliti olan ve aslında antifungal etkisi bulunan siklosporin, bağışıklığı baskılayıcı etkisinin gösterilmesinden sonra transplantasyonun gündemine girdi ve kullanıldığı şu son 10 yılda bugüne dek denenen bağışıklığı baskılayıcı ilaçlar arasında en etkili olduğu kanıtlandı (1,2). Bu en etkililiğin birincil göstergesi ise aktarılan organ greftlerinin yaşam sürelerinde yaptığı önemli düzelmedir.

Tolypocladium inflatum, siklosporin A ile birlikte küçük değişiklikler içeren toplam 25 doğal siklosporin oluşturur (3,4). Bunlardan siklosporin A bir siklik andekapeptittir ve 11 amino asitten oluşur. Bağışıklığı baskılayıcı etkiyi birincil olarak bugüne dek bilinmeyen 1 numaralı C9 aminoasidi belirler. Molekül ağırlığı 1200 olan siklosporin A, C<sub>2</sub>H<sub>11</sub>O<sub>12</sub> formül yapısındadır. Siklosporin A'daki alfa aminobütirik asid yerine norvaline'nin gelmesiyle oluşan siklosporin G'nin etkisi neredeyse A'ya eşittir (5).

### Farmakokinetik Özellikleri

Siklosporin ince bağırsağın üst kısımlarından %30 oranında emilir ve bu oran böbrek aktarımı yapılan hastalarda ilk birkaç hafta sonunda %60'a kadar çıkabilir (6). Bu artış bağırsak reseptör indüksiyonu ile açıklanmaktadır. Biyoyararlanımı üzerine yiyecek alımının etkisi tartışmalıdır, azalttığını bildirenler yanında herhangi bir etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (7,8).

Suda çözünürlüğünün çok düşük olması nedeniyle oral formları zeytinyağı ve etanolden oluşan solüsyonlarda hazırlanmıştır (9,10).

Karışımın 1 ml'si 100 mg. siklosporin içermektedir. Son zamanlarda jelatin kapsül şekilleri de geliştirilmiştir. 6 hastada 600 mg'lık oral tek dozun ardından yapılan serum siklosporin ölçümlerinde doruk düzeyin 3-4 saat sonra oluştuğu ve 240-1250 ng/ml arasında değiştiği saptanmıştır (8,10).

Siklosporinin kan hücreleri ile plazma arasındaki dağılımı da sıcaklık ve konsantrasyona bağlıdır. Vücut sıcaklığında siklosporinin %70'i eritrositlerde, %20'si ise plazmada bulunur. Sıcaklık düştüğünde eritrosit içi siklosporin konsantrasyonu artar (8,10).

Siklosporinin dokular arası dağılımını araştıran çalışmalar, siklosporinin en çok yağ dokusunda biriktiğini göstermiştir. Siklosporinden zengin diğer iki doku ise pankreas ve sünrenallerdir. Beyin ve BOS'ta çok düşük düzeyde bulunur. Bu düşük geçiş oranı ile siklosporinin santral sinir sistemi üzerine olan etkilerini açıklamak güçtür (8,10).

Siklosporinin %99'u karaciğerde metabolize edilir ve oluşan 17 metaboliti safra yoluyla atılır. Bu nedenle karaciğer ve safra sistemi bozukluklarında atılımı azalır (10). Eliminasyon yarı ömrü 19-40 saattir. İdrarla atılımı çok azdır. Alınan siklosporinin 96 saat içinde ancak %0.1'i idrarla değişmeden atılır. Fazlalığı durumunda hemodiyalizle iyi temizlenemez. Çünkü damar dışı dağılım oranı yüksek, proteinlere ilgisi fazladır (10).

### Doz ve İlaç Etkileşimleri

Uzun süredir kullanılmasına karşın siklosporin dozu ve kullanımına ilişkin kabul edilmiş bir şema yoktur. Transplantasyon merkezlerinin neredeyse herbirinin farklı tedavi şeması uyguladığını söylemek

\*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD

yanlış olmaz (11). Transplantasyon sonrasında 14 mg/kg dozu ile başlayıp birinci yılın sonunda 5 mg/kg'a azaltarak kullanan merkezler bulunmasına rağmen (11) günümüzde başlangıç dozunun düşük (5-10 mg/kg) tutulması eğilimi gözlenmektedir (12).

İlaç etkileşiminde temel mekanizma, siklosporinin karaciğerde sitokrom p-450 mikrozomal enzimi aracılığı ile metabolize edilmesine dayanır (13-15). Bu enzimi uyaran ilaçlar, siklosporinin metabolizmasını hızlandıracağından kan düzeyini azaltırken, enzimin etkinliğini azaltanlar ise kan siklosporin düzeyini arttırmaları. Etkileşimler listesi giderek genişlemekle birlikte siklosporin düzeyini arttırdığı gösterilenler ketokonazol, critromisin, diltiazem, nikardipin ve verapamildir. Siklosporin düzeyini azaltanlar ise fenitoin, rifampin, koniazid, IV sülfamidin-trimetoprim'dir. Amfoterisin, aminoglikozidler, melfalan, oral kotrimaksozol ve manitol de nefrotoksitesini arttıran ilaçlardır.

Bu iyi bilinenler dışında, bazı ilaçlarla siklosporin arasında kuşku etkileşimler bulunmaktadır. Örneğin, siklosporin ile tedavi edilen bir hastada prednizolonun klirensi çok azalabilir (16). Azotioprin ve antüenfosit globulin siklosporin ile birlikte kullanıldıklarında acliif etki eöslrebiHt Icr (17).

Ayrıca ilginç bir etkileşim de solüsyonun içerdiği alkol nedeniyle metronidazol, klorpropamid ve bazı sefalosporinlerle birlikte alındığında görülebilen disulfiram benzeri reaksiyondur (18).

### Kan Düzeyi Ölçümü

Siklosporinin, tedavi edici aralığının nispeten dar olması, absorpsiyonu, metabolize edilmesi ve atılımı açısından şahıslar arası farklılıklar bulunması ve muhtemelen doza bağlı yan etkiler olan nefro veya hepatotoksitesinin önlenmesi için kan düzeylerinin bilinmesi gerekli görünmektedir (10).

Günümüzde kan düzeyi tayini tam kanda, serumda veya plazmada yapılmaktadır. Siklosporinin yaklaşık %60'ı eritrositlerde bulunduğundan, tam kanda yapılan ölçüm sonucunun plazma ya da serumdakinden fazla olması doğaldır. Henüz tam bir fikir birliği olmamakla beraber analiz, kolaylığı ve güvenilirliği nedeniyle lam k.vda yapılması tavsiye edilmektedir (20).

Siklosporinin kan düzeyi ölçümü için bugün 3 yöntem kul),3:nimaktad». Bunlar: 1) Radioim-

munoassay (RIA), 2) Higfa Performance Liquid Chromatography (BPLC ve 3) Fluorescence Polarization Immunoassay (FPIA) dır (22). HPLC spesifik olarak ana molekülü tayin eder. RIA ve FPIA ise kullanılan antikorun monoklonal veya polikiom! olmasına bağlı olarak, sadece ana molekülün veya ana molekülle beraber metabolitlerin de ölçümünü sağlar. Siklosporin metabolitlerinin terapötik etkiye ve toksisiteye katkıları henüz tanı olarak bilinmediğinden, günümüzde hangi yöntemin kullanılması gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. Ancak ana moleküle spesifik yöntemler daha fazla tercih edilmektedir (23).

HPLC ana molekülün tespitine imkan veren metodlar içinde referans metod olarak kabul edilmektedir (23). Ancak zahmetli bir yöntem olması ve pahalı ekipman gerektirmesi sebebiyle pratikte yeterince kullanışlı değildir. Monoklonal RIA yöntemi, HPLC ile uyumlu sonuçlar verdiği ve kolay uygulanabilir olduğundan klinik uygulamada tercih edilmektedir (12). Yöntem olarak birçok açıdan RIA'ya benzeyen FPIA yöntemi de, monoklonal antikorların kullanılmasıyla ana moleküle spesifik sonuçlar verdiği halde, yeterince denenmiş olmaması sebebiyle henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Tedavi kriterleri, kullanılan yöntemler arasındaki ve bireysel farklılıklar sebebiyle tüm merkezlerin kabul ettiği tek bir kan düzeyi vermek mümkün değildir. Ana moleküle spesifik monoklonal RIA ile, transplantasyonu izleyen dönemde tam kanda önerilen siklosporin düzeyi ilk 3-6 ay için 300-400 mg/L, 3-6 aydan sonra ise rejeksiyonun engellenmesi için gerekli düzey azaldığından 150 mg/L olarak bildirilmektedir (12).

### Etki Mekanizması

Borel'in 1976'da siklosporinin biyolojik etkilerine ilişkin orijinal yakısından bu yana konuyla ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Etki mekanizmasının henüz tümüyle aydınlatılamamasına karşın, çoğunlukla ilacın aktif T lenfositlerden salınan IL-2 ve diğer lenfokinlerin sentezini durduğunu kabul edilmektedir. Siklosporin tedavi edici dozlarda sitotoksik değildir. IL-2 reseptörü oluşumunu ve T supresor hücrelerini etkilemez. T supresor hücrelerini etkilememesine rağmen, T helper ve T killer hücrelerini inhibe ederek ortama T supresorla\* ir çrçeroer» olmasına neden olur. Böylece ortama

egemen olan T supresörler, T hücre ve B lenfositlerini inhibe ederek hem antitörse bağışıklık, hem de hücreyel immün yanıtı önler, yani immünoresponansı yavaşlatır (24-28).

Subselüler düzeyde neler olduğunu açıklamaya yönelik çalışmalar lenfositlerde siklosporin reseptörleri bulunduğunu göstermiştir (29). Lipofilik özelliği olan siklosporin, lenfosit membranını geçerek hücre içerisinde siklofilin adı verilen reseptör-protein ile birleşir. Daha sonra nükleus içinde kromozomun özel bir bölümü ile etkileşir ve m-RNA'nın lenfokin transkripsiyonunu önler; böylece lenfokin yapımı durur.

\\ Son zamanlarda prolaktinin hem humoral, hem de hücreyel immün yanıtı uyarıcı bir rol oynadığı gösterilmiştir (30,31). Siklosporinin bağışıklığı baskılayıcı etkisinde, olası mekanizmalardan birinin prolaktin reseptörlerini inhibe etmesi olabileceği bildirilmektedir ve antiprolaktin etkili bromokriptinin birlikte kullanılmasının gerekli siklosporin dozunu azaltabileceğinden söz edilmektedir.

Siklosporinin immün sistemin diğer hücreleri üzerine doğrudan etkisini yorumlamak oldukça zordur. Çünkü bu hücrelerin fonksiyonları T lenfositlerinin ürünlerinden etkilenmektedir. Genel olarak B lenfosit ve nötrofillerin siklosporinden etkilenmediği kabul edilir.

## KLİNİK KULLANIMI

### Organ Transplantasyonu

Bilindiği gibi organ transplantasyonunda temel sorun aktarılan organın alıcı tarafından reddidir. Bu nedenle başlangıçtan beri yapılmak istenilen, vücudu infeksiyon ve diğer komplikasyonlara karşı savunma mekanizmasında önemli baskılanma oluşturmaksızın allogreftin tam olarak kabul edilmesini sağlamaktır. Bu amaçla kullanılan ilaç ve yöntemlerin ya genel olarak sitotoksik olmaları ya da farmakolojik özgüllüklerinin olmayışı nedeniyle ciddi yan etkileri bulunmaktadır. İşte bu ortamda 1976'da Calne'nin bir böbrek transplantasyon hastasında siklosporini kullanmasıyla başlayarak, siklosporin kullanımı giderek yaygınlaşmış, bağışıklığı baskılayıcı tedavinin temel ilacı özelliğini kazanmıştır.

## Böbrek Transplantasyonunda Kullanımı

Siklosporinin böbrek transplantasyonunda sonuçları üzerinde olumlu anlamda büyük etkisi olmuştur. Birkaç çalışmada dışında kabul edilen sonuç, siklosporin içeren tedavi şemasının azotioprin ve kortikosteroidden oluşan koruyucu tedaviye belirlenmiş üstün olduğu şeklindedir (32). Ayrıca siklosporin ile böbrek transplantasyon hastalarının hastaneye başvuru süreleri de azalmıştır (33).

Siklosporinin sağladığı bu etkin immünoresponansı yanı sıra nefrotoksisite gibi önemli bir sorunu da beraberinde getirmiştir. Bu nedenle siklosporin alırken serum kreatinin düzeylerinde yükselme olan hastalarda, immünoresponansı düşük doz (2-4 mg/kg) siklosporin, azotioprin ve kortikosteroidden oluşan üçlü şemayla devam edilmesi yaklaşımı geliştirilmiştir. Sonuçlar başarılı olduğundan, koruyucu immünoresponansında birincil tedavi yöntemi olarak bu üçlü kombinasyon kullanılmaya başlanmıştır (11,34).

## Karaciğer Transplantasyonunda Kullanımı

Strazl tarafından 1963'te gerçekleştirilen ilk karaciğer transplantasyonunda siklosporin kullanılmaya başlandı. 1980 yılına kadar yapılan transplantasyonlarda yaşam oranları iyi değildi (2,35). 1980 sonrası ABD'de yapılan 1000 transplantasyonda ise 1 yıllık yaşam oranı %74.5 yıllık oran ise %64'tür. Bu veriler Strazl'in 1980 sonrası karaciğer transplantasyonunda siklosporin devri olarak adlandırmasını haklı kılmaktadır.

## Kalp ve Kalp-Akciğer

### Transplantasyonunda Kullanımı

Kalp transplantasyonu ilk kez 1967'de Bernard tarafından gerçekleştirildi. Siklosporinin kullanılmaya başlandığı 1980 sonrasında 5 yıllık yaşam oranının %75'i aştığı bildirilmektedir (12).

## Kemik İliği Transplantasyonunda Kullanımı

Kemik iliği transplantasyonunda siklosporin greft versus host hastalığının şiddetini ve sıklığını azaltmakta ve tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Sonuçlar metotreksat sağlanan sonuçlarla karşılaştırılabilir düzeydedir (2,36).

## Pankreas Transplantasyonunda Kullanımı

Bu konuda yapılmış kontrollü çalışma bulunmaması sebebiyle pankreas transplantasyonunda siklosporinin yerini şimdilik kesin olarak belirlemek mümkün değildir (2,37).

## Transplantasyon Dışı Kullanım

Organ transplantasyonlarında alınan başarılı sonuçlar siklosporinin otoimmün hastalıklarda da kullanımını gündeme getirmiştir. Siklosporinin etkili olduğu otoimmün hastalıklar içinde üvcitis, psöriazis, romatoid artrit, nefrotik sendrom ve tip I diabetes mellitus yer alır (24,27,38-40). Myastenia-gravis, SLE ve biliyer sirozda ise orta derecede etkili bulunmuştur (39).

Üvcitis, hastalığın özellikle ciddi biçimlerinde olmak üzere siklosporinin en çok klinik uygulama alanlarından birini oluşturur. Siklosporinin 10 mg/kg/gün veya daha düşük dozlarda kullanılmasıyla, birkaç hafta gibi kısa bir sürede görme fonksiyonlarında düzelme olur. Toksikite ve ilaç bırakıldığında hastalığın yineleyebilmesi iki sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Psöriazis siklosporinin umulmadık bir uygulama alanıdır. 3 mg/kg/gün gibi düşük dozlarda etkisi kısa sürede ortaya çıkar. Etki mekanizması immünolojik olabileceği gibi, doğrudan keratosil çoğalmasını durdurduğu şeklinde varsayımlar da bulunmaktadır. Burada da en önemli sorun, ilaç kesildiğinde hastalığın yinelenmesidir.

Tip 1 diabetes mellitusta insülin tedavisine başlanmasından sonraki 2 ay içinde başlayan siklosporin, hastalığın uzun süreli remisyonunu sağlar. Yaklaşık 400 hastayı içeren bir çalışmada, kan düzeyinin 300-500 ng/ml olduğu grupta remisyon oranı %80 olarak bildirilmektedir. Bazı sorunlar çözümlendiğinde belki de metabolik, immünolojik ve genetik özelliklerle belirlenecek prediabetik hastalarda bile siklosporin kullanımını gündeme gelebilecektir.

Siklosporine en duyarlı nefrotik sendromlar, diğere immünosupresiflere de duyarlı olan minimal glomerüler değişiklik gösteren tip ve Ig A nefropatisidir. Siklosporin özellikle, kortikosteroidlerin büyüme gecikmesine yol açabileceği çocuk hastalarda değerli olabilir.

Siklosporin diğer antiromatiklere dirençli romatoid artritli olguların çoğunda inflamasyon belirtilerini gidermede etkili bulunmuştur. Ortalama kullanım dozu 4-7.5 mg/kg/gündür ve etki 6-8 haftada ortaya çıkmaktadır. Giderek artan deneyimlere rağmen bugün için romatoid artritte siklosporin kullanımını deneysel bir tedavidir ve resmi klinik çalışmalar dışındaki hastalarda verilmemelidir.

## Siklosporinin Yan Etkileri

Nefrotoksisite: Siklosporin nefrotoksik bir ilaçtır. Nefrotoksisite, siklosporin tedavisine sınırlamalar getirebilen, hatta bazen başka tedavi seçeneklerinin aranılmasına yolaçan en önemli sorun olarak görülmektedir (41-46). Böbrek transplantasyon hastalarında böbrek biyopsilerinin %50'sinde siklosporine bağlı değişikliklere rastlanılmaktadır. Siklosporine bağlı nefrotoksisite 3 şekilde ortaya çıkabilir: 1) Akut böbrek yetmezliği, 2) Subakut böbrek yetmezliği ve 3) Kronik nefropati. Temel mekanizmanın böbrek kan akımındaki azalma ve böbrek damar direncindeki artış olduğu düşünülmektedir. Olayda prostaglandinlerin rolü olabileceği gibi, siklosporinin doğrudan böbrek damarları üzerine etkisi, ya da böbrek sinirleri aracılığıyla oluşturduğu vazokonstriksiyon söz konusu olabilir. Histopatolojik incelemede, akut böbrek yetmezliğinde proksimal tubulus hücrelerinde dev mitokondri oluşumu, izometrik vakuolizasyon ve mikrokalsifikasyon bulunurken, kronik nefropatide tabloya siklosporin arteriolopatisi ve fokal glomerüloskleroz eklenir. Aslında uzun süredir siklosporin kullanan ve serum kreatinin düzeylerinde yükselme saptanan bir hastada olayın siklosporin nefrotoksisitesine mi, yoksa kronik rejeksiyona mı bağlı olduğunu söylemek güçtür. Bazen böbrek biyopsisi ve siklosporin düzey ölçümü yapıldığı halde bu mümkün olmayabilir.

Hipertansiyon: Birçok çalışma siklosporin kullanılan kemik iliği transplantasyon hastalarının %60'ında kısa sürede hipertansiyon geliştiğini göstermiştir (47). Konvensiyonel tedavi ile karşılaştırıldığında hipertansiyon görülme riski, siklosporin alan hastalarda 30 kez fazladır. Renal vazokonstriksiyon ve böbrek kan akımındaki azalma sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Bazen hipertansif ensefalopati yapabilecek ölçüde ciddi olabilir. Tedavide vazodilatörler ve diüretikler kullanılır.

Sekonder malignité gelişimi: Bağışıklığın uzun süre baskılanması bazı kanserlerin oluşumuna yol açabilir ve siklosporin immunosüpresif bir ilaç olarak bu kuralın dışında değildir (48), Bu konuda yayınlanmış olan çalışmaların henüz sınırlı olmasına rağmen, edinilen bilgiler siklosporin tedavisi sonrası kanser oluşum oranının konvansiyonel tedaviden yüksek olmadığı şeklindedir. Konvansiyonel tedavi ile bu oran %6 iken, siklosporin ile %3 dolayındadır. Siklosporin tedavisi sonrası gelişen malignitelerin başında lenfomalar gelir ve konvansiyonel tedaviye göre daha kısa sürede ortaya çıkar. İkinci sırada deri kanserleri yer alır. Kaposi sarkomu ve renal karsinomlar da görülen maligniteler arasındadır.

Hepatotoksisite: Daha az sorun oluşturup, %20-40 oranında görülür (49). Bilirubin, aminotransferaz ve alkalen fosfatazda yükselmeye neden olur. Siklosporin düzeyi ile hepatotoksisite arasında belirgin

bir ilişki vardır ve doz azaltılmasıyla çoğunlukla ortadan kalkar.

Sık görülen diğer yan etkiler arasında hiperkalemi, hiperürisemi, anemi, hipertrikozis, diş eti hiperplazisi, gastrointestinal yan etkiler, tremor ve parestezi bulunur.

## SONUÇ

Siklosporin, kullanıldığı son 10 yıl içinde organ transplantasyonlarının temel immünosüpresif ilacı haline gelmiştir. Otoimmün hastalıklardaki rolü henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olmakla birlikte ümit vericidir. Bu hastalıklar spontan remisyon ve alevlenmelerle seyredebileceğinden, diğer ilaçların olduğu gibi siklosporinin de etkinliğinin değerlendirilmesi zordur. Siklosporinin bu alandaki gerçek yeri, şimdilerde devam etmekte olan iyi kontrollü çalışmaların sonucunda ortaya çıkabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Borel JE, Editorial: Cyclosporine and its future. *Prog Allergy*. 1986; 38:9-18.
2. Beveridge T: Clinical transplantation -overview. *Prog Allergy*. 1986; 38:269-292.
3. Von Wartburg A, Traber R: Chemistry of natural cyclosporine metabolites. *Prog Allergy*. 1986;38:28-45.
4. Van Buren CI: Cyclosporine: Progress, problems and perspectives. *Surgery Clinics of North America*. 1986; 66: 435-449.
5. Wartburg A, Traber R: Chemistry of the natural cyclosporin metabolites. *Prog Allergy*. 196; 38:28-45.
6. Kahan Bd, Ried M, Newberger J: Pharmacokinetics of cyclosporine in human renal transplantation. *Transpl Proc*. 1983, 15:446-453.
7. Kahan BD: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cyclosporine. *Transpl Proc*. 1989, 21:9-15.
8. Harrison WB, Von Graffenried B: Cyclosporin in rheumatoid arthritis: A review. *Antirheumatic Drugs*. 1988.
9. Cavanak T, Sucker II: Formulation of dosage forms. *Prog Allergy*. 1986; 38:65-72.
10. Eemaire M, Maurer G, Wood AJ. Pharmacokinetics and metabolism. *Prog Allergy* 1986; 38:93-107.
11. Kahan BD: Renal transplantation. *Transpl Proc*. 1988, 20:297-310.
12. Keown PA: Emerging indications for the use of cyclosporin in organ transplantation and autoimmunity. *Drugs* 1990, 40:315-335.
13. Castelao AM, Sabate I, Grino JM et al: Cyclosporine drug interactions. *Transpl Proc*. 1988, 25:66-69.
14. Wood AJ, Maurer G, Niederberger W et al: Cyclosporine: Pharmacokinetics, metabolism and drug interactions. *Transpl Proc*. 1983, 15:2409.
15. Yce GC: Pharmacokinetic interactions between cyclosporine and other drugs. *Transpl Proc* 1990, 22:1203-1207.
16. Ost I: Effects of cyclosporine on prednisolone metabolism. *Lancet* 1984, 1:451.
17. Tilney NL, Strom TB: Pharmacologic and immunologic agonists and antagonists of cyclosporine. *Transpl Proc*. 1988, 20: 13-22.
18. Kerr LE: Drug interactions with cyclosporine. *Clin Pharm*. 1984, 3:346.
19. Kahan BD, Gravel J: Optimization of cyclosporine therapy in renal transplantation by a pharmacokinetic strategy. *Transplantation* 1988; 46:631-644.
20. Critical issues in cyclosporine monitoring: Report of the task force on cyclosporine monitoring. *Clin Chem*. 1987, 33:1269-1288.
21. Kahan BD: Individualization of cyclosporine therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Transplantation* 1985, 40:457-476.
22. Keown PA: Optimizing cyclosporine therapy: Dose, levels and monitoring. *Transpl Proc*. 1988, 20:382-389.
23. Kahan BD, Shaw EM, Holt D, et al: Hawk's cay meeting on therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Clin Chem*. 1990,36:1510-1516.

24. Aszaios A, Cyclosporin: some aspects of *to*, mode of action. A review. *J Med.* 1988, 29:297-316.
25. Foxwell BMJ, Ryffel B: The mechanisms of action of Cyclosporine. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 1989, 9: 79-93.
26. Hess AD, Colombani PM: Mechanism of action: In "uro studies. *Prog Allergy.* 1986, 38:198-221.
27. Belendiuk G, Solch S: Cyclosporin in neurological autoimmune diseases. *Clin Immunol Immunopathol.* 1987, 11:291-302.
28. Canafax DM, et al: Cyclosporine immunosuppression, *Clin Wkly Rev.* 1985, 1:15-17.
29. Handschumacher RE, et al: Cyclosporin: A specific cyclophilin binding protein for cyclosporin A. *Science* 1984, 224:115-116.
30. Larson DP: Mechanism of action. Antagonism of the prolactin receptor. *Prog Allergy.* 1986, 38:222-238.
31. Hiestand PC, Mekler P: Mechanism of action. Cyclosporin and prolactin mediated control of immunity. *Prog Allergy.* 1986, 38:239-246.
32. The Canadian Multicentre Transplant Study Group. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation: Analysis at three years. *N Engl J Med.* 1986, 314:1219-1225.
33. Showstack J, Katz P, Amend W, et al: The effect of cyclosporine on the use of hospital resources for kidney-transplantation. *N Engl J Med.* 1989, 321:1086.
34. Kahan BD: The impact of cyclosporine on the practice of renal transplantation. *Transpl Proc.* 1989, 21:63-69.
35. Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW, et al: Liver transplantation in the Cyclosporin era. *Prog Allergy.* 1986, 38:366-394.
36. Speck B, Gratwohl A, Ticholli A, et al: Critical analysis of cyclosporine in bone marrow transplantation. *Transpl Proc.* 1988, 20:505-515.
37. Dytjerrwens JM, Meindn M, Lefrancois N, et al: Cyclosporin immunosuppression in pancreas transplantation. *Transpl Proc.* 1986, 20:457-460.
38. Vor, Graffenried B: Cyclosporin in autoimmune diseases. *Prog Allergy.* 1986, 38:432-435.
39. Bactt JF: Cyclosporine in autoimmune diseases. *Transpl Proc.* 1989, 21:97-113.
40. Bach JF: Cyclosporine in insulin dependent diabetes mellitus. *J Pediatr.* 1987, 111: 1073-1074.
41. Alstna J, Grino JM, Carrera M, et al: Acute rejection in the cyclosporine era. *Transpl Proc.* 1988, 20:56-62.
42. Antonovych TT, Sabnis SG, Austin HA, et al: Cyclosporine A induced arteriopathy. *Transpl Proc.* 1988, 20: 951-958.
43. Mihatsch MJ, Thiel G, Ryffel B: Morphology of Cyclosporin nephropathy. *Prog Allergy.* 1986, 38:447-465.
44. Steinmüller D: Cyclosporine nephrotoxicity. *Cleveland Clin J Med,* 1989, 56:89-95.
45. Mihatsch MJ, Thiel J, Ryffel B: Cyclosporine nephrotoxicity. *Adv Nephrol.* 1988, 17:303-320.
46. Humers HD, Coffman T, Halderman H. et al: Cyclosporine nephrotoxicity. A Workshop to Discuss Mechanisms, Diagnosis and Treatment. *Transpl Proc.* 1988, 20:833-840.
47. Schacter M: Editorial review. Cyclosporine-A and hypertension. *J Hypertension* 1988, 6:511-516.
48. Penn I, Branson ME. Cancers after cyclosporine therapy. *Transpl Proc.* 1980, 20:885-892.
49. Klintmalm GB, Iwatsuki S, Starzl TE. Cyclosporin A hepatotoxicity in 66 renal allograft recipients. *Transplantation* 1981, 32:488-489.