

Organ Transplantasyonu ve Nörolojik Komplikasyonlar

G. Çileker, S. Benli, M. Kılınç, T. Zileli

Özet

Organ transplantasyonu son yıllarda gelişmekte olan bir alan olup, immünsüpresan tedavilerin giderek gelişmesiyle başarısı daha da artmaktadır. Bununla birlikte transplant alıcıları sinir sistemini de ilgilendiren çok sayıda komplikasyonla karşılaşmaktadır. Nörolojik komplikasyonlar bütün organ transplantasyonlarında ortak olarak görülen komplikasyonlar ve belli bir organ transplantasyonuna özgü nörolojik komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılabilir. Nöbetler, santral sinir sistemi enfeksiyonları, inme, ensefalopati ve kullanılan immünsüpresanlara bağlı yan etkiler daha sık görülürken, diğer ilaçların yan etkileri, maligniteler, hareket bozuklukları, nöromusküler ve nörooftalmik komplikasyonlar daha az sıklıkta görülmektedir. Komplikasyonlar ortaya çıktığında her vakanın ayrıntılı sistemik ve nörolojik değerlendirilmeden geçirilmesi esastır. Fırsatçı enfeksiyonlar yönünden dikkatli değerlendirme yapılmalı, kullanılan immünsüpresan ilaçların seviyelerinin değerlendirilmesi ve normal ilaç seviyelerinde de nörotoksisite ihtimali olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Nörolojik komplikasyonların erken tanısı, tedavi edilebilir ve geri dönüşümlü nedenlerin belirlenmesi, transplantasyonun mortalite ve morbiditesini azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Transplantasyon, immünsüpresyon, nörolojik komplikasyon

Summary

Neurologic Complications After Organ Transplantation

In recent years, there has been an exponential increase in successful organ transplantation that is in part due to recent advances in immunosuppressive regimens. However, some transplant patients continue to experience severe complications, especially those involving the central nervous system (CNS). The neurologic complications of organ transplantation are frequently associated with all types of allografts and can also be specific to a particular type of organ transplantation. Seizures, CNS infection, stroke, encephalopathy, and adverse effects caused by treatment with immunosuppressive drugs are the most common complications. Malignancy, movement disorders, neuroophthalmic and neuromuscular complications, and adverse effects caused by other types of drugs occur less frequently. When such complications do appear, the patient must undergo thorough systemic and neurologic examinations and an equally thorough evaluation for the presence of opportunistic infections. Neurotoxicity caused by treatment with immunosuppressive agents is also a frequent cause of neurologic complications and may experienced with normal serum drug levels. The early diagnosis of neurologic complications and the identification of their reversible and treatable causes can significantly decrease morbidity and mortality rates in patients who undergo organ transplantation.

Key words: Transplantation, immunosuppression, neurologic complications

Organ transplantasyonu tıbbın en dinamik alanlarından birisidir ve daha önceleri ölümcül olan pek çok hastalıkta hayat kurtarıcı bir seçenek olmuştur (1). İlk kez 1954'de Murray tarafından uygulanan ve yıllar içinde teknik olarak gelişip yaygınlaşan organ transplantasyonunun, immünsüpresif tedavilerin giderek gelişmesiyle başarısı daha da artmıştır (2).

Bununla birlikte organ alıcıları sinir sistemini de ilgilendiren ve mortalite ve morbiditeyi etkileyen çok sayıda komplikasyonla karşı karşıyadır. Nörolojik problemler solid organ ve kemik iliği allograft alıcılarında %35-80 arasında ortaya çıkar.

Transplantasyon sonrası ortaya çıkan nörolojik komplikasyonlar genel olarak iki büyük gruba ayrılabilir (1,2):

- 1- Bütün organ transplantasyonu hastalarında ortak olarak görülen nörolojik komplikasyonlar
- 2- Belli bir organ transplantasyonuna özgü nörolojik komplikasyonlar

Bütün transplantasyon hastalarında yaygın olarak görülen komplikasyonlar nöbetler, santral sinir sisteminin fırsatçı enfeksiyonları, inme ve ensefalopatidir (Tablo 1). Bunların yanısıra kullanılan immünsüpresiflere bağlı olarak nörotoksikite tablosu ya da nöromusküler komplikasyonlar ve santral sinir sistemi (SSS) maligniteleri de görülebilir. Ayrıca allograft tipine özgü komplikasyonlar da vardır. Klinik ve otopsi serilerinden elde edilen nörolojik komplikasyonlarda epidemiyolojik verileri karşılaştırmak güç olmakla birlikte yeni tedavi protokollerinin eklenmesiyle beklenen yaşam süresinin uzaması, erken dönem komplikasyonlara, geç dönem komplikasyonları da eklemiştir (1).

A-Bütün organ transplantasyonlarında ortak olarak görülen yaygın nörolojik komplikasyonlar:

a) Nöbetler:

Organ transplantasyonu yapılan hastalarda en sık görülen komplikasyonlardan birisi nöbetler (2). Bu hastalarda birbirini etkileyen birden fazla faktör olduğu için epileptik nöbet nedeni sıklıkla kombinedir (3). Elektrolit ve glukoz düzeyi anormallikleri gibi metabolik bozukluklar, santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları, tümör, apse, kanama veya iskemik tip serebrovasküler olaylar gibi fokal SSS lezyonları, siklosporin A, FK-506,

OKT3 gibi immünsüpresifler, imipenem veya kinolon grubu antibiyotikler ve teofilin gibi ilaçların toksisitesi nöbete yol açabilir. Çoğu kez birden fazla faktör bir aradadır (1,4). Hareket bozuklukları veya ensefalopati tablosunun yanlılıkla nöbet olarak yorumlanmaması önemlidir (5). Nöbetler genellikle cerrahi sonrası erken dönemde ortaya çıkar ve jeneralize, tonik-klonik tiptedir, fakat bazen fokal başlangıç da gözlenebilir (6). Ayrıca bazen nöbetler bilinç düzeyinde hafif bir değişiklik şeklinde ortaya çıkabilir, bu hastalarda non-konvulzif status epileptikus ayırt etmek gereklidir. Bu durumlarda tanı EEG çok yardımcıdır. Nöbet teşhisi konulduğunda ilaç tedavisine başlanıp başlanmamasına karar vermek gereklidir. Altta yatan bir metabolik bozukluk söz konusu olduğunda veya immünsüpresif ilaçlarla ilişkili nöbette, antiepileptik tedavi yerine öncelikle altta yatan sebebin giderilmesi veya kullanılmakta olan ilaçlar ile ilgili ise, doz azaltılması veya ilaç değişimi nöbet kontrolü için yeterli olabilir (1). Transplant hastalarında yaygın bir şekilde kullanılan siklosporin nöbet eşiğini düşüren bir immünsüpresandır, özellikle bu ilacı kullanan ve hipomagnezemi olan hastalarda nöbet sıklığı artar (7).

Tablo 1: Organ transplantasyonu ve nörolojik komplikasyonlar

1. Tüm organ transplantasyonlarında ortak görülen komplikasyonlar
 - Nöbetler
 - SSS enfeksiyonları
 - İnme
 - Ensefalopati
 - İmmünsüpresif ilaçlara bağlı nörotoksikite
 - Diğer ilaç yan etkileri
 - SSS maligniteleri
 - Hareket bozuklukları
 - Nöromusküler komplikasyonlar
 - Nörooftalmolojik komplikasyonlar
2. Transplante edilen organa özel komplikasyonlar

Transplantasyon hastalarında, nöbet nedeninin araştırılması için immünsüpresif ilaç düzeyleri, elektrolit ve diğer metabolik değerlerin ölçümü, nöroradyolojik görüntüleme, EEG ve SSS enfeksiyonları açısından değerlendirmek üzere lomber ponksiyonun birlikte yapılması gereklidir.

Transplantasyon hastalarında, antiepileptik tedavi başlanması gerekli görüldüğünde ilacın metabolizması ve yan etkileri ilaç seçimini sınırlandırmaktadır. Etkili ve kullanım kolaylığı nedeniyle en yaygın kullanılan ilaç olan fenitoin ve diğer sıklıkla kullanılan antiepileptikler olan karbamazepin ve fenobarbital, karaciğerde sitokrom oksijenaz P-450 sistemi üzerinden metabolize olmaktadır. İmmünsüpresif tedavide kullanılan siklosporin ve takrolimus (FK506)'un da aynı sistemle metabolize olması, bu ilaçların metabolizmasını hızlandırıp immünsüpresif ilaç düzeyini düşürür (2). Birçok transplant hastasının hipotalbüminemisi ve böbrek yetmezliği olması, toksisiteden kaçınmak için fenitoinin serbest düzeylerinin bilinmesini gerektirir. Ayrıca fenobarbitalin başlıca yan etkileri olan sedasyon ve hipotansiyon da kullanımını sınırlandırmaktadır. Karbamazepinin kullanımı ise intravenöz formunun olmaması nedeniyle sınırlıdır (1).

Antiepileptik ilaçlardan valproik asit, siklosporin veya FK-506'nın hepatik metabolizmasını etkilemez, ancak mielosüpresyon ve hepatotoksite riski nedeniyle tercih edilmemektedir. Karaciğer fonksiyonları normal olan transplant hastalarında, valproik asit, antiepileptik olarak seçilebilir ve parenteral kullanılmaya da elverişli olması nedeniyle status epileptikus tedavisinde kullanılabilir. Midazolamla kontrol edilemeyen, tedaviye dirençli status epileptikusta, propofol de önerilmektedir (1).

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda topiramet ve gabapentin gibi karaciğerde metabolize edilmeyen antiepileptikler seçilebilir; levetirasetam sitokrom oksijenaz P-450 sistemini indüklememesi ve başlıca idrardan değişmeden atılması nedeniyle antiepileptik olarak tercih edilebilir. Levetirasetamın enzim indüksiyonu yapmaması nedeniyle daha düşük doz immünsüpresif ilaç dozu kullanımına olanak sağladığı belirtilmiştir (8).

b) Santral sinir sistemi enfeksiyonları:

Transplantasyon sonrasında % 5-10 oranında SSS enfeksiyonları görülebilir ve %75'e ulaşan yüksek mortalite riski vardır (9). SSS enfeksiyonu insidansı otopsi serilerinde, klinik serilere oranla daha yüksektir (% 10-16) (10). Enfeksiyon kliniği menen-

jit, ensefalit, apse ya da bunların bir kombinasyonu olabilir (6). İnatçı baş ağrısı, hafif bilinç değişiklikleri, uykuya eğilim ilk bulgular olabilir; ancak çoğu kez meningeal iritasyon bulgularının olmayışı tanıyı güçleştirebilir. Koagülopati, intrakraniyal kitle lezyonu gibi durumlar yoksa lomber ponksiyon, mutlaka yapılmalıdır (11).

Enfeksiyon, sıklıkla sistemik bir enfeksiyondan yayılım sonucu gelişir; hematojen yolla yayılım en sık akciğerler ve gastrointestinal traktustandır ve patojen uygun kan testleriyle (serum kriptokokkal antijen, kan kültürleri gibi) saptanabilir (1). Transplant hastalarında, paranazal sinüs enfeksiyonları da önemli bir SSS enfeksiyon kaynağıdır; örneğin fungal enfeksiyonlar (mukormikozis gibi) bu yolla SSS'ne geçebilir. Derin immünsüpresyon, immünsüpresif ilaçların türü, lökosit sayısı, hiperglisemi gibi metabolik bozuklukların varlığı, deri lezyonları, birlikte var olan başka enfeksiyonlar, fırsatçı SSS enfeksiyonu riskini artırır. Nadiren kontamine allograftla geçiş de olabilir (1,2,11). Kontamine allograftla geçişin söz konusu olabildiği kuduz hastalığı daha önceleri sadece kornea transplantı olan hastalarda bildirilirken, son yıllarda solid organ transplantasyonu ile geçiş de bildirilmektedir (12-16).

Transplantasyon sonrası zaman ve SSS enfeksiyonundan sorumlu ajan arasında bir ilişki vardır. Akut perioperatif dönemde (ilk 30 gün) nozokomiyal, önceden var olan enfeksiyon ve donörle ilişkili enfeksiyonlar söz konusuyken, 1 aydan sonra immünsüpresyonun daha etkili hale gelmesiyle viral ve fungal fırsatçı enfeksiyonlar görülmeye başlar. Transplantasyondan 6 ay sonra ise ya önceden kazanılmış bir enfeksiyonun reaktivasyonu veya immünsüpresyonla ilişkili olarak fırsatçı enfeksiyonlar ön plana çıkar (1,9).

Viral ve fungal patojenler gibi fırsatçı enfeksiyonlar, transplant hastalarında bakteri ve protozoolara göre daha fazla görülür. En sık sitomegalo virüs (CMV) varisella-zoster virüs (VZV) ve Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonları görülürken, herpes virüs 1 ve 2 (HSV 1/2) human herpes virüs-6 (HHV-6) ve BK/JC virüs ilişkili progresif multifokal lökoensefalopati (PML) daha nadir görülür. Nadir görülmekle birlikte PML'yi transplant hastalarında daha sık

görülen immünsüpresanlara bağlı posterior lökoensefalopati ve pontin myelinolizisten ayırt etmek önemlidir (1).

Fungal menenjitlerde ise en sık iki etken aspergillus ve kriptokoktur (1,9). Subakut seyirli olan aspergillus enfeksiyonu, daha çok transplantasyon sonrası 1-6 ayda ortaya çıkar. Aspergillus'a ait akciğer enfeksiyonu, % 50 vakada SSS'ne de yayılır. Erken dönemde teşhis konulsa bile prognozu kötü olan ve mortalitesi % 100'e yakın olan aspergillus, karakteristik olarak serebral damarları invaze ederek genellikle hemorajik tipte inmeye yol açar, ayrıca menenjit veya fokal kitle lezyonları da görülebilir. CMV ya da başka bir virüsün birlikte olması ile daha destrüktif ve hızlı seyreder (1,17).

Kriptokok menenjiti ise transplantasyon sonrası dönemde, daha geç yani 6 aydan sonra görülür. Kriptokok enfeksiyonu genellikle kontamine havanın inhalasyonu sonucu ortaya çıkar. Dissemine kriptokok enfeksiyonu daima SSS'ni de tutar ve antijenler kan, idrar veya BOS'tan izole edilebilir. Yeni antifungal ilaçlara rağmen kriptokok enfeksiyonu transplant hastalarında hala %50 mortal seyretmektedir (1).

Candida menenjiti de daha az sıklıkta olmakla birlikte transplant hastalarında gelişebilir ve hafif ve akut seyirli bir menenjitten, kronik menenjite ya da apseye kadar değişen formlarda görülebilir. Toksoplazmozis, transplant hastalarında en sık görülen protozoal SSS enfeksiyonu olup özellikle multipl kraniyal apseler saptanan hastalarda hatırlanmalıdır. Multipl küçük apseler tipik olarak antiparaziter ilaçlara yanıt verir. Diğer parazitik enfeksiyonlar da nadir olarak transplant hastalarında görülebilir (1,9).

Bakteriyel menenjitler transplantasyon sonrası daha az sıklıkta görülür ve Hemophilus ve Streptococcus pneumonia gibi klasik patojenlerden daha çok Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides gibi organizmalarla gelişir. Listeria genellikle kontamine yiyeceklerle bulaşır ve menenjit, rhombensefalit, apse, hatta myelit formunda görülebilir. Nocardia ise transplant hastalarında, subakut veya kronik menenjit ya da serebrit şeklinde ortaya çıkabilir (1,9). Mikobakteriler de transplant hastalarında

özellikle ülkemizde önemli bir SSS enfeksiyonu patojenidir.

Fırsatçı enfeksiyonlar halinde, immünsüpresyonun azaltılması hatta durdurulması, enfeksiyonun birincil tedavisi kadar önemlidir. Bazı durumlarda enfeksiyonun kontrolü için allogreftin çıkartılması bile gerekebilir (1,2).

c) İnme:

İnme, transplant hastalarında daha nadir görülmekle birlikte morbidite ve mortaliteyi arttıran önemli bir etkidir. Serebrovasküler ateroskleroz, kardiyogenik emboli ve SSS enfeksiyonları etiyolojide önemli rol oynar. Önceden var olan diyabet veya hipertansiyona bağlı vaskülopati de riski arttıran faktörlerdir. Kolesterol, hiperglisemi, hipertansiyon gibi başlıca risk faktörlerinin kontrolü önemlidir ve koruyucu tedavi olarak aspirin gibi antiplatelet ajanların kullanılması gerekmektedir.

Uzamış yaşam süresi ile beraber transplant hastalarının kullandığı siklosporin A (CyA), sirolimus, daha az olarak da takrolimus gibi immünsüpresanlar hiperkolesterolemiye neden olabilir ve serebrovasküler olayları hızlandırabilir (18). Statinlerin CyA ile kombine kullanımı rabdomyolizis için yüksek risk taşır, bu durumda CyA yerine takrolimus kullanımı tercih edilmelidir (19).

Değişmiş koagülasyon faktör seviyeleri, hiperkoagülabilité, özellikle böbrek transplant hastalarında sıklıkla (%17) görülen transplantasyon sonrası polisitemi gibi durumlar inme riskini arttıran faktörlerdendir. Transplantasyon sonrası polisitemisi olanlara anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör inhibitörleri önerilmektedir (1).

Daha önceden varolan serebral aterosklerotik hastalık zemininde ortaya çıkan hemodinamik değişiklikler, özellikle kalp transplantasyonu sırasında gözlenebilecek perioperatif kardiyembolik inme, nadiren gözlenen hava embolisi, bakteriyel ya da nonbakteriyel trombotik endokarditle ilişkili kardiyembolik olaylar inmenin diğer nedenlerindendir. Kalp transplantasyonu sonrasında gelişecek hiperperfüzyon intrakraniyal kanama ile sonuçlanabilir (1).

Karaciğer transplant hastalarında intrakraniyal hemorajiler iskemik inmeden daha sık görülürken, kemik iliği transplantasyon hastalarında trombosit sayısı 20.000'in altına düştüğünde artmış subdural hematoma riski vardır. (1).

d) Ensefalopati:

Perioperatif periyotta transplant hastalarında davranış değişiklikleri, hafif konfüzyonel durumdan, psikoz hatta komaya kadar gidebilen ağır ensefalopati tablosu ortaya çıkabilir (2). Metabolik bozukluk, immünsüpresif ilaçların yan etkileri, diğer ilaçlara ait yan etkiler (imipenem gibi antibiyotikler), sistemik veya SSS enfeksiyonları, inme ve nöbetler gibi birçok nedenle gelişebilir ve çoğu kez bu nedenler biraradadır. Kardiyak arrest ve uzamış global SSS iskemisi anoksik ensefalopatiye neden olabilir (1). Santral pontin myelinolizis genellikle alkoliklerde ve malnütrisiyonu olan hastalarda görülen ve ponsun merkezinde simetrik demiyelinizan lezyonlarla karakterize bir durumdur. Karaciğer transplant hastalarında %1-8 oranında bildirilmiştir(6). Bazen transplantasyon hastalarında santral pontin/ekstrapontin myelinolizisin tek manifestasyonu, quadripleji, psödobulber palsy olmaksızın gelişen şuur değişiklikleri olabilir (20). Kraniyal tomografi genellikle normaldir ve beyin MR'da T2 ağırlıklı görüntülerde ponsa hiperintensite alanları tipiktir ve teşhisi doğrudur. Böbrek transplant hastalarında tanımlanan rejeksiyon ensefalopatisi de etiyolojik değerlendirmede hatırlanmalıdır (1). Özellikle genç hastalarda akut greft rejeksiyonu sırasında meydana gelir ve genellikle konvülsiyon, baş ağrısı ve konfüzyon olur (21).

e) İmmünsüpresif ilaçlara bağlı nörotoksisite:

İmmünsüpresif ilaçlarla ilişkili nörolojik komplikasyonlar en sık CyA, FK506 olarak da bilinen takrolimus, kortikosteroidler ve OKT3 ile ilişkili bildirilmiştir (1). CyA ve takrolimus, transplant rejeksiyonu ve "graft versus host" (GVH) hastalığının kontrolü için kullanılan ilaçlardır. Her ikisi de etkilerini, kalsiyum kalmodulin bağımlı protein fosfataz kalsinörin inhibisyonu ile yapar (22). Bu ilaçlar immunofilin adı verilen proteinlere bağlanır. Kalsinörin ve immunofilinler santral ve periferik sinir sisteminde yaygın olarak bulunur, fakat CyA ve takrolimusun nörotoksik etki

mekanizmaları, tam olarak anlaşılmış değildir (1). Nörotoksisiteyi kan düzeyinin yükselmesiyle ilişkili doğrudan toksisite, hepatik disfonksiyon ya da hipokolesterolemi nedeniyle bağlanma oranının değişmesi ve artan serbest ilaç düzeyleri ile gelişen toksisite gibi nedenlere bağlayanlar olmakla birlikte, vazoaaktif peptidlerin salınımıyla labil kan basıncı ve vazospazm oluşumu sonrasında endotelial hasar, periferik kanda şistozitler ile karakterli trombotik mikroanjyopati sonucu mikrovasküler hasar, vaskülit veya bunların hepsinin birlikteliği gibi nedenlerle olabileceğini ileri sürenler olmuştur. Toksisiteyi yüksek doz metilprednizolon kullanımının, hipomagnezeminin, hipokolesteroleminin artırdığı, hipertansiyon ve sıvı yüklenmesi varlığında da riskin arttığı bildirilmiştir (2,23-32).

CyA tedavisi 1978'den beri transplantasyonda kullanılmaktadır. Tedavinin genellikle ilk ayı içinde nörolojik komplikasyonlar gelişir. Nöbet, baş ağrısı, tremor, letarji, konfüzyon, görsel halüsinasyonlar ve daha az sıklıkta ensefalopati gibi nörolojik komplikasyonlar % 25-40 oranında bildirilmiştir. Nörotoksisite için oral yolla kullanımının, intravenöz veya intratekal kullanımına göre daha güvenli olduğu gösterilmiştir (2). Hipokolesterolemi ve hipomagnezemi toksisite riskini arttırabilir, fakat normal ilaç düzeylerinde olduğu gibi normal kolesterol ve magnezyum düzeylerinde de toksisite görülebilir (32). Nörotoksisite ile ilgili minör bulgular halinde, dozun azaltılması veya diğer kalsinörin inhibitörü ilaca geçiş, ortaya çıkan bulgularda hızlı bir düzelme sağlamaktadır. Nörotoksisite ile gelişen epileptiform EEG bozuklukları da bildirilmiştir, status epileptikus gelişebilir (33).

1989 yılında ilk kez kullanılan takrolimus immünsüpresif özelliği CyA'dan 10-100 kat daha fazla olan makrolid bir antibiyotiktir (31,33). Hem hücrel hem de humoral immüniteyi baskılar. Nefrotoksisite, glukoz metabolizması bozuklukları gibi yan etkileri yanında siklosporin ile benzerlik gösteren nörotoksisiteye de sahiptir; ancak, siklosporine göre ciddi nörolojik yan etkilerinin daha seyrek olduğu kabul edilmektedir (Takrolimusta % 5.4, CyA'da % 25) (1,24,31). Minör nörolojik yan etkiler, tremor, uyku bozuklukları, baş ağrısı, vertigo, disestezi,

fotofobi, ve davranış değişiklikleridir. Majör nörolojik yan etkiler ise, akinetik mutizm, nöbet, kortikal körlük, psikoz, ensefalopati, fokal defisitler, hareket bozuklukları olarak görülür. Minör yan etkiler daha sık görülmektedir (1,24,26-32). Takrolimusla ilgili nörotoksik belirtiler, genellikle erken transplantasyon sonrası dönemde gelişir, ancak geç dönemde de görülebilir (34). Yüksek dozda ve intravenöz uygulandığında nörotoksosite riski artmakla birlikte, normal ilaç düzeylerinde de nörotoksosite görülebilir (1,31). İlaç dozunun azaltılması, ilaç kesilmesi ve diğer kalsinörin inhibitörlerine geçiş ve nadiren plazmaferez önerilen tedavi yöntemleridir. Genellikle geri dönüşümlü olmakla birlikte, bazen ölümle sonuçlanabilir (31).

Takrolimus nörotoksitesinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Aksonal şişme, su içeriğinin artışı ve ödemle sonuçlanan doğrudan nörotoksik etki veya vasküler mekanizmalar öne sürülmüştür. Siklosporine benzer şekilde, prostasiklin-tromboksan sistemi üzerindeki etkisi sonucu, serebral vazokonstriksiyon ve iskemiye de yol açabileceği ileri sürülmüştür (24,31). Hepatik ensefalopati varlığında, kan beyin bariyer bozukluğu nedeniyle takrolimusun nörotoksitesi artabilir. Amonyak yükselmesiyle bozulan kan beyin bariyerinden santral sinir sistemine geçişi artan lipofilik takrolimus, miyeline bağlanarak nörotoksitesiyi uyurabilir (31).

CyA ve takrolimus nörotoksitesisiyle ilişkili olarak doz azaltılmasıyla düzelen akinetik mutizm ve çeşitli afazik, apraktik sendromlar da bildirilmiştir (1).

CyA ve takrolimus kullanımıyla ilişkili olarak başlıca mental durum değişiklikleri, nöbet, görme kaybı, kortikal körlük gibi klinik belirtilerle karakterize, bazen ilk belirtinin akut baş ağrısı da olabildiği reverzibl posterior lökoensefalopati sendromu tanımlanmıştır (35,36). Genellikle erken transplantasyon sonrası dönemde görülen ancak daha geç olarak gelişen vakaların da olduğu bu sendrom, ilk olarak 1996'da, böbrek yetmezliği, hipertansiyon veya immünsüpresif ilaç kullanımı ile birlikte tanımlanmıştır; görüntüleme yöntemlerinde (Bilgisayarlı Tomografi veya MR) serebral hemisferlerin özellikle arka kesimlerinde, genellikle

le kontrast tutulumu göstermeyen beyaz cevher anormallikleri ile karakterizedir. Kan-beyin bariyerinin bozulması ve kapiller kaçış ile gelişen vazojenik ödem sonucu ortaya çıkan bu anormalliklerin en önemli özelliği reverzibl oluşudur (1,30,31,34-37). Başlıca subkortikal veya derin beyaz cevher anormallikleri tanımlanmakla birlikte, kortikal tutulum da bildirilmiştir (30). Beyin sapı, serebellum veya diğer bölgelerde de gelişebilir (38).

Hipokolesterolemi, hipomagnezemi, hipertansiyon, veya hepatik ensefalopati olmaksızın, immünsüpresif ilaç düzeyleri (CyA ve takrolimus), terapötik sınırlarda iken de, bu ilaçlarla nörotoksosite gelişebileceği unutulmamalıdır. Reverzibl olan bu toksisitenin klinik olarak ayırıcı tanısında olan enfeksiyon ve neoplastik lezyonlar, gerekirse biyopsinin de dahil edileceği değerlendirme ile dışlanmalıdır.

Kortikosteroid rezistan, allograft rejeksiyonu tedavisinde kullanılan fare monoklonal antikörünün (OKT3) da nörolojik yan etkileri vardır. OKT3 ile % 3-13 oranında aseptik menenjit bildirilmiştir. Tedavi kesilmese bile genellikle 2-4 günde klinik olarak kendiliğinden düzelir. OKT3 ile santral sinir sistemi iritasyon bulgusu olmadan baş ağrısı % 44 oranında görülebilir. OKT3'e bağlı aseptik menenjit, protein artışı ve erken dönemde polimorfositoz ile karakterizedir. OKT3 ile oluşturulan meningeal inflamasyonun, beyin omurilik sıvısına (BOS) sitokin salınımı veya OKT3'ün doğrudan BOS reseptörlerine bağlanması sonucu gelişebileceği düşünülmektedir. Ayrıca ensefalopati ve nöbet de gelişebilir (1,39,40).

İmmünsüpresyon tedavisinin ana unsurlarından biri olan kortikosteroidler de, doğrudan nörolojik komplikasyonlara yol açabilirler (1,2,41). Steroidle ilişkili psikoz, miyopati, epidural lipomatozis gibi direkt nörolojik komplikasyonlar söz konusu olabilir. Hafif duyu durum değişikliğinden, aşikar psikoza kadar değişebilen davranış bozuklukları, uykusuzluk gibi yan etkiler, dozun azaltılması veya tedavinin sonlandırılması ile genellikle kontrol altına alınabilir. Antidepresan veya nöroleptik tedavi, nadiren gerekli olur. Bu tür yan etkiler, genellikle tedavinin ilk haftalarında ortaya çıkar. Tekrarlanan steroid uygulamaları psikoz gelişme

riskini arttırmaz. Kortikosteroidlerin periferik sinir sistemi üzerinde de etkileri gelişebilir. Uzun süreli kullanıma bağlı gelişen ve "Steroid miyopatisi" olarak da adlandırılan, seçici Tip II kas lifleri atrofi ile karakterize, steroid ile indüklenen kas güçsüzlüğü, kortikosteroid dozu azaltılması, fiziksel aktivitenin artırılması ve yoğun fizik tedavi ile düzeltilebilir (1,41). Yüksek doz kortikosteroidlerin özellikle nöromusküler blok yapan ilaçlarla birlikte kullanımı sonucu hızla gelişen farklı bir miyopati de (kritik hastalık miyopatisi) bildirilmiştir; bu tabloda kortikosteroid kullanımının kesilmesini takiben kendiliğinden ancak yavaş iyileşme gözlenmektedir (41). Kortikosteroidlerin nadir bir komplikasyonu da, spinal kord kompresyonu ve radikülopati ile sonuçlanan epidural lipomatozistir (1,2). Kortikosteroidlerle ilişkili olarak psödotümör serebri, hıçkırık, kramp bildirilmiştir (1).

Mikofenolat mofetil, leflunomid, daklizumab, rituksimab ve azatiyoprin ile ilişkili ciddi, doğrudan nörolojik yan etki bilinmemektedir

e) Diğer ilaç yan etkileri

Transplant hastalarında birçok ilacın birlikte kullanılması gerekliliği olması, mevcut karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle ilaçların yarı ömründe uzama veya seviyelerini arttırma, karşılıklı metabolizma etkileşimleri gibi nedenlerle yan etki gelişimi ile sonuçlanır. Örneğin CyA'nın statin grubu ile kullanımı, toksik statin düzeylerine ve rabdomiyolizise neden olabilir. CyA ve takrolimus hiperürisemiye tetikleyebilir ve bir gut atağına yol açabilir. Hiperürisemi tedavisi için kolşisin kullanımı ise transplant hastalarında, miyopati ve aksonal bir nöropati ile sonuçlanabilir (1).

f) SSS Maligniteleri

İmmünsüprese allogreft alıcılarında kanser insidansı yüksektir. SSS neoplazmları içinde en sık lenfoma görülür (% 3-4); daha az sıklıkla gliomlar gelişir (% 0.5). Bildirilen vakaların çoğunda önceden Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu vardır. Antitimosit immünglobulin ve OKT3 kullanımı ile posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLH) gelişimi riskinin, arttığı belirtilmektedir. PTLH için radyasyon, kemoterapi ve interferon-alfa gibi tedavilerin yanısıra transplant

hastalarına, EBV enfeksiyonu ile ilişkisi nedeniyle asiklovir veya gansiklovir tedavisi de verilmektedir (2).

g) Hareket Bozuklukları

Transplantasyon hastalarında tremor en sık görülen hareket bozukluğudur. Hem CyA, hem de takrolimus ile gelişebilir. Dozun azaltılmasıyla ya da ilacın değiştirilmesiyle kontrol edilebilir (1). İki kemik iliği transplantasyonu hastasında CyA ile gelişen ve Dopa'ya cevap veren parkinsonizm bildirilmekle beraber dopaminerjik hücreler için nöroprotektif olduğunu düşündüren deneysel çalışmalar da vardır (42,43). Karaciğer transplant hastalarında daha çok gelişen santral pontin/ekstrapontin miyelinolizis vakalarında diğer bulgular yanında, koreiform hareketler de bildirilmiştir (1,25). Kardiyopulmoner by-pass ve torasik cerrahi sırasında prosedür gereği oluşturulan hipotermi sonrasında da koreiform hareketler gelişebilir ve "pompa sonrası" korea olarak bilinir (44).

h) Nöromusküler Komplikasyonlar

SSS komplikasyonlarından daha seyrek ve daha hafif seyirli görülmekte birlikte morbiditeyi arttırabilirler. Daha önceden var olan myastenia gravis, diyabet gibi nörolojik ya da sistemik hastalıklar transplantasyon sonrası daha kötüleşebilirken, diyabetik veya amiloid nöropati gibi hastalıklar ise karaciğer ya da pankreas transplantasyonu sonrası daha iyileşebilir (1).

Transplantasyon hastalarında ameliyat sonrası erken dönemde ameliyata bağlı olarak değişen lokalizasyonlarda traksiyon, kompresyon, pozisyon verme, invazif işlemlerin komplikasyonu sonucunda fokal nöropatiler gelişebilmektedir (1). Böbrek transplantasyonu sonrası femoral nöropati ve meraljiya parestetika, akciğer ve kalp transplantasyonu sonrası frenik sinir hasarı bildirilmiştir. Frenik sinir paralizisinin prognozu iyi olmasına rağmen diafragma paralizisi korkulan komplikasyondur (45,46). Kalp ve karaciğer allogreft alıcılarında traksiyona bağlı brakial pleksopati, retroperitoneal kanama veya iliak arter psödoanevrizmasıyla ilişkili lumbosakral pleksopati de tanımlanmıştır (1).

Yüksek doz kortikosteroid ve non-depolarizan

nöromusküler bloke edici ajanların kullanımıyla kuadripleji bildirilmiştir, prognozu genellikle iyi olmakla birlikte bazı hastalar yürümek için mekanik desteğe ihtiyaç duyabilir (6).

İmmünsupresif tedavi, servikal, torakal ve başlıca trigeminal olmak üzere kraniyal sinirlerde varisella zoster virüs reaktivasyonuna yol açabilir (1).

“Graft Versus Host” (GVH) Hastalığı ve rejeksiyon, immünsupresyonun kuvvetlendirilmesiyle düzelen jeneralize polinöropatiye yol açabilir. Transplantasyon sonrasında, nadiren akut demiyelinizan nöropati (Guillain Barre Sendromu), kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KIDP) ve bir vakada takrolimus ile KIDP benzeri bir sendrom gelişimi de bildirilmiştir (1,47-49). Kemik iliği transplantasyonu varolan KIDP’yi kötüleştirebilir. Transplantasyondan haftalar sonra hastalarda kritik hastalık polinöropatisi gelişebilir. Kuvvetsizlik, yaygın ve daha çok distal ağırlıklı olup, duyu kaybı ile birlikte gelişir; elektrofizyolojik çalışmalar ise aksonal nöropati ile uyumludur (1,2,47,49).

Transplant hastalarında, kas hastalıkları da gelişebilir. İnflamatuvar miyopatiler kronik GVH hastalığında sık görülür, hatta tek bulgu olabilir (50-52). Kronik GVH hastalığı, transplantasyondan sonra 80. güne kadar gelişen skleroderma benzeri deri lezyonları, bronşiolit, Sjogren sendromu yanında, miyozit, miyastenia gravis ve nöropati gibi bulgularla ortaya çıkabilir (52).

Transplant hastalarında nöromusküler bileşkeye ait primer bozukluklar ise nadir olup, miyastenia gravis, GVH hastalığı ile birlikte gelişebilir (2). Nöromusküler blokaj yapan ilaçların yüksek dozlarda kullanımı sonucu da bazı karaciğer transplant hastalarında kritik hastalık miyopatisine benzer bir akut miyopati bildirilmiştir (2).

1) Nörooftalmik komplikasyonlar

CyA ve takrolimus nörotoksitesinde çeşitli görme bozuklukları bildirilmiştir. Kortikal körlük, kompleks görsel bozukluklar ve halüsinasyonlar gözlenebilir ve her iki ilacın optik radiatio ve parietookspital korteksteki doz bağımlı toksisiteyle ilişkilidir (1). CyA ile ilişkili ve ilaç kesildikten sonra düzelen geridönüşümlü retinal toksisite (53),

kraniyal nöropati ve oftalmoplejiler (54), bir başka hastada takrolimus tedavisi sonrası bilateral optik nöropati (55) tarif edilmiştir.

B. Transplante edilen organa özel komplikasyonlar

a) Böbrek:

Tüm dünyada en yaygın olarak yapılan böbrek transplantasyonu sonrası nörolojik komplikasyon oranı düşüktür. Femoral veya lumbosakral pleksopati, cerrahi sonrası gelişebilir ve retroperitoneal kanama veya iliak arter psödoanevrizmasının habercisi olabilir. Greft revaskülarizasyonu için iliak arter kullanımı nadiren spinal kord iskemisine yol açabilir (1,2,56). Böbrek transplantasyonu sonrası, önceden var olan hipertansiyon ve vaskülopatiye bağlı olarak, inme daha çok bildirilmiştir (2). Böbrek transplantasyonunda, rejeksiyon ensefalopatisi tarif edilmiş olmakla birlikte diğer organ transplantasyonlarında benzeri bir klinik tablo ile ilgili yeterli bulgu yoktur (1).

b) Karaciğer :

Karaciğer transplantasyonundan sonra, greft fonksiyonunun gecikmesi ile hepatik ensefalopati, koagülasyon bozuklukları ve özellikle hemorajik tipte serebrovasküler olay gelişimi görülebilir. Transplantasyon sonrası ilaç metabolizmasındaki değişikliğe bağlı toksisite, nörotoksisite gelişebilir. Karaciğer hastalarında immünsupresif ilaç toksisitesinin daha çok ortaya çıkması ensefalopatiyi yaratan metabolitlerin (amonyak) gibi, kan beyin bariyerini bozması ile açıklanmaktadır. Santral pontin/ekstrapontin miyelinolizisin karaciğer hastalarında daha çok görülmesinin nedeninin elektrolit değişiklikleri (özellikle hiponatremi ve hipokalemi) ve ozmolarite değişikliğinin daha fazla olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (1,25-27).

c) Kalp :

Kalp transplantasyonu sonrasında açık kalp ameliyatlarında olduğu gibi, inme sıklığında artış, ensefalopati ve periferik sinir hasarları görülebilir. İmmünsupresif ilaçlara ait toksisite ve fırsatçı enfeksiyon riski diğer organ transplantasyonları ile benzer özelliktedir (1,2,57,58)

d) Akciğer

Akciğer transplantasyonu kalple kombine bir

prosedür olduğu için, kalp transplantasyonuna benzer nörolojik komplikasyonlar söz konusudur. Frenik ve sol rekurren laringeal sinir hasarı olabilir (46).

e) Pankreas

Transplantasyon sonrası diyabetik periferik nöropati de iyileşme olmakla birlikte, böbrek-pankreas transplantasyonu aynı anda yapılan diyabetik hastalarda artmış inme insidansı saptanmıştır (59).

f) Kemik iliği

Nörolojik komplikasyonlar allojenik kemik iliği transplantasyonlarında daha sık görülür. Lösemili hastalarda transplantasyon öncesi uygulanan total beyin irradyasyonu ve intratekal kemoterapi (metotreksat ve sitarabin) aylar ya da yıllar sonra bile ortaya çıkabilen lökoensefalopatiye neden olabilir. Kraniyal irradyasyon kalıcı kognitif disfonksiyonla ilişkili olabilir. Tedavide kullanılan busulfan potansiyel epileptojen olduğu için dikkatli kullanılmalıdır (1).

Transplant hastalarında nörolojik komplikasyonların değerlendirilmesi

Her vakanın ayrıntılı sistemik ve nörolojik değerlendirmeden geçirilmesi esastır. İlaç yan etkileri, ilaç etkileşimleri, ayrıntılı metabolik durum araştırılması, nöroradyolojik inceleme, lomber ponksiyon ve şuur değişikliklerinde EEG mutlaka yapılmalıdır. Hareket bozuklukları ve ensefalopati tablosunu nöbetten ayırt etmekde, ya da bazen sadece hafif şuur değişikliğiyle seyreden non-konvulziv status epileptikus saptamada EEG yardımcı olabilir. Fırsatçı enfeksiyonlar yönünden dikkatli değerlendirme yapılmalıdır. Kullanılan immünsüpresan ilaçların seviyelerinin değerlendirilmesi ve normal ilaç seviyelerinde de nörotoksiste ihtimali olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Periferik sinir sistemine ait belirtiler de cerrahi prosedürün potansiyel komplikasyonları, ilaç yan etkileri (örneğin statinler) değerlendirilmeli ve gerekirse sinir iletim çalışmaları ve elektromiyografi uygulanmalı, lenfomatöz infiltrasyon ya da GVH ve miyozit düşünülüyorsa gerektiğinde deri ve kas biyopsisi yapılmalı, lumbosakral veya brakial plexus hasarı düşünülüyorsa nöroradyolojik değerlendirme ve akut dönemde hemen bulgu vermese de takipte sinir hasarını gösterebilen

elektrofizyolojik incelemeler önerilmelidir. Ne kadar kısa sürede doğru tanıya ulaşılabılırsa, prognoz o kadar iyi olacaktır. Nörolojik komplikasyonların erken tanısı, tedavi edilebilir, reverzibl nörolojik sorunun belirlenmesi transplantasyonun mortalite ve morbiditesini de azaltmaktadır. Gelişen transplantasyon ve immünsüpresyon yöntemleri nörolojik sorunların azaltılmasını sağlayabilir. Ancak greft ömrünün uzamasının yeni nörolojik sorunları getirebileceği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Pless M, Zivkovic SA. Neurologic complications of transplantation. *Neurologist* 2002;8:107-20
2. Lee JM, Raps EC. Neurologic complications of transplantation. *Neurol Clin* 1998;16(1):21-33
3. Gilmore RL. Seizure and antiepileptic drug use in transplant patients. *Neurol Clin* 1998;6(2):279-96
4. Wijidicks EFM, Plevak DJ, Weisner RH, Steers JL. Causes and outcomes of seizures in liver transplant recipients. *Neurology* 1996;47(6):1523-5
5. Wszolek ZK, Steg RE. Seizures after liver transplantation. *Liver Transplant Surg* 1995;1:334-9
6. Guarino M, Benito-Leon J, Decruyenaere J, Schmutzhard E, Weissenborn K, Stracciari A. EFNS guidelines on management of neurological problems in liver transplantation. *Eur J Neurol* 2006;13:2-9
7. Thompson CB, June CH, Sullivan KM, Thomas ED. Association between cyclosporine neurotoxicity and hypomagnesaemia. *Lancet* 1984;17(2):1116-20
8. Glass GA, Stankiewicz J, Mithoefer A, Freeman R, Bergethon PR. Levetiracetam for seizures after liver transplantation. *Neurology* 2005;64(6):1084-5
9. Conti DJ, Rubin RH. Infection of the central nervous system in organ transplant recipients. *Neurol Clin* 1988;6:241-60
10. Martinez AJ. The neuropathology of organ transplantation: comparison and contrast in 500 patients. *Pathol Red Pract* 1998;194:473-86
11. Renoult E, Buteau C, Lamarre V, Turgeon N, Tapiero B. Infectious risk in pediatric transplant recipients: Is it increased with the new immunosuppressive agents? *Pediatr Transplantation* 2005;9(4):470-9
12. Human immunodeficiency virus transmission by organ donation. Outcome in cornea and kidney recipients. Schwarz A, Hoffmann F, L'age-Stehr J, Tegzess AM, Offermann G. *Transplantation* 1987;44(1):21-4.
13. Rabies after solid organ transplantation. Misak A. *CMAJ* 2004;171(4):327

14. Kusne S, Smilack J. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *Liver Transpl.* 2005;11(10):1295-7.
15. Burton EC, Burns DK, Opatowsky MJ, El-Feky WH, Fischbach B, Melton L, et al. Rabies encephalomyelitis: clinical, neuroradiological, and pathological findings in 4 transplant recipients. *Arch Neurol.* 2005;62(6):873-82.
16. Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, Rupprecht C, Sutker WL, Ksiazek TG, et al. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med.* 2005;352(11):1103-11
17. Brown RS, Lake JR, Katzman BA, Ascher NL, Somberg KA, Emond JC, Roberts JP. Incidence and significance of *Aspergillus* cultures following liver and kidney transplantation. *Transplantation* 1996;61(4):666-9
18. Satterthwaite R, Aswad S, Sunga V, Shidban H, Bogaard T, Asai P, et al. Incidence of new-onset hypercholesterolemia in renal transplant patients treated with FK506 or cyclosporine. *Transplantation* 1998;65(3):446-9
19. Thorp M, DeMattos A, Bennett W, Barry J, Norman D. The effect of conversion from cyclosporine to tacrolimus on gingival hyperplasia, hirsutism and cholesterol. *Transplantation* 2000;69(6):1218-20
20. Wijdicks EF, Blue PR, Steers JL, Wiesner RH. Central pontine myelinolysis with stupor alone after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant Surgery* 1996;2:14-6
21. Gross ML, Sweny P, Pearson RM, Kennedy J, Fernando ON, Moorhead JF. Rejection encephalopathy. An acute neurological syndrome complicating renal transplantation. *J Neurol Sci* 1982;56(1):23-34
22. Halloran P, Kung L, Noujaim J. Calcineurin and the biological effect of cyclosporine and tacrolimus. *Transplant Proc* 1998;30:2167-70
23. Mueller AR, Platz KP, Bechstein WO, Schattenfroh N, Stoltenburg-Didinger G, Blumhardt G, et al. Neurotoxicity after orthotopic liver transplantation a comparison between cyclosporine and FK506. *Transplantation* 1994;58(2):155-69
24. Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transplant Int* 2000;13:313-26
25. Lewis MB, Howdle PD. Neurologic complications of liver transplantation in adults. *Neurology* 2003;61:1174-8
26. Eidelman BH, Abu-Elmagd K, Wilson J, Fung JJ, Alessiani M, Jain A, et al. Neurologic complications of FK506. *Trans Proc* 1991;23(6):3175-8
27. Bronster DJ, Emre S, Boccagni P, Sheiner PA, Schwartz ME, Miller CM. Central nervous system complications in liver transplant recipients incidence, timing and long term follow-up. *Clin Transplant* 2000;14(1):1-7
28. Mach-Pascual S, Samii K, Beris P. Microangiopathic hemolytic anemia complicating FK506 (Tacrolimus) therapy. *Am J Hematol* 1996;52:310-2
29. Pizzolato GP, Sztajzel R, Burkhardt K, Megret M, Borisch B. Cerebral vasculitis during FK 506 treatment in a liver transplant patient. *Neurology* 1998;50(4):1154-57
30. Bartynski WS, Zeigler Z, Spearman MP, Lin L, Shaddock RK, Lister J. Etiology of cortical white matter lesions in cyclosporin-A and FK-506 neurotoxicity. *Am J Neuroradiol* 2001;22(10):1901-14
31. Kılınç M, Benli S, Can U, Yılmaz A, Karakayali H, Colak T, Tarhan C, Özdemir BH. FK506-induced fulminant leukoencephalopathy after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2004;34(4):1182-4
32. de Groen PC, Aksamit AJ, Rakela J, Forbes GS, Krom RA. Central nervous system toxicity after liver transplantation. The role of cyclosporine and cholesterol. *N Eng J Med* 1987;317(14):861-6
33. Zakrewski JL. Cyclosporin - A associated status epilepticus related to hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia. *Pediatric Hematology and Oncology* 2003;20:481-6
34. Fruhauf NR, Koeppen Dagger S, Saner FH, Egelhof Dagger T, Stavrou G, Nadalin S, Broelsch CE. Late onset of tacrolimus-related posterior leukoencephalopathy after living donor liver transplantation. *Liver Transplant* 2003;9(9):983-5
35. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Eng J Med* 1996;334(8):494-500
36. Kiemeneij IM, Leeuw FE, Ramos LMP van Gijn J. Acute headache as a presenting symptom of tacrolimus encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1126-7
37. Torocsik HV, Curless RG, Post J, Tzakis AG, Pearse L. FK506-induced leukoencephalopathy in children with organ transplants. *Neurology* 1999;52(7):1497-1500
38. Oliverio PJ, Restrepo L, Mitchell SA, Tornatore CS, Frankel SR. Reversible tacrolimus induced neurotoxicity isolated to the brainstem. *Am J Neuroradiol* 2000;21(7):1251-4
39. Parizel PM, Snoeck HW, van den Hauwe L, Boven K, Bosmans JL, Van Goethem JW et al. Cerebral complications of murine monoclonal CD3 antibody (OKT3): CT and MR findings. *Am J Neuroradiol* 1997;18(10):1935-8
40. Thomas MC, Walker R, Wright A. HaNDL syndrome after "benign" OKT3-induced meningitis. *Transplantation* 1999;67(10):1384-5
41. Machkhas H, Harati Y. Side effects of immunosuppressant therapies used in neurology. *Neurol Clin* 1998;16(1):171-88.

42. Wasserstein PH, Honig LS. Parkinsonism during cyclosporine treatment. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:649-50
43. Matsuura K, Kabuto H, Makino H, Ogawa N. Cyclosporin A attenuates degeneration of dopaminergic neurons induced by 6-hydroxydopamine in the mouse brain. *Brain Res* 1996;733(1):101-4
44. Medlock M, Cruse R, Winek S, Geiss DM, Horndasch RL, Schultz DL, Aldag JC. A 10-year experience with postpump chorea. *Ann Neurol* 1993;34(6):820-6
45. Pontin AR, Donaldson RA, Jacobson JE. Femoral neuropathy after renal transplantation. *S Afr Med J* 1978;53:376-8
46. Sheridan PH, Cheriyan S, Doud J, Dornseif SE, Montaya A, Houck J, et al. Incidence of phrenic neuropathy after isolated lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995;14(4):684-91
47. Amato AA, Barohn R, Sahenk Z, Tutschka PJ, Mendell JR. Polyneuropathy complicating bone marrow and solid organ transplantation. *Neurology* 1993;43(8):1513-8
48. Taylor BV, Wijdicks EF, Poterucha JJ, Weisner RH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, complicating liver transplantation. *Ann Neurol* 1995;38(5):828-31
49. Wilson JR, Conwit RA, Eidelman BH, Starzl T, Abu-Elmagd K. Sensorimotor polyneuropathy resembling CIDP in patients receiving FK 506. *Muscle Nerve* 1994;17(5):528-32
50. Pier N, Dubowitz V. Chronic graft versus host disease presenting with polymyositis. *BMJ* 1983;286:2024
51. Nelson KR, McQuillen MP. Neurologic complications of graft-versus-host-disease. *Neurol Clin* 1988;6:389-403
52. Parker P, Openshaw H, Forman S. Myositis associated with graft-versus-host disease. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9:513-9
53. Lopez-Jimenez J, Sanchez A, Fernandez CS, Gutierrez C, Herrera P, Odriozola J. cyclosporine induced retinal toxic blindness. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:243-5
54. Openshaw H, Slatkin NE, Smith E. Eye movement disorders in bone marrow transplant patients on cyclosporine and ganciclovir. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:503-5
55. Brazis P, Spivey J, Bolling J, Steers JL. A case of bilateral optic neuropathy in the patient on a tacrolimus (FK-506) therapy after liver transplantation. *Am J Ophthalmol* 2000;129(4):536-8
56. Sharma KR, Cross J, Santiago F, Ayyar DR, Burke G. Incidence of acute femoral neuropathy following renal transplantation. *Arch Neurol* 2002;59(4):541-5
57. Malheiros SM, Almeida DR, Massaro AR, Castelo A, Diniz RV, Branco JN, et al. Neurologic complications after heart transplantation. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60(2-A):192-7
58. Jarquin-Valdivia AA, Wijdicks EFM, McGregor C. Neurologic complications following heart transplantation in the modern era: Decreased incidence, but postoperative stroke remains prevalent. *Trans Proc* 1999;31:2161-2
59. Nankivell BJ, Lau SG, Chapman JR, O'Connell PJ, Fletcher JP, Allen RD. Progression of macrovascular disease after transplantation. *Transplantation* 2000; 69(4):574-81