

Stabil Renal Transplant Alıcılarında C-2 İzleminin Renal Fonksiyon ve Serum Lipid Profili Üzerindeki Etkileri

S. H. Akbaş¹, E. Yurdakonar¹, L. Yüce², Y. Şenol³, M. Tuncer⁴, A. Gürkan⁵, O. Erdoğan⁵, A. Demirbaş⁵, M. Gültekin¹

Özet

Amaç: Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda, sabah ilaç alımı sonrası 2. saatte değerlendirilen kan örneklerinde ölçülen siklosporin (C-2) düzeylerinin zaman-konsantrasyon eğrisinin altındaki alan (area under the curve; AUC) ile daha iyi korelasyon gösterdiği bilinmektedir. C-2 düzeylerine göre yapılan siklosporin doz ayarlamasının, transplantasyon sonrası erken dönemde akut rejeksiyon riskini belirlemede, C-0'a göre daha etkin olduğu bulunmuştur. Bu retrospektif çalışmanın amacı, böbrek transplantasyonu sonrasında erken (ilk 6 ay) ve geç (ilk 6 ay sonrası) dönemde, C-2 izleminin klinik gidişi belirlemede C-0'a göre daha iyi bir belirteç olup olmadığını araştırmak, ayrıca C-0 ve C-2 düzeyleri ile bazı aterosjenik risk faktörleri arasındaki korelasyonu incelemektir.

Materyal ve Metod: Yaş ortalamaları 38.10 ± 12.79 yıl olan ve Neoral kullanan 127 stabil renal transplant alıcısı (89 erkek, 38 kadın) çalışma kapsamına alınmıştır. C-2 düzeylerinin serum kreatinin (S. Kre), BUN, albumin düzeyleri ve serum lipid profili ile olan ilişkisi, transplant sonrası erken ve geç dönemde incelenmiş ve sonuçlar C-0 düzeyleri ile karşılaştırılmıştır.

Sonuçlar: C-2 düzeyleri ile S.Kre arasında erken dönemde anlamlı bir negatif korelasyon bulunmuş ancak geç dönemde korelasyon gözlenmemiştir. C-0 düzeyleri ile S.Kre arasında her iki dönemde de herhangi bir korelasyon bulunamamıştır. Hem C-0 hem de C-2 ile geç dönemde total kolesterol (TK) ve total kolesterol/HDL kolesterol (TK/HDL Kol) arasında anlamlı pozitif korelasyonlar bulunmuştur. Geç dönemdeki hastalarda C-2

düzeylerine göre bir sınıflandırma yapılmış ve oluşturulan bu gruplar arasında serum BUN ve serum TK açısından anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Buna göre C-2 düzeyleri 850 ng/mL'nin üzerine çıktığında serum BUN düzeyleri azalırken TK düzeyleri artmaktadır.

Yorum: C-2 izleminin özellikle transplantasyon sonrası erken dönemde S.Kre ile daha çok etkileşim göstermesi, akut rejeksiyonu önlemede C-2 izleminin önemini bir kez daha ortaya koymuştur. Geç dönemde C-2 hedef değerlerinin 551-850 ng/mL aralığında tutulması, hem graft fonksiyonunun korunması hem de kardiyovasküler hastalıklar için mevcut aterosjenik risklerin önlenmesinde yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Neoral, C-0, C-2, kreatinin, total kolesterol

Summary

Impact of C-2 Monitoring on Renal Function and Serum Lipid Profile in Stable Renal Transplant Recipients

Objectives: It has been demonstrated that cyclosporine levels obtained 2 hours after the morning dose (C-2) correlate most closely with area under the curve (AUC) in renal transplant recipients. C-2 monitoring has been proposed as a more effective monitoring strategy than C-0 in predicting risk of acute rejection in the early stages of posttransplantation. The objective of this retrospective study was to evaluate the impact of C-2 monitoring on kidney graft outcome in the early (first 6 months) and late (6 months after transplantation) posttransplant periods compared with C-0 levels, and to explore possible correlations of C-0 and C-2 levels with some atherosclerotic risk factors.

Materials and Methods: The data of 127 stable renal transplant recipients (mean age, 38.10 ± 12.79 years) receiving a Neoral-based immunosuppression protocol was evaluated (89 men, 38 women). We investigated the relationship of C-2 levels with concentrations of serum creatinine, BUN, albumin, and serum lipid profiles, and compared our results with C-0 levels in the early and late posttransplant periods.

Results: A significant negative correlation was observed between the C-2 level and serum creatinine (SCr) in the early period. However C-0 was not correlated with SCr. There were significant positive correlations between both C-0 and C-2 levels and total cholesterol (TC) and the ratio of total cholesterol/HDL cholesterol (TC/HDL) in the late period. When the C-2 levels in the late posttransplant period were classified, only BUN and serum TC concentrations were found to be statistically significant between groups. When the C-2 levels were greater than 850 ng/mL, the BUN concentrations decreased whereas TC levels increased.

Conclusions: The relationship between C-2 and SCr levels demonstrates that C-2 monitoring is a more effective monitoring strategy to prevent acute rejection during the early posttransplant period. Maintaining the immunosuppressive protocol keeping the C-2 level within the proposed range of 551 to 850 ng/mL seems to be more useful in preserving graft function while preventing existing atherogenic risks for cardiovascular diseases in the late posttransplant period.

Key words: Neoral, C-0, C-2, creatinine, total cholesterol

Giriş

Siklosporinin çukur (C-0) düzeylere göre yapılan doz izlemi sıklıkla kullanılmasına rağmen, hem ilaç toksisitesi ve etkilerini, hem de akut rejeksiyon ve nefrotoksosite gibi klinik olayları göstermekte yetersiz kaldığı bilinmektedir (1). Siklosporinin mikroemülsiyon formu olan Neoral'in sabah verilen ilk dozu takiben 2. saatte alınan kan örneğinde ölçülen siklosporin (C-2) düzeyine göre izleminin böbrek ve karaciğer transplant alıcılarında daha uygun olduğunu gösteren bir çok çalışma yapılmıştır. C-2 izlemi Neoral'in farmakokinetik profili ile yakın ilişkilidir, bunun nedeni de C-2 izleminin farmakokinetik profilin en değişken kısmı olan emilim

fazını daha iyi yansıtmadır (2). Emilim fazı ideal olarak tam 4 saatlik süreç boyunca Zaman-Konsantrasyon Eğrisinin Altındaki Alan'ın (Area Under the Curve-AUC) izlenmesi ile takip edilebilir, ancak bu klinik ortamda çok da uygulanabilir bir izlem şekli değildir. Bu nedenle C-2; tüm emilim profiliyle ve 4 saatlik AUC ile en çok korelasyon gösteren noktadır (3). Ayrıca C-2 nin interlökin-2'nin en fazla inhibisyona uğradığı nokta olduğu da moleküler düzeyde gösterilmiştir (4). Bu nedenlerle Neoral doz ayarlamasının C-2 düzeyine göre yapılmasının, geleneksel C-0 izlemine göre daha etkin olduğu söylenebilir.

İmmünespresif ilaçlar akut rejeksiyon oranını azaltmasına rağmen, renal transplantasyon sonrası uzun dönemde graft ve hasta kayıpları olabilmektedir. Kardiyovasküler hastalık, uzun dönemde bu hastalarda halen en büyük ölüm nedenidir. Kardiyovasküler hastalık ve kronik allograft nefropatisi ile bağlantılı dislipidemi bu toplulukta sık görülmektedir (5). Siklosporin transplant sonrası dislipidemi ile ilişkilidir, ancak doz-bağımlı bir etki yapıp yapmadığı konusu tam olarak ortaya konmamıştır (5). C-0 düzeyleri ile TK/HDL Kol oranının artmasıyla yansıtılan aterojenik risk artışı arasında pozitif bir korelasyonun varlığı bildirilmiştir (6). Ancak herhangi bir korelasyonun bulunamadığı çalışmalar da mevcuttur (7).

Bizim çalışmamızda amaç, renal transplant hastalarında C-2 izleminin klinik gidişi belirlemede C-0'a göre daha iyi bir belirteç olup olmadığını araştırmak, ayrıca C-0 ve C-2 düzeyleri ile bazı aterojenik risk faktörleri arasındaki korelasyonu incelemektir. Bu çalışmada, Neoral kullanan stabil renal transplant alıcılarında C-2 düzeylerinin serum kreatinin, BUN, albumin düzeyleri ve serum lipid profili ile olan ilişkisi, transplant sonrası erken ve geç dönemde incelenmiş ve sonuçlar C-0 düzeyleri ile karşılaştırılmıştır.

Materyal ve Metod

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Organ Nakli Merkezi'nde Ocak 2003- Kasım 2004 tarihleri arasında böbrek nakli yapılan ve immünespresif olarak Neoral mikroemülsiyon (Neoral, Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland) uygulanan hastaların klinik ve laboratuvar kayıtları geriye dönük

olarak araştırıldı. 127 hastaya ait toplam 274 ölçümün 135'i transplantasyon sonrası ilk 6 aylık döneme, 139'u daha sonraki dönemlere aitti. Geç transplant grubunda kronik allograft disfonksiyonu olmayan stabil hastalar çalışma kapsamına alındı. Kronik allograft disfonksiyonu; S. Kre düzeylerinin kalıcı bir biçimde 2 mg/dL'den yüksek olması, hipertansiyon ve idrar proteininin 500 mg/gün'den yüksek olması ile tanımlandı (8). İmmünespresif protokol siklosporinin yanında Mikofenolat Mofetil (MMF, 2 g/gün) veya Mikofenolat Sodyum (gastro-resistant, MYF, 1440 mg/gün) ve prednizolon (20 mg/gün başlanıp, 3. ayda 10 mg/gün, 6. ayda 7.5 mg/gün, 12. ay sonrası 5 mg/güne indirmek suretiyle) içermektedir. Tüm hastalarda C-0 ve C-2 düzeyleri ölçüldü ancak siklosporin doz ayarlaması C-2 düzeylerine göre yapıldı. Hastalara uygulanan Neoral dozu (8 mg/kg transplantasyon sonrası erken dönem ve 4 mg/kg transplantasyon sonrası geç dönem) idi. Bu retrospektif çalışma için hastalardan ek bir kan örneği alınmadı. Neoral kullanan ve yaş ortalamaları 38.10 ± 12.79 yıl olan 127 renal transplant alıcısının S. Kre, BUN, albumin, TK, trigliserid, HDL, LDL kolesterol düzeyleri, TK/HDL Kol. ve LDL/HDL oranları, tam kan C-0 ve C-2 düzeyleri retrospektif olarak tarandı. Tam kanda C-0 ve C-2 siklosporin düzeyleri, EMIT (Enzyme multiplied immunoassay technique) yöntemi ile V-Twin ilaç analizöründe ölçüldü (Dade Behring, Marburg, Germany). S. Kre, BUN, albumin, TK, trigliserid, HDL, LDL kolesterol düzeyleri spektrofotometrik yöntemle Roche Modular P otoanalizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). Transplantasyon sonrası hedeflenen terapötik C-0 düzeyleri aralığı ilk 6 ayda 150-250 ng/ml, sonraki dönemlerde ise 50-150 ng/ml idi. Hedeflenen C-2 düzeyleri ise ilk 6 ayda 1100-1700 ng/ml, geç dönemde 700-1000 ng/ml idi.

İstatistiksel Analiz:

Tüm istatistiksel analizler için SPSS programı kullanıldı (SPSS, Chicago, IL, USA, version 9.05). Kantitatif değişkenlere ait sonuçlar Ortalama \pm Standard Deviasyon (ortalama \pm SD), kategorik değişkenler ise % olarak ifade edildi. C-0 ve C-2 düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki korelasyonlar için, Pearson korelasyon analizi yapıldı. Transplantasyon sonrası erken ve geç dönem hasta gruplarında, tüm çalışma parametreleri Student's t-test ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak

anlamli kabul edildi. Geç transplant döneminde ölçülen C-2 (<550 ng/mL, 551-850 ng/mL ve >850 ng/mL) düzeylerine göre 3 grup belirlendi ve gruplar arası farklılıklar açısından varyans analizi (ANOVA) ve grup farklılıklarının nereden kaynaklandığını bulmak için Post Hoc test (Tukey) yapıldı.

Sonuçlar

Çalışma kapsamına alınan hastaların bazı klinik özellikleri ve incelenen parametreleri ile ilgili sayısal değerler Tablo 1.de gösterilmiştir. 127 hastanın 95'ine canlı vericiden, 32 hastaya ise kadavradan renal transplantasyon yapılmıştır. Erken transplantasyon dönemindeki hastaların % 82.1'ine siklosporinin yanı sıra steroid, % 35.9'una MYF, % 41'ine MMF uygulanırken, geç dönemdeki hastaların % 98.9'u siklosporine ek olarak steroid, % 15.9'u MYF, % 79.5'i MMF alıyordu. Hastaların S. Kre, BUN, trigliserid ve albumin düzeylerinde, erken ve geç dönem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$). Tam kan C-0 ve C-2 düzeyleri, doz azaltılmasına bağlı olarak geç dönemde daha düşük bulundu ($p < 0.05$). TK, HDL, LDL düzeyleri, geç dönemde erken döneme göre daha düşük bulunmasına rağmen TK/HDL Kol, LDL/HDL oranları geç dönemde artış gösterdi ($p < 0.05$), (Tablo 1). Tablo 2.de tüm hastaların C-0 ve C-2 düzeyleri ile bazı parametreler arasındaki korelasyonlar gösterilmektedir. C-0 ve C-2 arasında hem erken ($r = 0.404$) hem de geç dönemde ($r = 0.667$) anlamlı pozitif korelasyonlar bulunmuştur ($p < 0.05$). C-0 her iki dönemde de serum BUN ve kreatinini ile hiçbir korelasyon göstermezken, C-2 sadece erken dönemde S. Kre ile zayıf ancak anlamlı bir negatif korelasyon göstermiştir ($r = -0.322$, $p < 0.05$). Geç dönemde hem C-0 hem de C-2 ile total kolesterol arasında orta derecede ama anlamlı korelasyonlar bulunmuştur ($r = 0.310$, $r = 0.429$, $p < 0.05$). Yine bu dönemde C-2 ile LDL kolesterol arasında zayıf ve anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir ($r = 0.213$, $p < 0.05$). C-0 ve C-2 ile ateroskleroz riskini gösteren T. Kol/ HDL Kol arasında sadece geç dönemde zayıf ve anlamlı korelasyonlar bulunmuştur.

Geç transplant döneminde ölçülen C-2 düzeylerine göre belirlenen gruplarda [1.grup (n=7): <550 ng/mL, 2. grup (n=60): 551-850 ng/mL ve 3. grup (n=68): >850 ng/mL] yapılan varyans analizi son-

rasında 2. grup ve 3. grup arasında serum BUN ve total kolesterol düzeyleri açısından anlamlı farklılıklar bulundu. 2. grupta serum BUN ortalaması 21.60 ± 7.11 mg/dL ve serum kolesterolü 192.83 ± 39.89 mg/dL iken, C-2 düzeyleri yüksek olan 3. grupta BUN 18.92 ± 5.35 mg/dL ve total kolesterol 219.54 ± 46.60 mg/dL olarak bulundu ($p < 0.05$). Diğer parametreler açısından gruplar arasın-

da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ancak LDL ve trigliserid düzeylerinin, 3. grupta (LDL: 105.75 ± 33.20 mg/dL, Trigliserid: 210.05 ± 97.20 mg/dL) 2. gruba (LDL: 95.06 ± 28.05 mg/dL, Trigliserid: 191.73 ± 74.70 mg/dL) göre daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p > 0.05$).

Tablo1: Erken ve geç dönem renal transplant hastalarının klinik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri. Veriler; sayılar veya Ortalama \pm SD şeklinde gösterilmiştir.

Parametreler	Erken transplant dönemi Ortalama \pm SD	Geç transplant dönemi Ortalama \pm SD
Hasta sayısı (E/K)	39 (31 / 8)	88 (58 / 30)
Yaş (yıl)	37.70 ± 11.48	38.51 ± 12.10
Transplant süresi (ay)	3.68 ± 1.35	17.95 ± 13.20
Canlı/ Kadavra graft sayısı (C/ K)	30/9	65/23
C-0 düzeyi (ng/mL)	232.24 ± 86.41	197.91 ± 86.40 *
C-2 düzeyi (ng/mL)	1214.37 ± 349.90	942.50 ± 330.12 *
BUN (mg/dL)	19.72 ± 5.72	20.14 ± 6.23
Kreatinin (mg/dL)	1.33 ± 0.34	1.40 ± 0.29
Total Kolesterol (mg/dL)	227.35 ± 48.05	206.21 ± 44.87 *
HDL Kolesterol (mg/dL)	78.04 ± 22.41	62.77 ± 15.73 *
LDL Kolesterol (mg/dL)	109.18 ± 33.72	100.51 ± 31.10 *
Trigliserid (mg/dL)	195.66 ± 96.28	199.89 ± 87.53
Albumin (g/dL)	4.50 ± 0.41	4.47 ± 0.41
Total kolesterol/ HDL oranı	3.05 ± 0.77	3.43 ± 1.0 *
LDL/HDL oranı	1.47 ± 0.52	1.68 ± 0.65 *

* $p < 0.05$; erken ve geç dönemdeki transplant hastalarının ortalamaları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farkları belirtmektedir.

Tablo 2. Renal transplantasyon sonrası erken ve geç dönemde C-0 ve C-2 düzeylerinin bazı parametrelerle korelasyonu

	C-2	Kreatinin	BUN	T. Kol.	HDL Kol.	LDL Kol.	TG	Albumin	T. Kol / HDL	LDL / HDL
Erken transplant dönemi n= 135										
C-0	0.404*	-0.030	0.070	0.024	0.093	0.001	-0.140	0.030	-0.098	-0.063
C-2		-0.322*	-0.008	0.106	0.108	0.006	0.085	-0.086	-0.040	-0.101
Geç transplant dönemi n= 139										
C-0	0.667*	-0.090	-0.098	0.311*	0.028	0.135	0.157	-0.060	0.258*	0.127
C-2		0.010	-0.083	0.429*	0.077	0.213*	0.146	-0.012	0.287*	0.144

*: $p < 0.05$ (2- tailed)

Tartışma

Son çalışmalar, siklosporin farmakokinetiğinin C-2 ile izlenmesinin siklosporin emilimini doğru bir şekilde gösteren kolay bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur (9). Güvenilir bir şekilde yapılan C-2 izlemi ve transplantasyon sonrası dönemde hızla yeterli C-2 düzeylerine ulaşılması; akut klinik rejeksiyon ve subklinik rejeksiyonun her ikisini birden önlemektedir (10). Bizim bu çalışmadaki bulgularımıza göre, C-2 izleminin özellikle transplantasyon sonrası erken dönemde S.Kre ile C-0 a göre daha çok etkileşim göstermesi, akut rejeksiyonu önlemede C-2 izleminin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. C-2 izleminin transplantasyon sonrası 3. ayda akut rejeksiyon riskini azaltması ile ilgili çalışmalar mevcut olmasına rağmen, uzun dönemde böbrek graft fonksiyonu üzerindeki etkileri tam bilinmemektedir (2,11). Bu nedenle Neoral uygulanırken, immunsupresif etkiyi yeterli bir şekilde sürdürürken aynı zamanda ilaca bağlı yan etkileri azaltan bir hedef düzeyi belirlemek önemlidir.

C-2 izleminin C-0 izlemine göre avantajları bilinmemektedir ancak C-2 düzeylerinin serum lipid profili ile ilişkisini araştıran çalışma sayısı kısıtlıdır (5). Transplantasyon sonrasında total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde gözlenen artışların nedeni, büyük ölçüde transplantasyon sonrasında kullanılan kalsinörin inhibitörleri ve kortikosteroidlerdir. Kullanılan immunsupresifler serum lipidlerinde doza bağımlı olarak geri-dönüşümlü bir artış yaparlar (12). Siklosporinin hiperkolesterolemi oluşturması ile ilgili mekanizmalar; karaciğer tarafından kontrol edilen LDL feedback'inin bozulması, safra asit sentezinin değişmesi ve LDL reseptörlerinin siklosporin ile meşgul edilmesi gibi olayları kapsamaktadır. Siklosporin kullanan hastaların 2/3'ünde transplant sonrası ilk yılda de novo hiperlipidemi oluşmaktadır (13). Bizim çalışmamızda, siklosporin ve steroidin yüksek dozda kullanıldığı transplant sonrası erken dönemde C-0 ve C-2 düzeyleri ile TK arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Geç dönemde ise siklosporin ve steroid dozları azaltılmasına rağmen, siklosporin düzeyleri ile TK arasında anlamlı pozitif korelasyonun bulunması ve bu korelasyonun C-2 hedef düzey aralığının (551-850 ng/mL) üzerine çıktığında daha belirgin hale gelmesi, steroid dozunun azaltılması-

nın siklosporinin hiperlipidemik etkisini açığa çıkardığını düşündürmektedir. Ayrıca hiperkolesterolemi görülme sıklığı transplant sonrası ilk 1 yılda pik yapmasına rağmen, düşük doz immunsupresif uygulanan hastaların büyük bir bölümünde uzun dönem komplikasyonu olarak kalmaktadır.

Çalışmamızın sonuçları, geç transplantasyon döneminde, kardiyovasküler hastalık veya kronik allograft nefropatisi için bir risk faktörü olan dislipidemi önleyecek ama aynı zamanda yeterli immunsupresyonu sağlayacak siklosporin düzeyini hedefleme konusunda önemlidir. Geç transplantasyon dönemi için bulduğumuz hedef değer aralığında böbrek fonksiyonları korunurken, serum TK düzeyleri de ortalama 192.83 ± 39.89 mg/dL olarak bulunmuştur. 1032 renal transplant hastasını kapsayan bir başka çalışmada, C-2 konsantrasyonları 700-800 ng/mL olan hastalarda serum kreatinin düzeylerinin, C-2 konsantrasyonları 950 ng/mL nin üzerinde olan hastalara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (14). Ancak bu çalışmada serum lipid profilinin nasıl etkilendiği konusunda bilgi verilmemiştir. Cardinal ve arkadaşlarının geç transplantasyon döneminde yapmış olduğu güncel bir araştırmada ise ilk kez Neoral C-2 düzeyleri ile TK düzeyleri arasında orta derecede anlamlı bir korelasyon olduğu ancak C-0 ile herhangi bir korelasyon bulunmadığı bildirilmiştir (5). Bizim çalışmamızda C-2 ve TK arasında bulmuş olduğumuz korelasyon ($r=0.429$, $p<0.01$), Cardinal ve arkadaşlarının bulduğu korelasyondan ($r=0.310$, $p<0.01$) daha güçlüdür. Ayrıca C-0 ile TK arasında da orta düzeyde bir korelasyon ($r=0.311$, $p<0.01$) gözlenmiştir. Bu farklılığın nedeni, her iki çalışmadaki hasta gruplarına ait C-0 ve C-2 düzeyi ortalamalarının farklı olmasından kaynaklanabilir. Onlar C-0 için bir ortalama vermemişler, C-2 düzeyi ortalamalarını ise 740 ± 257 ng/mL olarak belirtmişlerdir. Bizim geç dönem C-2 ortalamamız ise daha yüksektir (942.50 ± 330.12 ng/mL).

Bu ön çalışmadan elde edilen veriler genişletilerek ileride yeterli immunsupresyonun yanında serum lipidlerini de istenilen düzeyde tutacak bir C-2 cut-off değeri belirlemek mümkün olacaktır.

Kaynaklar

- 1- Mahalati K, Belitsky P, Sketris I, West K, Panek R. Neoral monitoring by simplified sparse sampling area under the concentration-time curve: its relationship to acute rejection and cyclosporine nephrotoxicity early after kidney transplantation. *Transplantation*. 1999 Jul 15;68(1):55-62.
- 2- Di Paolo S, Teutonico A, Schena A, Infante B, Stallone G, Grandaliano G, et al. Conversion to C2 monitoring of cyclosporine A exposure in maintenance kidney transplant recipients: results at 3 years. *Am J Kidney Dis*. 2004 Nov;44(5):886-92.
- 3- Kavukcu S, Soylu A, Turkmen M, Kasap B, Gumustekin M, Gulay H. Two-hour post-dose cyclosporin A levels in adolescent renal transplant recipients in the late post-transplant period. *Pediatr Nephrol*. 2004 Jun;19(6):667-71. Epub 2004 Mar 31.
- 4- Halloran PF, Helms LM, Kung L, Noujaim J. The temporal profile of calcineurin inhibition by cyclosporine in vivo. *Transplantation*. 1999 Nov 15;68(9):1356-61.
- 5- Cardinal H, Barama AA, Fradet V, Lallier M, Levesque R, St Louis G, et al. Total cholesterol correlates with cyclosporine C2 levels in kidney transplant recipients under maintenance immunosuppression. *Transplant Proc*. 2004 Mar;36(2 Suppl):448S-450S.
- 6- von Ahsen N, Helmhold M, Schutz E, Eisenhauer T, Armstrong VW, Oellerich M. Cyclosporin A trough levels correlate with serum lipoproteins and apolipoproteins: implications for therapeutic drug monitoring of cyclosporin A. *Ther Drug Monit*. 1997 Apr;19(2):140-5.
- 7- Matzkies FK, Keuthage W, Kobelt V, Hillebrand U, Gerhardt U, Suwelack B, et al. Cyclosporine does not influence serum cholesterol in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2002 Aug;34(5):1795-6.
- 8- Kasiske BL. Long-term posttransplantation management and complications. In Danovitch GM (Ed). *Handbook of Kidney Transplantation*. Philadelphia: Lippincott, 2001; 182-220
- 9- Rosati A, Bertoni E, Zanazzi M, Di Maria L, Ciuti R, Piperno R, et al. Neoral dose monitoring with cyclosporine 2-hour postdose levels (C(2)) in different renal transplant patient age groups. *Transplant Proc*. 2001 Nov-Dec;33(7-8):3106-7.
- 10- Belitsky P, Levy GA, Johnston A. Neoral absorption profiling: an evolution in effectiveness. *Transplant Proc*. 2000 May;32(3A Suppl):45S-52S.
- 11- Therivet E, Pfeffer P, Scolari MP, Toselli L, Pallardo LM, Chadban S, et al. Clinical outcomes during the first three months posttransplant in renal allograft recipients managed by C2 monitoring of cyclosporine microemulsion. *Transplantation*. 2003 Sep 27; 76(6):903-8.
- 12- Castillo DD, Cruzado JM, Diaz JM, et al. The effects of hyperlipidemia on graft and patient outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial. Transplant*. 2004, 19: 67-71.
- 13- Danovitch GM. Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation. In Danovitch GM (Ed). *Handbook of Kidney Transplantation*. Philadelphia: Lippincott, 2001; 62-110.
- 14- Jorga A, Holt DW, Yaqoob M, Whittaker C, Johnston A. A survey to determine the blood concentration of cyclosporine 2 hours postdose in stable renal transplant patients. *Transplant Proc*. 2004 Dec;36(10):3239-41.