

Siklosporin A ve Takrolimusun Nefron Sayısı Subtotal Nefrektomi Modeli ile Azaltılmış Böbrekteki Akut Nefrotoksik Etkileri: Deneysel Bir Çalışma

Acute Nephrotoxic Effects of Cyclosporin A and Tacrolimus on Kidneys in a Subtotal Nephrectomy Model Comprising Decreased Number of Nephrons: An Experimental Study

Çağatay Aydın¹, Zekai Akdoğan¹, Tunç Yalrı¹, Fügen Vardar Aker², Selvinaz Özkara², İbrahim Berber¹, Bülent Yiğit¹, Gülüm Altaca¹, İzzet Titiz¹

¹Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Genel Cerrahi ve Transplantasyon Kliniği, İstanbul

²Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İstanbul

ÖZET

Son senelerde organ havuzunu genişletmek amacıyla marjinal donörlerin kullanımında artış olmuştur. Bu tip donörlerde ileri yaşa ya da birlikte bulunan, ilerleyici glomerüloskleroz, hipertansiyon ya da diyabet gibi hastalıkların şiddet ve süresine bağlı olarak nefron kaybı olmaktadır. Bunun yanında, ana yan etkilerinin nefrotoksitesine olmasına karşın, güncel immüno-supresif tedavi protokolleri hâlâ büyük oranda siklosporin-A (CsA) ve takrolimus (Tac) içermektedir. Bu çalışmanın amacı, kalsinörin inhibitörlerinin (CNI), bir suboptimal greft modeli olan nefron sayısı azaltılmış böbrek üzerindeki akut nefrotoksik etkilerini karşılaştırmalı olarak ortaya koymaktır.

Bu çalışmada Wistar ırkı erişkin dişi sıçanlar kullanıldı. Bir böbreğin subtotal, diğer böbreğinse total çıkarılmasıyla 5/6 nefrektomize sıçanlar elde edildi. Bir tanesi kontrol grubu olmak üzere değişik dozlarda Tac ve CsA kullanılan, her biri 12 hayvandan oluşan toplam 7 deney grubu oluşturuldu. Onuncu gün sonunda hayvanlar sakrifiye edilerek kalan böbrek çıkarıldı ve histopatolojik inceleme için örneklendi. Ayrıca 0, 3, 7 ve 10. günlerde kanda üre ve kreatinin tayinleri yapıldı.

Nefron sayısı azaltılmış böbrek modelinde hem CsA'nın hem de Tac'ın klinikte renal transplantasyon için kullanılan dozlarda (CsA: 10-15 mg/kg, Tac: 0.2-0.4 mg/kg) erken dönem renal fonksiyonları bozacak etkiyi göstermediklerini, buna karşın CsA'nın dozu arttıkça nefrotoksik etkilerinin ortaya çıktığını saptadık. Sonuç olarak, kalsinörin inhibitörlerinin suboptimal donörlerden alınan böbreklerle yapılan transplantasyonlarda induksiyon tedavisine gerek kalmadan kullanılabilirliklerini, ancak bu bulgunun deneysel çalışmalar yanında klinik olarak da gösterilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Kalsinörin inhibitörleri, akut nefrotoksitesite

ABSTRACT

The use of marginal donors have increased over the recent years in an effort to widen the donor pool. In this type of donors, some degree of nephron loss is expected due to progressive glomerulosclerosis and diseases like hypertension and diabetes, dependent on their duration and severity. Current immunosuppressive therapy regimens still include cyclosporin-A (CsA) and tacrolimus (Tac), in spite of their nephrotoxic effects. The aim of this study was to study the acute nephrotoxic effects of calcineurin inhibitors in a model of reduced nephron mass.

Female adult Wistar rats were used in this study. A 5/6 nephrectomized rat population was obtained by performing a subtotal nephrectomy on the left kidney and totally removing the right kidney. Seven groups of 12 rat each were formed, including a control group and groups for administering of Tac and CsA at various doses. Animals were sacrificed at the end of the 10th day and the remaining kidney was removed and sent for histopathologic examination. Blood samples were taken for blood urea and creatinine measurements on days 0, 3, 7, and 10.

We found that, nephrotoxicity did not occur at therapeutic doses (CsA: 10-15 mg/kg, Tac: 0.2-0.4 mg/kg) in this model of reduced nephron mass. However, with high doses of CsA, nephrotoxicity appeared. As a result, we conclude that calcineurin inhibitors can be used without induction therapies in transplantations involving suboptimal grafts; but this finding must be confirmed in clinical trials as well.

Keywords: Calcineurin inhibitors, acute nephrotoxicity

Nefroloji Dergisi 2004;13 (2) 86-90

Giriş

Son yıllarda renal transplantasyonda organ havuzunu genişletmek için marjinal donörlerin kullanımında bir artış olmuştur. Marjinal donörlerin önemli bir unsurunu oluşturu-

Yazışma adresi: Dr. Çağatay Aydın
Fahrettin Kerim Gökay Cad. Kahvecioğlu Ap. No: 278/16 Göztepe
Kadıköy, İstanbul
Tel: (0216) 357 20 42
E-posta: caga33@superonline.com

ran yaşlı donörlerde, yaş ilerledikçe oluşan glomerüloskle-roza ek olarak hipertansiyon ve diyabet gibi yandaş hastalıkların şiddeti ve süresine bağlı olarak nefron kaybı olmaktadır.

Kalsinörin inhibitörleri (CNI) solid organ transplantasyonunda çok önemli bir çığır açmıştır. Ana yan etkilerinin nefrotoksisite olmasına karşın halen çoğu immünsupresif tedavi rejimi CsA ya da takrolimusa dayanmaktadır. Her iki ajan da hem akut, hem kronik toksisiteye yol açar. Akut nefrotoksisite büyük oranda geriye dönüşlüdür ve böbrek kan akımında aferent arteriolar vazokonstriksiyona bağlı bir azalmaya bağlı olduğu bildirilmektedir (1).

Özellikle yaşlı, öyküsünde diyabet ve hipertansiyon olan, soğuk iskemi süresi uzamış suboptimal donörlerden alınan organlarda greft fonksiyonu stabilize olana kadar kalsinörin inhibitörlerinden toksik etkileri nedeniyle kaçınmak gerekliliği, indüksiyon tedavisi protokollerini gündeme getirmiştir (2). Bu protokoller transplantasyonu takiben 7-10 gün süreyle antilenfosit/antitimosit globülinler (ATG) veya monoklonal antikolar (OKT3, basiliksimab, daklizumab) gibi ajanların verilmesini içerir. Ancak indüksiyon tedavisi de fırsatçı enfeksiyon ve neoplazi gibi kendine özgü riskler içerir (3).

İskemik hasarla marjinal hale getirilen sıçan böbreklerinin CsA kullanımı ile ortaya konulan nefrotoksisite bulgularını tartışmalı olmakla beraber, yorumlar çoğunlukla, iskemik hasarı olan böbreklerin normal böbreklerle karşılaştırıldığında CsA toksisitesine daha fazla aday olduğu yönündedir (4).

Bu çalışmanın amacı, kalsinörin inhibitörlerinin, diğer bir suboptimal greft modeli olan nefron sayısı azaltılmış böbrek üzerindeki akut etkilerini karşılaştırmalı olarak ortaya koyarak marjinal donörlerden alınan greflerde indüksiyon tedavisinin yerini ve gerekliliğini yorumlamaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya başlamadan önce merkezimizin Deneysel Çalışma Etik Komitesi'nden onay alındı.

Deney hayvanı olarak Wistar ırkı erişkin dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanların ağırlıkları 210-270 gram arasındaydı.

Cerrahi Yöntem

Bütün cerrahi girişimler eterle inhalasyon anestezisini takiben 50 mg/kg dozda intraperitoneal pentobarbital verilmesiyle sağlanan anestezide yapıldı. Orta hat laparotomisini takiben ilk olarak sol böbrek mobilize edildi, renal arter ve vene *mini bulldog* vasküler klempler konuldu. Bu takiben üst ve alt kutuplar eksize edildi, 6/0-7/0 polipropilen ile kalan böbrek kapsülü sütüre edildi ve vasküler klempler açıldı. İskemi ve kanama olmadığından emin olunduktan sonra sağ nefrektomi yapılarak laparotomi ka-

patıldı. Sol parsiyel nefrektomide iskemi ya da kanama bulguları olduğunda, bu tarafa nefrektomi uygulanarak karşı tarafa aynı yöntemle parsiyel nefrektomi yapıldı. Bu şekilde 5/6 nefrektomize sıçanlar elde edildi. Onuncu gün sonunda yaşayan tüm sıçanlar sakrifiye edilerek kalan böbrek çıkarıldı ve histopatolojik inceleme için %10'luk formaldehit içeren şişelere konuldu.

Tetikler

Tüm sıçanlarda 0 (cerrahi girişimden önce), 3, 7 ve 10. günlerde kuyruk veninden kan alınarak üre ve kreatinin tayinleri yapıldı. Aynı günlerde hayvanlar tartılarak ölçümler kaydedildi.

Histopatoloji

Nefrektomi örnekleri %10'luk formaldehit içinde fikse edildi. Tamamı takibe alındı (en az 1, en çok 3 parafin blok). Rutin takip prosedürünü takiben doku kesitleri Hematoksilen-Eozin ile boyandı. Ardışık numara verilen gruplar, gruplara uygulanan deney işlemi bilinmeden, ışık mikroskobu altında değerlendirildi. Marjinal böbrek bulguları (fibrozis, nekroz, lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu, kalifikasyon, küçük-orta çaplı arterlerde intima kalınlaşması ve tübül atrofisi), fonksiyonel toksisite (ödem, fokal fibrozis, vakuolizasyon) ve yapısal nefrotoksisite (tübülopati, arteriyolopati, glomerülopati, tübülointerstisyel değişiklikler) için tanımlanan kriterler ayrı ayrı değerlendirildi ve 0-4 (+) olarak puanlandı (5,6).

Deney Grupları

Her bir deney grubunda 12 sıçan vardı.

- 1. Grup (kontrol):** Bu grupta hiçbir immünsupresif ajan kullanılmadı
- 2. Grup:** Birinci günden başlanarak 10 gün süre ile takrolimus 0.2 mg/kg dozda nazogastrik yoldan beslenme tüpü ile verildi.
- 3. Grup:** Birinci günden başlanarak 10 gün süre ile takrolimus 0.4 mg/kg dozda nazogastrik yoldan beslenme tüpü ile verildi.
- 4. Grup:** Birinci günden başlanarak 10 gün süre ile takrolimus 0.8 mg/kg dozda nazogastrik yoldan beslenme tüpü ile verildi.
- 5. Grup:** Birinci günden başlanarak 10 gün süre ile CsA 10 mg/kg dozda nazogastrik yoldan beslenme tüpü ile verildi.
- 6. Grup:** Birinci günden başlanarak 10 gün süre ile CsA 15 mg/kg dozda nazogastrik yoldan beslenme tüpü ile verildi.
- 7. Grup:** Birinci günden başlanarak 10 gün süre ile CsA 20 mg/kg dozda nazogastrik yoldan beslenme tüpü ile verildi.

İstatistiksel Yöntemler

Student *t* testi ve Mann Whitney U testi uygun olduğu yerde kullanıldı, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Deney tamamlanmadan ölen, kontrol grubundan 3 ve diğer gruplardan 9 hayvan çalışma dışında tutulmuştur. **Tablo 1**'de verilmiş olan bakiye böbrek dokusunun ağırlığı tüm gruplarda benzerdir ($p>0.05$).

Tablo 2 ağırlık değişikliklerini göstermektedir. Bütün gruplarda ağırlık kaybı meydana geldi. CsA'nın 20 mg/kg dozda uygulandığı grupta daha fazla ağırlık kaybı olmasına karşın, gruplar arasındaki farklar anlamlı değildi.

Kan üre azotu değerleri **Tablo 3**'te verilmiştir. Bütün gruplarda 0 ve 3. günlerde alınan üre azotu değerleri arasında iki katın üzerinde bir artış olmuştur. CsA'nın 20 mg/kg dozda verildiği grup dışındaki gruplarda 7 ve 10.

günlerde hafif bir artış olmuş, farklar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna karşılık, 20 mg/kg CsA verilen sıçanlarda üre azotu artışı daha belirgindir ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Serum kreatinin değerleri **Tablo 4**'te verilmiştir. Kreatinin değerleri tüm deneklerde 3. günde ameliyat öncesine göre artmıştır. CsA'nın 20 mg/kg verildiği grup dışında tüm gruplarda 10. güne kadar minimal bir artış olmasına karşın, bu grupta belirgin bir artış olmuş ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artışın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Histopatolojik bulgular **Tablo 4**'te verilmiştir. Tüm deneklerde marjinal böbrek bulguları olan fokal alanlarda kapsüller ve subkapsüler fibrozis, parenkimde iskemik nekroz, polimorf nüveli lökositlerin eşlik ettiği yoğun lenfoplazmositer iltihabi hücre infiltrasyonu, iltihabi granülasyon dokusu, yaygın, düzensiz dağılmış kaba kalsifikasyon, glomerüler skleroz, küçük-orta çaplı arterlerde intima kalınlaşması ve tübüler atrofi gözlemlenmesine karşın (Şekil 1 ve 2), akut nefrotoksite bulgusu olarak sadece 20 mg/kg CsA verilen grupta ödem gözlemlendi.

Tartışma

Organ bekleyen hastaların sayısının her geçen gün artması donör havuzunun genişletilmesi amacıyla marjinal donörlerin kullanımını gündeme getirmektedir. Marjinal donörlerde yaşa ve kronik yandaş hastalıklara bağlı olarak

Tablo 1. Sakrifiye edilen hayvanların bakiye böbrek dokusunun ağırlığı

	10. gün bakiye böbrek dokusunun ağırlığı (mg)
1. Grup (kontrol, n=9)	92±18
2. Grup (Tac 0.2 mg/kg, n=12)	89±21
3. Grup (Tac 0.4 mg/kg, n=11)	91±23
4. Grup (Tac 0.8 mg/kg, n=10)	86±19
5. Grup (CsA 10 mg/kg, n=9)	83±15
6. Grup (CsA 15 mg/kg, n=10)	87±22
7. Grup (CsA 20 mg/kg, n=11)	89±19

Tablo 2. Sıçanların ağırlık ölçümleri

	0. gün	3. gün	7. gün	10. gün
1. Grup (kontrol, n=9)	241±21	227±32	223±35	221±33
2. Grup (Tac 0.2 mg/kg, n=12)	238±20	215±41	220±38	212±40
3. Grup (Tac 0.4 mg/kg, n=11)	248±34	230±21	213±45	205±32
4. Grup (Tac 0.8 mg/kg, n=10)	255±23	242±28	235±32	238±37
5. Grup (CsA 10 mg/kg, n=9)	243±30	218±31	222±38	217±39
6. Grup (CsA 15 mg/kg, n=10)	237±24	217±26	215±41	205±45
7. Grup (CsA 20 mg/kg, n=11)	249±19	221±21	210±38	203±43

Tablo 3. Kan üre azotu değerleri (mg/dl)

	0. gün	3. gün	7. gün	10. gün	p
1. Grup (kontrol, n=9)	24±7	46±4	47±3	48±6	$p>0.05$
2. Grup (Tac 0.2 mg/kg, n=12)	23±2	48±5	49±4	49±4	$p>0.05$
3. Grup (Tac 0.4 mg/kg, n=11)	24±4	49±5	49±5	50±3	$p>0.05$
4. Grup (Tac 0.8 mg/kg, n=10)	25±3	46±2	50±4	50±4	$p>0.05$
5. Grup (CsA 10 mg/kg, n=9)	24±6	48±4	51±4	52±4	$p>0.05$
6. Grup (CsA 15 mg/kg, n=10)	23±4	50±4	51±4	53±5	$p>0.05$
7. Grup (CsA 20 mg/kg, n=11)	24±5	49±3	55±5	57±6	$p>0.05$

Tablo 4. Serum kreatinin değerleri (mg/dl)

	0. gün	3. gün	7. gün	10. gün	P
1. Grup (kontrol, n=9)	0.35±0.06	0.71±0.16	0.72±0.13	0.74±0.08	p>0.05
2. Grup (Tac 0.2 mg/kg, n=12)	0.32±0.04	0.71±0.15	0.69±0.17	0.74±0.13	p>0.05
3. Grup (Tac 0.4 mg/kg, n=11)	0.30±0.09	0.70±0.19	0.71±0.20	0.74±0.23	p>0.05
4. Grup (Tac 0.8 mg/kg, n=10)	0.34±0.13	0.70±0.18	0.72±0.12	0.74±0.11	p>0.05
5. Grup (CsA 10 mg/kg, n=9)	0.36±0.11	0.69±0.14	0.72±0.20	0.75±0.19	p>0.05
6. Grup (CsA 15 mg/kg, n=10)	0.33±0.08	0.71±0.19	0.73±0.21	0.77±0.16	p>0.05
7. Grup (CsA 20 mg/kg, n=11)	0.33±0.05	0.73±0.13	0.78±0.12	0.82±0.08	p<0.05

Tablo 5. Histopatolojik değerlendirme sonuçları

	Marjinal böbrek bulguları	Akut nefrotoksisite bulguları
1. Grup (kontrol, n=9)	+++	-
2. Grup (Tac 0.2 mg/kg, n=12)	++++	-
3. Grup (Tac 0.4 mg/kg, n=11)	+++	-
4. Grup (Tac 0.8 mg/kg, n=10)	+++	-
5. Grup (CsA 10 mg/kg, n=9)	++++	-
6. Grup (CsA 15 mg/kg, n=10)	+++	-
7. Grup (CsA 20 mg/kg, n=11)	+++	-

glomerüloskleroz ve nefron sayısındaki azalma, uzun süreli greft fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir. Bu deneysel çalışmadaki marjinal greft modeli 5/6 nefrektomi yapılarak gerçekleştirilmiştir.

Renal transplantasyon sonrası erken dönemde, sadece böbrek fonksiyonunu korumak ve erken greft kaybını önlemek için değil, aynı zamanda akut ret ve geç dönem greft kaybı ilişkisi nedeniyle de etkili immüsupresyon şarttır (7). Suboptimal bir greftin durumu dikkate alındığında, hem erken hem de geç dönemde immüsupresif tedavilerin toksik etkileri önem kazanmıştır.

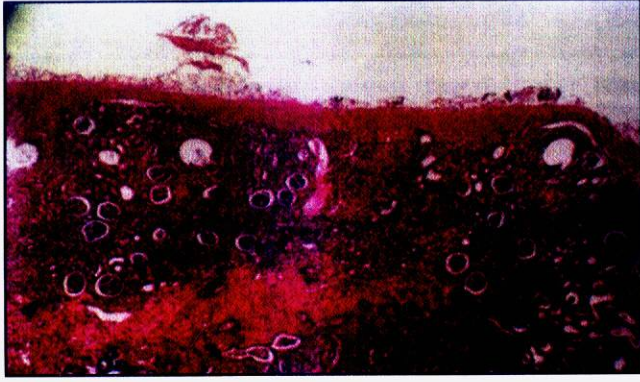
Özellikle hem iskemi, hem de rejeksiyona maruz kalan allogreftlerin siklosporin toksisitesine daha yatkın hale geldiği genellikle kabul edilen bir görüştür (8). Renal iskemi oluşturularak elde edilen marjinal böbrek modellerinde, bununla ilgili farklı sonuçlar bulunmuştur. Bazı yazarlar renal iskemi ile CsA verilmesi sonucunda böbrek fonksiyonunda anlamlı bir değişiklik saptamazken, bazıları siklosporine bağlı fonksiyon gecikmesi olduğunu göstermiştir (9,10). Bizim çalışmamızda, etkin dozlarla beraber daha düşük ve yüksek dozlar da nefrotoksisite yönünden sınımlanmıştır. Kalan böbrek dokusu ağırlığının gruplar arasında farklı olmaması, çalışmada kullanılan nefron sayısı azaltılmış böbrek modelinin karşılaştırmalara uygun olduğunu bir göstergesidir.

CsA'nın renal hemodinamide önemli değişiklikler

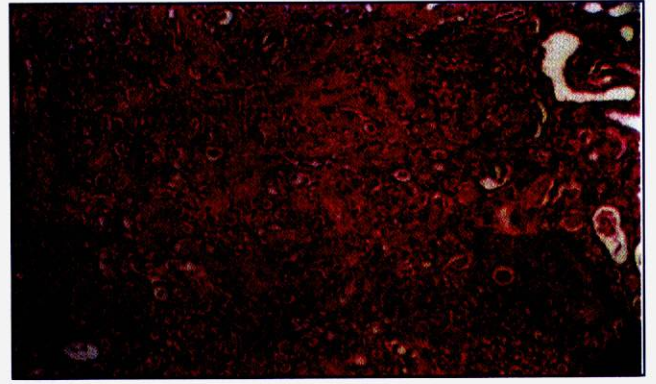
oluşturduğu ve azalmış bir renal kütle varlığında renal fonksiyonu oldukça olumsuz yönde etkileyebileceği ortaya konmuştur (11). CsA'nın, glomerül filtrasyon hızında belirgin bir düşüş yaptığı ve akut nefrotoksisitesinin gösterildiği deneysel modellerde kullanılan dozu, 30-60 mg/kg arasında değişmektedir (5). Bu çalışmada, renal transplantasyon için klinikte kullanılan 10 ve 15 mg/kg dozlarında, azalmış nefron sayısına karşın, üre azotu ve kreatinin değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark görülmemiştir. Ancak CsA dozu 20 mg/kg'a çıkıldığında bu değerlerde anlamlı fark ortaya çıkmıştır. CsA'nın 20 mg/kg verildiği grupta diğer gruplardaki bulgulara ek olarak görülen interstisyel ve peritübüler ödem, nefrotoksisitenin erken bir yapısal bulgusu olabilir (6).

Diğer bir kalsinörin inhibitörü olan takrolimusun da CsA'ya benzer bir mekanizma ile nefrotoksisite yaptığı bildirilmiştir (12,13). Deneysel çalışmalarda takrolimus toksisitesinin 0.8 mg/kg dozundan itibaren hem yapısal hem de fonksiyonel olarak ortaya çıktığı ve bunun da, CsA nefrotoksisitesine benzer şekilde, preglomerüler damarların konstriksiyonu sonucunda renal hemodinamide azalmaya bağlı olduğu gösterilmiştir (14). Marjinal böbrek modelinin, nefron sayısının azaltılmasıyla elde edildiği çalışmamızda, oral yolla verilen 0.2, 0.4 ve 0.8 mg/kg takrolimusun ne fonksiyonel ne de yapısal değişikliğe neden olduğu görüldü. Takrolimusun akut nefrotoksisitesinin araştırıldığı çalışmalarda elde edilen değişik sonuçlar, muhtemelen, uygulanış dozu ve yoluyla ilgilidir. Mollison ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1 mg/kg intraperitoneal takrolimus glomerül filtrasyon hızında yaklaşık %50 düşmeye yol açarken oral yolla çok daha yüksek dozda verilen takrolimus ile aynı olumsuz etki görülmemiştir (15).

Kadavradan alınan suboptimal greftlerde veya başka nedenlerle greft fonksiyonunda gecikme riskinin olduğu durumlarda kalsinörin inhibitörlerinin nefrotoksik etkilerinden korunmak için immüsupresyon protokollerinde bir takım değişiklikler önerilmiştir. Bunların başında antilenfosit globülinlerle yapılan indüksiyon tedavisi gelmek-



Şekil 1. Marjinal böbrekte yaygın fibroz, interstisyel yoğun lenfoplazmositer infiltrasyon, makrokalsifikasyon, tübüler atrofi (HE, 40x)



Şekil 2. Yaygın iskemik değişiklikler ve tübüler nekroz (HE, 100x)

le beraber, bu ajanların, yaygın kullanımlarına karşın kadaverik allogref sağ kalımını artırdığı gösterilmemiştir (16). Bunun yanında bu ilaçların kendine özgü bazı ciddi yan etkileri bulunmaktadır (3). Bazı çalışmalarda iskemi/reperfüzyon hasarına uğramış allogreflerde indüksiyon tedavisiyle iyi sonuçlar alınırken, bazı araştırmacılar suboptimal greflerde rejeksiyon riskini artırmadan CsA dozlarının azaltılıp tedaviye mikofenolat mofetil gibi nefrotoksik olmayan ilaçların eklenmesiyle olumlu sonuçlar elde etmişlerdir (17,18).

Bu çalışmada nefron sayısı azaltılmış marjinal böbrek modelinde, hem CsA'nın hem de takrolimusun terapötik dozlarda kullanımının, böbrek fonksiyonlarını daha da bozacak bir etkiyi ne fonksiyonel ne de yapısal olarak gösterdiklerini, ancak CsA'nın dozu arttıkça nefrotoksik etkisinin ortaya çıktığını saptadık. Sonuç olarak, bu ajanların nefron sayısının azalması olduğu kabul edilen yaşlı ve marjinal donörlerden alınan greflerde kullanımının erken dönemde renal fonksiyon kusuruna yol açmayacağını ve bu sınıfa giren suboptimal organlardan yapılan transplantasyonda indüksiyon tedavisine gerek kalmadan kullanılacaklarının klinik çalışmalarla da gösterilmesinin gerekli olduğunu düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: new insight and preventive strategies. *Curr Opin Crit Care* 2001 Dec;7(6):384-9.
2. Cibrik DM, Kaplan B, Meier-Kriesche HU. Role of anti-interleukin-2 receptor antibodies in kidney transplantation. *BioDrugs* 2001; 15(10):655-66.
3. Meier-Kriesche HU, Arndorfer JA, Kaplan BJ. Association of antibody induction with short- and long-term cause-specific mortality in renal transplant recipients. *Am Soc Nephrol* 2002 Mar; 13(3):769-72.
4. Ahmed A, el-Kossi M, Raftery A, el-Nahas M, Haylor J. Renal warm ischaemic injury in the rat is potentiated by cyclosporine. *Transplant Proc* 2002 Nov;34(7):2668-9.
5. Romano G, Cavarape A, Favret G, Bortolotti N, Bartoli E. Systemic and

intratubular effects of cyclosporin-A and tacrolimus on the rat kidney. *Eur J Pharmacol* 2000;7:399(2-3):215-21.

6. Davies DR, Bittmann I, Pardo J. Histopathology of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity. *Transplantation* 2000;27:69(12 Suppl):SS11-3.
7. Danovitch GM. Choice of immunosuppressive therapy drugs and individualization of immunosuppressive therapy for kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 1999 Dec;31(8A):2S-6S.
8. Hall BM, Tiller DJ, Duggin GG, et al. Post-transplant acute renal failure in cadaver renal transplant recipients treated with cyclosporine. *Kidney Int* 1985; 28(2):178-86.
9. Ysebaert DK, De Greef KE, Vercauteren SR, et al. Effect of immunosuppression on damage, leukocyte infiltration, and regeneration after severe warm ischemia/reperfusion renal injury. *Kidney Int* 2003 Sep;64(3):864-73.
10. Zhu T, Au-Yeung KK, Siow YL, Wang G, O K. Cyclosporine A protects against apoptosis in ischaemic/reperfused rat kidneys. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002 Sep;29(9):852-4.
11. Pluvio C, DePascale E, Pluvio M, et al. Renal hemodynamics in renal transplant recipients. The role of reduced kidney mass and cyclosporine administration. *Transplantation* 1996 Mar 15;61(5): 733-8.
12. Van Hooff JP, Boots JM, van Duijnhoven EM, Christiaans MHL. Dosing and management guidelines for tacrolimus in renal transplant patients. *Transplant Proc* 1999;31(7A):54S-57S.
13. Campistol JM, Sacks SH. Mechanism of nephrotoxicity. *Transplantation* 2000;69:5.
14. Nielsen FT, Leyssac PP, Kemp E, Starklint H, Dieperink H. Nephrotoxicity of FK-506 in the rat. Studies on glomerular and tubular function, and on the relationship between efficacy and toxicity. *H. Nephrol Dial Transplant* 1995;10(3):334-40.
15. Mollison KW, Fey TA, Krause RA, et al. Nephrotoxicity studies of the immunosuppressants tacrolimus (FK506) and ascomycin in rat models. *Toxicology* 1998 Feb 6;125(2-3):169-81.
16. Szczech LA, Berlin JA, Aradhye S, Grossman RA, Feldman HI. Effect of anti-lymphocyte induction therapy on renal allograft survival: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(11): 1771-7.
17. Hong JC, Kahan BD. Use of anti-CD25 monoclonal antibody in combination with rapamycin to eliminate cyclosporine treatment during the induction phase of immunosuppression. *Transplantation* 1999 15;68(5):701-4.
18. Hueso M, Bover J, Seron D, et al. Low-dose cyclosporine and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with suboptimal renal function. *Transplantation* 1998; 27:66(12):1727-3.