

BÖBREK TRANSPLANTASYONU ÖNCESİ İMMÜNSÜPRESİF AJANLARIN ETKİNLİKLERİNİN HÜCRE KÜLTÜRÜ ORTAMINDA DEĞERLENDİRİLMESİ

Hayriye Ş. ÇİFTÇİ¹, Aydın TÜRKMEN², Gülay SÖNMEZ¹

ÖZET

Hücre kültürü çalışmalarının, transplantasyon sonrası hastalara uygun bağışıklık baskılayıcı tedavinin seçilmesinde yararlı olabileceğini öne süren hipotezin araştırıldığı bu çalışmada, böbrek transplantasyonuna hazırlanan 30 hasta ve vericisine standart Karışık Lenfosit Kültür (standart Mixed Lymphocyte Culture=sMLC) testi uygulandı. sMLC testine paralel olarak hazırlanan serilerde, lenfositlere fitohemaglutinin (Phytohemaglutinin=PHA) eklendi. Ayrıca PHA eklenerek hazırlanan serilerin üzerine bağışıklık baskılayıcı ilaçlar tek tek ve birlikte uygulandı. Cyc-A ve FK506'un çoğalma yanıtlarını baskılama kapasitesinin, birbirlerine yakın olduğunu, MMF'in ise Aza'ya göre daha iyi bir baskılama sağladığı saptandı. Bağışıklık baskılayıcıların kombinasyonlarının baskılama kapasitesi karşılaştırıldığında, en düşük baskılamaya sahip kombinasyonun, Cyc-A+Aza+MeP, en yüksek baskılamaya sahip kombinasyonun FK506+MMF+MeP olduğu görüldü. Sonuç olarak, böbrek transplantasyonundan önce, hastaların bu bağışıklık baskılayıcılara duyarlılığının yapılan sMLC testi ile belirlenmesiyle, transplantasyon sonrası hastalara en uygun bağışıklık baskılayıcı tedavinin seçilmesinde katkısı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: bağışıklık baskılayıcı tedavi, Karışık Lenfosit Kültürü, böbrek nakli, organ reddi

SUMMARY

This study investigates whether cell culture assays have predictive capacity in deciding the appropriate immunosuppressive agents used in post-transplant period. sMLC assay was employed for 30 patient-donor pairs, at pre-renal transplantation period. Phytohaemagglutinin was added on lymphocytes in parallel series.

Immunosuppressive agents were added alone or in combination in all series. Inhibitory capacities of Cyc-A and FK-506 was found to be similar; though, MMF depicted more pronounced inhibition than that of AZA. Cyc-A+AZA+MeP combination yielded a weak inhibition while, FK-506+MMF+MeP inhibition capacity was maxi-

mum among the series studied. This study underlines that the most appropriate immunosuppressive agent decision after renal transplantation may be predicted by pretransplant cell culture assays.

Key words: Immunosuppressive treatment, Mixed Lymphocyte Culture, kidney transplantation, rejection.

GİRİŞ

Transplantasyon; son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların birçoğunda, iyi yaşam kalitesi şansını veren ve bazı durumlarda hastanın yaşamasının tek yolu olan başarılı bir tedavi şekli olarak değerlendirilmektedir (1). Transplantasyon sonrası hem hücresel hem de humoral bağışıklık yanıtlarını baskılayabilen bağışıklık baskılayıcıların, akut ve kronik reddin kontrolünde olumlu rol oynadığı bilinmektedir (2,3,4,5). Böbrek nakli sonrasında bağışıklık baskılayıcı ajanların dört büyük grubu kullanılmaktadır. Bunlar; antilenfosit tedavi, anti-metabolitler, glukokortikoidler ve kalsinörin baskılayıcılarıdır (3). Son yıllarda bilinen bağışıklık baskılayıcı ajanlardan Cyc-A, Mep ve Aza'nın (Siklosporin A, Metilprednizolon, Azatioprin) yanı sıra FK506 (Takrolimus) ve MMF (Mikofenolat mofetil) gibi yeni bağışıklık baskılayıcı de kullanıma sunulmuştur.

Genel olarak kullanılmakta olan bağışıklık baskılayıcı farklı mekanizmalarla ile bağışıklık sistemini baskılamaktadır (3). bağışıklık baskılayıcı ajanların mitojenlerle uyarımda lenfositlerin çoğalma yanıtını önlediği in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. (6,7). Hücre kültüründe bağışıklık baskılayıcı ajanlarla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. sMLC'de hücreler mitojenlerle uyarılmışlar ve bu hücrelerin üzerine bu ajanlar tek olarak veya klinikteki kullanılan kombinasyonlar doğrultusunda eklenmiştir. Çalışmalarda sMLC testte lenfositlerin çoğalma yanıtları belirlenerek değerlendirilmeye çalışılmıştır (8,9,10).

Çalışmamızda bağışıklık baskılayıcı ajanlara karşı duyarlılık ve direnç saptanarak, hastalara transplantasyon sonrası uygulanacak bağışıklık baskılayıcı tedavide yardımcı olunması amaçlanmıştır.

1 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ABD

2 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Nefroloji Bilim Dalı

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji polikliniğinde böbrek transplantasyonuna hazırlık aşamasında olan 30 hasta ve sağlıklı vericisi (kardeş veya ebeveyn) olmak üzere toplam 60 kişi dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması $29,57 \pm 10,19$ (12-49), verici grubunun yaş ortalaması $50,4 \pm 13,27$ (19-75) olarak bulundu. Hasta ve verici çiftlerinin periferik kan mononükleer hücreleri, ficoll hypaque gradient santrifüj yöntemi ile elde edilerek sMLC testi uygulandı. sMLC testine paralel olarak, kültürü yapılan lenfositlerin üzerine 20 İl (10 İg/ml) PHA eklenerek uyarıldı. Ayrıca uyarılan lenfositlerin üzerine bağışıklık baskılayıcı ajanlar ve kombinasyonları tablo 1 ve tablo 2'deki düzende eklendi.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER:

Çalışmadaki tüm verilerin Kolmogorow Smirnov testi ile normal dağılıma uygun olup olmadıklarına bakıldıktan sonra temel istatistiksel yöntemlerden Wilcoxon testi kullanılarak değerlendirme yapıldı.

BULGULAR

sMLC'ye paralel olarak yaptığımız PHA ile uyarılan kuyulardaki çoğalma değerlerinde, anlamlı artışlar gözlemlendi. İstatistiksel açıdan değerlendirildiğinde; çoğalma değerleri ortalamalarının AA için, 8472'den (sMLC) 36176'ya (PHA), AV için ise, 12085'den (sMLC) 50868'ya (PHA) çıktığı belirlendi. Çoğalma değerlerindeki bu artışın anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,05$) (Tablo 3-4 ve Grafik 1-2).

Tablo 1: Kültür plağında hücrelerin yerleşim düzeni

Alıcı-alıcı (AA)	Alıcı-verici (AV*)	Alıcı-kontrol (AK*)
sMLC	sMLC	sMLC
PHA+sMLC	PHA+sMLC	PHA+sMLC
PHA+Cyc-A	PHA+Cyc-A	PHA+Cyc-A
PHA+FK506	PHA+FK506	PHA+FK506
PHA+MMF	PHA+MMF	PHA+MMF
PHA+MeP	PHA+MeP	PHA+MeP
PHA+Aza	PHA+Aza	PHA+Aza

Tablo 2: Kültür plağında hücrelerin ve bağışıklık baskılayıcı ajanların kombine şekilde yerleşim düzeni

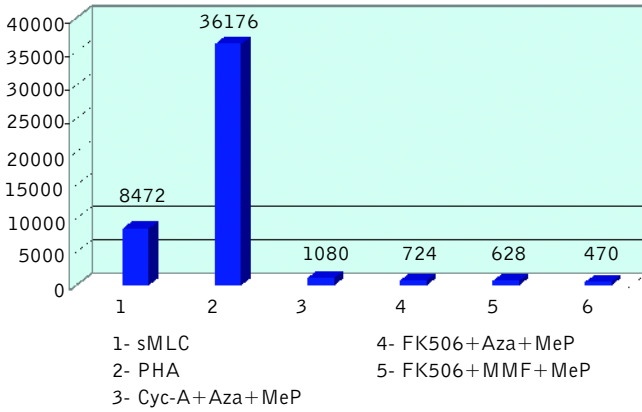
Alıcı-alıcı (AA)	Alıcı-verici (AV*)	Alıcı-kontrol
sMLC	sMLC	sMLC
PHA+sMLC	PHA+sMLC	PHA+sMLC
PHA+Cyc-A+Aza+MeP	PHA+Cyc-A+Aza+MeP	PHA+Cyc-A+Aza+MeP
PHA+Cyc-A+ MMF+MeP	PHA+Cyc-MMF+MeP	PHA+Cyc-A+MMF+MeP
PHA+FK506+ Aza+MeP	PHA+FK506+Aza+MeP	PHA+FK-506+Aza+MeP
PHA+FK506+ MMF+MeP	PHA+FK506+MMF+MeP	PHA+FK-506+MMF+MeP

Tablo 3: AA ve AV yönünde ilave edilen bağışıklık baskılayıcı hücre proliferasyonundaki baskılama etkisi

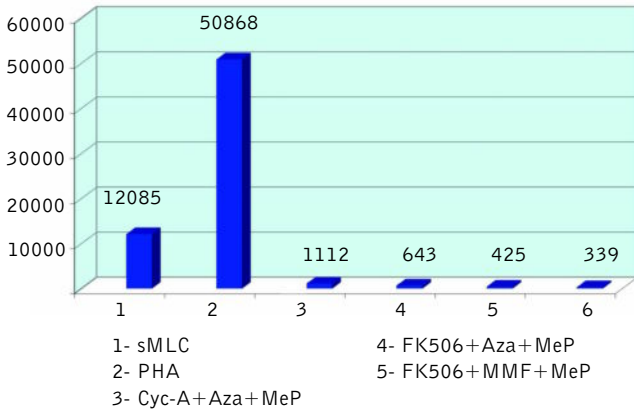
Kombinasyonlar	sMLC	PHA+sMLC	P değeri	İmmünsüpresif ilavesi ile	P değeri
Cyc-A+Aza+ MeP(AA)	8472	36.176	$P < 0,05$	1.080	$P < 0,05$
Cyc-A+MMF+ MeP(AA)	8472	36.176	$P < 0,05$	724	$P < 0,05$
FK506+Aza+ MeP(AA)	8472	36.176	$P < 0,05$	628	$P < 0,05$
Fk506+MMF+ MeP(AA)	8472	36.176	$P < 0,05$	470	$P < 0,05$
Cyc-A+Aza+ MeP(AV)	12085	50.868	$P < 0,05$	1.112	$P < 0,05$
Cyc-A+MMF+ MeP(AV)	12085	50.868	$P < 0,05$	643	$P < 0,05$
FK506+Aza+ MeP(AV)	12085	50.868	$P < 0,05$	425	$P < 0,05$
Fk506+MMF+ MeP(AV)	12085	50.868	$P < 0,05$	339	$P < 0,05$

PHA ile uyarılan kuyular açılarak, üzerine bağışıklık baskılayıcı ajanların eklenmesi sonucunda serilerde saptanan bulgularda, tüm hasta ve verici çiftlerin PHA ile uyarılmış hücreleri üzerine, bağışıklık baskılayıcı ajanları kombine olarak uygulandığımızda elde edilen çoğalma değerlerinde düşüşler gözlemlendi (Tablo 3 ve grafik 1-2).

Grafik 1: Bağışıklık baskılayıcı ajan eklenen gruplarda çoğalma değerleri ortalamalarının grafiği (AA)



Grafik 2: Bağışıklık baskılayıcı ajan eklenen gruplarda çoğalma değerleri ortalamalarının grafiği (AV)



Kombinasyonların testteki baskılayıcı etkisi karşılaştırıldığında; en düşük baskılama etkisi Cyc-A+Aza+Mep' olarak belirlenmiştir.. Cyc-A+MMF+Mep ile arasındaki fark (AA ve AV) anlamlı değilken ($p=0,206$ ve $p=0,156$); FK506+Aza+Mep ve FK506+MMF+Mep ile arasındaki farkın anlamlı olduğu ($p<0.05$) tespit edildi. En yüksek baskılama etkisi FK506+MMF+Mep' ile FK506+Aza+Mep ile arasındaki farkın (AA ve AV) anlamlı olmadığı ($p=0,217$ ve $p=0,217$); Cyc-A+Aza+MeP ve Cyc-A+MMF+Mep ile arasındaki farkın ise anlamlı olduğu ($p<0.05$) belirlendi. Çalışmaya alınan hasta ve verici grubunun, PHA ile uyarılan kuyulara eklenen bağışıklık baskılayıcılara karşı direnç ve duyarlı

çoğalma yanıtı incelendiğinde; bağışıklık baskılayıcı ajanların her hasta için kültürdeki lenfositlerde çoğalma yanıtını farklı derecede baskıladığı saptandı. Hücrelerin çoğalmasını ≥ 50 oranda baskılayan bağışıklık baskılayıcıları duyarlı, < 50 'den daha az oranda baskılayan bağışıklık baskılayıcıları dirençli olarak değerlendirdiğimizde; Cyc-A'ya duyarlı olan 26 hasta (%86.6), FK-506'ya duyarlı olan 27 hasta (%90), MMF'e duyarlı olan 27 hasta (%90), MeP'e duyarlı olan 20 hasta (%66.6), Aza'ya duyarlı olan 10 hasta (%33.3) olduğu belirlenmiştir. Bağışıklık baskılayıcılara dirençli hastalar incelendiğinde ise; sadece Cyc-A ya dirençli olan 4 hasta (%13,3), sadece FK-506'ya dirençli 3 hasta (%10), sadece MMF'e dirençli 3 hasta (%10) sadece Mep'e dirençli 10 hasta (%33,3), sadece Aza'ya dirençli 20 hasta (%66,6) olarak saptanmıştır (Tablo 4).

TARTIŞMA

Günümüzde gerek kemik iliği ve organ nakli sonrasında, gerekse çeşitli otoimmün hastalıkların tedavisi amacıyla farklı bağışıklık baskılayıcı ajanlar kullanılmaktadır. Bunlardan Cyc-A, MeP ve Aza klinikte oldukça sık uygulanmaktadır. Son yıllarda bağışıklık baskılamada iki yeni ürün FK506 ve MMF'de tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Böbrek nakli düşünülen hastalarda nakilden sonra bağışıklık baskılayıcı tedavi, nakledilen doku veya organın alıcıda uzun süre yaşaması için son derece önemli olduğu ve hem hücresel hem de humoral bağışıklık yanıtlarını baskılayabilen bu bağışıklık baskılayıcı ajanların, akut ve kronik reddin kontrolünde rol oynadığı bilinmektedir (4,5). Hücre kültüründe bağışıklık baskılayıcı ajanlarla ilgili olarak çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Hücreler çeşitli mitojenlerle uyarılmış ve uyarılan hücrelerin üzerine bu bağışıklık baskılayıcı ajanlar eklenerek, çoğalma yanıtının baskılanmasına bakılmıştır (10,11). Mitojenlerden PHA, periferik kan kültüründeki lenfositleri uyararak, onları mitoz bölünmeye itmektir (8,9). Çalışmamızda, sMLC'ye paralel olarak yaptığımız PHA ile uyarılan kuyulardaki çoğalma değerlerinde, sMLC'deki çoğalma değerlerine göre anlamlı artışlar gözlenmiştir ($p<0.05$). Bu artışların AA için, 8472'den (sMLC) 36176'ya (PHA), AV için için ise 12085'den (sMLC) 50868'ya (PHA) yükseldiği belirlenmiştir. Yapılan birçok in vitro çalışmada, tüm bağışıklık baskılayıcı ajanların, karışık lenfosit kültür reaksiyonlarında, lenfositlerin çoğalma yanıtını baskıladığı belirtilmiştir. Ayrıca PHA gibi mitojenlere karşı lenfositlerin çoğalma yanıtını önlediği gösterilmiştir (10,11,12). Çalışmamızda da PHA ile uyarılan kuyulara eklenen kombine bağışıklık baskılayıcı ajanların MLC yanıtını baskıladığı görülmüştür. Bağışıklık baskılayıcı ajanlar sinerjistik özelliklerinden dolayı çoğunlukla kombine olarak uygulanmaktadır. Bu nedenle kültür çalışmalarında, bağışıklık baskılayıcı ajanlar tek tek kullanıldığı gibi, çeşitli kombi-

Tablo 4: Hasta lenfositlerinin bağışıklık baskılayıcılara karşı duyarlık ve dirençlilik durumları

No	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Cyc-A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+
FK506	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
MMF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
MeP	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Aza	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+

Not: (-) Duyarlı, (+) Dirençli

nasyonları ile karşılaştırmalar da yapılmıştır. Kalsinörin baskılayıcıları olan Cyc-A ve FK506 temel alınarak oluşturulan kombinasyonlarda MeP, MMF ve Aza kullanılmaktadır. Purin ve pirimidin baskılayıcılarından olan MMF ve Aza'lı karşılaştırmalarda, MMF'in Aza'ya göre daha güçlü bir bağışıklık baskılayıcı ajan olduğu gösterilmiştir (12,13). Bizim çalışmamızda da MMF içeren kombinasyonlardan FK506+MMF+MeP en yüksek baskılamayı sağlamıştır. En düşük baskılama etkisi olan kombinasyonun ise Cyc-A+Aza+Mep olduğu görülmüştür. Bu kombinasyonun Cyc-A+MMF+Mep ile arasındaki farkın (AA ve AV) anlamlı olmadığı ($p=0,206$ ve $p=0,156$) saptanmıştır. FK506+Aza+Mep ve FK506+MMF+Mep ile arasındaki farkın ise anlamlı olduğu ($p<0.05$) tespit edildi. Zucker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kalsinörin baskılayıcıları, MMF ve Aza ile kombinasyonlar oluşturularak karşılaştırılmıştır. FK506'nın MMF'li kombinasyonunun Cyc-A'nın MMF'li kombinasyona göre bağışıklık baskılayıcı derecesinin daha iyi olduğu görülmüştür (14). Çalışmamızda en yüksek baskılamayı sağlayan FK506+MMF+MeP kombinasyonu Zucker ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile paralellik göstermektedir. Araştırmacılar, kültürde bağışıklık baskılayıcı ajanlarla ilgili lenfosit duyarlık çalışmaları yaparak, bu çalışmaların bağışıklık baskılayıcı ajanlara karşı direnç ve duyarlığını, böbrek allograft alıcılardaki red ve graft kaybı riskini belirlemede kullanılabileceğini, böylece transplantasyon sonrası hastalara hangi bağışıklık baskılayıcı ajanın kullanılması gerektiği konusunda yardımcı olunabileceğini belirtmişlerdir (10,11,15,16). Francis ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, böbrek transplantasyonu yapılacak hastaların in vitro ortamda lenfositlerin duyarlılığını araştırmıştır. Cyc-A, MeP ve ATG varlığında MLC yanıtlarının ölçüldüğü bu çalışmada hastaların MLC baskılanması % 50'den fazla ise duyarlı, %50 baskılamayı başaramamış ise dirençli olarak sınıflandırmışlardır. Çalışmalarına aldıkları 50 hastadan 29'u bağışıklık baskılayıcı karşı duyarlı. 21'i ise dirençli bulunmuştur. 21 hastadan 4'ü Cyc-A'ya, MeP ve ATG'ye 5'i MeP ve ATG'ye, 6'sı Cyc-A ve MeP'e, 6 tanesi ise sadece MeP'e dirençli bulunmuştur. Daha sonra transplantasyon yapılan hastaların akut red yaşama ve graft kaybı açısından dirençli ve duyarlı gruplar arasında-

ki fark değerlendirilmiştir.. Dirençli grup arasında akut red nedeniyle graft kaybı ($p<0.02$) ve akut red ataklarının ($p<0.05$), çok duyarlı gruba göre sık olduğu bildirilmiştir (11). Bizim çalışmamızda ise, hastalarımızın bağışıklık baskılayıcı ajanlara olan duyarlılığı % 50 baskılama göz önüne alınarak incelendiğinde; farkı hastaların farklı bağışıklık baskılayıcı ajanlara duyarlılık ve dirençlilik gösterdiği bulunmuştur. 26 bireyin Cyc-A'ya, 27 bireyin FK506'ya, 27 bireyin MMF'e, 20 bireyin MeP'e ve 10 bireyin Aza'ya karşı daha duyarlı olduğunu saptanmıştır. 4 bireyin Cyc-A'ya, 3 bireyin FK506'ya, 3 bireyin MMF'e, 10 bireyin MeP'e ve 20 bireyin de Aza'ya karşı dirençli olduğunu saptanmıştır. Pollak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Cyc-A ve MeP'e karşı lenfosit duyarlılığının in vitro çalışma ile tahmin edilebileceği gösterilmiştir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalara in vitro Cyc-A ve MeP uygulayarak, hastaların bu ajanlara karşı olan duyarlılık ve direnç durumları saptanmaya çalışılmış ve % 50 ibaskılamayı sağlayan dozları kabul edilerek her iki ajana duyarlı olan lenfositlere sahip bireyler, duyarlı-duyarlı, dirençli olan lenfositlere sahip bireyler dirençli-dirençli ve bunlardan birine duyarlı olan bireyler duyarlı-dirençli (Cyc-A/MeP-MeP/Cyc-A) olmak üzere gruplamışlardır. Kültür çalışmasında, tek bir bağışıklık baskılayıcı ajana dirençli olan veya kombine kullanımda iki bağışıklık baskılayıcı da dirençli olan hastalarda, nakil sonrasında akut red riskinin yüksek olduğunu açıklamışlardır. Dirençli-dirençli hasta grubunda, allograft red oranı %78 iken, tek bir bağışıklık baskılayıcı ajana dirençli grupta %63 ve duyarlı-duyarlı grupta ise %38 olarak belirlenmiştir (10). Çalışmaya dahil edilen 30 hastanın 21'ine (%70) böbrek transplantasyonu uygulanmıştır. Transplantasyonu izleyerek bir yıl içinde 5 hastada (%23,8) akut red olayı belirlenmiştir. Transplantasyon sonrası CsA, MMF ve MeP tedavisi alan 6 no'lu hastada çalışmada bu ajanlara karşı duyarlılık tespit edilirken, FK506, MMF ve diltakortil tedavisi alan 10 no'lu hastanın da tüm ajanlara dirençli olduğu tespit edilmiştir. CsA, Aza ve MeP tedavisi alan ve akut red nedeniyle graftını kaybeden 16 no'lu hasta lenfositlerinin de MeP'e ve Aza'ya karşı dirençli olduğu saptanmıştır. FK506, MMF ve Diltakortil alan ve akut red yaşayan 19 no'lu hastanın lenfositlerinin ise FK506, Aza, MeP

ve MMF'e karşı dirençli olduğu tespit edilmiştir. Son olarak CsA, Aza ve MeP alan ve akut red görülen 29 no'lu hasta lenfositlerinin de CsA'ya dirençli olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak böbrek transplantasyonundan sonra, graft reddini önlemek için klinikte çeşitli kombinasyonlar halinde kullanılan bu ajanların sMLC testinde belirlenen baskılayıcı etkisinin hastaya en uygun kombinasyonunun seçiminde yönlendirici olabileceği, bu ajanların etkinliklerinin hastalar arasında farklılık gösterdiği ve bu farklılıkların da çalışmamızda yapmış olduğumuz MLC testi ile in vitro olarak önceden belirlenebileceği ve böylece hastanın en uygun bağışıklık baskılayıcı ajanı kullanması ile gelişebilecek reddin en aza indirilebileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Andreoli TE., Carpenter CC. J., Plum F., Smith LH.: Cecil Essentials of Medicine, Second edition, WB. Saunders Company. 1990; 302-315.
2. Roitt I., Brostoff S., Male D.: Transplantation and Rejection, Cellular and Molecular Immunology Second, Cellular and Molecular Immunology, Fourth edition. 1996; 26-8
3. Pirsch JD.: Care of the Transplant Patient. Clinical Symposia. 1998; 1.50:2
4. Crespo JF., Gorris JL., Sancho A., Avila A., Alcoy A., And Pallardo LM.: Triple Therapy with mycophenolate mofetil, cyclosporine, and prednisone in renal transplantation, transplantation proceedings. 1999; 31: 2261-2262.
5. Rang HP., Dale MM., Ritter HP.: Corticosteroidler. Pharmacology. Fourth edition, Churchill Livingstone Harcourt Broce and Company Limited. 1999; 416-417.
6. Murray JE., Merrill JP., Harrison JH., Wilson RE., and Dammin GJ.: Prolonged Survival of Human-Kidney Homograft by Immunosuppressive Drug Therapy. N. Engl. J. Med. 1963; 263: 1315.
7. Stuart LS. And Gerald RC.: The Mechanism of action of Cyclosporin A and FK506. Immunology Today. 1992; 13: 137-141.
8. Kuby J.: Cytokines, Immunology, Third edition. 1997; 329-333.
9. Wiesinger D. And Borel JF.: Studies on the mechanism of action of Cyclosporin A. Immunology. 1979; 156: 454.
10. Pollak R., Dumble LJ., Lazda VA., Maddux MS., Stormoen B., and Ward M.: Utility of an in Vitro Immunoassay to Guide Immunosuppressive Therapy, Transplantation Proceedings. 1991; 23: 1113-1114.
11. Francis DMA., Dumble LJ., Bowes LG., Macdonald IM., Kincaid- Smith P., and Clunie GJA.: preoperative Identification of High- Risk recipients of First Kidney Transplants by In vitro Lymphocyte Resistance to Immunosuppressive Agents, Transplantation Proceedings. 1991; 23: 1323-1324.
12. Nagashima N., Shalabi A., Watanabe T., Ogawa N., Koyama I., Kyo S., and Burdick JF.: Immunocompetence Assay for Net Effect of Combined Immunosuppression, Transplantation Proceedings. 2001; 33: 2350-2351.
13. Hibbins M., Inutsuka S., Chapman JR.: Inhibition of PHA Induced Mononuclear Cell Proliferation by FK506 in Combination with Cyclosporine, Methylprednisolone, 6-mercaptopurine and Mycophenolic acid, Transplant Immunol. 1993; 1 (1): 66-71.
14. Zucker K., Rosen A., Tsaroucha A., de Faria L., Roth D., Ciancio G., Esquenazi V., Burke G., Tzakis A., Miller J.: Unexpected Augmentation of Mycophenolic Acid Pharmacokinetics in Renal Transplant Patients Receiving Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Combination Therapy, and Analogous in Vitro Findings. Transpl Immunol. 1997; 5 (3): 225-32.
15. Takeuchi H., Hirano T., Oka K., Mizumoto K., Akashi T., Sakurai E., Degawa T., Uchiyama M., Kozaki K., Matsuna N., Nagao T., and Kozaki M.: Lymphocyte sensitivity to Cyclosporine and tacrolimus in Chronic renal Failure Patients and Cyclosporine and Clinical Significance in renal transplantation, Transplantation Proceeding. 1998; 91: 516-520.
16. Takeuchi H., Okuyama K., Konno O., Jojima Y., Akashi I., Nakamura Y., Iwamoto H., Hama K., Iwahori T., Uchiyama M., Ashizawa T., Matsuno N., Nagao T., Hirano t., Oka K.: Optimal dose and target trough level in cyclosporine and tacrolimus conversion in renal transplantation as evaluated by lymphocyte drug sensitivity and pharmacokinetic parameters. Transplant Proc.2005; 37 (4):1745-1747.

İletişim:

Hayriye ŞENTÜRK ÇİFTÇİ
İş tel: 0212 6351168
Cep tel:0532 3164576
Fax no: 0212 6351168