

Ortotopik Karaciğer Transplantasyonundan Sonra Görülen Nörolojik Komplikasyonlar

Dr. Yılmaz ÇAKALOĞLU, Dr. Sabahattin KAYMAKOĞLU, Dr. Atilla ÖKTEN,
Dr. Koray ACARLI, Dr. Figen ESEN, Dr. Orhan BİLGE, Dr. Ayşen YAVRU, Dr. Fatih BEŞİŞİK,
Dr. Lütfi TELCİ, Dr. Aydın ALPER,

Özet: İstanbul Tıp Fakültesinde ortotopik karaciğer transplantasyonu (OKT) yapılan ilk 15 hastadan 8'inde (%53) değişik nörolojik komplikasyonlar gözlemlendi. Dört (%27) alıcıda yaygın konvülsiyonlar, bir hastada mental konfüzyon-depresyon, 3 alıcıda periferik nöropati (düşük ayak ve/veya düşük el ile karakterli) ve bunların 2'sinde de belirgin tremor tesbit edildi. Ciddi nörolojik komplikasyon (yaygın konvülsiyonlar) gelişen 4 alıcıdan 2'si değişik derecelerde koma tablosu ve bu zeminde ortaya çıkan enfeksiyon-sepsis sonucu kaybedildi. Konvülsiyonlar posttransplant erkendönemde ve intravenöz siklosporin tedavisi sırasında gelişti. Siklosporinin kesilmesi yanı sıra diazepam veya klonazepam ile ataklar durdurulup fenitoin ile koruyucu tedavi yapıldı. Fenitoin tedavisi sırasında, yeterli kan düzeyi sağlanması için daha yüksek dozlar da siklosporin verilmesi gerekti. Ayrıca hipertansiyon ve elektrolit dengesizliği gibi faktörler araştırıldı ve tedavi edildi. İki alıcıda konvülsiyonlar durduktan sonraki 3-4 gün içinde yeniden siklosporin (düşük dozda veya oral yolla) tedavisine başlandı ve problem olmadı. Mekanik faktörlerin sorumlu olduğu periferik nöropatiler ve siklosporine bağlı tremor 3-6 ay içinde seklersiz iyileşti. Serimizde görüldüğü gibi, karaciğer transplantasyonundan sonra erken postoperatif dönemde nörolojik komplikasyonlar sık rastlanan problemlerdir. Etiyoloji multifaktöriyel olmakla birlikte en çok suçlanan ajan siklosporindir. Tedavide siklosporinin geçici olarak kesilmesi yanı sıra diğer bozuklukların tesbiti ve düzeltilmesi esastır.

Summary: NEUROLOGIC COMPLICATIONS AFTER LIVER TRANSPLANTATION

Different neurological complications have been observed in 8 (53%) of 15 liver allograft recipient transplanted in Istanbul Medical Faculty. They were generalized seizures in 4 (27%), mental confusion-depression in 1, peripheral neuropathy in 3 (peroneal and/or brachial nerve paralysis) and marked tremor in 2 recipients. Of 4 recipients developed severe neurologic complications (seizures) died after varying degrees of coma resultant with sepsis and multiorgan failure syndrome. All 4 patients were on intravenous cyclosporine treatment when they developed seizures. Seizures were treated by parenteral diazepam or clonazepam in addition to the withdrawal of cyclosporine. Administration of oral phenytoin for prophylaxis of seizures was associated with increased dose requirement of cyclosporine to achieve target blood levels. Other disorders such as hypertension and electrolyte imbalance were searched and corrected. Readministration of cyclosporine (oral or low dose parenteral) 3-4 days after seizures in 2 recipient was not associated with any neurologic problem. Mild neurologic complications, peripheral neuropathy due to mechanical factors during the operation and tremors due to cyclosporine, recovered completely within 3-6 months after transplantation. Neurologic complications appear to be an important problem seen in the early postoperative period after liver transplantation. Among many etiological factors cyclosporine is the most frequently implicated one. In addition to the withdrawal of cyclosporine, early detection and the treatment of other contributing factors are essential.

Anahtar kelimeler: Karaciğer transplantasyonu, nörolojik komplikasyonlar.

Key words: Liver transplantation, neurologic complications.

İstanbul Üniversitesi, Hepatopankreatobiliyer Hastalıklar Araştırma ve Uygulama Merkezi.
İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Gastroenterohepatoloji B. D., Genel Cerrahi ABD. Karaciğer ve Safra Yolları Cerrahisi Birimi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD.

Ortotopik karaciğer transplantasyonundan (OKT) sonra, başta fokal veya yaygın konvülsiyonlar olmak üzere değişik nörolojik, daha geniş anlamda nöropsikiyatrik komplikasyonların geliştiği bilinmektedir. Bunlar koma, serebellar sendrom, santral pontin demiyelinizasyonu, mi-

Tablo I: OKT yapılan vakalarımızda görülen nörolojik komplikasyonlar.

OKT no	Yaş Cins	Primer Hastalık	Nörolojik Komplikasyon	Pospot. gün	Tedavi	Sonuç
2	45-E	DKS(HBV)	Konvülziyonlar koma, kortikal atrofi	5	CyA kesildi*	Sepsis, Ölüm
5	35-K	PBS	Sağda düşük ayak Tremor	2	-	Tam düzelme
7	14-K	DKS(Kript)	Konvülziyonlar	4	CyA kesildi*	İyileşme
9	60-E	DKS(HCV)	Sağda düşük ayak Tremor	2	-	Tam düzelme
11	44-E	DKS(HBV)	Mental konfüzyon, koma, depresyon	4-40	CyA kesildi	İyileşme (tedrici)
12	44-K	PBS	Konvülziyonlar	18	CyA kesildi*	İyileşme
13	56-K	DKS(HCV)	Sağda düşük ayak ve düşük el	2	-	Tam düzelme
14	58-E	DKS+HSK (HBV)	Konvülziyonlar, koma	4	CyA kesildi*	Sepsis. ölüm

DKS: Dekompanse Karaciğer Sirozu, PBS: Primer Biliyer Siroz, HSK: Hepatoselüler karsinom
HBV: Hepatit B Virüsü, HCV: Hepatit C Virüsü, HDV: Hepatit Delta Virüsü, CyA: Siklosporin

*Konvülziyonlar intravenöz diazepam veya klonozepam ile durdurulduktan sonra fenitoin ile profilaksi uygulandı.

yokloniler, kinetik veya akinetik mutizm, nonen-sefalopatik psikoz, mental konfüzyon ve periferik nöropatiler olarak belirtilmiştir (1,2,3). Bu komplikasyonlar hemen daima posttransplant erken dönemde (ilk 10 gün içinde) görülmekte ve değişik etiyolojik faktörler suçlanmaktadır. Hipertansiyon, sıvı yüklenmesi, yüksek doz steroid verilmesi serum elektrolitlerinde dengesizlik, düşük kolesterol düzeyi, hipomagnezemi, graft disfonksiyonu, serebral infarktüs ve/veya kanamalar, perioperatif hipotansiyon, hava embolisi ve ilaçlar (özellikle siklosporin) sorumlu tutulan başlıca etkenlerdir (1,2,3,4,5). Farklı yayınlarda değişik etkenlerin rolü üzerinde durulmuş, bazı yayınlarda siklosporin en önemli etiyolojik faktör olarak belirtilirken (3,5) diğerleri bunu desteklememiştir (1,4). Karaciğer transplantasyonu ülkemiz için oldukça yeni bir aşama olup belirli merkezlerde yürütülmektedir. Edinilen tecrübelerin paylaşılması amacı ile ele alınan bu yazıda, merkezimizde gerçekleştirilen ilk 15 OKT vakasında gözlenen nörolojik komplikasyonlar ve bunların sonuçları tartışılacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar, Haziran 1991-Eylül 1993 tarihleri arasında, merkezimizde OKT yapılan 15 vakadır. Bütün hastalarda ABO kan grupları uyumlu donör karaciğeri standart yöntemler ile trans-

plante edildi. İmmunosupresif tedavide "siklosporin, prednisolon ve azatioprin"den oluşan klasik üçlü tedavi uygulandı. Anhepatik fazda 500-1000mg metilprednisolon ve 2mg/kg Azatioprin iv verilen hastalarda, postoperatif dönemde diürezin iyi olduğu görüldükten sonra (genellikle 24 saat içinde) siklosporin 2mg/kg iv (günlük doz 2'ye bölünerek 8-10 saatlik infüzyon şeklinde) başlandı. En geç bir haftada oral tedaviye geçildi. Prednisolon dozu 200mg/gün başlanarak 6 günde 20mg/güne azaltılırken, azatioprin 50-75mg/gün dozunda oral olarak devam edildi. Siklosporin için, parenteral dozun 3 katı ile oral tedaviye geçildi ve daha sonra tayin edilen kan düzeylerine göre doz belirlendi. Monoklonal antikor kullanılarak TDx otoanalizörü (Abbott) ile ölçülen siklosporin kan düzeyi ilk ay içinde 200-300ng/ml daha sonra ise 100-200ng/ml arasında tutulmaya çalışıldı. Sitomegalovirus infeksiyonundan korunma için asiklovir (başlangıçta 2x200 iv, sonra 4x800mg oral-3 ay ve 4x400 mg oral-6 ay tamamlanana kadar) kullanıldı. Hiçbir alıcıda OKT öncesi kalıcı nörolojik bir problem yoktu. Alıcılara rutin olarak Aspirin 80mg/gün ve "Trimetoprim-Sulfametoksazole" (80+400mg/gün) verildi.

BULGULAR

Toplam 15 hastadan 8'inde (%53) değişik nöro-

Tablo II: Ciddi nörolojik komplikasyon (konvülziyon) gelişen vakalarda muhtemel etiyolojik faktörler.

OKT no	2	7	12	14
Siklosporin (doz;mg/gün)*	2x75	2x70	2x50	2x50
(kan düzeyi;ng/ml)	198	222	288	299
Hipertansiyon.....	-	+	+	-
Sıvı yüklenmesi	?	-	-	+
Steroid dozu (mg/gün).....	4x10	4x20	20	4x20
Mg (mEq/l).....	?	0.52	0.90	1.62
Serum Ca (mg/dl)	?	7.0	7.9	7.8
Serum Na (mEq/l)	141	138	139	143
Serum kolesterola (mg/dl)	55	135	137	102
Beyin tomograisi bulguları	Kortikal atrofi (ağır)	Normal	(-)	Kortikal atrofi (hafif)

*Siklosporin 4 hastada da intravenöz infüzyon şeklinde verilmekte idi.

lojik komplikasyonlar gözlemlendi. Dört vakada (%27) yaygın konvülziyonlar gelişti. Bunlardan 2'si koma tablosu ve bunu takiben ortaya çıkan komplikasyonlar (sepsis-septik şok) sonucu kaybedildi. Bir vakada mental konfüzyon tablosu gözlemlendi. Diğer 3 vakada ise periferik nöropati ve tremor şeklinde daha hafif nörolojik problemler gelişti (Tablo I).

Konvülziyon gelişen hastalarda diğer etiyolojik faktörlerin varlığı araştırılmakla beraber ilk tedbir olarak siklosporin tedavisi kesildi. Bu sırada nörolojik komplikasyonlardan sorumlu olabilecek diğer etkenler (Tablo II) araştırıldı ve tesbit edilenlerin tedavisi yapıldı. Akut tablo intravenöz diazepam veya klonozepam (Rivotril) ile tedavi edildikten sonra fenitoin başlandı. İki alıcı (OKT no 7 ve 12) konvülziyonların kesilmesini takiben 2 veya 3. günden itibaren oral yolla siklosporin verilmeye başlandı. Herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Ancak bu iki hastada fenitoin tedavisi sırasında yeterli kan düzeyi sağlanması için oldukça yüksek doz siklosporin kullanılması gerekti. Fenitoinin kesilmesini takiben siklosporin dozunda %50'ye yakın azalma sağlandı. İlk vakada (OKT no 2) konvülziyonlar kesilmesine rağmen şuur bozukluğu devam etti. Bilgisayarlı tomografide ağır kortikal atrofi saptandı. Uzun süre değişik derecelerde koma tablosunda kalan, siklosporin verilmemesine rağmen rejeksiyon gelişmeyen ve graft fonksiyonu iyi olan hasta, sepsis sonucu 166. gün kaybe-

dildi. Bu hastada serum kolesterol düzeyinin düşüklüğü dikkati çeken bir bulgu idi. Son vakada (OLT no 14) ise siklosporin kesilmesine rağmen devamlı sedasyon gerektirecek şekilde konvülziyon atakları devam etti. Bilgisayarlı tomografide hafif kortikal atrofi dışında patoloji yoktu. İzah edilemeyen bu nörolojik tablo nedeni ile ekstübe edilemeyen hasta 14. gün sepsis sonucu kaybedildi. Mental konfüzyon ile komplike olan hastada sepsis ve septik şok geliştiği için, başlangıçta siklosporin kesilmesine rağmen bu psikotablonun sepsisin erken bir belirtisi olabileceği düşünüldü. Uzun süre (3 ay) yoğun bakım ünitesinde kalan bu hastamızda medikal tedavi gerektiren depresyon tablosu gelişti. Şu aşamada herhangi bir organik tıbbi problemi olmayıp normal hayata uyum aşamasındadır.

Toplam üç alıcıda tesbit edilen, peroneal ve/veya brakial sinir paralizisi ile karakterli periferik nöropatilerin ameliyat sırasındaki mekanik faktörlerle (bası) ilgili olduğu kabul edildi. Peroneal sinir paralizisine bağlı düşük ayak gelişen ilk hastada yapılan elektromiyografik inceleme tam kesi göstermesine rağmen, bu komplikasyon tedrici bir iyileşme ile üç ayda tamamen düzeldi. Diğer iki hastada da periferik nöropatiler benzer bir seyirle iyileşti. Tam düzelme olana kadar düzenli egzersiz ve özel ayakkabılar (düşük ayak için) ile hastalara geçici destek sağlandı. Hemen her vakada tremor olmakla birlikte hastayı rahatsız edecek derecede belirgin tremor (ellerde) 2 alıcıda gözlemlendi. Bunlar azalarak 3-6 ay içinde

Tablo III: Nörolojik komplikasyonlar ve predispozan faktörlerin sıklığı .

	Adams et al (3) (Birmingham)	Vogt et al (4) (Cleveland)	Çakaloğlu ve ark. (İstanbul)
Nörolojik komp. sıklığı	17/52 (%33)	8/19 (%45)	8/15 (%53)*
Konvülziyonlar	13/52 (%25)	8/19 (%42)	4/15 (%27)
Predispozan faktörler			
Hipomagnezemi	+++	+	+
Hipokalsemi	++	?	+
Hipertansiyon	?	+++	+
Sıvı yüklenmesi	?	+++	+
Steroid (>100mg/gün)	++	++	+
Mortalite**	4/13 (%31)	3/8 (%38)	2/4 (%50)

*Periferik nöropati gibi hafif komplikasyonlar dahil

**Nörolojik komplikasyon ya ölüm sebebidir ya da ölüme yol açan tablonun (uzun süreli intübasyon ve/veya immobilizasyon-ineksiyonlar-sepsis-multiorgan yetersizlik sendromu) oluşmasından sorumludur.

kayboldu.

TARTIŞMA

Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda, konvülziyon ve diğer nörolojik komplikasyonların seyrek olmayarak geliştiği bilinmektedir. Bu yazıda sunulan 15 OKT vakasının 4'ünde (%27) yaygın konvülziyon, birinde mental konfüzyon ve 3'ünde ise tremor ve periferik nörolojik problemler şeklinde hafif komplikasyonlar gözlenmiştir. OKT sonrası nörotoksisite ile ilgili ilk bilgiler siklosporin kullanılmayan dönemlere rastlanmakla beraber, son yayınlarda üzerinde en çok durulan etken siklosporindir. Özellikle Adams ve ark.(3). OKT yapılan hastalarının %33'ünde nörolojik komplikasyonların (konvülziyonların sıklığı %25) geliştiğini belirterek diğer faktörler yanısıra siklosporinin en önemli etken olduğunu belirtmişlerdir. De Groen ve ark. (5,6) ise serilerinde nörolojik komplikasyon sıklığının %27 olduğunu, 3 alıcıda ise "konfüzyon, kortikal körlük, kuadropleji, konvülziyonlar ve koma" ile karakterli bir tablonun geliştiğini ve bu hastalarda BT veya MRI'nın beyin beyaz maddesinin difüz hastalığına ait bulgular gösterdiğini belirtmişlerdir. Her iki grupta siklosporinin kesilmesinin hastaların hemen tamamında nörotoksisitenin düzelmesi ile birlikte olduğunu ve kalıcı nörolojik defekt gelişmediğini belirtmişlerdir. Ayrıca OKT öncesi karaciğer hastalığının ağırlığı ve postoperatif kolesterol düzeylerinin düüklüğünün siklosporine bağlı nörotoksisite gelişmesinde rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. OKT öncesi sık ensefalopati atakları ve tedaviye dirençli asit ile karakterli ağır bir karaciğer yetersizliği tablosundaki ilk vakamızda (OLT no 2)

OKT sonrası gözlenen konvülziyonlar durmasına rağmen hasta komaya girdi ve sepsis sonucu posttransplant 166. gün vefat etti. Beyin tomografisinde ağır kortikal atrofi görüldü. Konvülziyon gelişen diğer 3 hastadan 2'si OKT öncesi daha iyi durumda (Child B) idi. Bu iki hastada, OKT sonrası ilk haftada gelişen konvülziyonlar tedavi (Siklosporin kesilerek) edildikten sonra süratle kayboldu ve tekrarlamadı. Diğer hastada ise konvülziyonlar siklosporin kesilmesine rağmen devam etti. Ağır sedasyon ve uzun süreli entübasyon gerekti. Bu tabloda gelişen sepsis sonucu lpostoperatif 14. gün kaybedildi. Bu hastanın serum kolesterol ve magnezyum düzeyi normal idi. Beyin tomografisinde hafif kortikal atrofi dışında patoloji tesbit edilmedi.

Siklosporin verilmeyen hastalarda da nörolojik komplikasyonların olması ve siklosporinin kesilmediği vakalarda da (4,7) düzelme gözlenmesi bu komplikasyonların sadece siklosporine bağlanmasının zorluğunu göstermektedir. Posttransplant erken dönemde gözlenen sıvı yüklenmesi, hipertansiyon, elektrolit dengesizliği, hipomagnezemi, yüksek doz steroid tedavisi ve graft fonksiyonunun iyi olmaması gibi faktörlerin nörotoksisiteden sorumlu olabileceği veya bunların siklosporine bağlı nörolojik komplikasyonların gelişmesini kolaylaştırabileceği belirtilmiştir (2-5,8-11). Adams ve ark. larının (3) serisinde nörolojik komplikasyon gelişen OKT hastalarının %35'inde hipomagnezemi olduğu bildirilmiştir. Siklosporin renal magnezyum kaybına sebep olabilir ve hipomagnezemi arttırabilir. Buna karşılık, bizim serimizde de olduğu gibi nörotoksisite normal hatta yüksek magnezyum düzeyleri ile birlikte de olabilir. Diğer

tarafından nörotoksisite ile siklosporinin kan düzeyleri arasında da bir ilişki gösterilememiştir. Bütün bu bilgiler OKT sonrası görülen nörolojik komplikasyonların multifaktöriyel bir etiyojijeye sahip olduğunu düşündürmektedir. Tablo III'te literatürdeki iki önemli seri ile kendi vaka grubumuzda nörotoksisiteden sorumlu olabilecek faktörlerin dağılımı gösterilmiştir. Siklosporinin sorumlu tutulmasındaki etkenlerden en önemlisi, bu komplikasyonların hemen daima posttransplant ilk günlerde ve ilacın iv verilisi sırasında gözlenmesi ve ilacın kesilmesi ile vakaların çoğunda düzelme gözlenmesidir.

Konvülsiyon gelişen hastalarda profilaktik amaçla fenitoin (2x100mg iv başlangıç dozunu takiben 2x200mg oral idame tedavisi şeklinde) kullanılması, yeterli terapötik kan düzeyi (200-300ng/ml) sağlanması için gerekli olan siklosporin dozunda yaklaşık %50 bir artışa yol açmıştır. Siklosporin karaciğerde sitokrom P-450IIIa enzim sisteminde metabolize edilir (12,13). Bu enzimin indüksiyonuna sebep olan fenitoin, siklosporinin metabolizmasını ve vücuttan eliminasyonunun arttırır (12,14). Bu durum, yeterli kan düzeyinin sağlanması için gerekli siklosporin dozunun arttırılmasını gerektirir. İki hastamızda gözlenen bu özellik, siklosporin kullanılan hastalarda diğer ilaçlarla etkileşim açısından dikkatli olunması gerektiğini gösterir. Diğer tarafından siklosporin kullanan bir hastaya, aynı sitokrom P-450IIIa enzim sisteminde

metabolize edilen başka ilaç veya ilaçların (ketokonazol, eritromisin, verapamil gibi) verilmesi; kompetitif inhibisyon neticesinde (siklosporin ve diğer ilaç enzime bağlanmak için yarışır) siklosporin metabolizmasının yavaşlamasına ve kan düzeyinin artmasına sebep olabilir (14).

FK506 yeni ve siklosporinden daha kuvvetli bir immunosüpresif ilaçtır. FK506'nın kullanıldığı (siklosporin yerine) karaciğer transplantasyonu serilerinde de benzer nörolojik komplikasyonların, posttransplant ilk günlerde geliştiği bildirilmektedir. (15,16) Bu bulgu, her iki ilacın da vasküler (vasküler toksisite) etkilerinin olmasına atfedilebileceği gibi, aslında nörolojik komplikasyonlardan diğer faktörlerin sorumlu olabileceği şeklinde de yorumlanabilir.

Sonuç olarak, karaciğer transplantasyonundan sonra seyrek olmayarak değişik nörolojik komplikasyonların geliştiği ve etiyojijide birden fazla faktörün rolü olduğu görülmektedir. Her ne kadar mekanizması bilinmemekte ise de siklosporin (özellikle iv kullanım sırasında) en çok suçlanan ilaçtır. Bu hastalarda siklosporin dozunun azaltılması veya geçici olarak ilacın kesilmesi yanısıra diğer muhtemel sebeplerin araştırılması ve düzeltilmesi çok önemlidir. Düzeltilenmeyen nörolojik komplikasyonların zemin hazırladığı problemler (özellikle infeksiyonlar) hastaların kaybedilmesine sebep olabilir.

KAYNAKLAR

- Starzl TE, Schneck SA, Mazzoni G, et al. Acute neurological complications after liver transplantation with particular reference to intraoperative cerebral air embolus. *Ann Surg* 1978; 87: 236-240.
- Wood RP, Shaw BW, Starzl TE. Extrahepatic complications of liver transplantation. *Semin Liver Dis* 1985; 5: 377-384.
- Adams DH, Gunson B, Honigsberger L, et al. Neurologic complications following liver transplantation. *Lancet* 1987; 1: 949-951.
- Vogt DP, Lederman RJ, Carey WD, Broughan TA. Neurologic complications of liver transplantation. *Transplantation* 1988; 45: 1057-1061.
- De Groen PC, Aksamit AJ, Rakela J, et al. Central nervous system toxicity after liver transplantation. The role of cyclosporine and cholesterol. *N Eng J Med* 1987; 317: 861-866.
- De Groen PC, Wiesner RH, Krom RAF. Advanced liver failure predisposes to cyclosporine-induced central nervous system symptoms after liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21: 2456.
- Monica OD, Alfani D, Berloco P, et al. Neuropsychiatric complications after liver transplantation. A single center experience. *Transplant Proc* 1993; 25: 1771-72.
- Allen RD, Hunnisett AG, Morris PJ. Cyclosporine and magnesium. *Lancet* 1985; 1: 1283.

- Durrant S, Chipping PM, Palmer S, et al. Cyclosporin A, methylprednisolone, and convulsions. *Lancet* 1982; 2: 829.
- Joss DV, Barret AJ, Kendra JR, et al. Hypertension and convulsions in children receiving cyclosporine. *Lancet* 1982; 1: 906.
- Thompson CB, June CH, Sullivan KM, Thomas ED. Association between cyclosporin neurotoxicity and hypomagnesemia. *Lancet* 1984; 2: 829-830.
- Watkins PB. The role of cytochromes P-450 in cyclosporine metabolism. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1301-11.
- Çakaloğlu Y, Devlin J, Tredger JM, Williams R. P450IIIa activity is related to cyclosporin A and FK506 dose in liver transplant recipient. *Hepatology* 1992; 16: 56A.
- Pichard L, Fabre I, Fabre G, et al. Cyclosporin A drug interactions: screening for inducer and inhibitors of cytochrome P-450 (cyclosporin A oxidase) in primary cultures of human hepatocytes and in liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1990; 18: 595-606.
- Freise CE, Rowley H, Lake J, et al. Similar clinical presentation of neurotoxicity following FK 506 and cyclosporine in a liver transplant recipient. *Transplant Proc* 1991; 23: 3173-74.
- Frank B, Perdizet GA, White HM, et al. Neurotoxicity of FK 506 in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 1993; 25: 1887-88.