

# Steroid Kesilen İmmünsüpresif Protokollerin Transplante Böbrek İşlevlerine Etkisi

## *Effects of Steroid Withdrawal Immunosuppressive Protocols on Graft Function*

Muharrem Karaoğlan Serdar Kaçar Alp Gürkan Can Varılsüha  
Fatih Akman Cezmi Karaca Kemal Başak

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, Organ Nakli Merkezi, İzmir

### ÖZET

**Amaç:** Son yıllarda, renal transplantasyon sonrası steroidlerin yan etkilerinden kaçınmak amacıyla steroidin kesildiği immünsüpresif protokollerin uygulanması yönündeki yaklaşımlar giderek artmıştır. Bu prospektif çalışmadaki amacımız steroidin kesildiği immünsüpresif protokollerin böbrek işlevleri ve kan lipid profili üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

**Yöntem:** Kliniğimizde böbrek nakli yapılan olgulardan, transplantasyon sonrası 2 yılını doldurmuş ve son 6 ay içinde böbrek işlevleri normal olan 18-57 yaş arası 61 olgu randomize edilerek steroid kesilen (n=31) ve kesilmeyen (n=30) olmak üzere iki grupta incelendi. İzlem süresi 24 ay idi. Gruplardaki olgular, açlık kan şekeri (AKŞ), kan basıncı (KB), akut rejeksiyon (AR) atağı sıklığı ve serum kreatinin, trigliserid, kolesterol düzeyleriyönünden değerlendirildi. İstatistiksel analizler SPSS 11.0 paket program kullanılarak yapıldı,  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Steroid kesilen grupta, 24 aylık izlemde KB, AKŞ ve serum kreatinin düzeyleri steroid kesimi öncesindeki ortalama bazal değerler ile istatistiksel fark yaratmadı ( $p > 0.05$ ). Aynı gruptaki olgularda, trigliserid düzeyleri 3,6,12 ve 24. ayların herbirinde bazal değerlere göre düşük bulunmuş ve istatistiksel fark yaratmıştır ( $p < 0.05$ ). Kolesterol düzeyi de tüm kontrollerde düşük bulunmuş, 3,6,12. aylarda istatistiksel fark yaratmıştır ( $p < 0.05$ ). Steroid kesilmeyen grupta hiçbir parametre yönünden ortalama bazal değerler ile izlemdeki değerler arasında fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Steroid kesilen grupta izlem sürecinde 3, steroid kesilmeyen grupta 4 olguda AR atağına rastlandı ( $p > 0.05$ ). Steroid kesilen grupta 1, steroid kesilmeyen grupta ise 3 hastada kronik allograft nefropatisi (KAN) görüldü ( $p > 0.05$ ). Steroid kesilen grupta 12 olguda (2 azatioprin toksitesi, 3 AR, 1 KAN ve 6 hastada kreatinin yükselmesi nedeniyle) tekrar steroide başlandı.

**Sonuç:** Steroidlerin kesilmesi lipid değerlerini anlamlı olarak düşürmekte ancak AKŞ, KB ve AR oranlarını etkilememektedir. Bu nedenle böbrek işlevlerinin stabil seyrettiği olgularda steroidlerin olası yan etkilerinden korunmak amacıyla steroidin kesildiği immünsüpresif protokoller uygulanabilir kanısındayız.

**Anahtar Kelimeler:** Steroid, immünsüpresyon, renal transplantasyon

### SUMMARY

**Aim:** Steroid side effects have forced the clinicians to use steroid withdrawal immunosuppressive protocols after renal transplantation. We studied the effects of steroid withdrawal immunosuppressive protocols on graft function in this prospective study.

**Methods:** 61 renal transplant patients who have had normal graft function for the last 6 months, and who have finished their second year after transplantation were randomized either to steroid withdrawal (n=31) or steroid continued (n=30) groups. The patients were followed up for 24 months. Patients within the groups were evaluated for their blood pressure (BP), number of acute rejection attack (ARA), fasting blood glucose, serum creatinine, trigliseride and cholestrol levels. Mean values of these parameters at 3,6,12 and 24 months were then compared with the basal mean values of the last six months before the beginning of study. For statistic alanalysis SPSS 11.0 program was used;  $p < 0.05$  was accepted as significant.

**Results:** In the steroid withdrawal group mean blood pressure, fasting glucose and creatinine levels were not statistically different than the pre-study basal values of the patients ( $p > 0.05$ ). Hence, trigliseride values were found statistically lower at each control; and cholestrol levels were also found lower at each control but statistical difference were found at the first three controls, within the two years ( $p < 0.05$ ). In the steroid-continued group non of the parameters showed statistical difference with the basal values ( $p < 0.05$ ). 3 attacks of acute rejections in the the steroid withdrawal group and 4 in the steroid continued group were seen ( $p = 0.7$ ). One chronic allograft nephropathy in the steroid withdrawal group and 3 in the steroid continued group were seen ( $p = 0.19$ ). In 12 patients in the steroid withdrawal group steroid was restarted after azathiopirin toxicity, acute rejection, chronic allograft nephropathy, elevated creatinine.

**Conclusion:** Withdrawal of steroids lowered serum lipid levels although it did not affect fasting glucose level, arterial blood pressure, and acute rejection rates. To avoid the side effects of steroids in patients with stable graft functions, steroid withdrawal immunosuppressive protocols can be preferred.

**Key Words:** Steroid, immunosuppression, renal transplantation

Başvuru tarihi: 10.12.2004

**SSK Tepecik Hast Derg 2004;14(3):183-188**

Steroidler, transplantasyon sonrası dönemde komplikasyonlara neden olan ve morbidite ve mortaliteyi etkileyen ajanlardır. Bu komplikasyonlar; büyüme geriliği, yara iyileşmesinde gecikme, kemik hastalıkları (avasküler nekroz ve osteoporoz), katarakt, diabetes mellitus, obesite, kuşingoid özellikler, peptik ülserasyon, kolon perforasyonları, pankreatit, hipertansiyon, psikiatrik bozukluklar olarak bildirilmektedir (1-5). Yan etkileri azaltılabilmesi için, renal transplantasyon (RT) olgularında steroidin kesildiği immünsupresif protokollerin kullanılması görüşü ağırlık kazanmaya başlamış ve çeşitli merkezlerde bu konudaki çalışma sonuçları bildirilmiştir (2-5). Genellikle steroidin kesilebilme kriterleri arasında primer RT, son dönemlerde akut rejeksiyon (AR) atağının olmaması, kreatinin değerlerinin stabil seyretmesi ( $< 2.5$  mg/dl), ve eşlik eden osteoproz, aseptik nekroz, obesite gibi steroid yan etkilerinden birinin bulunması sayılmaktadır. Ancak, steroidsiz immünsupresif protokollerin tedavide yetersiz kalabileceği hakkında kuşuklar da bulunmaktadır (1).

Biz de RT uyguladığımız hastalarımızda steroidsiz izlem protokolümüzün etkilerini araştırmayı amaçladık.

## HASTALAR VE YÖNTEM

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Organ Nakli Merkezinde immünsupresif olarak, steroid, azatioprin ve kalsinörin inhibitörlerinden oluşan üçlü ilaç protokolü uygulanmaktadır. Steroid uygulamasına ameliyat günü 500 mg metilprednisolon i.v. olarak başlanmakta ve 2 ay içinde günde 10 mg prednisolona düşülmektedir.

İki yıl öncesinde RT yapılan, son 6 ay içerisinde AR atağı geçirmemiş ve serum kreatinin düzeyinde %25'den daha fazla artış olmamış hastalar çalışmaya alındı. Hastalar steroidi kesilen (n: 31) ve kesilmeyen (n:30) olarak 2 gruba randomize edildi.

Hastaların çalışma öncesi son 6 aydaki serum kreatinin, trigliserid, kolesterol, AKŞ ve KB ortalama değerleri hesaplandı. Çalışmaya alındıktan sonra hastalar 24 ay süresince her üç ayda bir, bu değerler ile AR ve KAN yönünden izlendi.

Sistolik KB'nın 140, diastolik KB'nın 90 mmHg'dan yüksek olması hipertansiyon; kolesterol ve trigliserid değerlerinin sırasıyla 200 mg/dl ve

150 mg/dl'nin üzerinde olması patolojik olarak kabul edildi.

İstatistiksel karşılaştırmalar için Student-t testi ve Ki-Kare testleri kullanıldı. Bu test sonuçlarına göre  $p < 0.05$  değerler anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Üçlü immünoşüpresif protokolü sürdürülen 30 olguda kadın erkek oranı = 14/16, ortalama yaş  $36 \pm 11$  yıl iken, steroidi kesilen 31 olguda oran 17/14, ortalama yaş  $32 \pm 8$  yıl olarak hesaplandı.

Steroid kesilen gurubun çalışma öncesi son altı aylık trigliserid değeri  $202 \pm 113$  mg/dl olup steroidsiz izlemdeki 3, 6, 12 ve 24. ay ortalama değerleri sırasıyla  $135 \pm 78$  mg/dl,  $157 \pm 86$  mg/dl,  $142 \pm 81$  mg/dl ve  $163 \pm 85$  mg/dl olarak bulundu. Bazal değerler ile izlem sırasındaki ortalama trigliserid değerleri arasında istatistiksel fark saptandı ( $p=0.001$ ; 0.01; 0.001; 0.017). Aynı şekilde ortalama kolesterol değerleri steroidsiz izlemdeki tüm kontrollerde bazal ortalama değer olan  $208 \pm 58$  mg/dl'ye göre

düşük bulundu; ilk üç kontroldeki değerler istatistiksel fark yarattı ( $p=0.01$ ; 0.02; 0.002). KB, AKŞ ve kreatinin değerlerinde çalışma öncesi ve çalışma süresince anlamlı değişiklik saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 1).

Steroid kesilmeyen grupta ise çalışma öncesi 6 aylık ortalama kreatinin, trigliserid, kolesterol, AKŞ ve KB değerleri ile 3, 6, 12 ve 24 ay sonu kontrol değerleri ile arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 2).

Akut rejeksiyon atağına steroid grubunda 4 (%13.3), steroid kesilen grupta 3 (%9.7) hastada rastlandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.672$ ). KAN olgularına steroid kesilmeyen grupta 4 (%13.3), steroid kesilen grupta 1 (%3.2) olguda rastlandı ( $p=0.355$ ). Steroid kesilen grupta KAN nedeniyle diyalize dönüş 1 (%3.2) olguda görüldü ve bu grupta mortalite gözlenmedi. Buna karşın steroid kesilmeyen grupta 4 (%13.3) hasta diyalize döndü. Çalışmadaki grupların 2 ve 5 yıllık böbrek ve hasta sağkalım oranları Tablo 3'te sunulmuştur. Steroid kesilen grupta hiç mortalite görülmez iken, steroidi devam eden grupta bir

**Tablo 1.** Steroid kesilen grupta ilgili parametreler yönünden bazal veriler ile izlem sürecindeki verilerin ilişkisi.

	Bazal	3. ay	6. ay	12. ay	24. ay
SKB (mmHg)	120 ± 12	116 ± 11	109 ± 28	121 ± 17	118 ± 28
DKB (mmHg)	80 ± 9	78 ± 9	76 ± 9	79 ± 12	78 ± 9
Kreatinin (mg/dl)	1.19 ± 0.38	1.16 ± 0.29	1.19 ± 0.38	1.22 ± 0.31	1.33 ± 0.39
AKŞ (mg/dl)	91 ± 16	90 ± 11	89 ± 13	89 ± 12	94 ± 12
Trigliserid (mg/dl)	202 ± 113	135 ± 78*	157 ± 86*	142 ± 81*	163 ± 85*
Kolesterol (mg/dl)	208 ± 58	185 ± 46*	190 ± 39*	179 ± 44*	192 ± 12

SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, \*  $p < 0.05$

**Tablo 2.** Steroid kesilmeyen grupta ilgili parametreler yönünden bazal veriler ile izlem sürecindeki verilerin ilişkisi.

	Bazal	3. ay	6. ay	12. ay	24. ay
SKB (mmHg)	120 ± 13	126 ± 12	127 ± 13	125 ± 13	124 ± 11
DKB (mmHg)	76 ± 11	78 ± 8	85 ± 8	79 ± 7	80 ± 11
Kreatinin (mg/dl)	1.5 ± 0.45	1.45 ± 0.35	1.48 ± 0.41	1.63 ± 0.52	1.64 ± 0.56
AKŞ (mg/dl)	97 ± 28	91 ± 23	91 ± 19	106 ± 77	92 ± 10
Trigliserid (mg/dl)	202 ± 86	199 ± 95	214 ± 116	209 ± 113	189 ± 87
Kolesterol (mg/dl)	205 ± 50	196 ± 43	206 ± 52	194 ± 48	206 ± 49

SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı

**Tablo 3.** Steroid kesilen ve kesilmeyen grupta hasta ve böbrek sağkalım oranları.

Sağkalım	Steroid kesilen gurup %	Steroid kesilmeyen gurup %	P
2-yıl böbrek	100	93.3	0.238
2-yıl hasta	100	93.3	0.238
5-yıl böbrek	96.7	93.3	0.195
5-yıl hasta	100	86.2	0.113

hasta 8. ayında akciğer Ca, bir hasta 13. ayında hepatit-C infeksiyonu, bir diğer hasta da 36. ayında hepatic koma nedeniyle olmak üzere toplam üç hasta kaybedildi. İnfeksiyöz komplikasyonlar steroid kesilmeyen grupta 11(%36.5) olguda rastlanırken steroid kesilen grupta 3 (%9.6) olguda rastlandı ve bu oranlar istatistiksel yönden anlamlı bulundu ( $p=0.016$ ).

Steroidi kesilen grupta 12 (%38.7) hastada yeniden steroid başlandı. Steroidi yeniden başlanma nedenleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Steroide tekrar başlama nedenleri.

Nedenler	Sayı (%)
Azatioprin toksisitesi	2 (6.45)
Kreatinin yükselmesi	6 (19.35)
Akut rejeksiyon	3 (9.67)
Kronik allograft nefropatisi	1 (3.23)
Toplam	12 (38.71)

## TARTIŞMA

Steroidler, transplantasyon sonrası dönemde immünsupresiflere bağlı komplikasyonlar içinde önemli yer tutan, morbidite ve mortaliteyi etkileyen ajanlardır. Yan etkilerinden dolayı steroidlerin kesildiği immünsüpresif protokollerin kullanılması görüşü ağırlık kazanmaya başlamış ve çeşitli merkezlerde bu konudaki çalışma sonuçları bildirilmiştir (2-5). Steroidlere bağlı olarak %15 hipertansiyon, %10 diabetes mellitus (DM), %2 kemik kırıkları, %8 avasküler nekrozlar, %22 katarakt gelişimi bildirilmiş, bunların sağaltımının ise hasta başına 5300 \$ gibi yüksek maliyetlere neden olduğu tespit edilmiştir (2). Steroidler, infeksiyona ve kardiyovasküler komplikasyonlara duyarlılığı arttırmakta-

dırlar. Buna karşın steroidler yine immünsüpresyonun temel taşıını oluşturmaktadır. Siklosporin (CsA) kullanımı ile steroid dozu azaltılmış olmasına karşın, toksisitesinin yine de sürmesi, her iki ilacın da p-450 sitokrom oksidaz sistemi üzerinden birbirlerinin yan etkilerini indüklemesine bağlanmaktadır. Stabil böbrek işlevleri olan hastalarda steroidlerin kesilmesinin, AR oranını %38 arttırdığı ve özellikle ameliyat sonrası ilk 3 ay içinde kesilmesi halinde bu oranın daha da yükseleceği vurgulanmakta, bu nedenle steroidlerin transplantasyondan sonra uzun bir süreç içinde azaltılarak kesilmesi önerilmektedir (3). Merkezimizde de aynı yaklaşım uygulanmakta, steroidlerin azaltılarak ve steroid kesilme kriterlerine uygun hastalarda kesilmesi yeğlenmektedir. Yine de steroidlerin geç dönemde kesilmesi, KB ve serum lipid düzeylerini düşürse de infeksiyon, osteopeni, katarakt, diyabet gibi sorunların iyileşmesinde problem olabilir. Kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda ise steroidler katastrofik komplikasyonlara yol açmaktadır. Steroid kesilmelerine bağlı geç dönem akut rejeksiyonların tanısı zor ve prognozu ağır olmaktadır. Bu nedenle steroidden serbest protokollerin uygulanmasında değişik yaklaşımlara başvurulmaktadır (4).

Diğer bir yaklaşım steroidlerin 3 ay sonra kesilip siklosporin ve mikofenolat mofetil (MMF) kombinasyonu şeklindedir. Bu rejimde de steroidli protokollere göre %15 daha yüksek akut rejeksiyon ile karşılaşılmış ancak steroid grubundaki hiperlipidemili olgu oranının beş kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (4). Yeni immünsüpresan ve yeni kombinasyonlarla akut rejeksiyon insidansının belirgin olarak azaltılmasına karşın immünsüpresif protokollerin yalnızca akut rejeksiyon ve böbrek sağkalım temeline göre değil, maliyet, güvenilirlik, uzun süreli yan etkiler temeline göre belirlenmesi ileri sürülmektedir. Siklosporin temelli protokollerde %50 hipertansiyon, %80 hiperlipidemi bildirilmekte ve steroid kesilişi ile KB, lipidemi ve glikoz toleransının normalleşmesine karşın bu grupta %30 akut rejeksiyon atağı bildirilmektedir (5). Buna karşın, transplantasyondan 4 - 30 ay sonra steroidleri kesilen 26 hasta grubunda 10 aylık

izlem sürecinde CsA ve MMF kombinasyonunda akut rejeksiyon atağı bildirilmemiştir. Yeni immünoşüpresan (CsA, MMF, tacrolimus, sirolimus) kombinasyonlarıyla steroidden serbest protokollerin güvenilir immünoşüpresyon sağlayabileceği savunulmaktadır (4).

Birkeland (5), 66 olguluk serisinde steroidsiz protokol ile [Antitimosit globülin (ATG)+ CsA + MMF] akut rejeksiyon atağını sadece %15 hastada bildirirken, MMF'siz protokollerde bu oranın %34.5 olduğunu vurgulamıştır. Steroidsiz, CsA ve MMF rejimiyle 1, 2 ve 3 yıllık böbrek sağkalımlarında sırasıyla %88, %83 ve %79 oranlarında başarı elde etmiştir.

Siklosporinin mikroemülsiyon formülü öncesi akut rejeksiyon oranları %41 iken, siklosporinin mikroemülsiyon formülü ile bu oran %24 olmuş; MMF'in protokollere girmesi ile de akut rejeksiyon oranı %15 lere bulunmuştur. MMF'in en önemli yan etkisi olan lökopeni G-CSF ile geri döndürülmüştür (6).

Pek çok merkez, steroidleri, immünoşüpresif protokollerde rutin olarak kullanırken bazıları steroidlerin kesilmesi sonucu KB, lipid profili ve yaşam kalitesinin düzeldiğini ileri sürerek bir yıl sonra stabil böbrek işlevleri olan hastalarda dozu süreç içinde azaltmakta veya tamamen kesmektedirler. Ancak steroidlerin geç kesilmesi yüksek akut rejeksiyon ataklarına (%20 - 75) ve böbrek işlev azalmasına yol açabilmektedir (7-10). Bunun nedeni immün sistemin erken ve geç dönemde steroid kesilme rejimlerine farklı reaksiyon göstermesi olarak açıklanmaktadır. Steroidli rejimlere adapte olmuş hastalarda geç dönemde steroid kesilmesi, yüksek akut rejeksiyon ataklarına neden olmaktadır. Bundan dolayı bu araştırmacılar, başlangıçta (İlk hafta içinde) steroidden serbest ve MMF+ düşük doz CsA rejimlerini savunmaktadırlar (5). Aynı araştırmacı, bu protokolün uygulandığı bir başka 100 olguluk serisinde yalnızca ATG+ MMF+CsA protokolü ve akut rejeksiyon ataklarında OKT3 ile antirejeksiyon sağaltımı ile 4.5 yıllık izlem sonunda 1, 2, 3 ve 4 yıllık böbrek sağkalım oranlarını %97, %96, %90 ve %82 olarak bulmuş, yalnızca %13 oranında

akut rejeksiyon atağı ile karşılaştığını bildirmiştir (6).

Cole ve ark. (11), steroidlerin zarar verici etkilerinin transplantasyon sonrası 3 hafta gibi erken dönemde başladığını ve steroidin erken dönemde kesilmesini savunmaktadırlar. Anti -CD25 ve MMF'li rejimlerle 57 olguluk steroidsiz protokol serisinde %25 olguda akut rejeksiyon atağı ile karşılaşmışlar, 1-yıllık hasta ve böbrek sağkalımını %95 ve %89 olarak saptamışlardır (8). Bu nedenle yeni immünoşüpresiflerin (anti-CD25, sirolimus, MMF, Tacrolimus) protokollere girmesiyle steroidsiz rejimlerin uygulanabilirliği ileri sürülmektedir (12-13).

Renal transplant yapılmış ve steroid kullanan hastalarda hiperlipideminin %60-80 oranında görüldüğü ve kardiyovasküler nedenli ölümlere %40-60 oranlarında rastlandığı bildirilmektedir (14). Bu çalışmada miyokard infarktüs olasılığınının 25 kat arttığı ve serum kolesterolün yüksekliğininin bağımsız risk faktörü olduğu gözlenmiştir. Bizim karşılaştırmalı çalışmamızda da steroid kesilen grupta lipid profilinde anlamlı düşüş sağlanmıştır. Steroidsiz rejimlerde amaç kardiyovasküler riski azaltmak olması nedeniyle sirolimusun kolesterol ve lipid yükseltici etkisinden dolayı karşılaşılan akut rejeksiyon atak hızınının %2 gibi çok düşük olmasına karşın, sınırlı kullanımı önerilmektedirler (15).

Sonuçta böbrek işlevlerinin stabil seyrettiği hastalarda steroidlerin immünoşüpresif protokolden çıkarılması, trigliserid ve kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş sağlamaktadır. Bu nedenle stabil böbrek işlevli transplant hastalarında steroidin erken dönemde immünoşüpresif protokolden çıkartılabileceği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Walker RG, d'Apis AJ. Azathioprine and Steroids in Kidney Transplantation; in Principles and Practice in Renal Transplantation. Ed. Morris PJ. WB Saunders Comp. Philadelphia, 1979 pp:319-339.
2. Veanska DL, Best JH, Hornberger J, Sullivan SD, Hricik DE. Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1999;33:829-839.

3. Ponticelli C. Steroid free immunosuppression. *Transplant Proc* 2001;33:3259-3260.
4. Hricik DE. Steroid withdrawal in renal transplant recipients: Pro point of view. *Transplant Proc* 1998; 30:1380-1382.
5. Birkeland SA. Steroid -free immunosuppression after kidney transplantation with antithymocyte globulin induction and cyclosporine and mycophenolate mofetil maintenance therapy. *Transplantation* 1998;66: 1207-1210.
6. Birkeland SA. Steroid-free immunosuppression in renal transplantation. *Transplantation* 2001;71:1089-1090.
7. Boots JM, Van Duijnhoven EM, Van Suylen RJ, Van Hooff JP. Early steroid withdrawal in renal transplantation with tacrolimus dual therapy: A pilot study. *Transplantation* 2002;74:1703-1709.
8. Matas AJ, Ramcharan T, Paraskevas S. Rapid discontinuation of steroids in living donor kidney transplantation: A pilot study. *Am J Transplant* 2001; 1:278-283.
9. Maes BD, Claes K, Coosemans W. Cessation of steroids in stable renal transplant patients: the Leuven experience. *Clin Transpl* 2002;17:181-189.
10. Yagisawa T, Nakada T, Hiromasa Y. Successful steroid withdrawal half a year after kidney transplantation. *Int Urol Nephrol* 1995;27:495-501.
11. Cole E, Landsberg D, Russel D. A pilot study of steroid-free immunosuppression in the prevention of acute rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2001;72:845-850.
12. Kuypers DR, Evenepoel P, Maes B, Coosemans W, Pirenne J, Vanren Y. The use of anti-CD monoclonal antibody and mycophenolate mofetil enables the use of a low-dose tacrolimus and early withdrawal of steroids in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2003;17:234-241.
13. Vincenti F, Monaco A, Grinyo J, Kinkhabwala M, Roza A. Multicenter randomized prospective transplant recipients receiving basiliximab, cyclosporin microemulsion and mycophenolate mofetil. *Am J Transplant* 2003;3:306-311.
14. Rootnat JJ, Mulder PGH, Zietze R. Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation. *Transplantation* 2000;69:1704-1710.
15. Mital D, Podlasek W, Jensik SC. Sirolimus based steroid free immunosuppression. *Transplant Proc* 2002; 34: 1709-1710.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. Alp GÜRKAN

1379 Sok. No: 11 D: 8

35220 Alsancak, İzmir

E-posta: [alpgurkan@tepecikorgannakli.org](mailto:alpgurkan@tepecikorgannakli.org)

---