



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PEDİATRİK YAŞ GRUBUNDAKİ BÖBREK NAKİLLİ HASTALARIN SERUM  
AMİLAZ VE LİPAZ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Yasemin TEPE

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet Nevzat NAYIR

İSTANBUL 2022

## ÖNSÖZ

*Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Zeynep KARAKAŞ olmak üzere, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü'nün tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,*

*Tezimin her aşamasında, bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, yoğun çalışma temposu içerisinde bana değerli vaktini ayıran tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Nevzat NAYIR'a*

*Asistanlık süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Emine Asuman Çoban, Prof. Dr. Elmas Zeynep İnce, Prof. Dr. Leyla Bilgin'e ve Prof. Dr. Demet Demirkol'a*

*Tüm çalışmam boyunca bana sonsuz destek veren Çocuk Nefroloji Polikliniği ekibindeki Aziz Yılmaz'a,*

*Başta birlikte yol arkadaşlığı yaptığımız bir arada olmakla kendimi şanslı hissettiğim eşkidemlerim olan Dr. Meryem Özçelik, Dr. Aslı Dudaklı, Dr. Mustafa Nalbant, Dr. Selin Varol Ünal, Dr. Simge Kılıçoğlu, Dr. Halil Ömer Safi, Dr. Serkan Arslan, Dr. Nergis Akay, Dr. Kemale Alakbarova, Dr. Büşra Soysal'a birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimizdeki diğer değerli uzmanlarıma, başta Dr. Bahar Akpınar olmak üzere asistan doktor arkadaşlarıma, başta yoğun bakım ve acil hemşireleri olmak üzere tüm hemşire arkadaşlarıma ve tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına,*

*Yaşamım boyunca her zaman beni destekleyen, sevgi ile büyütüp yetiştiren değerli annem Sultan Tepe ve canım babam Nuri Tepe'ye, sevgili kardeşim Çağatay Tepe'ye, tez dönemi ve birçok dönemimde yanımda olan Şengül Erciyas'a*

*Sonsuz teşekkürler...*

*Dr. Yasemin Tepe*

*İstanbul 2022*

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	v
ŞEKİL LİSTESİ .....	v
TABLO LİSTESİ.....	iv
ÖZET .....	1
SUMMARY .....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	5
2. GENEL BİLGİLER .....	6
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı .....	6
2.1.1. Etiyoloji .....	7
2.1.2. Patogenez.....	8
2.1.3. Klinik Bulgular .....	8
2.1.4 Laboratuvar .....	9
2.1.5 Tedavi .....	9
2.2.Son Dönem Böbrek Yetersizliği .....	9
2.3.Diyaliz.....	9
2.4. Böbrek Transplantasyonu .....	11
2.4.1.Böbrek Nakli İçin Değerlendirme ve Ön Hazırlık .....	12
2.4.2. İmmunsupresyon .....	12
2.4.3.İndüksiyon Tedavisi .....	13
2.4.4.Devam Tedavisi .....	13
2.4.5. İmmunsupresyona Bağlı Komplikasyonlar .....	14
2.4.6. Böbrek Naklinin Reddi .....	16
2.4.6. Greft Ömrü .....	16
2.4.7. Böbrek Naklinin Uzun Vadeli Sonuçları.....	17
2.5. Ekzokrin Pankreas .....	17
2.5.1. Amilaz.....	18
2.5.2. Lipaz .....	19

2.6. Serum Amilaz Ve Lipaz Düzeylerinin Böbrek Hastalıkları İle İlişkisi.....	19
2.6.1 Böbrek Hastalığının Pankreas Üzerindeki Etkisi .....	20
2.6.2. Böbrek Nakli Sonrası Pankreas Fonksiyonu .....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	27
3.1. Çalışma Yöntemi .....	27
3.2. Çalışmanın yürütülmesi.....	27
3.3. İstatistiksel Yöntem.....	32
3.4 Etik Kurul .....	32
4.BULGULAR .....	33
4.1. Demografik Özellikler.....	33
4.2. Katılımcıların Laboratuvar Özellikleri.....	33
4.3. Demografik ve Antropometrik Özelliklerin Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Arasındaki İlişkileri .....	35
4.4. Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Arasındaki Biyokimyasal Özelliklerin İlişkisi... 37	
4.5. Lineer Korelasyon Analizleri .....	40
4.6. Hasta Grubunun Kendi İçerisinde İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi .....	50
4.6.1. Etyolojik İnceleme .....	50
4.6.2. Böbrek Nakilli Hasta Hastalarda Lineer Korelasyon Analizi .....	56
5. TARTIŞMA .....	57
6. SONUÇLAR .....	66
7. KAYNAKLAR .....	67
8. EKLER.....	76
8.1. Etik Kurul .....	76
8.1.1. İstanbul Üniveritesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Onayı .....	76
8.1.2. Şişli Memorial Hastanesi Etik Kurul Onayı .....	77
8.2. Özgeçmiş .....	78

## KISALTMALAR

**AAP:** Amerikan Pediatri Akademisi

**AST:** Aspartat Aminotransferaz

**ALT:** Alanin Aminotranferaz

**ACEİ:** Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

**CMV:** Sitomegalovirus

**Cr:** Kreatinin

**CRP:** C- Reaktif Protein

**EBV:** Ebstein Bar Virüs

**FSGS:** Fokal Segmental Glomerüloskleroz

**GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı

**HLA-DR:** Human Leukocyte Antigen- Antigen D- Related

**IVIG:** İntravenöz İmmünglobulin

**KBH:** Kronik böbrek hastalığı

**MMF:** Mikofenolat Mofetil

**NKF-K/DOQI:** National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (Ulusal Böbrek Vakfı)

**KDIGO:** Kidney Disease Improving Global Outcome

**PCR:** Polimeraz zincir reaksiyonu

**PRA:** Panel reaktif antikor

**SDBY:** Son Dönem Böbrek Yetmezliği

**VKI:** Vücut Kitle İndeksi

**VZV:** Varisella Zoster Virüs

**25-OH-D3:** 25- Hidroksi Kolekalsiferol-3

## ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Böbrek ile pankreas arasındaki ilişki.....	19
Şekil 2: Amilaz Değerine Göre Dağılımı.....	33
Şekil 3: Lipaz Değerine Göre Dağılımı.....	33
Şekil 4: GFR Değerlendirmesine Göre Dağılımı.....	34
Şekil 5: Yaşın Gruplar Arasındaki İlişkisi.....	35
Şekil 6: Cinsiyetin Gruplar Arasındaki İlişki.....	36

## TABLO LİSTESİ

### Sayfa No

<b>Tablo 1:</b> Kronik Böbrek Hastalığının Glomerüler Filtrasyon Hızına Göre Evrelemesi.....	6
<b>Tablo 2:</b> AAP'nin Çocuk ve Ergenlerde Hipertansiyon Tanı ve Tarama Rehberi.....	30
<b>Tablo 3:</b> Çocuk Hastalarda Dislipidemi Tanısı için Kullanılan Sınır Değerler.....	31
<b>Tablo 4:</b> Katılımcıların Hipertansiyona Göre Dağılımı.....	34
<b>Tablo 5:</b> Katılımcıların Hiperlipidemiye Göre Dağılımı.....	34
<b>Tablo 6:</b> Ölçümlerin Gruplar Arasındaki ilişkisi.....	36
<b>Tablo 7:</b> Amilaz ve Lipaz Değerlerinin Gruplar Arasındaki İlişkisi.....	37
<b>Tablo 8:</b> GFR Değerlerinin Gruplar ile İlişkisi.....	38
<b>Tablo 9:</b> Üre ve Ürik Asit Düzeylerinin Gruplar Arasındaki İlişkisi.....	38
<b>Tablo 10:</b> Gruplar ile Hiperlipidemi Arasındaki İlişki.....	39
<b>Tablo 11:</b> Diğer Biyokimyasal Belirteçlerin Gruplar Arasındaki İlişki.....	39
<b>Tablo 12:</b> Amilaz ve lipazın GFR ile ilişkisi.....	40
<b>Tablo 13:</b> Amilaz ve Lipazın Dermografik Bulgular ve Antropometrik ölçümler ile ilişkisi..	41
<b>Tablo 14:</b> Amilaz, Lipaz ile Böbrek Fonksiyon Testleri ile İlişkisi.....	42
<b>Tablo 15:</b> Amilaz ve Lipaz ile İdrar Tahlili Arasındaki İlişki.....	43
<b>Tablo 16:</b> Amilaz ve Lipaz Değerlerinin Kan Basıncı ile İlişkisi.....	44
<b>Tablo 17:</b> Amilaz ve Lipazın Lipid Profili ile ilişkisi.....	45
<b>Tablo 18:</b> Amilaz ve Lipazın Hemogram Değerleri ile İlişkisi.....	45
<b>Tablo 19:</b> Amilaz ve Lipazın Karaciğer enzimleri ile İlişkisi.....	46
<b>Tablo 20:</b> Amilaz ve Lipazın Bilirubin ile İlişkisi.....	47
<b>Tablo 21:</b> Amilaz ve lipaz ile Elektrolitler Arasındaki İlişki.....	48
<b>Tablo 22:</b> Amilaz ve Lipazın Vitaminler ile İlişkisi.....	49

<b>Tablo 23:</b> Amilaz ve Lipazın Parathormon ile İlişkisi.....	49
<b>Tablo 24:</b> Amilaz ve Lipazın Tiroid Hormonları ile İlişkisi.....	50
<b>Tablo 25:</b> Böbrek Nakilli Hastalarda Hastalık Gruplarına Göre Amilaz ve Lipaz Değerlerinin Karşılaştırılması.....	50
<b>Tablo 26:</b> Böbrek Nakilli Hastalarda Soygeçmişe Göre Ölçümlerin Karşılaştırılması.....	51
<b>Tablo 27:</b> Böbrek Nakilli Hastalarda Amilaz ve Lipazın Böbrek Nakil Metaryaline Göre Değerlendirilmesi.....	51
<b>Tablo 28:</b> Böbrek Nakilli Hastalarda Amilaz ve Lipaz ile Greft Ömrü Arasındaki İlişki.....	51
<b>Tablo 29:</b> Böbrek Nakilli Hastalarda Amilaz ve Lipaz Değerinin Böbrek Fonksiyon Testleri ile Korelesyon Analizi.....	52
<b>Tablo 30:</b> Böbrek Nakilli Hastalarda Boy Kısaldığı ile Amilaz ve Lipaz Değerleri Arasındaki İlişki.....	52
<b>Tablo 31:</b> Böbrek Nakilli Hastalarda Amilaz ve Lipazın Hipertansiyon ile İlişkisi.....	53
<b>Tablo 32:</b> Böbrek Nakilli Hastalarda Amilaz ve Lipazın Hiperlipidemi ile İlişkisi.....	53
<b>Tablo 33:</b> Böbrek Nakilli Hastalarda Amilaz ve Lipaz değerinin Hastaneye Yatış ile İlişkisi.....	53
<b>Tablo 34:</b> Böbrek Nakilli Hastalarda İmmünsüpresiflerin Amilaz ve Lipaz ile İlişkisi.....	54
<b>Tablo 35:</b> Böbrek Nakilli Hastalarda Amilaz ve Lipaz Değerlerinin Takrolimus İlaç Dozu ve Kan Düzeyi ile İlişkisi.....	55

<b>Tablo 36:</b> Böbrek Nakilli Hastalarda Antifosfat Kullanım Durumuna Göre Ölçümlerin Karşılaştırılması.....	55
<b>Tablo 37:</b> Böbrek Nakilli Hastalarda Amilaz ve Lipaz Değerlerinin Çoklu faktörlerle Korelesyonu.....	56
<b>Tablo 38:</b> Böbrek Nakilli Hastalarda Böbrek Nakilli Hastalarda Amilaz ve Lipaz Değerlerinin BMI ile Korelasyonu.....	57



## ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda pediatrik yaş grubundaki böbrek nakilli hastalarda serum amilaz ve lipaz düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı ve İstanbul Şişli Memorial Hastanesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı'nda 2011-2021 seneleri arasında Çocuk Nefroloji Polikliniği'nde takip edilen toplamda 25'i kız 27 'si erkek olmak üzere 52 hasta ve 28'i kız ve 22'si erkek olan sağlıklı 50 olgu alındı. Çeşitli sebeplerle takipleri sırasında bakılan serum amilaz ve lipaz düzeyleri hasta dosyalarından geriye dönük tarandı. Olguların fizik muayenelerinde bakılan boy, kilo, tansiyon ölçümleri, primer hastalıkları, nakil oldukları materyal ve nakilden beri geçen süre, böbrek fonksiyon testleri yanısıra çeşitli biyokimyasal parametreler, kullandıkları immünsüpresif ilaçların doz ve kandaki düzeyleri not edildi. Amilaz ve lipaz düzeyleri ile ilişkisi değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya katılanların %52'si kadın, %48'i erkektir. Katılım yaşı değeri 1 ile 18 arasında değişmekte olup ortalama  $11,86 \pm 4,77$  bulunmuştur. Katılımcıların, amilaz değeri, %70,6'sı (n=72) normal, %28,4'ü (n=29) yüksek ve %1'i (n=1) düşük olarak belirlenmiştir. Lipaz değeri, %96,1'i (n=98) normal ve %3,9'u (n=4) yüksek olarak belirlenmiştir. Çalışma grubu ile kontrol grubunun amilaz ve lipaz düzeyi karşılaştırıldı. Amilaz ve lipaz düzeylerinin hasta grubuna göre kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Amilaz değeri yüksek bulunanların %93,1'i (n=27) hasta grubuna ait, %6.7'si (n=2) kontrol grubuna aitti. Lipaz değeri yüksek saptananların %100'ü (n=4) hasta grubuna aitti, kontrol grubunda lipaz yüksekliği saptanmadı. Çalışma grubu ve kontrol grubundaki hastaların boy, kilo, kan basıncı ölçümleri ve biyokimyasal parametreleri değerlendirildi. Hasta grubunun kontrol grubuna göre daha kısa boylu, daha tartılı, kan basıncının daha yüksek seyrettiği, dislipidemilerinin olduğu, böbrek fonksiyon testlerini anormal seyrettiği istatistiksel olarak anlamlı saptandı ve amilaz ve lipaz yüksekliği ile ilişkilendirildi. Ek olarak çalışma grubunun kendi içindeki değerlendirilmesinde amilaz ve lipaz düzeyleri ile kullanılan immünsüpresif ilaçlar ve dozları ile değerlendirildiğinde anlamlı sonuç bulunmadı.

**Sonuç:** Böbrek nakilli hasta grubunda serum amilaz ve lipaz düzeyleri yüksek seyretmektedir. Amilaz ve lipaz düzeyleri nakilli hasta grubunda düşük böbrek fonksiyonları ile ilişkili olabileceği gibi yine böbrek nakilli hasta grubunda daha çok görülen hipertansiyon, dislipidemi, obezite ile de ilişkili olabilmektedir. Verilerimiz ışığında böbrek nakilli hasta grubunun

pankreas fonksiyonlarının yakından takip edilmesini önermekteyiz. Böbrek fonksiyonlarının izlenmesinde amilaz ve lipaz düzeylerinin değerlendirilmesi, ayrıca böbrek nakilli hastaların yüksek seyreden amilaz ve lipaz düzeylerinin pankreas fonksiyonlarını değerlendirmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimler:** pediatri, böbrek nakli, amilaz, lipaz, pankreas fonksiyonu



## SUMMARY

**Objective:** In our study, it was aimed to evaluate serum amylase and lipase levels in pediatric kidney transplant patients.

**Methods:** A total of 52 patients, 25 girls and 27 boys, who were followed up in the Pediatric Nephrology Department of İstanbul University Faculty of Medicine and İstanbul Şişli Memorial Hospital Pediatric Nephrology Department between 2011 and 2021, and 50 healthy cases, 28 girls and 22 boys, were included to the current study. Serum amylase and lipase levels, which were measured during their follow-ups for various reasons, were retrospectively scanned from patient files. Height, weight, blood pressure measurements, primary diseases, material from which they were transplanted, and the time elapsed since transplantation, kidney function tests as well as various biochemical parameters, doses and blood levels of immunosuppressive drugs were noted in the physical examinations of the cases. The relationship with amylase and lipase levels was evaluated.

**Results:** Fifty-two % of the participants were female and 48% were male. The age of participants ranged from 1 to 18, with a mean of  $11.86 \pm 4.77$ . The amylase level of the participants was determined as normal in 70.6% (n=72), high in 28.4% (n=29) and low in 1% (n=1). Lipase value was determined as normal in 96.1% (n=98) and high in 3.9% (n=4). The amylase and lipase levels of the study group and the control group were compared. Amylase and lipase levels were found to be significantly higher in the patient group than in the control group. Those with high amylase values 93.1 % (n= 27) belonged to the patient client, 6.7 % (n=2) belonged to the control group. Those with high lipase values %100 (n=4) belonged to the patients, the control group lipase was not detected. Height, weight, blood pressure measurements, and biochemical parameters of the patients in the study group and control group were evaluated. It was found that the patient group was shorter, weighed more, had higher blood pressure, had dyslipidemia, and had abnormal kidney function tests compared to the control group, and it was interpreted as the conclusion of high amylase and lipase levels. In addition, in the evaluation of the study group within itself, no significant results were found when evaluated with amylase and lipase levels, and immunosuppressive drugs used and their doses.

**Conclusion:** Serum amylase and lipase levels are high in the kidney transplant patient group. Amylase and lipase levels may be associated with low kidney functions in the transplant patient group, as well as with hypertension, dyslipidemia, and obesity, which are more common in the kidney transplant patient group. In the light of our data, we suggest that the pancreatic functions of the kidney transplant patient group should be followed precisely. More studies are needed to evaluate amylase and lipase levels in the monitoring of kidney functions and to evaluate pancreatic functions of elevated amylase and lipase levels in kidney transplant patients.

**Keywords:** pediatrics, kidney transplant, amylase, lipase, pancreatic function



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek naklinden sonra hem idrar çıkışı hem de serum kreatinin (Cr), patolojik olayların oluşumunu izlemek için yararlı ve basit belirteçlerdir. Nakil sonrası değişen aşamalarda ölçülen serum kreatinin ve proteinüri uzun vadeli sonuçları değerlendirmek adına değerlidir (1-3). Ancak böbrek naklinden sonra böbrek fonksiyonunun takibi ve organ kaybını erken saptamada için daha spesifik belirteçlere ihtiyaç vardır.

Sağlıklı bireylerde pankreas ve tükürük bezleri serum amilazının neredeyse tümünü üretir. Serum amilaz düzeyi pankreas ile ilişkili hastalıkların en az %75'inde artar; bununla birlikte, pankreatit teşhisinde serum amilaz ölçümü özgüllüğü düşüktür. Hiperamilazemi birçok hastalığa bağlı olsa bile, amilaz renal tübüler tarafından filtrelenir ve tübüler epitel tarafından rezorbe edilir (inaktive edilir). Bu nedenle, böbreklerin amilaz metabolizmasında önemli bir rol oynadığı varsayılabilir (4-6). Benzer şekilde, lipaz plazmadan filtrasyonla atılır ve neredeyse tamamen yeniden emilir, renal tübüller tarafından metabolize edilir (7, 8).

Kronik böbrek yetersizliği tüm sistemleri etkileyen bir hastalıktır. Böbrek nakli sonrası renal fonksiyonlar önemli ölçüde düzelebilmektedir. Ancak kullanılan immünsüpressif ilaçların da çeşitli sistemlere olumsuz etkileri olmaktadır.

Pediyatrik böbrek nakilli hastalarda böbrek fonksiyonları yanında, karaciğer testleri, glukoz metabolizması, kemik turn-over değerleri yakından izlenirken, pankreas fonksiyonlarını gösteren amilaz ve lipaz değerleri aynı titizlik ile izlenmemektedir. Böbrek nakli olmuş çocuklarda pankreas enzimleri üzerine etkiyi irdeleyen detaylı bilgi ve araştırma eksiktir

Bu çalışmada 2011 ile 2021 yılları arasında iki merkezde böbrek nakli yapılan pediyatrik hastalar çalışmaya alınacak, dosyaları incelenecektir. Dosya kayıtlarında amilaz ve lipaz değerleri bakılmış olan hastalar çalışmaya dahil edilecektir. Amilaz ve lipaz değerleri normal limitlerin üzerinde olan olgular saptanacak, amilaz ve lipaz değerleri normalin üzerinde olanların yüzdesi belirlenecektir. Amilaz ve lipaz değerleri yüksek olan olgularda mükerrer ölçümler var ise bunların zaman içindeki seyrine bakılacaktır. Amilaz ve lipaz değeri yüksek olanların ve olmayanların greft sağ kalım ve böbrek fonksiyonları karşılaştırılacaktır.

Bu çalışmamızda böbrek nakli olan ve immünsüpresyon kullanan çocuklarda pankreas enzimleri amilaz ve lipazın değerlendirilmesi bu değerler ile greft fonksiyonları arasındaki ilişkiyi ilişkilendirerek ülkemiz verilerine katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), glomerüler filtrasyon hızında azalma olsun olmasın, böbreğin yapısal veya fonksiyonel anormallikleri (anormal kan testi ve idrar testi, anormal renal görüntüleme, anormal renal biyopsinin eşlik ettiği) ile tanımlanan böbrek hasarının en az 3 ay boyunca devam etmesi ya da böbrek hasarı olsun olmasın glomerüler filtrasyon hızının 3 aydan fazla bir süre  $<60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$  olması olarak tanımlanır. (NKF-K/DOQI Guidelines (Ulusal Böbrek Vakfı)) KBH'nin pediatrik popülasyondaki prevalansı yaklaşık 1 milyonda 18'dir. KBH' li süt çocuğu, çocuk ya da adölesanların prognozu 1970'lerden bu yana tıbbi tedavi, diyaliz tekniklerinde ve böbrek transplantasyonundaki gelişmelerden dolayı dramatik olarak düzelmiştir. Yine de çocukluk çağında başlayan son dönem böbrek yetersizliği, kardiyovasküler ve bulaşıcı hastalıkların önce gelen ölüm nedenleri olduğu sağlıklı akranlarına kıyasla hala önemli bir morbidite ve 30 kat daha yüksek mortalite oranı taşımaktadır (9).

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)'nun 2012 yılında güncellenen rehberine göre kronik böbrek hastalığının evrelemesi; evre-1 böbrek hasarı mevcut ancak  $\text{GFR} > 90 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ , evre-2 böbrek hasarı mevcut ve buna eşlik eden hafif  $\text{GFR} 60-89 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$  düşüklüğü, evre-3a hafif-orta azalmış  $\text{GFR} 45-59 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ , evre-3b orta-ciddi azalmış  $\text{GFR} 30-44 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$  evre-4 ciddi azalmış  $\text{GFR}$  düşüklüğü –  $\text{GFR} 15-29 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ , evre -5 böbrek yetersizliği evresi,  $\text{GFR} <15 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$  ya da diyaliz yapılması şeklindedir (10, 11) (Tablo 1).

**Tablo 1: Kronik Böbrek Hastalığının Glomerüler Filtrasyon Hızına Göre Evrelemesi**

KBH Evre Sınıflaması	GFR ( $\text{ml/dk/1.73 m}^2$ )	Tanım
<b>Evre 1</b>	$> 90 \text{ ml}$	Normal ya da yüksek
<b>Evre 2</b>	60-89	Hafif azalmış
<b>Evre 3a</b>	45-59	Hafif-orta azalmış
<b>Evre 3b</b>	30-44	Orta-ciddi azalmış
<b>Evre 4</b>	15-29	Ciddi azalmış
<b>Evre 5</b>	$<15$	Böbrek yetmezliği

Pediyatrik yaş grubunda GFR hesaplamasında inulin klirensi hesaplamak altın standarttır ancak bu yaş grubunda idrar toplaması zor olduğu için 1970’li yıllarda Schwartz ve arkadaşları tarafından geliştirilen serum kreatinin, boy, cinsiyet, yaşa göre değişken katsayının içerdiği matematiksel bir işlem olan Schwartz formülü (  $k \times \text{boy (cm)}/\text{kreatinin (mg/dl)}$  [k: cinsiyete ve yaşa göre olan katsayı, preterm bebeklerde k: 0.33, term bebeklerde k: 0.45, 13 yaş altı çocuk ve adölesan kızlarda k: 0.55, 18 yaşa kadar olan erkeklerde k:0.7]) GFR hesaplamada kullanılmaktadır. Ancak çocukların izleminde bu formülün hesaplaması zaman almasından dolayı ayrıca klinik kullanımının da daha kolay olması için 2009 yılında yapılan çalışmalar sonucu modifiye Schwartz formülü geliştirilmiştir. Bu formül;  $0.413 \times \text{boy (cm)} / \text{serum kreatinin (mg/dl)}$  şeklindedir (12, 13).

Pediyatrik popülasyonda KBH epidemiyolojisi hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Hastalığın erken evreleri asemptomatik seyrettiğinden KBH'nin erken evrelerinin prevalansı hakkında çok az bilgi vardır. Bu durum hastalığın sınıflandırma sistemi olmamasından kaynaklanmaktaydı (14). NKF-K/DOOQ tarafından KBH sınıflandırma sistemi , NKF-K/DOQI şemasına göre, KBH, evre 1 hafif hastalık ile evre 5 SDBY (Son Dönem Böbrek Yetersizliği) arasında karakterize edilmesiyle daha çok durumun çözülmesine yardımcı olmuştur (10). SDBY, diyaliz ve böbrek transplantasyonu ile tedavi edilen tüm hastaları tanımlar. Kronik böbrek hastalığı (KBH) hakkındaki çoğu epidemiyolojik bilgi renal replasman tedavisi gerektiren (diyaliz ve transplantasyon) son dönem böbrek hastalığına (SDBY) ilişkin mevcut bilgilerden sağlanmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar SDBY'nin sadece buzdağının sadece görünen kısmı olduğunu ve erken evrelerde olan hasta sayısının SDBY hastalarından yaklaşık 50 kat daha fazla oranda olduğunu göstermiştir (15).

### **2.1.1. Etiyoloji**

Çocuklarda KBH konjenital, edinilmiş, kalıtsal ya da metabolik renal hastalıklar sonucu meydana gelebilir. Hastalığın saptanma yaşı ve nedeni arasında yakın bir ilişki vardır. Beş yaşın küçük KBH’li çocuklarda çoğunlukla anatomik anomaliler, beş yaşından büyük hastalarda, glomerüler hastalıklar ya da geç bulgu veren kalıtsal böbrek hastalıkları ön plandadır (9).

### **2.1.2. Patogenez**

Böbrek fonksiyon kaybı altta yatan metabolik, yapısal veya genetik sebebin ortadan kalkmasına rağmen ilerleme gösterebilir.

Böbrek hasarının en önemli sebebi ve aynı zamanda da sonucu hiperfiltrasyondur. Glomerüller yıkıma sebep olur. Nefronlar yıkılırken, kalan sağlam nefronlar glomerüller kan akımının artmasıyla hipertrofiye uğrarlar. Artmış hidrostatik basınç ve artmış protein yükünün yapacağı toksik hasara bağlı sağlam nefronlarda ilerleyici hasara sebep olur. Zaman ilerledikçe hasarlanan nefronların yerine iş gören sağlam nefronların iş yükü daha da artacak ve sayıları gitgide azalacaktır.

Proteinüride, proteinlerin bizzat kendisi glomerüller, tübüler ve kapiller duvarı geçerken hücrelere direkt toksik etkisi ile glomerüloskleroz ve tübülo-interstisyel fibroze sebebiyet vererek renal fonksiyon kaybına sebep olur.

Kontrol edilmemiş hipertansiyon arteriyolar sklerozu artırır, ayrıca da hiperfiltrasyonu da artırarak hastalığın ilerlemesini sağlar.

Hiperfosfatemi renal interstisyum ve endotelde kalsiyum fosfat birikimine yol açarak hastalığın ilerlemesini hızlandırır.

Hiperlipidemi oksidatif hasara bağlı olarak renal fonksiyonu olumsuz etkiler (9).

### **2.1.3. Klinik Bulgular**

KBH li hastalarda halsizlik, solukluk, çok su içme, çok sık idrara çıkma, ödem, iştahsızlık, bulantı, kusma, hematüri gibi non-spesifik bulgular olabileceği gibi büyüme gelişme geriliği, renal osteodistrofiye bağlı kemik deformiteleri, epifiz kaymaları, puberte tarda, kanamaya meyil, kaşıntı, asidoza bağlı takipne, işitme bozuklukları, konvülzyon gibi daha ağır belirtiler de olabilir.

KBH'li çocuklarda renal fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak meydana gelen elektrolit dengesizliği, kemik metabolizmasındaki bozukluk, kronik hastalık anemisi, altta yatan hastalığa bağlı uzun dönem steroid tedavisi kullanma, hücresel bağışıklığın bozulmasına bağlı sık enfeksiyon geçirme, iştahsızlığa bağlı beslenme bozuklukları olması sebepleri ile büyüme gelişme geriliği meydana gelebilir, 2 yaş altında daha ağır seyreder (16).

#### **2.1.4. Laboratuvar**

KBH düşünölen hastalarda renal yetersizliğin ve biyokimyasal bozuklukların derecesi, kanda üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, alkali fosfataz, kan gazları, kolesterol, trigliseridlerin düzeylerinin ölçölmesi, idrarın incelenmesi ve glomerüler filtrasyon hızının hesaplanması (GFR) ile değerlendirilir. Bunların dışında etiyoijiyi belirlemek için gerekli biyokimyasal ve radyolojik incelemelere de başvurulmalıdır (16).

#### **2.1.5. Tedavi**

Hastalar öncelikle konservatif yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılır. Bu yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda diyaliz ve transplantasyon girişimleri gerekir. Son dönem böbrek yetersizliğinde böbrek transplantasyonunun olabildiğince erken yapılması önerilmektedir.

### **2.2. Son Dönem Böbrek Yetersizliği**

Son dönem böbrek yetersizliği (SDBY), ileri tıbbi tedaviye rağmen böbrek fonksiyonlarının yaşamı idame ettirebilecek ve hemostazı sağlayabilecek kadar yeterli olmadığı durumu ifade eder. Böbrek fonksiyonlarını idame ettirecek ya da destekleyecek böbrek transplantasyonu veya diyaliz gibi renal replasman tedavileri söz konusu olmaktadır. Hastaya normal bir yaşam sunması, aile ve çocuk için sosyal hayata katılımının artırılması adına en iyi tedavi yöntemi böbrek transplantasyonudur (9) .

Çocuklarda SDBY etiyoijisi de yaşa göre değişir. Böbrek ve idrar yollarının konjenital anomalileri, böbrek nakli bekleyen 6 yaşındaki çocukların %40'ından fazlasını oluştururken, glomerülo nefrit ve fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) 12 yaş üzerindeki bu tür çocukların %30 undan fazlasını oluşturur. 0- 14 yaş grubunda diyalize giren çocuklar için beklenen yaşam süresi 18,3 yıl iken aynı yaş grubundaki renal nakilli hastaların beklenen yaşam süresi 50 yıl olarak görölmüştür (17).SDBY olan pediyatrik hasta grubu ile SDBY'li yetişkin grubunun mortalite oranları karşılaştırıldığında pediyatrik grubun mortalite oranı daha düşük bulunmuş olup mortalite nedenleri diyaliz ile tedavi edilen hasta grubunda da artmış olan artmış kalp damar hastalığı riski, sol ventrikül hipertrofisi ve dislipidemi olarak gösterilmiş (18-20).

### **2.3. Diyaliz**

KBH'li hastalar evre 4'e geldiğinde renal replasman tedavilerinin hazırlığı yapılmaktadır. Hastanın kliniğine ve laboratuvar bulgularına göre diyaliz kararı verilir. Diyaliz

modeli çocuğun gereksinimlerine göre belirlenir, genellikle de yaşa bağılı olarak seçilir. Küçük çocuklarda (5 yaş altı) periton diyalizi tercih edilirken, büyük çocuklarda (13 yaş üzeri) hemodiyaliz ile tedavi daha uygundur (9) .

Akut diyaliz endikasyonları ile kronik böbrek hastalarındaki diyaliz endikasyonları birbirinden farklıdır

Akut renal hasara bağılı renal fonksiyonlarda azalmaya bağılı olarak meydana gelen hayatı tehdit eden elektrolit bozuklukları, ağır hipertansiyon, akciğer ödemi ve konjestif kalp yetmezliğine sebep olabilen ciddi sıvı yükü, hiperürisemi ve de üremik ensefalopati durumlarında, ayrıca diyaliz ile uzaklaştırılabilecek toksin maddeler ile zehirlenmelerde de akut diyaliz endikasyonu vardır (20).

Kronik böbrek hastalığı olan bir çocukta kreatinin klirensinin 15 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> altına inmesi sonucu sürekli diyaliz ile tedavi edilir. Ayrıca bu hasta grubunda mevcut tedaviler ile düzelmeyen elektrolit ve asit-baz dengesizliği, üremik semptomların eşlik etmesi, büyüme gelişme geriliği olması durumlarında da diyaliz bir tedavi seçeneğidir (16).

Periton diyalizi, peritonun kapiller damarlardan zengin yarı geçirgen zar oluşundan yararlanarak uygulanan bir yöntemdir. Hastaların transplantasyona kadar yaşamlarını sürdürmek amacıyla seçilen bu yöntem çocuk yaş grubunda seçilecek yöntemdir. Evde uygulanabilmesinden dolayı çocuğun sosyal hayata katılımına engel olmaz ve okul hayatını sürdürmesini sağlar. Periton diyalizi, hemodiyalize göre daha iyi kan basıncı ve sıvı kontrolü sağlanırken, anemi gelişmesi daha nadir görülür ve bununla birlikte kan yolu ile bulaşan hastalıklar daha az rastlanır. En önemli komplikasyonu katater çıkışında ve tünel enfeksiyonun yanı sıra gelişen peritonit enfeksiyonudur.

Hemodiyaliz, kandaki solütlerin vücut dışında yarı geçirgen bir zardan difüzyonla diyaliz sıvısına geçmesini ekstraselüler sıvı yükünün ultrafiltrasyonla atılmasını sağlayan bir yöntemdir. Akut böbrek yetersizliği ve zehirlenmelerde geçici, son dönem böbrek yetersizliğinde transplantasyona kadar sürekli olarak uygulanabilir. Peritenoal diyalizin aksine, genellikle hastane koşullarında yapılır (16, 20).

## 2.4. Böbrek Transplantasyonu

Son dönem böbrek yetersizliğindeki hasta grubundaki en iyi tedavi yöntemi böbrek naklidir. İlk başarılı böbrek nakli 1954 yılında gerçekleştirilmiş olmasına rağmen, çocuklarda bildirilen ilk nakil 1966'dan sonra yapılmıştır. (21).1980 yılı öncesinde SDBY 'li bebekler ve küçük çocuklar genellikle böbrek nakli için aday olarak kabul edilmezdi. Küçük çocuklarda birincil tedavi olarak böbrek nakli değil periton diyalizi düşünülürdü (22). Nakil ile birlikte diyaliz alan çocuklarda görülen anemi, osteodistrofiye, psikososyal bozukluklar, büyüme gelişme geriliği ve nörolojik yan etkiler azalarak çocuklar için daha iyi yaşam koşulları sağlanmıştır. İmmünsupresif tedavilerin gelişmesi ile transplantasyon başarıları git gide artmaktadır. Cerrahi tekniklerdeki gelişmeler ve trombozun erken komplikasyonlarındaki azalma tüm yaş gruplarında uzun vadede iyi sonuçlar elde edilmiştir. Transplantasyonu takiben karşılaşılan en sık komplikasyonlar arasında akut veya kronik allograft reddi hem toplum kaynaklı hem de fırsatçı enfeksiyon riskinde artış, hipertansiyon, obezite ve dislipidemi riskinde artış olarak karşımıza çıkar (23, 24).

Böbrek nakli tedavisi, kronik renal replasman tedavisi alan her çocukta düşünülür. Birkaç mutlak kontraendikasyonlar, vardır ancak tedavinin yararları ağır bastığından bunları göreceli kontraendikasyonlar olarak değerlendirilir. Malignite, birincil ve ikincil immün yetmezlik, kronik enfeksiyon, nakil sonrası uygun bir bakım alamayacak olması, yaşam kalitesinde ve süresinde iyileşmenin olmadığı ciddi nörolojik işlev bozukluğu varlığı gibi durumlar göreceli kontraendikasyonlar olarak kabul edilmiştir. 10 kg altında ve 6 aydan küçük çocuklarda başarılı böbrek nakli verileri olsa da vasküler tromboz riskini en aza indirmek ve yetişkin böbrek boyutuna uyum sağlamak için genellikle hastanın 8-10 kg olması ve yaşının 12-18 aylık olması beklenebilir ve bu süre zarfında diyaliz desteği verilebilir (23).

Preemptif transplantasyon (diyaliz uygulanmadan transplantasyon) tüm pediatrik böbrek transplantasyon hastalarının %25 ini oluşturur. 6-12 ay içerisinde diyalize ihtiyaç duyması muhtemel olan veya nörobilişsel gelişimi üzerindeki olumsuz etkilerine dair kanıtları olan evre 4 ve evre 5 KBH olan herhangi hastada önleyici böbrek nakli düşünülebilir.

Pediatrik böbrek nakillilerin %27 ile %50 si yaş grubuna ve yıla bağlı olarak canlı vericilerden olmaktadır. Nakil için diyaliz süresi veya nakil listesindeki süresi (hangisi daha uzunsa), sıfır antijen uyumsuzluğu, hesaplanmış panel reaktif antikor (c-PRA), önceki canlı donör, 0 ya da 1 HLA-DR (human leukocyte antigen- antigen D- related) uyumsuzluğu gibi

kriterler değerlendiriliyor. Bu tür kriterler nedeniyle çocuklar için (8-9 ay) bekleme listesindeki medyan süre yetişkinlerden (3.5-4 yıl) önemli ölçüde düşüktür (16, 23).

Böbrek nakli sonrası böbrek fonksiyonunu değerlendirmede nakil takip eden kliniklerin öncelikli belirteçleri böbrekteki interstisyel fibrozis ve GFR hesaplamasıdır. Ne yazık ki interstisyel fibrozis için kullanılan yöntemin invaziv ve maliyetli olması pediatrik nefrologlar arasında popüler hale gelememiş olup GFR ölçümünün invaziv olmayan doğası onu daha iyi bir alternatif haline getirmiştir (25). GFR aynı zamanda tübülo-interstisyel nefrit ve glomerüloskleroz gibi çeşitli böbrek hastalıklarının ilerlemesi ve izlenmesinde patolojik bulgularla da korele bir belirteç olması klinisyenler için avantaj sağlamaktadır (26).

#### **2.4.1. Böbrek Nakli İçin Değerlendirme ve Ön Hazırlık**

Kapsamlı bir nakil değerlendirilmesi için nakil cerrahı, alt üriner sistem anomalisi olan hastalarda da transplantasyon deneyimi olan bir ürolog, nefrolog, diyetisyen, sosyal hizmet uzmanı, anestezi uzmanı, psikolog, nakil hemşiresi gerekmektedir. Transplantasyon değerlendirilmesi için önemli hususlar arasında primer tanı ve nüks riskinin dikkate alınması, nakledilen böbreğin drenajı için yeterli alt üriner idrar yolunun sağlanması, enfeksiyonların teşhisi, kardiyovasküler hastalık, anemi, SDBY sekellerinin varlığı, immüsupresif tedavi öncesi hazırlık yer almaktadır.

Bir hasta böbrek nakli için listelenmeden önce ABO kan grubu iki kez doğrulanmalıdır. Donörler ve alıcılar HLA-A, HLA-B ve HLA- DR antijenleri için eşleştirilmektedir. DR lokusunda eşleştirme avantajlı görülmekte ve de 6 antijen uyumsuz olarak eşleştiğinde transplantasyon gerçekleştirilmemektedir. Tüm hastalar transplantasyon öncesi daha önceden oluşturulmuş HLA antikoları açısından Flow- sitometri ile taranmalıdır. Bu şekilde hastanın panel reaktif antikoru (PRA) değerlendirilir ve alıcının anti- HLA antikolarına sahip olduğu popülasyonun yüzdesi olarak rapor edilir (23).

#### **2.4.2. İmmüsupresyon**

Pediyatrik böbrek nakli merkezlerinin çoğu, nakil sırasında indüksiyon immüsupresyonun ardından kalsinörin inhibitörü ve streoidli ve/veya steroidsiz bir antiproliferatif ajan ile ömür boyu idame immüsupresyon kullanır (23).

### **2.4.3. İndüksiyon Tedavisi**

Hemen hemen tüm pediyatrik böbrek nakillerinde erken akut rejeksiyonu önlemek için kullanılır. IL-2 reseptör antagonistinin (basiliximab) kullanımı son 5 yılda %30 ile %40 arasında stabil olmuştur (23).

### **2.4.4. Devam Tedavisi**

Böbrek transplantasyonunu takiben hemen hemen tüm hastalarda yaşam boyu idame immünsüpresyon tedavisi gereklidir. En yaygın tedavi rejimleri kortikosteroidli veya kortikosteroidsiz tedavi ile kalsinörin inhibitörü (takrolimus veya siklosporin) ve antiproliferatif ajan (ağırlıklı olarak mikofenolat mofetil veya azatioprin) birliktelikleri kullanılır. mTOR inhibitörleri olarak sirolimus ve everolimus bazen kalsinörin inhibitörünün veya antiproliferatif ajan yerine kullanılabilir. Çocuklarda kombinasyon tedavisinin mantığı herhangi bir ilacın toksisitesini en aza indirirken etkili immünsüpresyon sağlamaktır (23).

#### **2.4.4.1. Kalsinörin İnhibitörleri**

Kalsinörin inhibitörü olan takrolimus tedavisi pediyatrik hastaların büyük çoğunluğunda idame immünsüpresyon tedavisi olarak sık kullanılmaktadır. Bir diğer kalsinörin inhibitörü olan siklosporin yerine takrolimus kullanımının artması hipertrikoz, dişeti hiperplazisi ve kaba yüz hatları gibi daha az kozmetik yan etkiler göstermesine bağlanmaktadır. Ancak nakil sonrası yeni başlangıçlı diyabet, tremor, konvülsyon, alopesi ve uyku bozukluğu gibi yan etkiler takrolimus kullanan hastalarda yan etki olarak görülmektedir. Ne yazık ki, her iki kalsinörin inhibitörü de dar teröpotik indekse sahip olmasından dolayı akut ve kronik böbrek hasarına neden olabilir. Ayrıca birçok ilaç ve besin takviyesi ile de etkileşime girdiği için ilaç düzeyini yakın izlemek gerekmektedir (20, 23).

#### **2.4.4.2. Antiproliferatif Ajanlar**

De Novo pürin sentezinin bir inhibitörü olan mikofenolik asit pediyatrik böbrek alıcılarının en az üçte ikisinde başlangıç ve idame immünsüpresyon tedavisinin bir parçasıdır. Nefrotoksisite, kardiyovasküler risk (hipertansiyon, dislipidemi) ve hepatotoksisite olamaması, azatioprin göre daha fazla etkinliği sahip olması, daha düşük dozlarda kortikosteroid ve kalsinörin inhibitörlerinin kullanımına olanak sağlaması ile immünsüpresyon tedavisinde tercih edilen bir ajan haline getirmiştir. Hastaların çoğunda ishal ve karın ağrısının yanında anemi ve

lökopeni yapabilir bu yan etkiler genellikle geçicidir ve doz azaltama ile de tedavi edilebilir ancak kalıcı doz azaltmalarda artan rejeksiyon riski mevcuttur. Gastrointestinal yan etkileri azaltmak için mikofenolat mofetil (MMF) 'in enterik kapsül formu alternatif olarak kullanılmaktadır.

Azatioprin, 6- merkaptopürinin bir analogudur, De Novo pürin sentezini inhibe ederek hücre siklusunun durdurulmasına katkıda bulunan MMF 'ye bir alternatiftir. Böbrek naklinde immünsüpresyon tedavisinde ilk onaylanan ilaçtı ancak 20. Yy da yeni immünsüpresif ilaçların ortaya çıkması ile kullanımını azalmıştır. Primer toksisitesi kemik iliği baskılamasıdır., ancak nadiren bildirilen pankreatit dışında gastrointestinal yan etkiler MMF den daha az görülmektedir (23).

#### **2.4.4.3. mTOR İnhibitörleri**

mTOR inhibitörleri (everolimus ve sirolimus), takrolimus toksisitesini önlemek için MMF ile kombinasyon halinde kullanılır. Organ reddini engelleyici özelliği mevcuttur. Yüksek oranda aftöz ülser, dislipidemi, yara iyileşmesinde azalma, proteinüri ve diyare gibi yan etkiler sebebi ile kullanımını sınırlandırılmıştır(23).Sirolimus aynı zamanda inflamasyonu baskılayarak çeşitli nedenler ile gelişebilecek olan akut pankreatit için de koruyucu bir ajan olarak gösterilmektedir (27).

#### **2.4.4.4. Kortikosteroidler**

Çok yönlü yan etkileri olmasına rağmen kortikosteroidler, immünsüpresif tedavi protokollerinin ayrılmaz parçaları olmuştur. Hipertansiyon, iskelet büyümesinde gecikme, obezite, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, osteopeni, aseptik kemik nekrozu gibi yan etkiler yan etkileri mevcuttur. Cushingoid görünüm, akne gibi yan etkiler de ilacın ergenlik dönemindeki çocuklarda ilaç uyumunu bozmaktadır. Genel olarak steroid tedavisinden kaçınma, daha yüksek organ reddi ile ilişkilidir, ancak büyüme gelişme geriliği, hipertansiyon, dislipidemi gibi uzun vadedeli yan etkilerde azalma görülür (23).

#### **2.4.5. İmmünsüpresyon Bağlı Komplikasyonlar**

1990'ların ortalarından itibaren akut rejeksiyon insidansı azalmış ancak transplantasyon sonrası enfeksiyon insidansı artmıştır. Pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonu, transplantasyon sonrası en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardır. Trimetoprim-

sülfometoksazol hem idrar yolu enfeksiyonu hem de Pneumocystis Jivorecii pnömonisi için profilaksi tedavisi olarak başlanmaktadır (16, 23).

*Herpes grubu (Ebstein Bar Virüs (EBV), Sitomegalovirus (CMV), Varisella Zoster Virüs (VZV) ve herpes virüsler)* viral enfeksiyonlar çocukluk çağında sık görülmektedir, ancak henüz bu virüslere maruz kalmamış nakil olan küçük çocukların koruyucu bağışıklıkları olmadığı için ciddi primer enfeksiyona yatkınlıkları daha yüksektir. EBV enfeksiyonlarının çoğu klinik olarak sessizdir, ancak immünsüpressif tedavi altında olan hastalarda lenfoproliferatif hastalık riski artmıştır. Sitomegalovirus pozitif donör böbrek nakledildiğinde küçük çocuk ciddi enfeksiyon için daha büyük bir risk altındadır. Özellikle bu grupta donör transplantasyondan 3-12 ay sonra gansiklovir veya valgansiklovir ile sitomegalovirus insidansında azalma görülmüştür (20, 23).

Polyomavirus nefropatisi, allogreft disfonksiyonunun önemli bir nedenidir. BK virüsü nefropatisinin kesin teşhis edilmesi için renal biyopsi ile immünoperoksidaz boyama ile tanı konur. Plazma BK polimeraz zincir reaksiyon (PCR) seviyeleri yükselmeye başladığında immünsüpressif tedavi azaltılmalı, sidofovir, fellunomid ve intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavileri kullanılır (20).

Hipertansiyon, dislipidemi, obezite, nakil sonrası diyabetes mellitus yeterince tanınmayan ve yeterince tedavi edilemeyen komplikasyonlardır. Kardiyovasküler hastalıklar çocukluk çağı böbrek nakillerinde ve genç erişkinlerde erken ölümün başlıca nedenleri arasındadır. Kontrolsüz kan basıncı erken greft kaybına sebep olabilir. Çocukların %80 i kadarında hipertansiyon vardır ve de %60 ı kadarı da kontrolüzdür. En son kılavuzlar kan basıncını yaş, boy, cinsiyet için 90 persantilin altında tedavi edilmesini önermektedir. Proteinürisi olan hasta grubunda anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) öncelikli olarak tercih edilirken kan basıncı kontrolü sağlamak için gerektiğinde kalsiyum kanal blokerleri de kullanılır (20, 23).

Büyüme gelişme transplantasyondan sonra daha iyi seyretse de kronik steroid kullanımı çocuğun hedef boyuna ulaşmasına engel olabilmektedir. Pediyatrik böbrek nakli alıcılarında büyüme hormonu kullanımı büyüme ve gelişmeyi olumlu etkiler (28).

Yaşam boyu immünsüpresyon tedavisi alan solid organ nakli olan hastalarda malignite gelişme riski genel popülasyona kıyasla iki kat daha fazla artmıştır. Çocuklarda böbrek naklini

takiben 10 yıl içinde gelişen en yaygın kanser lenfoproliferatif hastalık türüdür. Uzun vadede en sık deri kanserleri (bazal hücreli karsinom, kutanöz skuamoz hücreli karsinom) görülebilir (23).

#### **2.4.6. Böbrek Naklinin Reddi**

Hiperakut rejeksiyon, HLA, ABO veya diğer antijenlere karşı oluşturulmuş antikorlar tarafından hemen meydana gelir.

Akut selüler (hücrel) rejeksiyon, hemen tanınmalı ve tedavi edilmelidir. Küçük çocuklarda nakil sonrası daha fazla böbrek rezervine sahip olmasından dolayı kan kreatinin değeri artabilir her zaman organ disfonksiyonu ile ilişkili olmayabilir ancak, hafif ateş, hipertansiyon ve idrarda proteinüri gelişmesi gibi bulgulara konusunda daha dikkatli olunmalıdır. Çünkü rejeksiyonun geç teşhisi ve tedavisi daha dirençli rejeksiyon ve greft kaybı ile ilişkilidir. Tedavisi yüksek doz steroid tedavisidir (20).

Antikor aracılı-rejeksiyon (HLA ilişkili), böbrek disfonksiyonu ve greft kaybının önemli bir sebebidir. Yüksek duyarlılığa sahip hastalarda transplantasyonu takiben birkaç hafta içinde ortaya çıkabilir ya da tedaviye uyumsuzluk veya yetersiz immünsupresif tedaviye bağlı kronik olarak da gelişebilir. Akut hücrel reddin yanı sıra antikor aracılı rejeksiyonun tedavisi daha zordur. Tedavide plazmaferez, IVIG, anti-CD20 antikor infüzyonları ve/veya proteazom inhibitörleri gerekebilir (23).

Kronik rejeksiyon, greft kaybının en sık nedenlerinden biridir. Öncelikle hipertansiyon ve diyabet gibi immün ve immün olmayan etkilerden kaynaklanmalıdır. Böbrek fonksiyonlarında tedrici bir düşüş ve sıklıkla sabit bir proteinüri ve hipertansiyona sahiptir (23).

#### **2.4.7. Greft Ömrü**

Canlı donör böbrek allogreftlerin ömrü, kadavradan olan nakillerden daha uzundur. Canlı donör böbrekleri daha az HLA uyumsuzluğu, daha az soğuk soğuk iskemiye maruz kalma, daha az immünsüpresyon ihtiyaç duyma gibi avantajları mevcuttur (23).

10 yaşından küçük çocuklar, tüm yaş grupları arasında en iyi uzun vadeli greft ve hasta sağkalım oranlarına sahiptir, ergenler ve genç yetişkinlerde daha kötü oranlar mevcuttur.

Greft disfonksiyonunun bilinen en yaygın üç nedeni sırasıyla kronik rejeksiyon, akut rejeksiyon, vasküler trombozdur. Daha azında ise primer hastalığın nüksü greft yetmezliğinin nedeni olabilir (20, 23).

#### **2.4.8. Böbrek Naklinin Uzun Vadeli Sonuçları**

Organ nakil hastasına bakımın iyileştirilmesi, tedavi modalitelerinde ilerlemeler, pediyatrik hastanın psikososyal, eğitimsel, mesleki ve gelişimsel rehabilitasyona gösterilen özenle uzun vadeli sonuçları yüz güldürücüdür. Nakil sonrası hayatta kalan böbrek nakilli hastaların sağlıklarının iyi- mükemmel olduğunu düşündüğü ve yaşam kalitelerinin iyi olduğunu belirttikleri yapılan araştırmalar ile ortaya koyulmuştur (23).

#### **2.5. Ekzokrin Pankreas**

Pankreas, sistemik dolaşıma geçen glukagon ve insülin gibi endokrin salgılar üretimine ek olarak ekzokrin birimleri asiner hücrelerinden salgılanan, pankreatik kanal ile duodenuma ulaşan pankreatik sıvının üretiminden de sorumludur. Pankreas ve salgılarının non-invaziv yöntemlerle saptanmasının zorluğu ve ekzokrin fonksiyonlarının son derece fazla olması pankreasın ekzokrin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde zorluklara sebebiyet vermektedir. Ekzokrin fonksiyonu değerlendirmek için direkt ve indirekt testler kullanılır. Direkt testler ekzokrin pankreasın sekretuar kapasitesini ölçer. Bunlar genelde uyarı testleridir ve uyarı sonrası duodenumdan pankreatik sıvı toplanarak içeriği incelenir (29).

İndirekt testler ise sindirim ve buna bağlı olarak yağ ve nitrojen emilim kusuru gibi pankreas fonksiyon bozukluğu tespiti için olan testlerdir. Bu testler pankreatik enzimlerin parçaladıkları son ürünlerin solunan havada, kanda ya da idrarda ölçülmesine dayanır. Pankreastan salgılanan enzimler normal kişilerin kanında da az miktarda bulunmaktadır. Pankreatik enzim akımında tıkanıklık sonucu gelişen akut pankreatit durumunda ya da böbrek yetersizliği durumlarında kanda pankreas enzimlerinde artış görülebilir. İndirekt testlerden olan serum amilaz ve pankreatik izoenzim düzeyleri ciddi bir fonksiyon bozukluğu olmadıkça kanda seviyelerinde yükselme olmayabilir, ancak serum lipaz düzeylerinin pankreas fonksiyon bozukluklarında örneğin kistik fibrozisli hastalarda yaşamın ilk yıllarından itibaren yüksek olarak görülmesi dikkat çekicidir (29) .

Serum amilaz ve lipaz karın ağrısı ile başvuran akut pankreatitli hastalarda tanı ve tedavi takibinde kullanılan testler olabildiği gibi serum seviyeleri pankreas dışı sebeplerle de

yükselebilmektedir. Pankreas sebebi olmayan karın ağrıların %11 ile %13 ünde pankreas enzimlerinin yükseldiği gösterilmiştir (30).

### 2.5.1. Amilaz

Amilazın ana görevi, sindirim yolu ile alınan polisakkaritlerin 1 ile 4 alfa bağlantısını bozarak sindirilmesine yardımcı olmaktır. Pankreas ve tükürük bezleri serum amilaz aktivitesinin neredeyse tamamından sorumlu iki organdır. Elektroforez yöntemi ile amilazın çeşitli izoformları belirlenebilir. Bu izoenzimler içinde en çok bulunan tükürük bezi orjinli S formu ve dolaşıma katkıda bulunan yüzde 40-60 arasında değişen pankreastan salgılanan P formudur. İzoformların molekül ağırlığı göreceli olarak düşük olduğu için böbrekler tarafından metabolize edilip atılabilmektedir (5).

Amilaz, böbrek glomerüler hücrelerinden filtre edilerek böbrek tübül hücrelerinden sekrete edilerek inaktive edilmektedir. Bu yüzden serum amilaz düzeyleri glomerüler filtrasyon hızı ile ilişkilidir (8, 31).

Serum amilaz konsantrasyonu, amilazın kana giriş ve kandan uzaklaştırılması oranlarına göre değişir. Hiperamilazemi, amilazın dolaşıma giriş hızının artmasında veya metabolik klirensinin azalmasından kaynaklanır. Karın ağrısı ve belirgin olarak yükselmiş serum amilaz değeri akut pankreatit ile ilişkili olabilecek iken daha hafif yükselmeler pankreatit dışı sebeplerle ilişkili olabilir (5).

Pankreatit, pankreatit komplikasyonları (apse, psödokist), pankreas kanseri, duktal obstrüksiyon, travma, kistik fibrozis gibi pankreas hastalıklarında, radyasyon, yine tükürük bezi duktus tıkanıklıkları gibi tükürük bezi hastalıklarında, karaciğer hastalığı, şiddetli gastroenterit, apandisit, kolesistit, mezenter iskemisi, peptik ülser, çölyak hastalığı, barsak perforasyonu ve ileus gibi gastrointestinal hastalıklarda, rüptüre ektopik gebelik, yumurta veya fallop kistleri, pelvik inflamatuvar hastalık gibi jinekolojik hastalıklarda, multiple myelom, feokromositoma, solid tümörler gibi malignitelerde, ayrıca başka nedenler olarak böbrek yetersizliğinde, alkolizmde, yanıklarda, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü'nde (HIV), anoreksiya nevroza ve bulimia gibi yeme bozukluklarında da amilaz değeri yüksek olarak bulunur (30, 32, 33).

Alkol kullanımına bağlı parotit dahil tükürük bezi hastalıklarında tükürük kaynaklı serum amilaz yüksekliği meydana gelebilir. Çoğu laboratuvarında tükürük bezinden ya da pankreastan salgılanan bu iki izoenzimi ayırt edemez ve yüksek saptayabilir.

Amilaz, immünglobulinler ve polisakkaritler gibi diğer makro moleküllere bağlanabilir. Makroamilaz olarak bilinen bu komplekslerin boyutu sebebi ile renal atılımı azalır ve serum amilaz değeri yüksek ölçülebilir. Çölyak hastalığı, HIV enfeksiyonu, lenfoma, ülseratif kolit, romatoid artrit ve monoklonal gamopati dahil olmak üzere makroamilazemi ile ilişkili birçok hastalık mevcuttur (30, 33, 34).

Amilazdaki kalıcı yükselmeler ailesel geçişli ya da normalin varyantı olabilir. Örneğin; Gullo sendromlu hastaların pankreas enzimlerinden birinde veya ikisinde yükselme olabilir. Ancak bu duruma klinik veya radyolojik olarak pankreas hastalığı bulgusu eşlik etmez. Bir yıllık takiplerinde de etiyolojik olarak bir tanı düşünülmezse bu tanı konulabiliyor (35) .

### **2.5.2. Lipaz**

Lipaz, pankreasın asiner hücrelerinde sentezlenir ve depolanır. Lingual, pankreatik, lipoprotein, barsak, mide ve hepatik lipaz olmak üzere birçok lipaz çeşidi vardır. Safta asitleri tüm lipazların aktivitesini inhibe etmektedir, ancak kolipaz (suda çözünebilen ısıya dayanıklı bir proteindir lipaz aktivitesi için esastır.) varlığında pankreatik lipaz deaktive edilemez, pankreatik lipaz bu özelliği ile diğer lipazlardan ayırt edilebilmektedir (7, 36).

Pankreatik lipazın ana görevi, trigliseridleri gliserol ve yağ asitlerine parçalamaktır. Lipazın aktivitesi için kolipazın yanısıra ortamda safra tuzu ve kalsiyum elementi bulunması gerekmektedir. Amilaz gibi lipaz da böbrek tarafından filtre edilebilen nispeten küçük bir moleküldür ancak amilazdan farklı olarak böbrek tübül hücrelerinden geri emilebilir bu da yarı ömrünü uzatır. Akut pankreatit, kronik pankreatit, akut kolesistit, pankreas tümörleri, böbrek yetersizliği, peptik ve duodenal ülser gibi birçok durumda serum lipaz değerinde yükselme görülmektedir. Serum amilaz ile serum lipaz karşılaştırıldığında amilaz daha kısa bir yarı ömre sahip olduğundan akut pankreatit tanısında amilaz düzeyinin normal olduğu durumlarda bile izole lipaz yüksekliği görülebilir (7, 8, 36).

### **2.6. Serum Amilaz ve Lipaz Düzeylerinin Böbrek Hastalıkları ile İlişkisi**

Serum amilaz ve lipaz böbreklerden filtre edilir ve çeşitli oranlarda geri emilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda böbrek fonksiyonunun bozulma derecesine bağlı olarak her iki enzimde de kronik yükselmeler görülebilir. Spesifik olarak kreatinin klerensi 50 ml/dk nın altına düştüğünde amilaz düzeylerinin arttığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle kreatinin klerensi 50

ml/dk nın altında olan asemptomatik hastalarda bulunan artmış amilaz düzeyleri hastalarda dikkatli yorumlanmalıdır (37, 38).

### **2.6.1. Böbrek Hastalığının Pankreas Üzerindeki Etkisi**

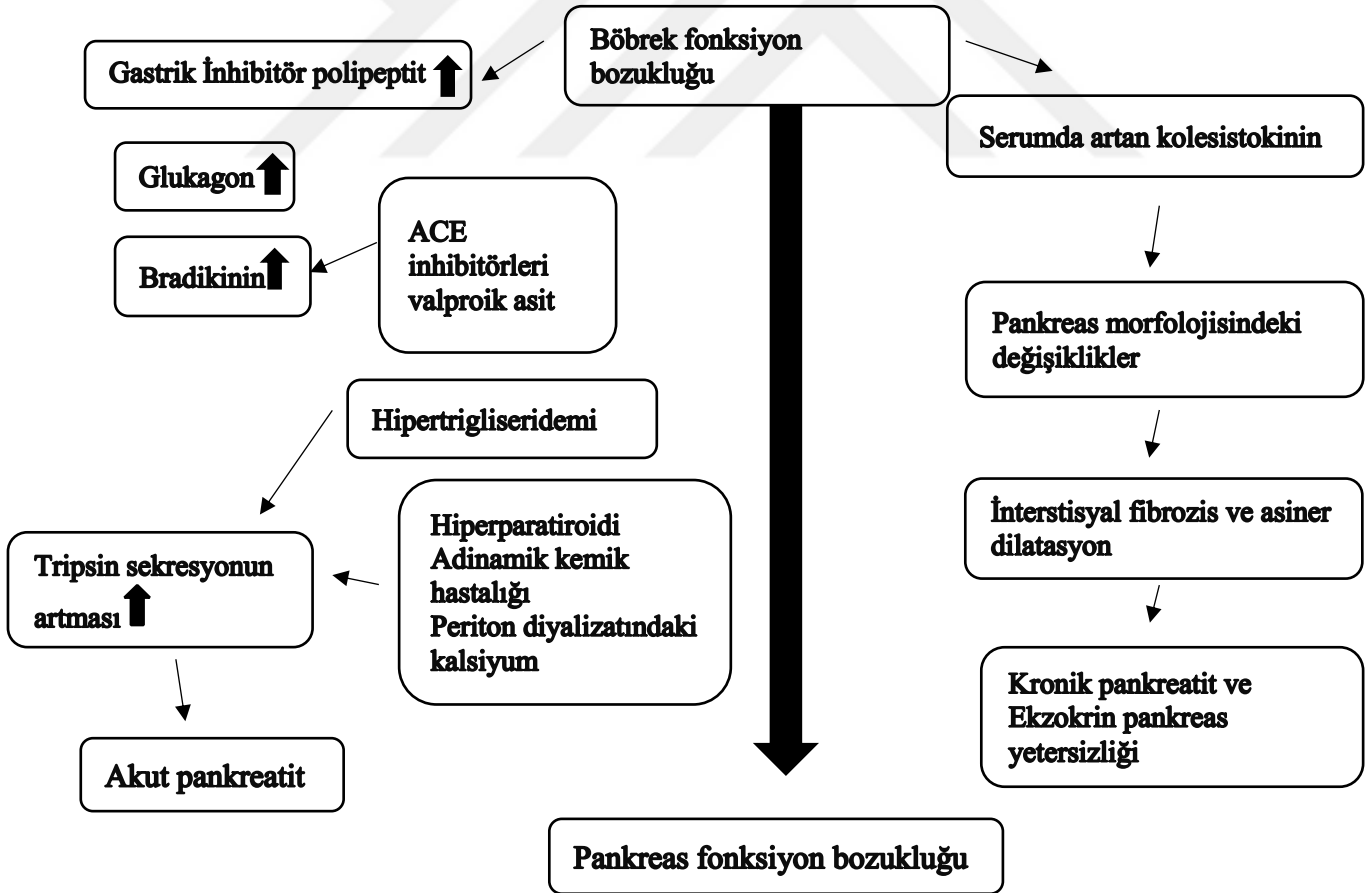
Akut panreatit tanısı Atlanta sınıflandırılmasına göre sayılacak 3 maddeden ikisinin varlığına göre tanı konulur. Bu maddeler sırasıyla; epigastrik bölgede başlayan sırta yayılan şiddetli ağrı, serum amilaz veya lipaz seviyesinin normalin 3 katından fazla yükselmesi, görüntüleme de akut pankreatitin karakteristik bulgularının varlığı (kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), trans-abdominal ultrasonografi)dir (39). Daha küçük çocuklarda epigastrik ağrıdan daha fazla karın şişliği ve ateş semptomu görülmektedir (40). Akut pankreatitin kendisi de böbrek fonksiyonunu olumsuz etkilemektedir. Akut böbrek yetersizliğinin eşlik ettiği akut pankreatitin daha mortal seyrettiği bilinmektedir. Şiddetli akut pankreatite bağlı hipoksemi, renal dolaşımın bozulması, renal perfüzyon basıncında azalma, hipovolemi, serbest oksijen radikallerinin hasarı böbrek hasarında etkisi olabilir (41, 42).

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda gastrin, kolesistokinin, serum gastrik inhibitör polipeptit, glukagon dahil olmak üzere pek çok gastrointestinal hormonun yıkımı ve atılımı bozulacağı için anormal serum konsantrasyonları ortaya çıkar. Bu da pankreas üzerinde antagonistik etkiye sahip hormonların orantısız artışı ile gastrointestinal fonksiyonu değiştirebilir. Geleneksel Hemodiyaliz bu gastrointesinal hormonların seviyesini düşürmede yardımcı olmaz ve böylelikle hormon konsantrasyonları yükselemeye devam ederek pankreas enzimlerinin sürekli salgılanmasına neden olur. Ekzokrin pankreasın kolesistokinin tarafından sürekli uyarılması, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda pankreas fonksiyonunda ve morfolojisinde bozulmaya yol açabilir ve bu değişiklikler de akut pankreatit gelişmesine neden olabilir (38).

Diyalize giren hastalar genel popülasyona göre akut pankreatit açısından daha yüksek riskli bulunmuştur. Hemodiyaliz alan hastalarda diyaliz sırasında gelişen hipotansiyona bağlı gelişen mezenter iskemi bu hastalarda akut pankreatitin bir başka sebebi olabilir(43). Mezenter iskeminin sebep olduğu akut pankreatit, iskemik kalan dokunun sonradan tekrar oksijenlenmesi sonrası oluşan serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu hasar, iskemi ve reperfüzyon hasarı olarak da bilinen bir mekanizma ile meydana gelir. Polimorfonükleer lökositler de serbest radikallerin yapmış olduğu hasara tepki olarak aktive olarak inflamasyon artışına sebep

olur(38).Serum amilaz ve lipaz değerleri kronik diyaliz alan hastalarda yükselmesi sadece hemodinamik instabilite ile de ilişkili değildir. Antikoagölan olarak heparin kullanılan hastalarda serum lipaz seviyelerinde yükseklik saptanmıştır Heparinin lipoprotein lipaz ve hepatik trigliserid lipazın salınımı ve aktivasyonunu başlattığı bilinmektedir. Antikoagölan olarak başka ajanların kullanılması sonucu serum lipaz düzeylerinin düşmesi de bu teoriyi desteklemiştir (38, 44, 45).

Akut pankreatit gelişme riski gastrointestinal hormonların kümülatif etkisinin yanı sıra böbrek hastalığında görülen üremi, hiperkalsemi, hipertrigliseridemi, renal replasman tedavisinin modalitesi, ilaç kullanımı gibi sebepler de risk artmış bulunmaktadır (38, 46, 47). Adinamik kemik hastalığına sahip SDBY olan hastalarda serum kalsiyum konsantrasyonu yüksek olabilir. Ekstraselüler kalsiyum yüksekliği pankreasın siner hücrelerinde hücre hasarına sebep olabilir ayrıca pankreas enzimlerinin alkali özelliğinden dolayı çökelip kalsiyum tuzları oluşturarak pankreas kanallarının tıkanmasına böylelikle pankreatit gelişmesine sebep olur (48). Böbrek fonksiyonu ile pankreas fonksiyonu arasındaki ilişki Şekil 2’de özetlenmiştir.



Şekil 1: Böbrek ile pankreas arasındaki ilişki (47).

Periton diyalizi alan hastalarda, diyalizattaki yüksek glukoz konsantrasyonu hiperglisemiye sebep olup hipertrigliseridemiye yol açabilir. Periton diyalizatındaki kalsiyum, normal kan kalsiyum seviyesine rağmen difüzyon ile lokal hiperkalsemiye sebep olabilir. Karın içi basıncını yükselten büyük miktarda fizyolojik olmayan sıvının kronik infüzyonu pankreası parankimal hasara duyarlı hale getirebilir. Ek olarak periton diyalizinin bir komplikasyonu olarak peritonit atakları da dahil olmak üzere tüm bu sebepler pankreas hasarına neden olabilir (49).

### **2.6.2. Böbrek Nakli Sonrası Pankreas Fonksiyonu**

Böbrek nakil alıcılarında pankreatit kliniği daha sinsi olma eğilimindedir, bunun sebebi semptom ve bulguların normal hasta grubuna göre daha siliik olmasıdır. Kullanılan immünsüpresan ilaçların kliniği gölgelediği düşünülmektedir. Bu durum klinisyenin uygun tanı ve tedavi sürecini geciktirebilir. Bu gecikmede de mortalitede artışa neden olabilmektedir(50).

Pankreatit insidansı genel popülasyona göre renal transplant alıcılarında daha yüksektir ve etiyojisi çeşitlidir. Etyopatogenez ve risk faktörleri transplant olmayan hastalarla kıyaslandığında benzer olsa da ek olarak immünsüpresif ilaçlar da yer alır. Böbrek nakilli hastalarda akut pankreatit sebepleri sırasıyla şöyledir; kullanılan immünsüpresif tedaviler, hiperkalsemi, CMV ve Varisella enfeksiyonları, kolesistit ve kolelitiazis ve de ameliyata bağlı direkt travma olarak sayılabilir (51).

Böbrek nakilli hastalarda pankreas fonksiyon bozukluğuna neden olan tedaviler arasında en çok suçlanan ajanlar immünsüpresif ilaçlardır. İmmünsüpresif ilaçların kullanımına bağlı bozulan makrofaj ve nötrofillerin kemotaktik ve fagositik fonksiyon bozukluğu, bir sebeple hasara uğramış olan peripankreatik dokunun yetersiz temizlenmesine neden olabilir. Bu durum pankreasta gelişen hasarın ilerlemesine, hatta o bölgede daha geniş çapta enfeksiyon, kanama ve nekroza sebep olabilir. Böbrek nakli yapılan hastalarda immünsüpresif tedavi, daha mortal seyreden patolojik değişikliklere neden olur. Bu nedenle böbrek nakilli hasta grubunda akut başlangıçlı karın ağrılarında akut pankreatit olasılığı dikkate alınmalıdır (50).

Böbrek nakli sonrası akut pankreatit insidansı azatioprin kullanımının azalması ile azalmıştır ancak kalsinörin inhibitörleri ve mikofenolat mofetil de pankreatit ile ilişkili bulunmuştur (52-55).Farelerde yapılan deneysel çalışmalar azatioprinin, akut pankreatitin

histopatolojisinde görülen asiner hücre nekrozunu şiddetlendirdiğini göstermiştir(56).Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında siklosporin kullanımı da akut pankreatit ile ilişkili bulunmuştur (56, 57).

MMF, böbrek transplantasyonundan sonra yaygın olarak kullanılan immünsüpresif bir ajandır. Azatioprin yerine alternatif olarak önerilmiştir. MMF için belirtilen en sık yan etkiler gastrointestinal ve kemik iliği toksisitesidir, ancak MMF'ye bağlı ciddi gastrointestinal yan etkiler nadirdir, ancak akut pankreatite sebep olduğuna dair vaka örnekleri bulunmaktadır (54, 58, 59).

Akut pankreatit nedeni olarak steroidlerin rolünü belirlemek pankreatit başlangıcı ve steroidlerin dozu ve süresi arasında kesin bir ilişki kurulamadığından dolayı bu konuda çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu hasta grubunda akut pankreatit ön tanısı olan hastaların etiyolojik incelemeleri sonrası altta yatan sebep başka nedenlere bağlanamazsa bunun sebebi kullanılan immünsüpresif ilaçların olabileceği düşünülmektedir (24, 50).Pankreatit atağı geçiren renal transplant hastalarında ilerleyici greft disfonksiyonu eşlik etmediği ancak yükselen akut faz yanıtına bağlı olarak hafif greft disfonksiyonunun eşlik ettiği gösterilmiştir (60).

Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık riskini artıran insülin direncinin sebep olduğu Tip-2 diyabetes mellitus, dislipidemi, arteriyel hipertansiyon ve abdominal obeziteyi içeren risk faktörlerinin bir kombinasyonudur. Pediyatrik yaş grubunda metabolik sendromun birden çok tanımı mevcuttur. 10 yaş altında bu sendrom daha tanımlanmamıştır. 10 yaşın üzerinde arasında karın çevresinin 90 persantilin üzerinde olması yanısıra açlık glukozun <100 mg /dl olması, trigliserid 150 mg /dl ve üzeri olması, HDL < 40 mg /dl olması, SKB≥ 130 mmHg ya da DBP≥ 85 mmHg olması kriterlerinden ikisinin daha olması metabolik sendrom tanısı koydurur(61). Viseral obezite, dislipidemi, hiperglisemi, ve hipertansiyon bileşenleri olan bu sendrom dünya çağında önemli bir sağlık sorunudur. Bu sendromun en önemli mortalite sebebi de artmış kardiyovasküler risk oluşturmasıdır. Genel popülasyona benzer şekilde böbrek nakilli hasta grubunda ve nakil adaylarında metabolik sendrom prevalansı artmaktadır. Metabolik sendromun hayati bir bileşeni olan obezitenin, pankreas disfonksiyonuna sebep olması açısından bağımsız bir risk faktörü olabileceği gibi metabolik sendromun kendisi de bir risk faktörüdür. Özellikle obezite ile artmış adipoz doku bölgesel inflamasyon artışına yol açıp akut pankreatit riskini artırmaktadır(62-64).Kortikosteroidler insülin direncine, anormal glukoz

metabolizmasına, hiperlipidemiye ve hipertansiyona neden olmaktadır. Kalsinörin inhibitörü olan Takrolimus, insülin sekresyonunu bozarak diyabetojenik etki gösterir. Siklosporin ise hipertansiyona neden olur ve serum kolesterol seviyelerini artırır. mTOR antagonistleri, insülin direncini de içeren mekanizmalarla hiperlipidemiye ve anormal glukoz metabolizmasına sebep olmaktadır. Bu bilgiler ışığında böbrek nakilli hastalarda kullanılan immünsüpresif ilaçların metabolik sendromun kriterlerinden bir ya da birkaçı üzerinde olumsuz etkileri vardır. Böbrek nakilli hasta grubunda metabolik sendromun diyabet riskinde artma ve kardiyovasküler hastalık riskinde artmanın yanısıra greft kaybı üzerine de olumsuz etkisi vardır (65).

Hipertansiyon, pediatrik böbrek nakilli grupta oldukça yaygın komorbiditedir ve kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir. Nakil sonrası her ne kadar tansiyon persantillerinde düşüş yaşansa da erişkin çalışmalarında sistolik kan basıncında 10 mm Hg'lik yükseliş greft kaybını %12-15 oranında artırdığını göstermiştir. Böbrek nakli sonrası hipertansiyonu tedavi etmek sadece kardiyovasküler komplikasyonları önlemek için değil aynı zamanda greft kaybından korumak için de yapılmalıdır (66-69). Böbrek nakilli hasta grubunda hipertansiyon multifaktöriyeldir. Altta yatan böbrek hastalığının yanısıra hastanın yaşı, cinsiyeti, obezitesi, kullanılan immünsüpresif ilaçlar, donöre ait faktörler, nakil sonrası gelişebilecek renal arter stenozu gibi pek çok faktör suçlanmaktadır (70). Nakilli hasta grubunda kullanılan kortikosteroidlerin hipertansiyona etkisi su ve tuz tutulumuna bağlı intravasküler volümü artırması yanısıra nitrik oksit ve diğer vazodilatör inflamatuvar belirteçlerin yapımının azaltmasına bağlı gelişen vazokonstriksiyon geliştirmesi olabilir (71). Diğer popüler immünsüpresif olarak kullanılan ilaçlardan kalsinörin inhibitörü olan takrolimus ve siklosporin vazodilatasyona sebep olabilecek prostaglandinlerin inhibisyonu ile meydana gelen vazokonstriksiyon ve glomerüler afferent arterde meydana getirdikleri vazokonstriksiyon ile renin-anjiyotensin sistemini uyararak renal sodyum tutulumunun artırması ile hipertansiyon meydana getirmektedirler (72). Mikofenolik asit, mikofenolat, sirolimus ve everolimus gibi immünsüpresif ilaçların nefrotoksik etkileri daha az ve daha az hipertansiyona, daha iyi lipid profiline ve daha iyi kan şekeri regülasyonuna sebep olur (73).

Dislipidemi, pankreas fonksiyon bozukluğunun etyopatogenezinde de yer alan metabolik sendromun bir bileşenidir. Hiperlipidemi varlığında pankreas perfüzyonu dahil sistemik hemodinamik etkilenecektir. Serbest yağ asitleri toksiktir ve asiner hücre hasarına sebep olabilir. Pankreasın kılcal damarlarında artan şilomikron konsantrasyonu kılcal damarlarda tıkanma, iskemi ve bunun sonucunda asidoz gelişir. Asidotik ortam ve serbest yağ

asitleri tripsinojen aktivasyonuna sebep olarak akut pankreatit gelişmesine sebep olabilir. (74, 75). Serum yüksek total ve LDL kolesterol değerleri, düşük HDL- kolesterol değerleri, hipertrigliseridemi, şeklindeki dislipidemi böbrek nakilli hasta grubunda yaygındır. Siklosporin ve steroid bazlı immünsüpresyon alan hastaların yaklaşık %90'ında LDL- kolesterol yüksekliği mevcuttur. KDOQI kılavuzunda pankreatit riski açısından böbrek nakilli hastalarda hipertrigliserideminin (>500 mg/dl) tedavisini önermektedir(76). Siklosporin, trigliseridlerin yanısıra total ve LDL kolesterolde belirgin artışa sebebiyet vererek hiperlipidemiye neden olduğu bilinmektedir (77). Randomize, prospektif bir çalışmada sadece siklosporin tedavisi ile tedavi edilen hastalarda serum lipid düzeyleri, azatioprin ve prednizon ile tedavi edilen hastalardan daha yüksek olarak bulunmuştur (78).

Steroidler nakil sonrası metabolik sendromda etkilidirler. İskelet kasında ve karaciğerde insülin sinyalini doğrudan inhibe eder, glukoz alımını azaltarak insülin direnci oluşturur. Adipoz dokuda lipolizi artırır ve hepatik VLDL üretimini artırarak serumda trigliserid ve serbest yağ asitlerinin düzeyinin yükselmesine sebep olur. Ayrıca steroid kullanımı kilo alımı ile de ilişkili bulunmuştur. Genel olarak metabolik sendromda görülen anormalliklerin çoğu steroid kullanan hastalarda görülmektedir (79). Ayrıca steroidlerin kendisinin de pankreatiti (Klas 3 İlaç Grubu) indüklediği bilinmektedir (80).

Kortikosteroidlere benzer şekilde mTOR inhibitörleri olan sirolimus ve everolimus, böbrek nakilli hastalarda metabolik sendrom gelişmesi açısından riskli ilaç grubundadır. Bu tedavi ajanlarını kullanan hastalarda hiperlipidemi gözlenmektedir(81). Sirolimus, dolaşımdaki serbest yağ asit düzeylerinde belirgin artışa sebep olur, bunun yanısıra mTOR, insülin reseptörünün ayrılmaz bir parçası olduğu için yapılan son çalışmalarda sirolimusun insülin direncine sebep olduğu gösterilmiştir (82-84).

Pankreastaki beta hücrelerine yüksek afiniteye sahip olan takrolimus diğer kalsinörin inhibitörü olan siklosporin ile karşılaştırıldığında daha yüksek diyabetojenik etki göstermektedir. Böbrek nakilli hastalarda takrolimus kullanan hastalarda mevcut glukoz yüküne rağmen insülin sekresyonunun inhibisyonu kanıtlanmıştır (85). Her ne kadar takrolimus kullanımının artması ile akut pankreatit insidansı azalmış olsa da takrolimus kullanımına bağlı gelişen akut pankreatit vakaları bildirilmiştir (86).

Viral enfeksiyon olarak özellikle CMV enfeksiyonu nakilli hastalarda en sık viral pankreatit sebeplerinden biridir (87).

SDBY hastalarında ve böbrek nakilli hasta grubunda pankreas hasarına sebep olabilecek birçok faktör birlikte bulunabildiğinden tek bir etiyolojik faktörle açıklanması zor olmaktadır. Hastaların mevcut böbrek hastalığına bağlı ya da başka sebeplerden dolayı olan komorbiditeleri de mevcuttur. Bu çocuklar sıklıkla valproik asit (88) ve ACE inhibitörleri gibi ilaçlara maruz kalırlar. ACEİ bradikinin üretimini artırır, artan bradikinin anjioödem sebebiyet verebilir. Oluşan bu ödem pankreas kanallarını tıkarayarak pankreas fonksiyon bozukluğuna sebep olabilir. Valproik asit ise pankreas asiner hücrelerine direkt toksik etki sonucu pankreas fonksiyonunu bozabilir. Yine bu hasta grubunda kullanılan, diüretik olan furosemid de ilaç ilişkili pankreatit ile ilişkili bulunan bir diğer ilaçtır (84, 89).

Gelişmiş cerrahi tekniklere, antimikrobiyal profilaksiye, yeni hijyen şemalarına rağmen solid organ nakilli hastalarda enfeksiyonlar önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Bu hastalarda enfeksiyöz komplikasyon oranının yüksek olması, yoğun immünsüpressif rejimlere, cerrahi prosedüre ve hastane patojenlerine maruz kalmaya bağlıdır. İdrar yolu enfeksiyonu da en sık görülen enfeksiyöz komplikasyonlardan biridir. Transplantasyon sonrası ilk 6 ay üriner sistem enfeksiyon daha sık görülmesinden dolayı idrar yolu enfeksiyonu için profilaksi tedavisi önerilmektedir (90, 91). Profilaksi için kullanılan Trimetoprim- sülfometoksazol ve ampisilin de ilaç ilişkili pankreatit ile ilişkili bulunmuştur (80, 84).

Böbrek nakilli hastalarda, serum amilaz düzeyi takibi transplantasyondan hemen sonra erken böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için yeni bir belirteç olarak önerilmiştir. Graft yetmezliği olan hastaların %67 'sinde ve akut hücrel rejeksiyonu olan hastaların %60'ında amilazın yüksek seyrettiği ve kreatinin klerensi ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir (4).

Kronik böbrek yetersizliği sırasında ve akut pankreatit yokluğunda amilaz seviyeleri normalin 3 katına kadar yükselebilir ve transplantasyon sonrası düşme eğilimi gösterir (92).

Son olarak kronik böbrek hastalığı ve kronik pankreas fonksiyon bozukluğunun birlikte görülebileceği primer silia bozukluklarının neden olduğu hastalık spektrumu da unutulmamalıdır (93).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Çalışma Yöntemi

Bu tez çalışması retrospektif ve kesitsel bir çalışmadır. Çift merkezli olarak yürütülmüştür. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefroloji Bilim Dalı Polikliniği'ne ve Şişli Memorial Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nefroloji Polikliniği'ne 2011-2021 tarihleri arasında başvurmuş olan pediatrik yaş grubundaki böbrek nakilli hastaların dosyaları incelendi. İstanbul Üniversitesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı Polikliniği'nde 37 hasta tespit edildi. Hasta bilgilerine Çocuk Nefroloji Bilim Dalı Polikliniği arşivindeki mevcut dosyalarından ve dijital hastane arşiv sisteminden erişildi. Mevcut bilgiler ışığında 11 hastanın dosyalarında çalışmamız için gerekli olan kan amilaz ve lipaz değerlerinin olmamasından dolayı ve 1 hastanın da nakil sonrası gelişen son dönem böbrek yetersizliği sebebi ile hemodiyaliz tedavisi alması üzerine çalışmamıza dahil edilmedi. Şişli Memorial Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniğinden takipli 160 hastadan dosyaları incelendiğinde takipleri sırasında kan amilaz ve lipaz değerlerine ulaşılan 27 hasta çalışmamıza dahil edildi. Böylelikle çift merkezli çalışmamıza böbrek nakilli olan toplam 52 hasta dahil edildi. Çalışmada hasta grubu ile benzer yaş, cinsiyet dağılımına sahip olan 50 çocuktan oluşan kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubuna sık idrar yolu enfeksiyonu geçirme, enürezis nokturna, mikropenis, üriner inkontinans gibi çeşitli sebepler ile İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvurmuş olup takiplerinde ilaç kullanmayan, böbrek yetersizliği gelişmeyen, kalıcı böbrek hasarı bırakmayan, başka sistemlere ait bilinen bir hastalığı olmayan 50 çocuk dahil edildi. Kontrol grubuna dahil edilen çocukların bilgilerine mevcut dosyalardan ve dijital hastane arşiv sisteminden erişildi. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için hasta onamı alınmamıştır.

#### 3.2. Çalışmanın yürütülmesi

Çalışmaya alınan hasta grubunun ay ve yıl olarak yaş, cinsiyet, aile öyküsü, primer hastalığı, nakil öncesi biyopsileri ve nakil sonrası yapılmış olan biyopsileri, nakil olan böbreğin canlıdan mı kadavradan mı canlıdan mı olduğu, nakil öncesi almış oldukları hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavileri, nakil yaşı, ek renal hastalıkları, kullandıkları immünsüpresif ilaçların dozu ve bu ajanlardan kanda bakılabilenlerin kandaki düzeyleri, boy ve kilo persantilleri, kan basıncı persantilleri, çeşitli sebepleri ile kullandıkları diğer ilaçlar incelendi. Hastaların böbrek fonksiyon testleri ( üre, kreatinin glomerüler filtrasyon hızı), ürik asit, serum amilaz, lipaz

düzeyleri, lipid profili ( total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL değerleri), tam idrar tahlilleri ve bakılabilmış olgularda idrarda total protein/kreatinin oranı, hemogram değerleri (hemoglobulin, hemotokrit, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları ), karaciğer fonksiyon testleri ,viral seroloji testleri ( EBV,CMV), C- reaktif protein ( CRP) , vitamin B12, folat, 25-OH- D3, albümin ve elektrolit değerleri (sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor) kaydedildi.

Böbrek nakilli hasta grubunun primer hastalıkları glomerüler hastalıklar, renal tübülopatiler, trombotik anjiyopatiler, böbreği tutan vaskülitler, kistik böbrek hastalıkları, üriner sistemin konjenital yapısal anomalileri olmak üzere 5 hastalık başlığı altında toplandı.

Böbrek nakilli hasta grubunun immünsüpresif tedavi protokolü İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim dalı transplantasyon protokolüne göre düzenlenmiştir. Preoperatif dönemde canlıdan yapılan nakillerde hastalara 4'lü immünsüpresif tedavi; Takrolimus, prednizolon, MMF, basiliksimab olarak başlanır. Kadavra nakillerinde ilk 5 gün antitimosit globulin (ATG) 1,5 mg/kg/doz uygulanır. Takrolimus başlanması açısından kontraendikasyon varsa Siklosporin, Prednisolon, MMF, basiliksimab kullanılır. Nakil sonrası Takrolimus düzeyi ilk 4 hafta 10-15 ng/ml düzeyinde tutulur. Siklosporin düzey ilk 4 ay 100-150 ng/ml, 4. Aydan sonra 80-120 ng/ml olarak ayarlanacaktır. MMF başlangıçta 600-800 mg/m<sup>2</sup>/ gün olarak başlanacak daha sonra dozu kan lökosit düzeyine göre ayarlanır. 500 mg mikofenolat mofetil 360 mg mikofenolat sodyuma denk gelir. Doz değişikliği buna göre yapılır.

Sirolimus, postransplant Hemolitik Üremik Sendrom gelişenlerde ya da geç dönem kalsinörin toksisitesini önlemek amacı ile bu ilaçların yerine kullanılabilir. 1mg/m<sup>2</sup>/gün dozunda başlanır. Sirolimus hedef düzeyi 4-12 ng/ml dir.

Rejeksiyon şüphesinde ya da tanısında metilprednizolon 10 mg/kg 5 gün intravenöz pulse tedavi ve hemen sonrasında 1 mg/kg furosemid intravenöz olarak verilir. Yetersiz cevapta steroid dirençli rejeksiyon tanısı ile böbrek biyopsisi yapılır. Steroide yanıt alınmadığı durumlarda ATG, ALG, OKT-3 ya da plazmaferez uygulanır.

Hastalara ülser profilaksisi başlanır, gastrointestinal semptom yoksa transplantasyondan sonra 2-3 haftada azaltılarak kesilir. Enfeksiyon profilaksisi başlanır. Valgansiklovir posttransplantasyon 100 güne, flukanozol 3 aya, trimetoprim sulfametaksazol 1 yıla kadar devam edilir. Tüberküloz öyküsü ya da PPD pozitifliği varsa izoniyasid tedavisi de başlanabilir. Hastalar nakil sonrası düzenli aralıklarla BK virüs, CMV, EBV açısından yakın takip edilir. Nakil sonrası hastalar Renal doppler ultrasonografi ile daha yakın zaman aralıklarıyla olmakla

birlikte ekokardiyografi, kemik mineral dansitometrisi ve kemik yaşı ile yılda bir olacak şekilde izlenir. Sıvı alımı transplant sonrası 3 aya kadar 1,5-2 lt/m<sup>2</sup>/g olarak ayarlanmalı, sonrasında sıvı alımı serbest tutulur. Hastaların beslenmeleri genel olarak tuz, şeker ve beyaz undan fakir diyet önerilir. İşlenmiş gıdalar yasaklanır. Tam buğday unu önerilir. Her öğünde sebze olması önerilir. Diyet protein içeriği %25 oranında azaltılır.

Kontrol grubunun da dosyaları geriye dönük incelendiğinde böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, serum amilaz ve lipaz değerleri, ürik asit düzeyi, lipid profili, hemogram değerleri, tam idrar tahlilleri, elektrolitleri, varsa vitamin B12, folat, 25- hidroksi-kolekalsiferol-3 (25-OH D3) değerleri kaydedildi. Hasta grubu gibi kontrol grubu da yaş, cinsiyet, boy ve kilo persantilleri, tansiyon persantilleri, başvuru şikayetleri, mevcut olan şikayetleri ve başvuru sebepleri dışında olabilecek hastalıkların varlığı açısından irdelendi. Ek hastalığı olan olgular kontrol grubundan çıkarıldı.

Hasta ve kontrol grubun glomerüler filtrasyon hızları (GFR) modifiye Schwartz yöntemi ile hesaplandı. ((boy ((cm)/serum kreatinin) x 0.413) (13). Hesaplanan GFR değerleri NKF-K/DOOQ tarafından KBH sınıflandırma sistemine göre sınıflandırıldı. GFR değerlerine göre kontrol grubunu ve hasta grubu gruplandırıldı. GFR> 90 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olanlar, GFR 60-89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> olanlar, GFR 45-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> olanlar, GFR 30-44 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olanlar, GFR 15-29 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olanlar GFR < 15 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> olanlar olmak üzere 6 gruba ayrıldı.

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi (VKİ) SDS değerleri için Neyzi ve ark tarafından yayınlanan sağlıklı Türk çocuklarına ait oksolojik verilerden yararlanıldı.(94) Yaşa göre bakılan VKİ 5-95 persantil aralığı normal, VKİ 85-95 persantil aralığına aşırı tartılı, VKİ> 95 persantil obez olarak tanımlandı. VKİ 5-15 persantil aralığı zayıf, VKİ<5 persantil malnütrisyon olarak değerlendirildi (95, 96).

Çalışmamızdaki kan basıncı değerleri katılımcıların vizit tarihlerinde ölçülen değerlerdir, katılımcıların dosyaları geriye dönük incelendiğinde veriler olarak elde edilmiş olup çalışmamıza dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun kan basıncı değerlendirilmesi 18 yaşını doldurmamış bireyler için Amerikan Pediyatri Akademisi (AAP) 'nin 2017 de yayınlanan rehberinden yararlanıldı. Katılımcıların tansiyon değerleri rehberdeki evrelere göre evrelemesi yapıldı (97). Bu rehberde 13 yaş ve üstü, 13 yaş altındaki bireyler için farklı farklı parametrik sınıflandırma mevcuttur. 13 yaş ve üzeri bireylerin sistolik ve diyastolik kan basınçlarının sırasıyla 120 mm Hg ve 80 mmHg altında olması “normal kan basıncı”, diyastolik

kan basıncı 80 mm Hg altındayken sistolik kan basıncının 120-129 mm Hg olması “yüksek kan basıncı” olarak adlandırılır. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarının sırasıyla 130-139 mm Hg ve 80-89 mm Hg aralığında olması “evre 1 hipertansiyon”, 140 mm Hg ve 90 mm Hg üzerinde ise “evre 2 hipertansiyon” olarak adlandırılmaktadır. 13 yaşının altındaki bireyler için, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin 90. persantilin altında olması “normal kan basıncı”, 90. persantil veya 120/80 mm Hg’ye eşit veya bu değerlerin üstünde (hangisi daha düşük ise), ancak 95. persantilin altında olması “yüksek kan basıncı” olarak adlandırılmaktadır. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarının 95. persantile eşit veya 90. persantilden fazla, ancak 95. persantilin 12 mm Hg üstüne çıkmamış olması veya 130/80 mm Hg -139/89 mm Hg aralığında olması (hangisi daha düşükse) “evre 1 hipertansiyon” olarak adlandırılmaktadır. Kan basıncı değerlerinin 95. persantilden en az 12 mm Hg fazla olması veya en az 140/90 mm Hg olması ise, “evre 2 hipertansiyon” olarak adlandırıldı (Tablo 2).

**Tablo 2: AAP’nin Çocuk ve Ergenlerde Hipertansiyon Tanı ve Tarama Rehberi (97)**

	13 yaş altı	13 yaş ve üzer
<b>Normal Kan Basıncı</b>	Sistolik ve diyastolik kan basınçları 90. persantilin altında	Sistolik kan basıncı < 120 mmHg Diyastolik kan basıncı < 80 mmHg
<b>Yüksek Kan Basıncı</b>	Sistolik ve diyastolik kan basıncı $\geq$ 90. veya Sistolik ve diyastolik kan basıncı 120/80 – 95. persantil arasında (Hangisi daha düşük ise o tanım kullanılacak)	Sistolik kan basıncı 120 – 129 mmHg Diyastolik kan basıncı <80 mmHg
<b>Evre-1 Hipertansiyon</b>	Sistolik ve diyastolik kan basıncı $\geq$ 95.persantil, ancak 95. Persantil + 12 mmHg 'den düşük veya 130/80 – 139/89 mmHg aralığında (hangisi daha düşük ise o tanım kullanılacak)	130/80 – 139/89 aralığında
<b>Evre -2 Hipertansiyon</b>	Sistolik ve diyastolik kan basıncı $\geq$ 95 <sup>th</sup> persantil + 12 mmHg veya $\geq$ 140/90 mmHg (Hangisi daha düşük ise o tanım kullanılacak)	$\geq$ 140/90 mmHg

Bu tez çalışmasındaki hastalar hiperlipidemi açısından AAP’ın 2011 de yayınlamış olduğu çocuk ve ergenlerde dislipidemi taraması kriterlerine göre değerlendirildi. Yüksek total

kolesterol, yüksek LDL, yüksek TG, düşük HDL değerlerinden en az birine sahip olan olgular dislipidemik olarak kabul edildi (Tablo 2) (98).

**Tablo 3: Çocuk Hastalarda Dislipidemi Tanısı için Kullanılan Sınır Değerler (98)**

Lipidler	Kabul edilebilir (mg/dL)	Sınırdaki (mg/dL)	Yüksek (mg/dL)
<b>Total Kolesterol</b>	< 170	170 – 199	≥ 200
<b>LDL</b>	< 110	110 – 129	≥ 130
<b>TG</b>			
• 0-9yaş	< 75		≥ 100
• 10-19yaş	< 90		≥ 130
	Kabul edilebilir (mg/dL)	Sınırdaki (mg/dL)	Düşük (mg/dL)
<b>HDL</b>	> 45	40 - 45	< 40

İlgili çalışma bulguları paylaşılırken iki farklı karşılaştırma metodu uygulandı. İlk karşılaştırma hasta grubu ile kontrol grubu arasında yapıldı. İkinci sadece hasta grubunun kendi içinde değerlendirildiği bir çalışma şekli planlanmıştır.

### 3.3. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analiz IBM SPSS 22.0 (IBM Corp., NY, USA) programı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilks testleri ile değerlendirildi. Tanımlayıcı analizler sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak; kategorik değişkenler için ise olgu sayısı ve % şeklinde verildi. İkili gruplar arasında normal dağılıma sahip olan sürekli değişkenler için student' T test ve normal dağılıma sahip olmayan sürekli değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla olan gruplarda karşılaştırmalar için normal dağılıma sahip sürekli değişkenlerde tek yönlü Anova Test, normal dağılıma sahip olmayan sürekli değişkenler için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasında süreksiz değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasında korelasyon analizi için Pearson ve Spearman korelasyon testleri, kategorik değişkenlerin korelasyon analizi içinse dörtlü korelasyon analizi testi yapıldı. Sonuçlarda  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

### 3.4 Etik Kurul

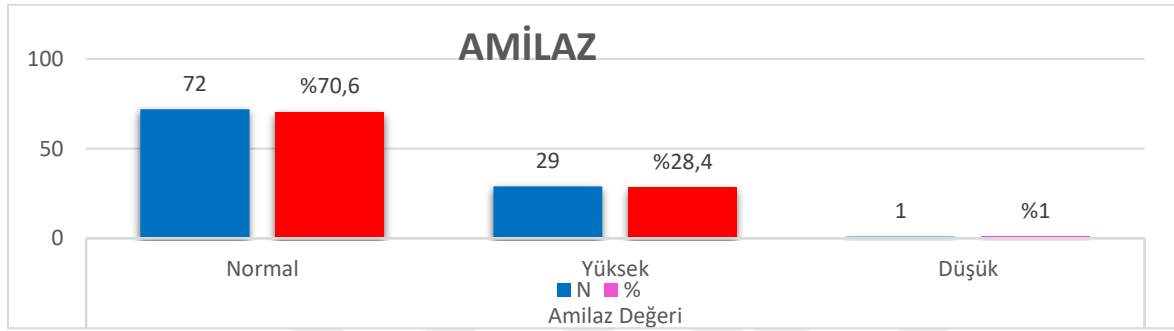
Bu tez çalışması için İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi klinik Araştırmalar Etik Kurulu 25/06/2021 tarihli 2021/1120 dosya numaralı kararı ile tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur. İkinci bir merkez olan Şişli Memorial Hastanesi Etik Kurul Başkanlığı tarafından 004 evrak numaralı 25.06.2021 tarihli karar gereğince tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Özellikler

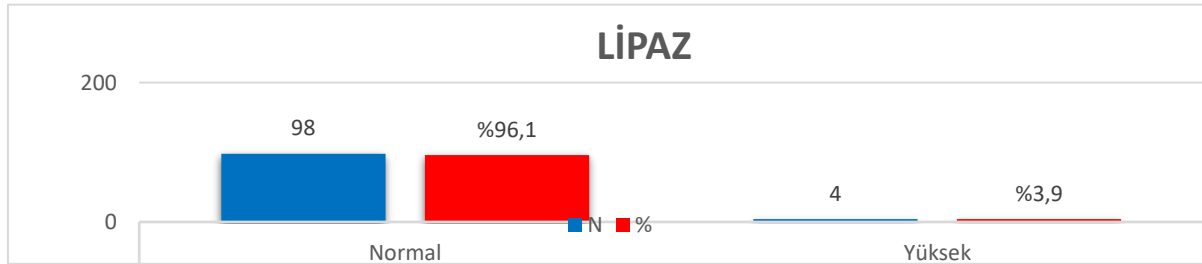
Katılımcıların, %52'si (n=53) kadın, %48'i (n=49) erkektir. Median yaşları 13 olan minimum 2 maksimum 18 olan toplam 102 katılımcı değerlendirildi. Bunların 52 'si hasta grubunda 50'si kontrol grubunda değerlendirildi.

### 4.2. Katılımcıların Laboratuvar Özellikleri



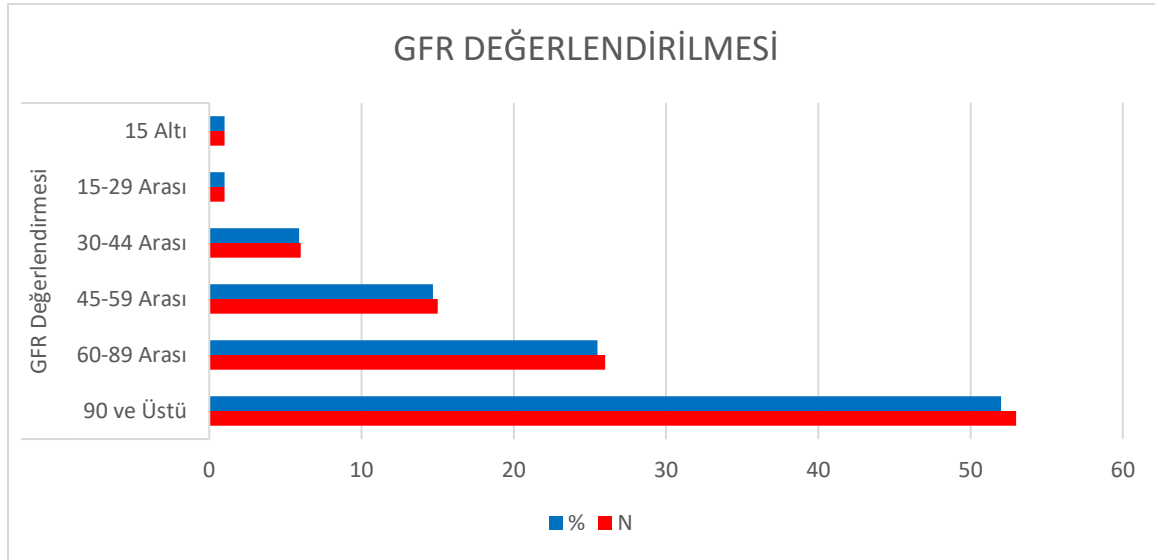
Şekil 2: Amilaz Değerine Göre Dağılımı

Katılımcıların, amilaz değeri, %70,6'sı (n=72) normal, %28,4'ü (n=29) yüksek ve %1'i (n=1) düşük olarak belirlenmiştir.



Şekil 3: Lipaz Değerine Göre Dağılımı

Katılımcıların, lipaz değeri, %96,1'i (n=98) normal ve %3,9'u (n=4) yüksek olarak belirlenmiştir.



**Şekil 4: GFR Değerlendirmesine Göre Dağılımı**

Katılımcıların, GFR değeri, %52'si (n=53) 90 ve üstü, %25,5'i (n=26) 60-89 arası, %14,7'si (n=15) 45-59 arası, %5,9'u (n=6) 30-44 arası, %1'i (n=1) 15-29 arası ve %1'i (n=1) 15 altı olarak belirlenmiştir.

**Tablo 4: Katılımcıların Hipertansiyona Göre Dağılımı**

		N	%
<b>Hipertansiyon</b>	<b>Normal</b>	75	73,5
	<b>Yüksek Kan Basıncı</b>	20	19,6
	<b>Evre-1</b>	6	5,9
	<b>Hipertansiyon</b>		
	<b>Evre-2</b>	1	1,0
	<b>Hipertansiyon</b>		

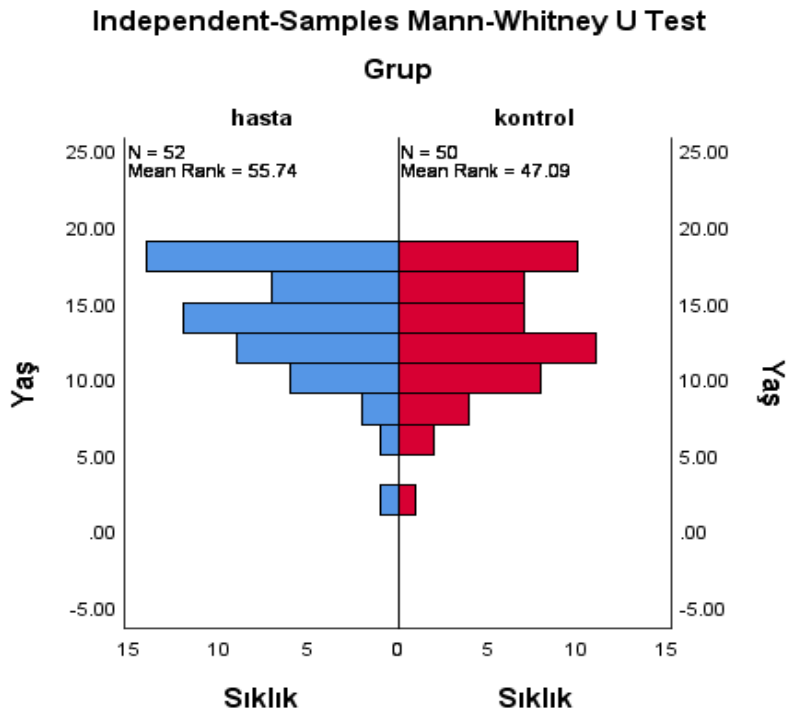
Katılımcıların, hipertansiyon durumu, %73,5'i (n=75) normal, %19,6'sı (n=20) yüksek kan basıncı, %5,9'u (n=6) evre-1 hipertansiyon ve %1'i (n=1) evre-2 hipertansiyon olarak belirlenmiştir.

**Tablo 5: Katılımcıların Hiperlipidemiye Göre Dağılımı**

		N	%
<b>Hiperlipidemi</b>	<b>Hipertrigliseridemi</b>	17	16,7
	<b>Hiperkolesterolemi</b>	21	20,6
	<b>Yok</b>	42	41,2
	<b>Bilinmiyor</b>	22	21,6

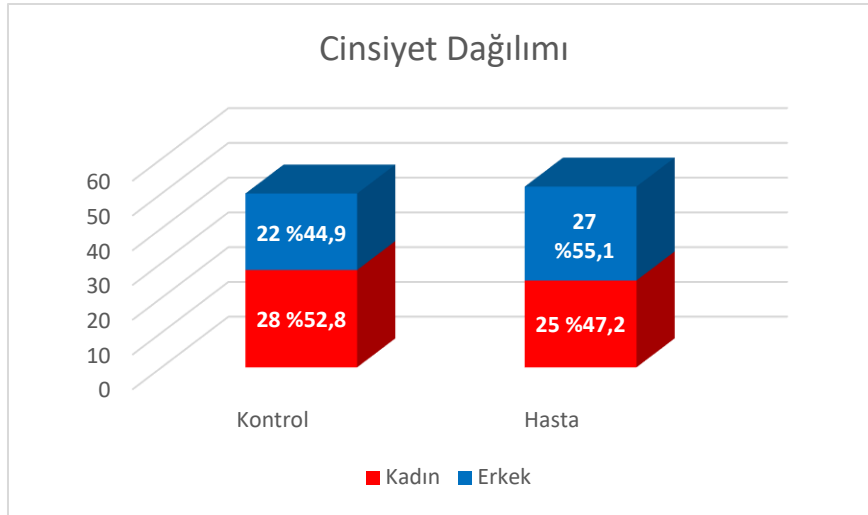
Katılımcıların, hiperlipidemi durumuna, %16,7'si (n=17) hipertrigliseridemi, %20,6'sı (n=21) hiperkolesterolemi, %41,2'si (n=42) yok ve %21,6'sı (n=22) bilinmiyor olarak belirlenmiştir.

#### 4.3. Demografik ve Antropometrik Özelliklerin Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Arasındaki İlişkileri



Şekil 5: Yaşın Gruplar Arasındaki İlişkisi

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p= 0,138$ ;  $p>0,05$ ). Katılım yaşı değeri 2 ile 18 arasında değişmekte olup ortalama  $11,86\pm 4,77$  bulunmuştur. Hasta grubun yaş ortalaması 14, kontrol grubunun yaş ortalaması 12'dir.



**Şekil 6: Cinsiyetin**

### Gruplar Arasındaki İlişki

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p=0,423$ ;  $p>0,05$ ).

**Tablo 6: Ölçümlerin Gruplar Arasındaki ilişkisi**

	<i>Grup</i>		<b>P</b>	
	<i>Kontrol</i>	<i>Hasta</i>		
	<b>Yok</b>	44a (%57,1)	33b (%42,9)	
<b>Boy kısalığı</b>	<b>Orta Boy Kısalığı</b>	1a (%7,7)	12b (%92,3)	<b>0,001**</b>
	<b>Ağır Boy Kısalığı</b>	0a (%0)	7b (%100)	
	<b>Uzun Boy</b>	5a (%100)	0b (%0)	
<b>Obezite (BMI)</b>	<b>Normal Tartılı</b>	38a (%61,3)	24b (%38,7)	<b>0,033*</b>
	<b>Fazla Tartılı</b>	5a (%50)	5a (%50)	
	<b>Şişman</b>	2a (%20)	8a (%80)	
	<b>Morbid Obez</b>	0a (%0)	1a (%100)	
	<b>Zayıf</b>	3a (%30)	7a (%70)	
	<b>Malnütrisyon</b>	2a (%22,2)	7a (%77,8)	
<b>Kan Basıncı</b>	<b>Normal</b>	46a (%61,3)	29b (%38,7)	<b>0,001**</b>
	<b>Yüksek Kan Basıncı</b>	4a (%20)	16b (%80)	
	<b>Evre-1 Hipertansiyon</b>	0a (%0)	6b (%100)	
	<b>Evre-2 Hipertansiyon</b>	0a (%0)	1a (%100)	

Chi-Square Testi \*\* $p<0,01$  \* $p<0,05$

**Gruplar arasında boy kısalığı açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur** ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Normal ve uzun boy olan grupların; kontrol grubunun hasta gruba göre yüksek, orta boy kısalığı ve ağır boy kısalığı grupların; kontrol grubunun hasta gruba göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). **Gruplar ile obezite (BMI) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur** ( $p=0,033$ ;  $p<0,05$ ). Normal tartılı olan grubun; kontrol grubunun hasta grubuna göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). **Gruplar ile kan basıncı yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur** ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Normal olan grubun; kontrol grubunun hasta grubuna göre daha fazla kişi olması; yüksek kan basıncı ve evre-1 hipertansiyon gruplarının; kontrol grubunun hasta grubuna göre daha az kişi olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

#### 4.4. Hasta Grubu ve Kontrol Grubu Arasındaki Biyokimyasal Özelliklerin İlişkisi

**Tablo 7: Amilaz ve Lipaz Değerlerinin Gruplar Arasındaki İlişkisi**

		Grup		p
		Kontrol	Hasta	
Amilaz	Normal	47a (%65,3)	25b (%34,7)	<b>0,001**</b>
	Yüksek	2a (%6,9)	27b (%93,1)	
	Düşük	1a (%100)	0a (%0)	
Lipaz	Normal	50a (%51)	48b (%49)	0,019*
	Yüksek	0a (%0)	4b (%100)	

Chi-Square Testi \*\* $p<0,01$  \* $p<0,05$

Gruplar ile amilaz değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Gruplar ile lipaz değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p=0,019$ ;  $p<0,05$ ). Amilaz ve lipaz değeri yüksek olan grubun; hasta grubunun kontrol grubuna göre daha fazla kişi olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

**Tablo 8: GFR Değerlerinin Gruplar ile İlişkisi**

		Grup		p
		Kontrol	Hasta	
<b>GFR Değerlendirmesi</b>	<b>90 ve Üstü</b>	47a (%88,7)	6b (%11,3)	<b>0,001**</b>
	<b>60-89 Arası</b>	3a (%11,5)	23b (%88,5)	
	<b>45-59 Arası</b>	0a (%0)	15b (%100)	
	<b>30-44 Arası</b>	0a (%0)	6b (%100)	
	<b>15-29 Arası</b>	0a (%0)	1a (%100)	
	<b>15 Altı</b>	0a (%0)	1a (%100)	

Chi-Square Testi \*\* $p < 0,01$  \* $p < 0,05$

GFR: Gomerüler Filtrasyon Hızı

**Gruplar ile GFR değerlendirme arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur** ( $p=0,001$ ;  $p < 0,01$ ). 90 ve üstü olan grubun; kontrol grubunun hasta grubuna göre daha fazla kişi olması; 60-89 arası, 45-59 arası ve 30-44 arası gruplarının; kontrol grubunun hasta grubuna göre daha az kişi olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p < 0,01$ ).

**Tablo 9: Üre ve Ürik Asit Düzeylerinin Gruplar Arasındaki İlişkisi**

		Grup		p
		Kontrol	Hasta	
<b>Üre</b>	<b>Normal</b>	49a (%56,3)	38b (%43,7)	<b>0,001**</b>
	<b>Yüksek</b>	1a (%6,7)	14b (%93,3)	
<b>Ürik Asit Düzeyi</b>	<b>Normal</b>	35a (%51,5)	33a (%48,5)	<b>0,001**</b>
	<b>Yüksek</b>	0a (%0)	14b (%100)	

Chi-Square Testi \*\* $p < 0,01$  \* $p < 0,05$

**Gruplar ile üre ve ürik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur** ( $p=0,001$ ;  $p < 0,01$ ). Üre değeri normal olan grubun; kontrol grubunun hasta grubuna göre daha fazla kişi olması; üre değerinin yüksek olan grubun; kontrol grubunun hasta grubuna göre daha az kişi olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p < 0,01$ ).

**Tablo 10: Gruplar ile Hiperlipidemi Arasındaki İlişki**

		Grup		p
		Kontrol	Hasta	
<b>Hiperlipidemi</b>	<b>Hipertrigliseridemi</b>	3a (%17,6)	14b (%82,4)	<b>0,001**</b>
	<b>Hiperkolesterolemi</b>	2a (%9,5)	19b (%90,5)	
	<b>Normal</b>	34a (%81)	8b (%19)	
	<b>Bilinmiyor</b>	11a (%50)	11a (%50)	

Chi-Square Testi \*\* $p<0,01$  \* $p<0,05$

**Gruplar ile hiperlipidemi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).** Normal olan grubun; kontrol grubunun hasta grubuna göre daha fazla kişi olması; hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi grubunun; kontrol grubunun hasta grubuna göre daha az kişi olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).

**Tablo 11: Diğer Biyokimyasal Belirteçlerin Gruplar Arasındaki İlişki**

		Grup		p
		Kontrol	Hasta	
<b>Glikoz</b>	<b>Normal</b>	<b>48 (%50)</b>	<b>48 (%50)</b>	<b>0,192</b>
	<b>Hiperglisemi</b>	0 (%0)	3 (%100)	
	<b>Hipoglisemi</b>	2 (%66,7)	1 (%33,3)	
<b>Karaciğer Enzim Değerlendirilmesi</b>	<b>Özellik yok</b>	<b>44 (%47,8)</b>	<b>48 (%52,2)</b>	<b>0,581</b>
	<b>AST Yüksekliği</b>	1 (%100)	0 (%0)	
	<b>ALT Yüksekliği</b>	4 (%50)	4 (%50)	
<b>Albumin Değeri</b>	<b>Normal</b>	<b>18 (%40,9)</b>	<b>26 (%59,1)</b>	<b>0,324</b>
	<b>Yüksek</b>	27 (%50,9)	26 (%49,1)	
<b>CRP Değerlendirmesi</b>	<b>Evet</b>	<b>2 (%25)</b>	<b>6 (%75)</b>	<b>0,224</b>
	<b>Hayır</b>	31 (%47,7)	34 (%52,3)	
<b>B12 Vitamini Değeri</b>	<b>Eksik</b>	2 (%100)	0 (%0)	0,097
	<b>Normal</b>	25 (%37,9)	41 (%62,1)	
	<b>Yüksek</b>	2 (%20)	8 (%80)	
<b>Folat Değeri</b>	<b>Eksik</b>	<b>0 (%0)</b>	<b>2 (%100)</b>	<b>0,414</b>
	<b>Normal</b>	23 (%36,5)	40 (%63,5)	
<b>D Vitamini Değeri</b>	<b>Normal</b>	<b>2 (%22,2)</b>	<b>7 (%77,8)</b>	<b>0,491</b>
	<b>Yetersiz</b>	1 (%6,3)	15 (%93,8)	
	<b>Eksik</b>	1 (%11,1)	8 (%88,9)	
<b>Demir Değeri</b>	<b>Normal</b>	<b>18 (%34,6)</b>	<b>34 (%65,4)</b>	<b>0,347</b>
	<b>Düşük</b>	3 (%21,4)	11 (%78,6)	
<b>Ferritin Değeri</b>	<b>Normal</b>	<b>6 (%17,6)</b>	<b>28 (%82,4)</b>	<b>0,701</b>
	<b>Yüksek</b>	0 (%0)	2 (%100)	
	<b>Düşük</b>	5 (%22,7)	17 (%77,3)	

Chi-Square Testi \*\* $p<0,01$  \* $p<0,05$

Gruplar ile glikoz, karaciğer enzimleri, albümin, CRP değeri, B12 vitamini, folat, D vitamini, demir ve ferritin arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

#### 4.5. Lineer Korelasyon Analizleri

**Tablo 12: Amilaz ve lipazın GFR ile ilişkisi**

		<b>Amilaz</b>	<b>Lipaz</b>
<b>Amilaz Değeri</b>	r	1	
	p	.	
<b>Lipaz Değeri</b>	r	,465**	1
	p	0	.
<b>GFR</b>	r	-,689**	-,443**
	p	0	0

Spearman's. \* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$   
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

Amilaz değeri ile lipaz değeri arasında pozitif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,465$ ,  $p<0,01$ ). Amilaz değeri ile GFR değeri arasında negatif yönde ve yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=-,689$ ,  $p<0,01$ ). Lipaz değeri ile GFR değeri arasında negatif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=-,443$ ,  $p<0,01$ ).

**Tablo 13: Amilaz ve Lipazın Dermografik Bulgular ve Antropometrik ölçümler ile ilişkisi**

		<b>Amilaz</b>	<b>Lipaz</b>
<b>Amilaz Değeri</b>	r	1	
	p	.	
<b>Lipaz Değeri</b>	r	,465**	1
	p	0	.
<b>Katılım Yaşı</b>	r	,255**	,258**
	p	0,01	0,009
<b>Tam Yaşı</b>	r	-0,145	-0,061
	p	0,147	0,546
<b>Boy (cm)</b>	r	0,144	0
	p	0,149	0,354
<b>Boy SDS</b>	r	-,384**	-,319**
	p	0	0,001
<b>Boy Persantil</b>	r	-,320**	-,297**
	p	0,001	0,002
<b>Beden Kitle indeksi</b>	r	0,164	,335**
	p	0,099	0,001
<b>Beden Kitle indeksi SDS</b>	r	-0,08	0,174
	p	0,422	0,081
<b>Beden Kitle indeksi Persantil</b>	r	-0,107	0,122
	p	0,291	0,228
<b>Kilo (Kg)</b>	r	0,142	,244*
	p	0,154	0,014
<b>Kilo SDS</b>	r	-,252*	0,001
	p	0,01	0,992
<b>Kilo Persantil</b>	r	-,243*	-0,019
	p	0,014	0,852

Spearman's. \*p<0,05 \*\*p<0,01

**Amilaz değeri ile katılım yaşı arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r=,255, p<0,05). Amilaz değeri ile tam yaşı arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r=-,220, p<0,05). Amilaz değeri ile boy SDS arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r=-,384, p<0,01). Amilaz değeri ile boy persantil arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r=-,320, p<0,01). Amilaz değeri ile beden kitle indeksi, beden kitle indeksi SDS, beden kitle indeksi persantil arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05). Amilaz değeri ile kilo SDS arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r=-,252, p<0,05). Amilaz değeri ile kilo**

persantil arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=-,243$ ,  $p<0,05$ ). Amilaz değeri ile tanı yaşı, boy (cm) ve kilo (kg) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Lipaz değeri ile katılım yaşı arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,258$ ,  $p<0,01$ ). Lipaz değeri ile boy SDS arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=-,319$ ,  $p<0,01$ ). Lipaz değeri ile boy persantil arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=-,297$ ,  $p<0,01$ ). Lipaz değeri ile beden kitle indeksi arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,335$ ,  $p<0,01$ ). Lipaz değeri ile kilo (kg) arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,244$ ,  $p<0,05$ ). Lipaz değeri ile tanı yaşı, boy (cm), kilo SDS ve kilo persantil arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 14: Amilaz, Lipaz ile Böbrek Fonksiyon Testleri ile İlişkisi**

		Amilaz	Lipaz
Amilaz Değeri	r	1	
	p	.	
Lipaz Değeri	r	,465**	1
	p	0	.
Glikoz	r	0,024	-0,122
	p	0,813	0,224
Kreatinin	r	,655**	,423**
	p	0	0
Üre	r	,538**	,386**
	p	0	0
BUN	r	,261*	,282*
	p	0,034	0,022
Ürik Asit	r	,402**	0,188
	p	0	0,066

Spearman's. \* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$

Amilaz değeri ile glikoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Amilaz değeri ile kreatinin arasında pozitif yönde ve yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,655$ ,  $p<0,01$ ). Amilaz değeri ile Üre arasında pozitif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,538$ ,  $p<0,01$ ). Amilaz değeri ile BUN arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,261$ ,  $p<0,05$ ).

**Amilaz değeri ile ürik asit arasında pozitif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,402$ ,  $p<0,01$ ).**

Lipaz değeri ile glikoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). **Lipaz değeri ile kreatinin arasında pozitif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,423$ ,  $p<0,01$ ).** **Lipaz değeri ile Üre arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,386$ ,  $p<0,01$ ).** **Lipaz değeri ile bun arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,282$ ,  $p<0,05$ ).** **Lipaz değeri ile Ürik asit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).**

**Tablo 15: Amilaz ve Lipaz ile İdrar Tahlili Arasındaki İlişki**

		<b>Amilaz</b>	<b>Lipaz</b>
<b>Amilaz Değeri</b>	<b>r</b>	1	
	<b>p</b>	.	
<b>Lipaz Değeri</b>	<b>r</b>	,465**	1
	<b>p</b>	0	.
<b>Tam İdrar Tahlili Dansite</b>	<b>r</b>	-,366**	-,289**
	<b>p</b>	0	0,006
<b>Tam İdrar Tahlili Ph</b>	<b>r</b>	-0,152	-0,028
	<b>p</b>	0,155	0,792
<b>İdrar Total Protein /Kreatinin</b>	<b>r</b>	-0,166	-0,26
	<b>p</b>	0,233	0,06

Spearman's. \* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$

**Amilaz değeri ile tam idrar tahlili dansite arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=-,366$ ,  $p<0,01$ ).** Amilaz değeri ile tam idrar tahlili ph, İdrar total protein/kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Lipaz değeri ile tam idrar tahlili dansite arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=-,289$ ,  $p<0,01$ ).** Lipaz değeri ile tam idrar tahlili ph, İdrar total protein/kreatinin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 16: Amilaz ve Lipaz Değerlerinin Kan Basıncı ile İlişkisi**

		<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Amilaz Değeri</b>	r	1	
	p	.	
<b>Lipaz Değeri</b>	r	,465**	1
	p	0	.
<b>Sistolik Kan Basıncı</b>	r	,357**	,281**
	p	0	0,004
<b>Sistolik Kan Basıncı SDS</b>	r	,362**	,291**
	p	0	0,003
<b>Sistolik Kan Basıncı persantil</b>	r	,378**	,293**
	p	0	0,003
<b>Diyastolik Kan Basıncı</b>	r	,196*	0,143
	p	0,048	0,152
<b>Diyastolik Kan Basıncı SDS</b>	r	0,002	0,034
	p	0,982	0,733
<b>Diyastolik Kan Basıncı persantil</b>	r	0,04	0,008
	p	0,691	0,94

Spearman's. \*p<0,05 \*\*p<0,01

Amilaz değeri ile sistolik kan basıncı arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,357$ ,  $p<0,01$ ). Amilaz değeri ile sistolik kan basıncı SDS arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,362$ ,  $p<0,01$ ). Amilaz değeri ile sistolik kan basıncı persantil arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,378$ ,  $p<0,01$ ). Amilaz değeri ile diyastolik kan basıncı arasında pozitif yönde ve çok zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,196$ ,  $p<0,05$ ). Amilaz değeri ile diyastolik kan basıncı SDS ve diyastolik kan basıncı persantil arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Lipaz değeri ile sistolik kan basıncı arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,281$ ,  $p<0,01$ ). Lipaz değeri ile sistolik kan basıncı SDS arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,291$ ,  $p<0,01$ ). Lipaz değeri ile sistolik kan basıncı persantil arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,293$ ,  $p<0,01$ ). Lipaz değeri ile diyastolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı SDS ve diyastolik kan basıncı persantil arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 17: Amilaz ve Lipazın Lipid Profili ile ilişkisi**

		<b>Amilaz</b>	<b>Lipaz</b>
<b>Amilaz Değeri</b>	r	1	
	p	.	
<b>Lipaz Değeri</b>	r	,465**	1
	p	0	.
<b>Trigliserid</b>	r	,243*	0,13
	p	0,022	0,226
<b>Total Kolesterol</b>	r	0,025	0,042
	p	0,814	0,7
<b>HDL Kolesterol</b>	r	-0,061	-0,065
	p	0,639	0,619
<b>LDL Kolesterol</b>	r	0	-0,036
	p	0,866	0,794

Spearman's. \*p<0,05 \*\*p<0,01

Amilaz değeri ile Triglisericid arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r=,243, p<0,05). Amilaz değeri ile Total Kolesterol, HDL Kolesterol ve LDL Kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05). Lipaz değeri ile Triglisericid, Total Kolesterol, HDL Kolesterol ve LDL Kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

**Tablo 18: Amilaz ve Lipazın Hemogram Değerleri ile ilişkisi**

		<b>Amilaz</b>	<b>Lipaz</b>
<b>Amilaz Değeri</b>	r	1	
	p	.	
<b>Lipaz Değeri</b>	r	,465**	1
	p	0	.
<b>Hemoglobin</b>	r	-,268**	0
	p	0,006	0,133
<b>Hct</b>	r	-,226*	-0,111
	p	0,023	0,269
<b>Beyaz Küre Sayısı</b>	r	-0,139	-0,126
	p	0,164	0,207
<b>Nötrofil</b>	r	-0,025	0,055
	p	0,806	0,587
<b>Lenfosit</b>	r	-,216*	-,225*
	p	0,03	0,024
<b>Trombosit</b>	r	-,197*	-,205*
	p	0,048	0,039

Spearman's. \*p<0,05 \*\*p<0,01

Amilaz değeri ile hemoglobin değeri arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=-,268$ ,  $p<0,01$ ). Amilaz değeri ile Hct değeri arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=-,226$ ,  $p<0,05$ ). Amilaz değeri ile glikoz, beyaz küre sayısı ve nötrofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Amilaz değeri ile lenfosit değeri arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=-,216$ ,  $p<0,05$ ). **Amilaz değeri ile trombosit değeri arasında negatif yönde ve çok zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=-,197$ ,  $p<0,05$ ).** Lipaz değeri ile glikoz, hemoglobin, Hct, WBC ve nötrofil değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). **Lipaz değeri ile lenfosit arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=-,225$ ,  $p<0,05$ ).** Lipaz değeri ile trombosit arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=-,205$ ,  $p<0,05$ ).

**Tablo 19: Amilaz ve Lipazın Karaciğer enzimleri ile İlişkisi**

		Amilaz	Lipaz
<b>Amilaz Değeri</b>	<b>r</b>	1	
	<b>p</b>	.	
<b>Lipaz Değeri</b>	<b>r</b>	,465**	1
	<b>p</b>	0	.
<b>AST</b>	<b>r</b>	-,309**	-,312**
	<b>p</b>	0,002	0,002
<b>ALT</b>	<b>r</b>	-0,164	-0,16
	<b>p</b>	0,103	0,112
<b>ALP</b>	<b>r</b>	0	-,250*
	<b>p</b>	0,449	0,02
<b>GGT</b>	<b>r</b>	0,125	0
	<b>p</b>	0,56	0,296
<b>LDH</b>	<b>r</b>	-0,111	-0,113
	<b>p</b>	0,338	0,329

Spearman's. \* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$

AST: Aspartat Aminotransferaz  
 ALT: Alanin Aminotranferaz  
 ALP: Alkalen Fosfataz  
 GGT: Gama Glutamil Transferaz  
 LDH: Laktat Dehidrogenaz

**Amilaz değeri ile AST arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=-,309$ ,  $p<0,01$ ).** Amilaz değeri ile ALT, ALP, GGT ve LDH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Lipaz değeri ile AST arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=-,312$ ,  $p<0,01$ ).** Lipaz değeri ile ALP arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=-,250$ ,  $p<0,05$ ). Lipaz değeri ile ALT, GGT ve LDH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 20: Amilaz ve Lipazın Bilirubin ile İlişkisi**

		<b>Amilaz</b>	<b>Lipaz</b>
<b>Amilaz Değeri</b>	<b>r</b>	1	2
	<b>p</b>	.	.
<b>Lipaz Değeri</b>	<b>r</b>	<b>,465**</b>	<b>1</b>
	<b>p</b>	<b>0</b>	<b>.</b>
<b>Total Bilirubin</b>	<b>r</b>	<b>0,2</b>	<b>0,044</b>
	<b>p</b>	<b>0,216</b>	<b>0,788</b>
<b>Direkt Bilirubin</b>	<b>r</b>	<b>0,168</b>	<b>0,085</b>
	<b>p</b>	<b>0,566</b>	<b>0,772</b>
<b>İndirekt Bilirubin</b>	<b>r</b>	<b>0,116</b>	<b>-0,077</b>
	<b>p</b>	<b>0,693</b>	<b>0,793</b>

Spearman's. \* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$

Amilaz değeri ile total bilirubin, direkt bilirubin, İndirekt bilirubin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Lipaz değeri ile total bilirubin, direkt bilirubin, İndirekt bilirubin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 21: Amilaz ve lipaz ile Elektrolitler Arasındaki İlişki**

		<b>Amilaz</b>	<b>Lipaz</b>
<b>Amilaz Değeri</b>	<b>r</b>	1	
	<b>p</b>	.	
<b>Lipaz Değeri</b>	<b>r</b>	,465**	1
	<b>p</b>	0	.
<b>Sodyum</b>	<b>r</b>	-,261**	-,206*
	<b>p</b>	0,008	0,038
<b>Potasyum</b>	<b>r</b>	-0,076	-0,014
	<b>p</b>	0,449	0,893
<b>Klor</b>	<b>r</b>	0,132	0,141
	<b>p</b>	0,269	0,236
<b>Kalsiyum</b>	<b>r</b>	-0,173	-0,166
	<b>p</b>	0,098	0,113
<b>Fosfor</b>	<b>r</b>	-,278**	-,340**
	<b>p</b>	0,007	0,001
<b>Magnezyum</b>	<b>r</b>	,339**	0,161
	<b>p</b>	0,001	0,13
<b>Elektrolit İmbalansı</b>	<b>r</b>	,341**	,294**
	<b>p</b>	0	0,003
<b>Albumin</b>	<b>r</b>	0	-0,041
	<b>p</b>	0,275	0,691
<b>Total Protein</b>	<b>r</b>	0,093	0
	<b>p</b>	0,387	0,39

Spearman's. \*p<0,05 \*\*p<0,01

**Amilaz değeri ile sodyum arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r=-,261, p<0,01). Amilaz değeri ile fosfor arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r=-,278, p<0,01). Amilaz değeri ile magnezyum arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r=,339, p<0,01). Amilaz değeri ile elektrolit imbalansı arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r=,341, p<0,01). Amilaz değeri ile potasyum, klor, kalsiyum, albumin ve total protein arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).**

**Lipaz değeri ile sodyum arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r=-,206, p<0,05). Lipaz değeri ile fosfor arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r=-,340, p<0,01). Lipaz değeri ile elektrolit imbalansı arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r=,294, p<0,01). Lipaz değeri ile potasyum, klor, kalsiyum, magnezyum, albumin ve total protein arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).**

**Tablo 22: Amilaz ve Lipazın Vitaminler ile İlişkisi**

		<b>Amilaz</b>	<b>Lipaz</b>
<b>Amilaz Değeri</b>	<b>r</b>	1	
	<b>p</b>	.	
<b>Lipaz Değeri</b>	<b>r</b>	,465**	1
	<b>p</b>	0	.
<b>B12 Vitamini</b>	<b>r</b>	0,131	0,061
	<b>p</b>	0,254	0,594
<b>Folat</b>	<b>r</b>	-0,115	-0,206
	<b>p</b>	0,363	0,1
<b>D Vitamini</b>	<b>r</b>	0	-0,041
	<b>p</b>	0,748	0,816

Spearman's. \*p<0,05 \*\*p<0,01

Amilaz değeri ile B12 vitamini, folat ve D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

Lipaz değeri, B12 vitamini, folat ve D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

**Tablo 23: Amilaz ve Lipazın Parathormon ile İlişkisi**

		<b>Amilaz</b>	<b>Lipaz</b>
<b>Amilaz Değeri</b>	<b>r</b>	1	
	<b>p</b>	.	
<b>Lipaz Değeri</b>	<b>r</b>	,465**	1
	<b>p</b>	0	.
<b>PTH</b>	<b>r</b>	,548**	0,16
	<b>p</b>	0	0,246

Spearman's. \*p<0,05 \*\*p<0,01

**PTH: Parathormon**

Amilaz değeri ile PTH arasında pozitif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r=,548, p<0,01). Lipaz değeri ile, PTH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

**Tablo 24: Amilaz ve Lipazın Tiroid Hormonları ile İlişkisi**

		<b>Amilaz</b>	<b>Lipaz</b>
<b>Amilaz Değeri</b>	<b>r</b>	1	
	<b>p</b>	.	
<b>Lipaz Değeri</b>	<b>r</b>	,465**	1
	<b>p</b>	0	.
<b>TSH</b>	<b>r</b>	-0,139	0,055
	<b>p</b>	0,381	0,731
<b>Serbest T4</b>	<b>r</b>	0,04	-0,052
	<b>p</b>	0,799	0,738

Spearman's. \*p<0,05 \*\*p<0,01

TSH: Tiroid stimulan hormon

T4: Tiroksin 4

Amilaz değeri ile TSH, serbest T4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05). Lipaz değeri ile, TSH, serbest T4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

#### 4.6. Hasta Grubunun Kendi İçerisinde İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

##### 4.6.1. Etyolojik İnceleme

**Tablo 25: Böbrek Nakilli Hastalarda Hastalık Gruplarına Göre Amilaz ve Lipaz Değerlerinin Karşılaştırılması**

		<b>n</b>	<b>Ort±Ss</b>	<b>Min-Max (Median)</b>	<b>p</b>
<b>Amilaz Değeri</b>	<b>Glomerüler Hastalıklar</b>	<b>23</b>	130,78±37,8	73-216 (119)	0,334
	<b>Renal Tübülopatiler</b>	<b>3</b>	107±49,76	63-161 (97)	
	<b>Trombotik Anjiopatiler</b>	<b>3</b>	95,33±27,3	66-120 (100)	
	<b>Kistik Böbrek Hastalıkları</b>	<b>13</b>	116±60,76	67-308 (103)	
	<b>Üriner Sistemin Konjenital Yapısal Anomalisi</b>	<b>10</b>	118,6±50,82	47-197 (120)	
<b>Lipaz Değeri</b>	<b>Glomerüler Hastalıklar</b>	<b>23</b>	43,36±51,04	12-265 (29)	0,827
	<b>Renal Tübülopatiler</b>	<b>3</b>	25,8±14,08	10-37 (30,4)	
	<b>Trombotik Anjiopatiler</b>	<b>3</b>	25,67±13,5	12-39 (26)	
	<b>Kistik Böbrek Hastalıkları</b>	<b>13</b>	31,75±19,21	14,6-90 (27,7)	
	<b>Üriner Sistemin Konjenital Yapısal Anomalisi</b>	<b>10</b>	35,7±16,61	15-66 (29)	

Kruskall Wallis Testi \*p<0,05 \*\*p<0,01

Hasta grubu primer böbrek hastalıkları 5 hastalık grubu altında toplandı. 23 hasta glomerüler hastalıklar grubuna, 3 hasta renal tübülopatiler grubuna, 3 hasta trombotik

anjiopatiler grubuna, 13 hasta kistik böbrek hastalıklar grubuna ve son olarak 10 hasta da üriner sistemin konjenital yapısal anomaliler grubuna dahil edildi. **Hastalık gruplarına göre amilaz ve lipaz değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmedi (p>0,05).**

**Tablo 26: Böbrek Nakilli Hastalarda Soygeçmişe Göre Amilaz ve Lipaz Değerlerinin Karşılaştırılması**

		n	Ort±Ss	Min-Max (Median)	p
<b>Amilaz Değeri</b>	<b>Yok</b>	<b>46</b>	119,3±45,22	47-308 (112)	0,567
	<b>Var</b>	<b>6</b>	136,83±58,17	75-216 (120)	
<b>Lipaz Değeri</b>	<b>Yok</b>	<b>46</b>	36,6±37,5	10-265 (28)	0,678
	<b>Var</b>	<b>6</b>	39,65±27,3	20-93 (29,5)	

Mann Whitney U Testi \*p<0,05 \*\*p<0,01

Soygeçmişe göre amilaz ve lipaz değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmedi (p>0,05).

**Tablo 27: Amilaz ve Lipazın Böbrek Nakil Materyaline Göre Değerlendirilmesi**

		n	Ort±Ss	Min-Max (Median)	p
<b>Amilaz Değeri</b>	<b>Kadavra</b>	<b>4</b>	97,75±36,83	66-138 (93,5)	0,581
	<b>Canlı</b>	<b>39</b>	122,9±48,82	47-308 (113)	
	<b>Bilinmiyor</b>	<b>9</b>	125±41,05	63-188 (111)	
<b>Lipaz Değeri</b>	<b>Kadavra</b>	<b>4</b>	29,35±17,34	12-53,4 (26)	0,393
	<b>Canlı</b>	<b>39</b>	40,05±40,99	12-265 (29)	
	<b>Bilinmiyor</b>	<b>9</b>	26,89±9,87	10-43 (25)	

Kruskall Wallis Testi \*p<0,05 \*\*p<0,01

Böbrek nakil materyaline göre amilaz ve lipaz değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmedi (p>0,05).

**Tablo 28: Böbrek Nakilli Hastalarda Amilaz ve Lipaz ile Greft Ömrü Arasındaki İlişki**

		n	Ort±Ss	Min-Max (Median)	p
<b>Amilaz Değeri</b>	<b>0-1 Yıl</b>	<b>4</b>	106,75±8,42	100-119 (104)	0,764
	<b>1-5 Yıl</b>	<b>19</b>	116,42±42,4	50-188 (117)	
	<b>5 Yıl Sonrası</b>	<b>29</b>	126,55±52,07	47-308 (113)	
<b>Lipaz Değeri</b>	<b>0-1 Yıl</b>	<b>4</b>	30,68±8,57	20-39 (31,85)	0,969
	<b>1-5 Yıl</b>	<b>19</b>	33,23±17,63	10-90 (29)	
	<b>5 Yıl Sonrası</b>	<b>29</b>	40,25±46,48	12-265 (28)	

Kruskall Wallis Testi \*p<0,05 \*\*p<0,01

Greft ömürleri ilk 1 yıl, 1 ve 5 yıl arası ve 5 yıl sonrası olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Greft ömrüne göre amilaz ve lipaz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 29: Böbrek Nakilli Hastalarda Amilaz ve Lipaz Değerlerinin Böbrek Fonksiyon Testleri ile Korelesyon Analizi**

		Amilaz	Lipaz
<b>AMİLAZ Değeri</b>	r	1	
	p	.	
<b>LİPAZ Değeri</b>	r	0,254	1
	p	0,069	.
<b>Kreatinin</b>	r	,545**	0,149
	p	0	0,291
<b>Üre</b>	r	,393**	0,151
	p	0,004	0,286
<b>BUN</b>	r	0,113	0,173
	p	0,635	0,465
<b>GFR</b>	r	-,583**	-0,221
	p	0	0,115
<b>Ürik Asit</b>	r	0,156	0,026
	p	0,275	0,854

Spearman's. \* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$

Amilaz değeri ile kreatinin arasında pozitif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,545$ ,  $p<0,01$ ). Amilaz değeri ile Üre arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,393$ ,  $p<0,01$ ). Amilaz değeri ile GFR arasında negatif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=-,583$ ,  $p<0,01$ ). Amilaz değeri ile lipaz değeri, BUN ve Ürik asit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Lipaz değeri ile Üre, bun, GFR ve Ürik asit arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 30: Böbrek Nakilli Hastalarda Boy Kısaldığı ile Amilaz ve Lipaz Arasındaki İlişki**

		n	Ort±Ss	Min-Max (Median)	p
<b>Amilaz Değeri</b>	<b>BGG Yok</b>	30	128,37±49,78	71-308 (118)	0,313
	<b>BGG Var</b>	22	111,73±40,94	47-197 (110)	
<b>Lipaz Değeri</b>	<b>BGG Yok</b>	30	40,88±46,09	12-265 (28)	0,904
	<b>BGG Var</b>	22	31,59±14,37	10-66 (28,1)	

Mann Whitney U Testi \* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$

Büyüme geriliğine göre amilaz ve lipaz değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 31: Böbrek Nakilli Hastalarda Amilaz ve Lipazın Hipertansiyon ile İlişkisi**

		<b>n</b>	<b>Ort±Ss</b>	<b>Min-Max (Median)</b>	<b>p</b>
<b>Amilaz</b>	<b>HT Yok</b>	<b>37</b>	122,73±46,79	50-308 (113)	0,649
<b>Değeri</b>	<b>HT Var</b>	<b>15</b>	117,87±47,45	47-216 (101)	
<b>Lipaz</b>	<b>HT Yok</b>	<b>37</b>	31,04±14,75	10-90 (28)	0,218
<b>Değeri</b>	<b>HT Var</b>	<b>15</b>	51,53±62,52	12-265 (30,4)	

Mann Whiteny U Testi \*p<0,05 \*\*p<0,01

Hipertansiyona göre amilaz ve lipaz değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmedi (p>0,05).

**Tablo 32: Böbrek Nakilli Hastalarda Amilaz ve Lipazın Hiperlipidemi ile İlişkisi**

		<b>n</b>	<b>Ort±Ss</b>	<b>Min-Max (Median)</b>	<b>p</b>
<b>Amilaz</b>	<b>Hiperlipidemi Yok</b>	<b>28</b>	123,29±46,61	50-308 (113)	0,216
<b>Değeri</b>	<b>Hiperlipidemi Var</b>	<b>14</b>	89,33±39,07	47-124 (97)	
<b>Lipaz</b>	<b>Hiperlipidemi Yok</b>	<b>28</b>	37,12±36,93	10-265 (28)	0,530
<b>Değeri</b>	<b>Hiperlipidemi Var</b>	<b>14</b>	34,2±27,79	14,6-66 (22)	

Mann Whiteny U Testi \*p<0,05 \*\*p<0,01

Hiperlipidemiye göre amilaz ve lipaz değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmedi (p>0,05).

**Tablo 33: Böbrek Nakilli Hastalarda Amilaz ve Lipaz değerinin Hastaneye Yatış ile İlişkisi**

		<b>n</b>	<b>Ort±Ss</b>	<b>Min-Max (Median)</b>	<b>p</b>
<b>Amilaz</b>	<b>Hastane Yatışı Yok</b>	<b>40</b>	<b>126,73±45,95</b>	<b>63-308 (116,5)</b>	<b>0,068</b>
<b>Değeri</b>	<b>Hastane Yatışı Var</b>	<b>12</b>	103,33±45,91	47-216 (98,5)	
<b>Lipaz</b>	<b>Hastane Yatışı Yok</b>	<b>40</b>	36,8±39,61	10-265 (28)	0,543
<b>Değeri</b>	<b>Hastane Yatışı Var</b>	<b>12</b>	37,44±23,07	12-93 (31,2)	

Mann Whiteny U Testi \*p<0,05 \*\*p<0,01

Hospitalizasyona göre amilaz ve lipaz değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmedi (p>0,05).

#### 4.6.1.1. Nakilli Hasta Grubunda Kullanılan İmmünsüpresiflerin Amilaz ve Lipaz Değerleri Arasındaki İlişki

52 nakilli hastanın sadece 2 tanesi kortikosteroid tedavisi almamaktaydı. Bu iki hastanın amilaz değerleri normalin üzerinde seyretmekteydi ancak lipaz değeri normal sınırlardaydı. Kortikosteroid tedavisi almayan hasta sayısı yeterli olmadığı için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

**Tablo 34: Böbrek Nakilli Hastalarda İmmünsüpresiflerin Amilaz ve Lipaz ile İlişkisi**

	İlaç Kullanımı	n	Ort±Ss	Min-Max (Median)	p
Amilaz Değeri	Yok	14	124,79±67,53	47-308 (108,5)	0,687
	Takrolimus	38	120,05±37,15	50-216 (112)	
Lipaz Değeri	Yok	14	31,07±14,32	12-66 (29)	0,845
	Takrolimus	38	39,11±41,5	10-265 (28)	
Amilaz Değeri	Yok	46	119,24±45,83	50-308 (110)	0,615
	Siklosporin	6	112,43±55,11	47-188 (97)	
Lipaz Değeri	Yok	46	38,71±42,65	12-265 (28,6)	0,849
	Siklosporin	6	35,06±16,07	22-66 (28)	
Amilaz Değeri	Yok	44	117,3±38,8	47-216 (110)	0,493
	Sirolimus	8	143,5±76,7	74-308 (122)	
Lipaz Değeri	Yok	44	38,86±38,91	10-265 (28)	0,322
	Sirolimus	8	26,45±11,45	12-48 (26)	
Amilaz Değeri	Yok	20	127,65±57,11	71-308 (115)	0,858
	Mikofenolik Asit	32	117,38±39,06	47-197 (110)	
Lipaz Değeri	Yok	20	35,05±20,5	20-93 (29)	0,735
	Mikofenolik Asit	32	38,14±43,6	10-265 (28)	
Amilaz Değeri	Yok	33	122,73±50,43	47-308 (111)	0,834
	Mikofenolat Mofetil	19	118,89±40,15	71-216 (113)	
Lipaz Değeri	Yok	33	38,53±42,93	10-265 (28,2)	0,864
	Mikofenolat Mofetil	19	34,21±20,87	20-93 (28)	

Mann Whitney U Testi \*p<0,05 \*\*p<0,01

Takrolimus, siklosporin, sirolimus, mikofenolik asit ve mikofenolat mofetil kullanım durumuna göre amilaz ve lipaz değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmedi (p>0,05).

**Tablo 35: Böbrek Nakilli Hastlarda Amilaz ve Lipaz Değerlerinin Takrolimus İlaç Dozu ve Kan Düzeyi ile İlişkisi**

		<b>Amilaz</b>	<b>Lipaz</b>
<b>Amilaz Değeri</b>	r	1	
	p	.	
<b>Lipaz Değeri</b>	r	0,254	1,000
	p	,069	.
<b>Kan Düzeyi Değerlendirmesi</b>	r	0,101	0,145
	p	,556	,398
<b>Takrolimus Dozu</b>	r	-,291	-0,214
	p	,080	,203

Spearman's. \*p<0,05 \*\*p<0,01

Amilaz değeri ve lipaz değeri ile ilaç dozu, takrolimus düzeyi, kan düzeyi değerlendirilmesi ve takrolimus dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p>0,05).

#### 4.6.1.2. Ek Renal Hastalıklar İçin Kullanılan İlaçların Amilaz ve Lipaz Değerleri ile İlişkisi

Valgansiklovir, nitrofurantoin, Trimetoprim-sulfametaksazol, siprofloksasin, flukonazol, pantaprozaol, asetilsalisik asit, ACE inhibitörü, kalsiyum kanal blokörü, beta blokör, atorvastatin, oksibutin, 25-OH D3 vitamini, valproik asit, klobozam, fenobarbital, okskarbezepin, ursedeoksikolik asit, antipotasyum, sodyum bikarbonat ve oral demir ilaç kullanımını amilaz ve lipaz değeri için istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterilmedi (Mann Whitney Testi 'ne göre p> 0,05 bulunmuştur).

**Tablo 36: Antifosfat Kullanım Durumuna Göre Ölçümlerin Karşılaştırılması**

		<i>n</i>	<i>Ort±Ss</i>	<i>Min-Max (Median)</i>	<i>p</i>
<b>Amilaz Değeri</b>	<i>Yok</i>	46	117,96±43,9	50-308 (110)	0,367
	<i>Var</i>	6	137,2±63,9	47-216 (145)	
<b>Lipaz Değeri</b>	<i>Yok</i>	46	35,39±37,3	10-265 (27,85)	<b>0,038*</b>
	<i>Var</i>	6	52,64±27,54	28-93 (48)	

Mann Whitney U Testi \*p<0,05 \*\*p<0,01

Antifosfat durumuna göre amilaz değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). **Antifosfat kullanan grubun lipaz değerinin kullanmayan gruba göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,038; p<0,05)**

#### 4.6.2. Böbrek Nakilli Hasta Hastalarda Lineer Korelasyon Analizi

**Tablo 37: Böbrek Nakilli Hastalarda Amilaz ve Lipaz Değerlerinin Çoklu faktörlerle Korelesyonu**

Amilaz Değeri	R	1									
	P	.									
Lipaz Değeri	R	0,254	1								
	P	0,069	.								
Yaş	R	0,048	0,113	1							
	P	0,738	0,424	.							
Çalışmaya Katıldığı Yaş	R	0,02	0,168	,868**	1						
	P	0,889	0,233	0	.						
Renal Biyopsi	R	-0,204	-0,038	-0,012	0,056	1					
	P	0,147	0,789	0,933	0,691	.					
Tanı Yaş ( Yıl)	R	0	0,053	,294*	0,266	-0,014	1				
	P	0,659	0,71	0,034	0,057	0,923	.				
Nakil Sonrası Biyopsi	R	,283*	0	,290*	0,245	0,05	0,081	1			
	P	0,042	0,481	0,037	0,08	0,726	0,567	.			
Diyaliz Süresi	R	0,125	-0,05	0	-0,032	0,121	0,015	0,115	1		
	P	0,375	0,724	0,613	0,82	0,392	0,913	0,416	.		
Hemodiyaliz (Yıl)	R	0,119	-0,013	0,071	0	0,112	-0,263	0,246	,635**	1	
	P	0,407	0,929	0,622	0,953	0,435	0,062	0,082	0	.	
Periton Diyalizi (Yıl)	R	0,117	-0,024	1							
	P	0,41	0,866	.							
Hemodiyaliz/ Periton Diyalizi	R	-0,001	0,065	-,489**	1						
	P	0,996	0,647	0	.						
Nakil Yaşı	R	0,001	0,128	-,309*	0,057	1					
	P	0,994	0,366	0,026	0,687	.					
Graft Ömrü (Yıl)	R	0,162	-0,017	,320*	-0,039	-,435**	1				
	P	0,25	0,905	0,021	0,785	0,001	.				

Spearman's. \*p<0,05 \*\*p<0,01

Amilaz değeri ile nakil sonrası biyopsi arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,283$ ,  $p<0,05$ ). Amilaz değeri ile lipaz değeri, yaş, çalışmaya katıldığı yaş, renal biyopsi, tanı yaşı, diyaliz süresi, hemodiyaliz süresi, periton diyalizi, periton ve hemodiyalizi birlikte alma durumu, nakil yaşı, greft ömrü (yıl) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

Lipaz değeri ile yaş, çalışmaya katıldığı yaş, renal biyopsi, tanı yaşı, nakil sonrası biyopsi, diyaliz süresi ve hemodiyaliz süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 38: Böbrek Nakilli Hastalarda Amilaz ve Lipaz Değerlerinin BMI ile Korelasyonu**

	1	2	3	4	5	6	7	8	
<b>1. AMİLAZ Değeri</b>	r	1,000							
	p	.							
<b>2. LİPAZ Değeri</b>	r	0,254	1						
	p	,069	.						
<b>3. Kilo (Kg)</b>	r	-0,051	,351*	1					
	p	,721	,011	.					
<b>4. Kilo SDS</b>	r	-,050	,373**	,451**	1,000				
	p	,724	,006	,001	.				
<b>5. Kilo Percentil</b>	r	-0,071	,279*	,391**	,897**	1			
	p	,616	,045	,004	,000	.			
<b>6. BMI</b>	r	-0,059	,427**	,626**	,676**	,638**	1		
	p	,676	,002	,000	,000	,000	.		
<b>7. BMI (SDS)</b>	r	-,020	,442**	,326*	,792**	,734**	,888**	1,000	
	p	,890	,001	,018	,000	,000	,000	.	
<b>8. BMI Percentil</b>	r	0	,397**	,300*	,726**	,751**	,817**	,918**	1
	p	0,554	,004	,031	,000	,000	,000	,000	.

Spearman's. \* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$

Amilaz değeri ile lipaz değeri, kilo, kilo sds, kilo percentil, beden kitle indeksi, beden kitle indeksi SDS, beden kitle indeksi percentil ve sistolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ).

Lipaz değeri ile kilo arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r = 0,351$ ,  $p < 0,05$ ). Lipaz değeri ile kilo SDS arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r = 0,373$ ,  $p < 0,01$ ). Lipaz değeri ile kilo percentil arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r = 0,279$ ,  $p < 0,05$ ). Lipaz değeri ile beden kitle indeksi arasında pozitif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r = 0,427$ ,  $p < 0,01$ ). Lipaz değeri ile beden kitle indeksi SDS arasında pozitif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r = 0,442$ ,  $p < 0,01$ ). Lipaz değeri ile beden kitle indeksi percentil arasında pozitif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r = 0,397$ ,  $p < 0,01$ ).

## 5. TARTIŞMA

Pediyatrik böbrek nakilli hastalarda yaptığımız bu çalışmada serum amilaz ve lipaz düzeylerinin risk faktörleri ile ilişkisini araştırdık. Böbrek nakilli hastalarda pankreas hastalıklarının normal popülasyona göre arttığı, ayrıca böbrek fonksiyonları bozuldukça da serum amilaz ve lipaz değerlerinde yükselme olabildiği bilinmektedir (24, 99). Böbrek fonksiyonlarının izlemine ek olarak amilaz ve lipazın kullanılması ve bu değerlerin izlenmesi böbrek nakilli hastaların sağkalım ve hayat kalitesini artırabilir.

Litaratür taramasında böbrek nakil hastalarında hiperamilazemiden ilk kez 1970’li yıllardan itibaren bahsedildiği görülmüştür. Penn ve arkadaşları böbrek alıcılarında pankreatite sekonder gelişen hiperamilazemi araştırdıklarında nakilli hasta grubunda pankreatite sebep olan faktörleri üremi, kullanılan ilaçların yaptığı pankreas hasarı, kronik immünsüpresyona bağlı gelişen enfeksiyonlar ve hiperparatiroidizm olarak değerlendirdiler (100). Litaratür incelendiğinde böbrek nakilli hasta grubunda pankreas fonksiyonlarını değerlendiren çok az çalışmaya rastlanmıştır ve bu çalışmalar da erişkin çalışmalarıdır. Pediyatrik böbrek nakilli hastalarda amilaz ve lipaz değerlerinin ele alındığı çalışma literatürde görülmedi. Çalışmamız bu alanda yapılmış ilk çalışmadır.

Çalışmamızda hiçbir katılımcının amilaz ve lipaz düzeyi akut pankreatit seviyesinde (normalin 3 katı yüksekliğinde) saptanmadı. Kontrol grubu ile hasta grubunun amilaz ve lipaz değerleri karşılaştırıldığında, amilaz ve lipaz değeri hasta grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. Amilaz değeri yüksek saptananların %93,1 (n=27), lipaz değeri yüksek saptananların %100’ü (n=4) hasta grubuna aitti. Hasta grubunda amilaz değeri %51,9 (n=27) ‘u yüksek, %48’i (n=25) normal olduğu görüldü. Lipaz değeri ise hasta grubunda %92,3 ‘ünde (n=48) normal, %7,6’sında (n=4) yüksek bulundu

Keogh ve arkadaşları KBH’da azalan amilaz ve lipaz klirensine bağlı olarak kan amilaz ve lipaz düzeylerinin artabileceğini göstermişlerdir (99). Hasta grubumuzda transplantasyon öncesi amilaz ve lipaz değerlerini araştırdık, ancak bu değerler dosyalarda mevcut değildi. Transplantasyona hazırlanan hastalarda amilaz ve lipaz tetkiklerinin ön hazırlık döneminde değerlendirilmesini önermekteyiz.

Verilerimiz ışığında böbrek nakilli hastalarda özellikle serum amilaz yüksekliği ile birlikte lipaz yüksekliği de mevcuttu. Bu değerlerin yükselmesine sebep olan risk faktörleri de ele alındığında hasta grubunda serum amilaz ve lipaz düzeylerinin izlemi hem böbrek hem de

pankreas fonksiyonlarının değerlendirilmesi için uygun görülmektedir. Pediyatrik yaş grubunda bu konuda daha çok sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışma grubunda benzer yaşta ve cinsiyette kontrol grubu oluşturulması hedeflendi, hasta grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı fark bulunmadı.

Vasudevan ve arkadaşları pediyatrik böbrek nakilli hastaların normal popülasyona göre boylarının kısa olduğunu bildirmişlerdir. Büyüme hormonu kullanılması ve kortikostteroid tedaviden kaçınılmasına rağmen normal popülasyonu yakalayamadıklarını bildirmişlerdir (101). Çalışmamızda katılımcıların ağırlık, boy, boy kitle indeksi, kan basıncı ölçümleri persantil ve SDS olarak ifade edildi. Böbrek nakilli hasta grubunun boy persantilleri kontrol grubuna göre daha düşük persantilde seyrettikleri, orta ve ağır boy kısalığının olduğu tespit edildi. Bulgularımız literatür ile uyumlu bulundu.

Stabouli ve arkadaşları böbrek nakilli hasta grubunun normal popülasyona göre obeziteye eğilim gösterdiğini belirtmişlerdir (102). Bizim çalışmamızda da boy kitle indeksleri karşılaştırıldığında kontrol grubunun normal tartılı, hasta grubunun %13,4'ünün (n=7) malnutrisyonu, %17,3'ünün (n=9) obezitesinin olduğu saptandı, kontrol grubuna göre hasta grubunun obezitesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Daha önce serum amilaz ve lipazın böbrekteki klirensi böbreklerin glomerüler filtrasyon hızına ve tübüler geri emilim fonksiyonuna bağlı olduğu sonucuna varılmıştı (31).

Böbrek hastalarında serum amilaz ve lipaz düzeylerinin çalışıldığı çalışmaların çoğu KBH hastalarında yapılmıştır. Böbrek nakilli hastalarda çalışmalar çok azdır. Yılmaz ve arkadaşları erişkin yaş grubunda böbrek nakilli hastaların serum amilaz ve lipaz düzeylerini incelemişler, böbrek fonksiyon testlerindeki düşüklük ile serum amilaz ve lipaz değerlerindeki yüksekliği anlamlı bulmuşlardır. Greft fonksiyonunun takibinde serum amilaz ve lipaz düzeylerinin takip edilmesini önermişlerdir (4).

Jiang ve arkadaşları KBH hastalarında serum amilaz ve lipaz düzeylerinin yüksek olduğunu, ancak normalin 3 katının da altında seyrettiğini göstermişlerdir (103). Bizim çalışmamızda da benzer olarak serum amilaz ve lipaz değerleri kontrol grubuna göre yüksek seyretmiştir ve normalin 3 katının altında izlenmiştir. Çalışmamızı literatür ile uyumludur.

Colen ve arkadaşları böbrek hastalarında kreatinin klirensinin 50ml/dk 'dan büyük olduğunda serum amilaz düzeylerinin normal aralıkta kaldığı bunun altındaki kreatinin klirensi değerlerinde amilaz ve lipazın yükseldiğini göstermişlerdir (37). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının GFR'leri incelendiğinde kontrol grubu ve hasta grubunun **GFR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur** (p=0,001; p<0,01). 90 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> ve üstü olan grubun; kontrol grubunun hasta grubuna göre daha fazla kişi olması; 60-89

ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> arası, 45-59 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> arası ve 30-44 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> arası gruplarının; kontrol grubunun hasta grubuna göre daha az kişi olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01). Çalışmamızda böbrek nakilli hasta grubunun %88.4 (n=46)'ünün GFR değeri 89 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> un altında olduğu görülmüştür. Elli iki böbrek nakilli hastanın %44.2'i (n= 23) GFR değeri 60-89 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> ve %40,3'i (n=21) GFR değeri 59-44 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> arasındadır. Kontrol grubun %94'ü (n=47) GFR değeri 90 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> ve üzeri saptanmıştır. Böbrek nakilli hasta grubunun normal popülasyona göre GFR değerleri düşük saptanmıştır. Amilaz değeri ile GFR değeri arasında negatif yönde ve yüksek düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r=-,689, p<0,01). Lipaz değeri ile GFR değeri arasında negatif yönde ve orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (r=-,443, p<0,01). Amilaz ve lipaz değerindeki yükseklik GFR'deki düşüklük ile korelasyon göstermiştir. Hasta grubun kendi içindeki değerlendirilmesinde de benzer sonuçlar bulundu. Ayrıca amilaz ve lipaz değerleri GFR'nin yanısıra serum kreatinin, üre ve BUN değerlerindeki artış ile de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur, ürik asit yüksekliği ise serum amilaz değerindeki artış ile anlamlı ancak lipaz değerindeki artış ile anlamlı bulunmamıştır. Böbrek fonksiyon değerlerindeki bozulma amilaz ve lipaz değeri ile korele bulunmuştur. Çalışmamızdaki bu veriler literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Metabolik sendrom hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon ve obezite dahil olmak üzere kardiyovasküler risk faktörlerini de içeren geniş kapsamlı bir tanımlamadır (61).

Wissing ve arkadaşları böbrek nakilli hasta grubunun metabolik sendrom açısından normal popülasyona göre artmış risk faktörlerine sahip olduğunu gösterdiler. Böbrek nakilli hasta grubunda kullanılan immünsüpressif tedaviler, obezite, hipertansiyon, dislipidemi gelişimine neden olabilmektedir (65). Metabolik sendromun kardiyovasküler hastalık riskini artırması, greft kaybını hızlandırmasının yanısıra pankreatit riskini de artırdığı düşünülmektedir (62, 64).

Hasta ve kontrol grubundaki çocukların boy, ağırlık ve vücut kitle indeksi ( VKİ ) SDS değerleri için Neyzi ve ark tarafından yayınlanan sağlıklı Türk çocuklarına ait oksokolojik verilerden yararlanıldı (94). Yaşa göre bakılan VKİ 5-95 persantil aralığı normal, VKİ 85-95 persantil aralığına aşırı tartılı, VKİ> 95 persantil obez olarak tanımlandı. VKİ 5-15 persantil aralığı zayıf, VKİ<5 persantil malnutrisyon olarak değerlendirildi (95, 96).

Sawalhi ve arkadaşları obezitenin metabolik sendromdan bağımsız bir şekilde artan adipoz dokunun bölgesel inflamasyonu artırarak pankreas fonksiyon bozukluğuna daha çok sebep olabileceğini göstermişlerdir (62). Naik ve ark. da obezitenin böbrek nakli alıcılarında yaygınlığını korumakta olduğunu hatta kötü greft fonksiyonu ile obezite arasında anlamlı ilişki

gösterilmişlerdir (104). Stabouli ve arkadaşları böbrek nakilli ve KBH hastalarında obezite ve beslenme şekilleri üzerine yapmış olduğu bir çalışmada böbrek nakli sonrası kullanılan kortikosteroid ve MMF gibi ilaçların bu hasta grubunda obezite riskini artırdığı, akdeniz diyetinden zengin beslenmenin, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliğinin obeziteye bağlı kardiyovasküler risklerinin azaltılması ve greft fonksiyon kaybının önüne geçilmesi açısından önerilmektedirler (102). Höcker ve arkadaşları böbrek nakilli hastalarda geç dönem steroid tedavisinin kesildiğinde hasta grubunda obezitenin azaldığını göstermişlerdir (105). Çalışmamızda kontrol grubu ile hasta grubu karşılaştırıldığında hasta olan grubun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde obez bulunmuş olup ( $p=0,033$ ;  $p<0,05$ ) GFR değeri ile beden kitle indeksi arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=-,315$ ,  $p<0,01$ ). Bunun yanısıra amilaz değeri ile obezite istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyonu olmasa da lipaz değerinin de beden kitle indeksi ile anlamlı korelasyonu bulunmuştur ( $r=,335$ ,  $p<0,01$ ). Bulgularımız literatürü desteklemekle birlikte bu alanda daha çok çalışma yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda kan basıncı değerleri vizit tarihinde ölçülmüş olup dosyalara kayıt edilen verilerden yararlanılarak elde edildi. Hasta ve kontrol grubunun kan basıncı değerlendirilmesi 18 yaşını doldurmamış bireyler için Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) 'nin 2017 de yayınlanan rehberinden yararlanıldı. Katılımcıların kan basıncı değerleri rehberdeki evrelere göre evrelemesi yapıldı (97).

Seeman ve arkadaşları kontrollü kan basıncına sahip alıcıların greft işlevi sabit kalırken kontrolsüz hipertansiyonu olan bireylerin zamanla greft fonksiyonunda azalma gösterilmişlerdir (69). **Gruplar ile hipertansiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ).** Normal olan grubun; kontrol grubunun hasta grubuna göre daha fazla kişi olması; yüksek kan basıncı ve evre-1 ve 2 hipertansiyon gruplarının; kontrol grubunun hasta grubuna göre daha az kişi olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ) hasta grubunun %50'si normal kan basıncı, %30 'u ( $n=16$ ) yüksek kan basıncı grubunda yoğunlaşmıştır. Litaretürde hipertansiyon ile amilaz ve lipaz yüksekliğini ilişkilendiren çalışma bulunmamaktadır, ancak Amilaz değeri ile sistolik kan basıncı persantili arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,378$ ,  $p<0,01$ ). Amilaz değeri ile diyastolik kan basıncı arasında pozitif yönde ve çok zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,196$ ,  $p<0,05$ ). Lipaz değeri ile sistolik kan basıncı arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,281$ ,  $p<0,01$ ). Lipaz değeri ile diyastolik kan basıncı persantil arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Hasta grubunun kendi içindeki değerlendirilmesinde sistolik ve diyastolik kan basıncı ile amilaz ve lipaz

düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Greft fonksiyonunu GFR ile ilişkilendirecek olursak GFR değeri ile sistolik kan basıncı persantil arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=-,291$ ,  $p<0,01$ ). GFR değeri ile diyastolik kan basıncı arasında negatif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=-,291$ ,  $p<0,01$ ). Bizim de çalışmamızda kan basıncı persantillerinde artış düşük GFR ile korele bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında hipertansiyonunun greft fonksiyonuna olan negatif etkisinden bahsedilebilir. Daha önce amilaz ve lipaz yüksekliğini GFR düşüklüğü ile ilişkilendirmiştik. Kan basıncı yüksekliği olan hastalarda amilaz ve lipaz yüksekliği düşük greft fonksiyonuna bağlanabilir. Ayrıca hipertansiyon için kullanılan ACEi'lerinin de bradikinin sentezini artırarak pankreatik duktuslarda ödem yaparak pankreas disfonksiyonuna sebep olabileceği bildirilmiştir (89). Çalışmamızda hasta grubunun kullandığı antihipertansifler olan beta-blokörler, kalsiyum kanal blokörleri ve ACEi'leri amilaz ve lipaz yüksekliği ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Katılımcılar hiperlipidemi açısından AAP'ın 2011 de yayınlamış olduğu çocuk ve ergenlerde dislipidemi taraması kriterlerine göre değerlendirildi. Bu rehber ışığında yüksek total kolesterol, yüksek LDL, yüksek TG, düşük HDL değerlerinden en az birine sahip olan olgular dislipidemik olarak kabul edildi (98).

Zhang ve arkadaşları hiperlipideminin pankreas fonksiyonlarını bozduğu, akut pankreatit gelişimine sebep olabileceğini göstermişlerdir (74, 75).

Çalışmamızda hasta grubumuzda kontrol grubumuza göre hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi daha çok kişide saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,001$ ;  $p<0,01$ ). Özellikle hasta grubumuzda hiperkolesterolemi (%36 (n=19)) hipertrigliseridemiye (%26 (n=14)) göre daha çok kişide saptanmıştır. Amilaz değeri ile trigliserid arasında pozitif yönde ve zayıf düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ( $r=,243$ ,  $p<0,05$ ). Amilaz değeri ile total kolesterol, HDL Kolesterol ve LDL Kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Lipaz değeri ile trigliserid, total kolesterol, HDL Kolesterol ve LDL Kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ). Çalışmamızda kontrol grubu ile hasta grubu karşılaştırıldığında hiperlipidemi açısından hasta grubu ile ilişkisi anlamlı bulunmuş olsa da amilaz ve trigliserid düzeyleri arasında zayıf düzeyde anlamlı ilişki bulunmasına rağmen hiperlipidemi ile amilaz ve lipaz yüksekliği arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Hasta grubu da kendi içinde değerlendirildiğinde hiperlipidemi ile amilaz ve lipaz düzeyleri arasında anlamlı ilişki

saptanmadı. Bulgularımız litaretürü desteklememekte ve bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Serum kalsiyum düzeylerinde artış asiner hücrelere zarar verebilir (48). Jacob ve arkadaşları hiperparatiroidinin pankreas hasarına sebep olması serum kalsiyum düzeyinin artması ile ilişkilendirilmişlerdir (106). Penn ve arkadaşları böbrek nakilli hasta grubunda gelişen akut pankreatit etiyolojisinde hiperparatiroidiyi de suçlamaktadırlar (100). Çalışmamızda böbrek nakilli hasta grubumuzda hiperkalsemi saptanmamıştır. Nakilli grubun paratiroid düzeyi normal değerlerin üzerinde görülmesine rağmen serum amilaz ve lipaz düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Hastalar İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji Bilim dalı Böbrek Transplantasyon Tedavi Protokolüne göre tedavi edilmektedir. Üç hasta dışında diğer tüm hastalar (n=49) kortikosteroid, kalsinörin inhibitörü ya da mTOR inhibitörü ve MMF olmak üzere 3'lü kombinasyon tedavisi almaktadır. Bir hasta (n=1) sadece kortikosteroid ve mTOR kombinasyonu almaktadır, amilaz değeri normalin üzerinde lipaz değeri ise normal aralıktadır. Diğer iki hasta (n=2) ise kalsinörin inhibitörü ve MMF kombinasyonu almaktadır. Hastalardan birinin amilaz düzeyi yüksek lipaz değeri normal iken diğerinin amilaz ve lipaz değeri normalin üzerinde görülmüştür.

Steroidler nakil sonrası metabolik sendromda etkilidirler. Adipoz dokuda lipolizi artırır ve hepatik VLDL üretimini artırarak serumda trigliserid ve serbest yağ asitlerinin düzeyinin yükselmesine sebep olur. Serbest yağ asitlerinin direk asiner hücre toksisitesi yaptığı ve pankreas perfüzyonunu bozduğu bilinmektedir (74, 75). Genel olarak metabolik sendromda görülen anormalliklerin çoğu steroid kullanan hastalarda görülmektedir (79). Höcker ve arkadaşları böbrek nakilli hastalarda geç dönem steroid tedavisinin kesildiği hasta grubunda obezitenin azaldığını göstermişlerdir (105).

Badalov ve arkadaşları ilaç ilişkili akut pankreatit gelişiminin araştırıldığı bir çalışmada kortikosteroidlerin akut pankreatit gelişimi için Sınıf III ilaç grubu altında sınıflandırmışlardır. Bu çalışmada pankreas hasarına sebep olabilecek ilaçları 4 sınıf altında toplamış, ilaçları Sınıf I dene Sınıf IV e kadar azalan risk durumlarına göre sınıflamışlardır. Sınıf III ilaç grubunu bu ilaçla en az 2 vaka bildirilmiş olup bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır şeklinde tanımlamışlardır (84). Hasta grubumuzda 52 (n=52) hastanın 50'si (n=50) kortikosteroid kullanmakta olup 2'si (n=2) kortikosteroid tedavisi kullanmamaktadır. Kortikosteroid kullanmayan sadece 2 hasta olduğu için amilaz ve lipaz düzeyi kortikosteroid kullanmakla ilişkilendirilememiştir. Kortikosteroid kullanmayan iki hasta sadece kalsinörin

inhibitörü olan takrolimus ve MMF kombinasyon tedavisi almaktadır. İki hastanın amilaz değeri yüksek buna ek sadece birinin olarak lipaz değeri yüksektir. Bizim de yapmış olduğumuz çalışma sonucunda bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Kalsinörin inhibitörü olan takrolimus tedavisi pediatrik hastaların büyük çoğunluğunda idame immunsupresyon tedavisi olarak sık kullanılmaktadır (20, 23). Kalsinörin inhibitörü olan takrolimus, insülin sekresyonunu bozarak diyabetojenik etki gösterir (65). Pankreastaki beta hücrelerine yüksek afiniteye sahip olan takrolimus diğer kalsinörin inhibitörü olan siklosporin ile karşılaştırıldığında daha yüksek diyabetojenik etki göstermektedir. Böbrek nakilli hastalarda takrolimus kullanan hastalarda mevcut glukoz yüküne rağmen insülin sekresyonunun inhibisyonu kanıtlanmıştır (85). Her ne kadar takrolimus kullanımının artması ile akut pankreatit insidansı azalmış olsa da takrolimus kullanımına bağlı gelişen akut pankreatit vakaları bildirilmiştir (86).

Cadaloz ve arkadaşları ilaç ilişkili akut pankreatit gelişiminin araştırıldığı bir çalışmada takrolimus ilacı Sınıf IV ilaç grubu altında yer almaktadır ve düşük riskli kabul edilebilmektedir (84). Li ve arkadaşları takrolimusun nadir olarak akut pankreatite sebep olsa da takrolimus kullanan hastalarda akut karın ağrısı gelişiminde pankreatit açısından yakın izlenmesi gerekliliğini vurgulamışlardır (86). Çalışmamızda takrolimus kullanan 38 hasta (n=38), kullanmayan 14 hasta (n=14) vardı. Takrolimus kullanım durumuna göre amilaz ve lipaz düzeyi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Amilaz ve lipaz düzeyleri ile takrolimus ilaç dozu, kan ilaç düzeyi arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Bu konuda daha çok çalışmanın yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Siklosporin ve steroid bazlı immunsupresyon alan hastaların yaklaşık %90'ında LDL-kolesterol yüksekliği mevcuttur. KDOQI kılavuzunda pankreatit riski açısından böbrek nakilli hastalarda hipertrigliserideminin (>500 mg/dl) tedavisini önermektedir (76). Siklosporin, trigliseridlerin yanısıra total ve LDL kolesterolde belirgin artışa sebebiyet vererek hiperlipidemiye neden olduğu bilinmektedir (77). Raine ve arkadaşları sadece siklosporin tedavisi ile tedavi edilen hastalarda serum lipid düzeyleri, azatioprin ve prednizon ile tedavi edilen hastalardan daha yüksek olarak bulmuşlardır (78). Hiperlipideminin de pankreas disfonksiyonu yaptığına daha önce değinilmişti (75).

Badalov ve arkadaşları siklosporin ilacını pankreatit için riskli ilaçlar açısından Sınıf III grubunda sınıflamışlardır (84). Ito ve arkadaşları fareler üzerinde siklosporin sonrası pankreasta ödem ve serum amilaz yüksekliğini gözlemlemiş olup pankreas hasarı ile ilişkilendirmişlerdir (107). Siklosporin kullanımına bağlı amilaz ve lipaz değeri arasında

istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Çalışmamamız literatürü desteklememekle birlikte bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Kortikosteroidlere benzer şekilde mTOR inhibitörleri olan sirolimus ve everolimus, böbrek nakilli hastalarda metabolik sendrom gelişmesi açısından riskli ilaç grubundadır. Bu tedavi ajanlarını kullanan hastalarda hiperlipidemi gözlenmektedir (81). Sirolimus, dolaşımdaki serbest yağ asit düzeylerinde belirgin artışa sebep olur, bunun yanısıra mTOR, insülin reseptörünün ayrılmaz bir parçası olduğu için yapılan son çalışmalarda sirolimusun insülin direncine sebep olduğu gösterilmiştir (82-84). Mei ve arkadaşları sirolimusun inflamasyonu baskılaması ile akut pankreatit gelişimini önleyebildiğini göstermişlerdir (27), ancak çalışmamızda sirolimus kullanım durumuna göre amilaz ve lipaz değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

De Novo pürin sentezinin bir inhibitörü olan mikofenolik asit pediatrik böbrek alıcılarının en az üçte ikisinde başlangıç ve idame immunsupresyon tedavisinin bir parçasıdır (23). Einollahi ve arkadaşları MMF kullanımına geçilen bir hastada akut pankreatit geliştiğini göstermişlerdir (54). MMF için belirtilen en sık yan etkiler gastrointestinal ve kemik iliği toksisitesidir, ancak MMF'ye bağlı ciddi gastrointestinal yan etkiler nadirdir (54, 58, 59). Hastalarımız mikofenolat mofetil (n=19) ve mikofenolik asit (n=32) olmak üzere iki ayrı preparatı kullanmışlardır. Sadece bir hasta MMF tedavisi almamaktadır. MMF kullanım durumuna göre amilaz ve lipaz değeri istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilmemiştir. Bulgularımız literatür ile uyumludur, ancak bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Owyang ve arkadaşları böbrek yetersizliği olan hastalarda pankreasın ekzokrin fonksiyonlarını izlemiş olup, böbrek yetersizliği olan hastalarda kanda elimine edilemeyen ve pankreasın sürekli uyarılmasına bağlı salgı artışına neden olan kolesistokinin ve tripsin gibi hormonların artışı pankreasta hipertrofi, hiperplazi gibi morfolojik değişiklikler meydana getirdiğini, asiner hücrelerde artan duyarlılığa bağlı amilaz ve lipazın da artışına sebep olduğunu göstermiştir (46). Böbrek nakilli hasta grubunda pankreas görüntülemelerine dair literatür incelendiğinde yetersiz bilgiye ulaşılmıştır. Çalışmamız retrospektif olduğu için dosyalar incelendiğinde pankreas görüntülemesine dair veri bulunamadı. Ancak kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda pankreas morfolojilerinde değişiklik olmasından dolayı biz de böbrek nakilli hasta grubunda görüntüleme planı yapılırken kontrol USG tetkiklerinde pankreasın da ultrasonografik olarak takibini önermekteyiz.

### **Çalışmamızdaki kısıtlılıklar;**

1. Çalışmamız Covid-19 Pandemisi sebebi ile retrospektif ve kesitsel olarak yürütülmüştür. Bu alanda daha çok prospektif çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.
2. Literatür incelendiğinde pediatrik böbrek nakilli hasta grubunda çalışmaların kısıtlı olması sebebi ile çalışmamızda erişkin çalışmalarından yararlanılmıştır.
3. İdrarda amilaz ile ilgili veriler dosyalarda olmadığı için çalışmamıza idrarda amilaz değeri dahil edilememiştir.
4. Böbrek nakilli hasta grubunun amilaz ve lipaz düzeylerini yıllar içerisindeki seyrini incelemek amaçlanmıştı ancak hastane veri tabanlarından bu bilgilere ulaşılamadığı için istatistiksel olarak bazı analizlerin yapılamadı.
5. Çalışmaya kronik böbrek hastalarındaki amilaz ve lipaz değerlerini de dahil etmek istedik ancak dosyalarda eksik veri olmasından dolayı dahil edilemedi.
6. Böbrek nakilli hasta grubundaki hastaların pankreas fonksiyonlarını değerlendirmek için serum amilaz ve lipaz düzeylerinin yanısıra pankreatik elastaz ve tripsinojen tetkikleri ile değerlendirilmesini önermekteyiz.
7. Literatür incelendiğinde, yapılan çalışmalarda KBH'de pankreasta morfolojik değişiklikler incelenmiştir. Böbrek nakilli hasta grubunda da bu alanda çalışmaların eksik olduğunu tespit ettik. Çalışmamızda böbrek nakilli hastaların ve KBH'lı hastaların pankreas görüntülemesinin yapılmasını önermekteyiz.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamız pediatrik böbrek nakilli hasta grubunda serum amilaz ve lipaz düzeyinin incelendiği ilk çalışmadır ve çift merkezli yürütüldü. Çalışmamızda pediatrik böbrek nakilli hasta grubunda serum amilaz ve lipaz değeri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Gruplar arasında ve böbrek nakilli grupta böbrek fonksiyon testlerindeki bozukluklar ile amilaz ve lipaz değerlerindeki yüksekliklerin korele bulunmuş olup, amilaz ve lipaz düzeyi normal değerlerinin 3 katı altında seyreden böbrek nakilli grubun greft ve pankreas disfonksiyonu açısından yakından izlenmeli sonucuna ulaşıldı.

Bunun yanısıra obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemi varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptandı ve bu bulgular yüksek amilaz ve lipaz ile korele bulundu. Bu risk faktörlerinin pankreas hücre hasarı yapabileceği bilgisi literatür bilgisi ile desteklendi, böbrek fonksiyon testleri üzerine olumsuz etkisi gösterildi. Böbrek nakilli hasta grubunda belirtilen risk faktörlerinin kontrol altına alınması (beslenme, diyet, egzersiz, hayat tarzı değişikliği, ilaç modifikasyonu) ile greft fonksiyonu üzerine olumlu etki yapabileceğini, sağ kalımı artırabileceğini ve nakil sonrası pankreas fonksiyonun daha iyi korunabileceğini düşünmekteyiz.

Böbrek nakilli hasta grubu gerek kullandıkları immünsüpresif ilaçlar sebebi ile enfeksiyonu sınırlamakta yetersiz kalmaları, gerekse bu ilaçların direkt veya metabolik sendroma yol açmalarından dolayı dolaylı yoldan pankreas üzerine yaptıkları toksik etki ile pankreas fonksiyonları açısından yakından izlenmelidir.

Literatürde pek çok çalışma böbrek nakilli hasta grubundaki serum amilaz ve lipaz yüksekliğini immünsüpresif ilaç kullanımı ile ilişkilendirmektedir. Çalışmamızda hasta grubunda kullanılan pek çok immünsüpresif ilaç ile serum amilaz ve lipaz yüksekliği arasında ilişki araştırıldı, ancak hasta grubunda immünsüpresif ilaç kullanımı ile serum amilaz ve lipaz düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Pediatrik böbrek nakilli hasta grubunda pankreas fonksiyonlarının değerlendirildiği daha çok çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Danovitch GM. Handbook of kidney transplantation: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 240-340 p.
2. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int.* 2002;62(1):311-8.
3. Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, de Francisco AL, Escallada R, Ruiz JC, Cotorruelo JC, et al. Change in serum creatinine levels between 6 and 12 months and kidney graft survival: influence of proteinuria. *Transplant Proc.* 2005;37(3):1433-4.
4. Yilmaz UE, Yilmaz N, Titiz I, Basaranoglu M, Tarcin O. The utility of amylase and lipase as reliable predictive markers for functioning renal graft. *Ann Transplant.* 2012;17(3):77-84.
5. Pieper-Bigelow C, Strocchi A, Levitt MD. Where does serum amylase come from and where does it go? *Gastroenterol Clin North Am.* 1990;19(4):793-810.
6. R R. *Clinical Laboratory Medicine.* 6th ed, ed. Mosby, Missouri 1995.
7. Tietz NW, Shuey DF. Lipase in serum--the elusive enzyme: an overview. *Clin Chem.* 1993;39(5):746-56.
8. Waller SL, Ralston A. The hourly rate of urinary amylase excretion, serum amylase, and serum lipase: Part I In control subjects and patients with renal disease. *Gut.* 1971;12(11):878-83.
9. Donna J. Claes MM. Chronic Kidney Disease. In: ROBERT M. KLIEGMAN, JOSEPH W. ST GEME III NJB, SAMIR S. SHAH, ROBERT C. TASKER, KAREN M. WILSON, RICHARD E. BEHRMAN,, editors. *nelson textbook of pediatrics.* 2. 21 ed. Philadelphia: elsevier Inc; 2020. p. 10.887-10.905.
10. Levey AS, Coresh J, Bolton K, Culleton B, Harvey KS, Ikizler TA, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases.* 2002;39(2 SUPPL. 1):i-ii+ S1-S266.
11. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American Journal of Kidney Diseases.* 2014;63(5):713-35.
12. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Jr., Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976;58(2):259-63.
13. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):629-37.
14. Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(12):1999-2009.
15. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of kidney diseases.* 2003;41(1):1-12.
16. Prof. Dr. Aydan Şirin PDANN, Prof. Dr. Alev Yılmaz ,. Böbrek Yetmezliği. In: Olcay Neyzi TE, Feyza Darendeliler, editor. *Pediyatri.* 2. 5. ed. Türkiye 2020. p. 1823-65.
17. Collin A, Foley R, Herzog C. US Renal Data System, USRDS 2009 annual data report. *Am J Kidney Disease.* 2010;55:s1.

18. Mitsnefes MM, Daniels SR, Schwartz SM, Meyer RA, Khoury P, Strife CF. Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: prevalence and predictors. *Pediatric Nephrology*. 2000;14(10):898-902.
19. Silverstein DM, Palmer J, Polinsky MS, Braas C, Conley SB, Baluarte HJ. Risk factors for hyperlipidemia in long-term pediatric renal transplant recipients. *Pediatric Nephrology*. 2000;14(2):105-10.
20. Yaacov Frishberg CRI, Rachel Becker Cohen. Renal Replacement Therapy (Dialysis and Transplantation) in Pediatric End-Stage Kidney Disease. *Pediatric Nephrology*. p. 2406-44.
21. Junge W, Mályusz M, Ehrens HJ. The role of the kidney in the elimination of pancreatic lipase and amylase from blood. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1985;23(7):387-92.
22. Verghese PS. Pediatric kidney transplantation: a historical review. *Pediatr Res*. 2017;81(1-2):259-64.
23. David K. Hooper CDVJ. chronic kidney disease. In: Robert M. Kliegman JWSGI, Nathan J. Blum, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 2. 21 ed. Philadelphia: elsevier inc; 2020.
24. Bhadauria D, Thammishetti V, Goel A, Kaul A, Kushwah RS, Behera M, et al. An Analysis of Epidemiology, Etiology, and Outcomes of Acute Pancreatitis in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2020;52(3):865-72.
25. Filler G, Browne R, Seikaly MG. Glomerular filtration rate as a putative 'surrogate endpoint' for renal transplant clinical trials in children. *Pediatr Transplant*. 2003;7(1):18-24.
26. Schainuck LI, Striker GE, Cutler RE, Benditt EP. Structural-functional correlations in renal disease. II. The correlations. *Hum Pathol*. 1970;1(4):631-41.
27. Mei Q, Zeng Y, Huang C, Zheng J, Guo Y, Fan J, et al. Rapamycin Alleviates Hypertriglyceridemia-Related Acute Pancreatitis via Restoring Autophagy Flux and Inhibiting Endoplasmic Reticulum Stress. *Inflammation*. 2020;43(4):1510-23.
28. Drube J, Wan M, Bonthuis M, Wühl E, Bacchetta J, Santos F, et al. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(9):577-89.
29. Prof. Dr. Özlem DURMAZ DDZÖ. Ekzokrin Pankreas Hastalığı. In: Olcay Neyzi TE, Feyza Darendeliler, editor. *Pediyatri*. 1. 5. ed2020. p. 1205-16.
30. Chase CW, Barker DE, Russell WL, Burns RP. Serum amylase and lipase in the evaluation of acute abdominal pain. *Am Surg*. 1996;62(12):1028-33.
31. Fredriksson A, Jacobson G. Influence of renal function on the urinary excretion of amylase. An experimental study in the rat. *Scand J Clin Lab Invest*. 1974;33(4):313-21.
32. Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(2):463-9.
33. Argiris A, Mathur-Wagh U, Wilets I, Mildvan D. Abnormalities of serum amylase and lipase in HIV-positive patients. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(5):1248-52.
34. Sachdeva CK, Bank S, Greenberg R, Blumstein M, Weissman S. Fluctuations in serum amylase in patients with macroamylasemia. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*. 1995;90(5).
35. Gullo L. Familial pancreatic hyperenzymemia. *Pancreas*. 2000;20(2):158-60.
36. Lowe ME. Structure and function of pancreatic lipase and colipase. *Annu Rev Nutr*. 1997;17:141-58.
37. Collen MJ, Ansher AF, Chapman AB, Mackow RC, Lewis JH. Serum amylase in patients with renal insufficiency and renal failure. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*. 1990;85(10).

38. Barbara M, Tsen A, Rosenkranz L. Acute Pancreatitis in Chronic Dialysis Patients. *Pancreas*. 2018;47(8):946-51.
39. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11.
40. Bai HX, Lowe ME, Husain SZ. What have we learned about acute pancreatitis in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(3):262-70.
41. Kumar R, Pahwa N, Jain N. Acute kidney injury in severe acute pancreatitis: an experience from a tertiary care center. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2015;26(1):56-60.
42. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury following acute pancreatitis: A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2013;157(2):105-13.
43. Sakorafas GH, Tsiotos GG, Sarr MG. Ischemia/Reperfusion-Induced pancreatitis. *Dig Surg*. 2000;17(1):3-14.
44. Vaziri ND, Chang D, Malekpour A, Radaht S. Pancreatic enzymes in patients with end-stage renal disease maintained on hemodialysis. *Am J Gastroenterol*. 1988;83(4):410-2.
45. Shibasaki T, Matsuda H, Ohno I, Gomi H, Nakano H, Misawa T, et al. Significance of serum lipase in patients undergoing hemodialysis. *Am J Nephrol*. 1996;16(4):309-14.
46. Owyang C, Miller L, DiMagno E, Brennan Jr L, Go V, editors. *Gastrointestinal hormone profile in renal insufficiency*. Mayo Clinic Proceedings; 1979.
47. Vidal E, Alberici I, Verrina E. Acute pancreatitis in children on chronic maintenance dialysis. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(9):1501-12.
48. Gupta A, Yuan ZY, Balaskas EV, Khanna R, Oreopoulos DG. CAPD and pancreatitis: no connection. *Perit Dial Int*. 1992;12(3):309-16.
49. Bruno MJ, van Westerloo DJ, van Dorp WT, Dekker W, Ferwerda J, Tytgat GN, et al. Acute pancreatitis in peritoneal dialysis and haemodialysis: risk, clinical course, outcome, and possible aetiology. *Gut*. 2000;46(3):385-9.
50. Slakey DP, Johnson CP, Cziperle DJ, Roza AM, Wittmann DH, Gray DW, et al. Management of severe pancreatitis in renal transplant recipients. *Ann Surg*. 1997;225(2):217-22.
51. Asztalos L, Kincses Z, Berczi C, Szabo L, Fedor R, Locsey L, et al. [Acute pancreatitis after kidney transplantation]. *Magy Seb*. 2001;54(2):91-4.
52. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1972-81.
53. Siwach V, Bansal V, Kumar A, Rao Ch U, Sharma A, Minz M. Post-renal transplant azathioprine-induced pancreatitis. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(10):2495-8.
54. Einollahi B, Dolatimehr F. Acute pancreatitis induced by mycophenolate mofetil in a kidney transplant patient. *J Nephropharmacol*. 2015;4(2):72-4.
55. Ogunseinde BA, Wimmers E, Washington B, Iyob M, Cropper T, Callender CO. A case of tacrolimus (FK506)-induced pancreatitis and fatality 2 years postcadaveric renal transplant. *Transplantation*. 2003;76(2):448.
56. Foitzik T, Forgacs B, Ryschich E, Hotz H, Gebhardt MM, Buhr HJ, et al. Effect of different immunosuppressive agents on acute pancreatitis: a comparative study in an improved animal model. *Transplantation*. 1998;65(8):1030-6.
57. Yoshimura N, Nakai I, Ohmori Y, Aikawa I, Fukuda M, Yasumura T, et al. Effect of cyclosporine on the endocrine and exocrine pancreas in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 1988;12(1):11-7.

58. Sollinger H. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. US Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation*. 1995;60(3):225-32.
59. Simmons WD, Rayhill SC, Sollinger HW. Preliminary risk-benefit assessment of mycophenolate mofetil in transplant rejection. *Drug Safety*. 1997;17(2):75-92.
60. Edwards CM, Morgan JD, Tilsed JV, Donnelly PK. Impaired acute phase response: a risk factor for life-threatening posttransplant pancreatitis? *Transplant Proc*. 1992;24(6):2769.
61. Wittcopp C, Conroy R. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Pediatr Rev*. 2016;37(5):193-202.
62. Sawalhi S, Al-Maramhy H, Abdelrahman AI, Allah SEG, Al-Jubori S. Does the presence of obesity and/or metabolic syndrome affect the course of acute pancreatitis?: A prospective study. *Pancreas*. 2014;43(4):565-70.
63. Mikolasevic I, Milic S, Orlic L, Poropat G, Jakopcic I, Franjic N, et al. Metabolic syndrome and acute pancreatitis. *European journal of internal medicine*. 2016;32:79-83.
64. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
65. Wissing KM, Pipeleers L. Obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus after renal transplantation: prevention and treatment. *Transplant Rev (Orlando)*. 2014;28(2):37-46.
66. Krmar RT, Ferraris JR. Clinical value of ambulatory blood pressure in pediatric patients after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(8):1327-36.
67. Al Nasser Y, Moura MC, Mertens L, McCrindle BW, Parekh RS, Ng VL, et al. Subclinical cardiovascular changes in pediatric solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Transplant*. 2016;20(4):530-9.
68. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(6):1071-81.
69. Seeman T, Simková E, Kreisinger J, Vondrák K, Dusek J, Gilík J, et al. Improved control of hypertension in children after renal transplantation: results of a two-yr interventional trial. *Pediatr Transplant*. 2007;11(5):491-7.
70. Loutradis C, Sarafidis P, Marinaki S, Berry M, Borrowers R, Sharif A, et al. Role of hypertension in kidney transplant recipients. *J Hum Hypertens*. 2021;35(11):958-69.
71. Saruta T. Mechanism of glucocorticoid-induced hypertension. *Hypertens Res*. 1996;19(1):1-8.
72. Gardiner SM, March JE, Kemp PA, Fallgren B, Bennett T. Regional haemodynamic effects of cyclosporine A, tacrolimus and sirolimus in conscious rats. *Br J Pharmacol*. 2004;141(4):634-43.
73. Morales JM. Influence of the new immunosuppressive combinations on arterial hypertension after renal transplantation. *Kidney Int Suppl*. 2002(82):S81-7.
74. Stokes KY, Granger DN. The microcirculation: a motor for the systemic inflammatory response and large vessel disease induced by hypercholesterolaemia? *J Physiol*. 2005;562(Pt 3):647-53.
75. Zhang W, Zhao Y, Zeng Y, Yu X, Yao J, Zhao S, et al. Hyperlipidemic versus normal-lipid acute necrotic pancreatitis: proteomic analysis using an animal model. *Pancreas*. 2012;41(2):317-22.
76. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm Jr R, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney

Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *American Journal of Transplantation*. 2004;4:13-53.

77. Kasiske BL, Tortorice KL, Heim-Duthoy KL, Awni WM, Rao KV. The adverse impact of cyclosporine on serum lipids in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 1991;17(6):700-7.
78. Raine AEG, Carter R, Mann JI, Morris PJ. Adverse Effect of Cyclosporin on Plasma Cholesterol in Renal Transplant Recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1988;3(4):458-63.
79. Van Raalte D, Ouwens D, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *European journal of clinical investigation*. 2009;39(2):81-93.
80. Zheng J, Yang QJ, Dang FT, Yang J. Drug-induced pancreatitis: An update. *Arab J Gastroenterol*. 2019;20(4):183-8.
81. Kasiske B, De Mattos A, Flechner S, Gallon L, Meier-Kriesche HU, Weir M, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor dyslipidemia in kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2008;8(7):1384-92.
82. Morrisett JD, Abdel-Fattah G, Hoogeveen R, Mitchell E, Ballantyne CM, Pownall HJ, et al. Effects of sirolimus on plasma lipids, lipoprotein levels, and fatty acid metabolism in renal transplant patients. *Journal of lipid research*. 2002;43(8):1170-80.
83. Di Paolo S, Teutonico A, Leogrande D, Capobianco C, Schena PF. Chronic inhibition of mammalian target of rapamycin signaling downregulates insulin receptor substrates 1 and 2 and AKT activation: a crossroad between cancer and diabetes? *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(8):2236-44.
84. Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(6):648-61; quiz 4.
85. Boots JM, Van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Wolffenbuttel BH, van Hooff JP. Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: the effect of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13(1):221-7.
86. Liu XH, Chen H, Tan RY, Luo C. Acute pancreatitis due to tacrolimus in kidney transplant and review of the literature. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(1):230-5.
87. Sinha S, Jha R, Lakhtakia S, Narayan G. Acute pancreatitis following kidney transplantation - role of viral infections. *Clin Transplant*. 2003;17(1):32-6.
88. Werlin SL, Fish DL. The spectrum of valproic acid-associated pancreatitis. *Pediatrics*. 2006;118(4):1660-3.
89. Madsen JS, Jacobsen IA. Angiotensin converting enzyme inhibitor therapy and acute pancreatitis. *Blood Press*. 1995;4(6):369-71.
90. Chacón-Mora N, Pachón Díaz J, Cordero Matía E. Urinary tract infection in kidney transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(4):255-9.
91. Senger S, Arslan H, Azap Ö, Timurkaynak F, Çağır Ü, Haberal M, editors. Urinary tract infections in renal transplant recipients. *Transplantation proceedings*; 2007: Elsevier.
92. Ihara H, Ogino T, Hosokawa S, Yabumoto H, Arima M, Ikoma F. Perioperative hyperamylasemia in cyclosporine-treated renal transplant recipients: does it have clinical significance? *Transplant Proc*. 1989;21(1 Pt 2):2147-50.
93. Fick GM, Gabow PA. Hereditary and acquired cystic disease of the kidney. *Kidney Int*. 1994;46(4):951-64.

94. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51(1):1-14.
95. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
96. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *Jama*. 2002;288(14):1728-32.
97. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3).
98. FOR EPoIG, Children RRI. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl 5):S213.
99. Keogh J, McGeeneyKF, Drury MI, Counihan TB, O'Donnell MD. Renal clearance ofpancreatic and salivary amylase relative to creatinine in patients with chronic renal insufficiency. *Gut*. 1978;19:1125-30.
100. Penn I, Durst AL, Machado M, Halgrimson CG, Booth AS, Jr., Putman CW, et al. Acute pancreatitis and hyperamylasemia in renal homograft recipients. *Arch Surg*. 1972;105(2):167-72.
101. Vasudevan A, Phadke K. Growth in pediatric renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2007;39(3):753-5.
102. Stabouli S, Polderman N, Nelms CL, Paglialonga F, Oosterveld MJS, Greenbaum LA, et al. Assessment and management of obesity and metabolic syndrome in children with CKD stages 2-5 on dialysis and after kidney transplantation-clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(1):1-20.
103. Jiang CF, Ng KW, Tan SW, Wu CS, Chen HC, Liang CT, et al. Serum level of amylase and lipase in various stages of chronic renal insufficiency. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 2002;65(2):49-54.
104. Naik AS, Sakhuja A, Cibrik DM, Ojo AO, Samaniego-Picota MD, Lentine KL. The Impact of Obesity on Allograft Failure After Kidney Transplantation: A Competing Risks Analysis. *Transplantation*. 2016;100(9):1963-9.
105. Höcker B, Weber LT, Feneberg R, Drube J, John U, Fehrenbach H, et al. Prospective, randomized trial on late steroid withdrawal in pediatric renal transplant recipients under cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2009;87(6):934-41.
106. Jacob JJ, John M, Thomas N, Chacko A, Cherian R, Selvan B, et al. Does hyperparathyroidism cause pancreatitis? A South Indian experience and a review of published work. *ANZ J Surg*. 2006;76(8):740-4.
107. Ito T, Kimura T, Yamaguchi H, Kinjo M, Sumii T, Nakano I, et al. Acute pancreatitis induced by cyclosporin A under stimulation of pancreas by caerulein. *Pancreas*. 1993;8(6):693-9.