

Pankreas Organ Transplantasyonu

*Prof.Dr.Alper AKINOĞLU**

*Op.Dr.Ömer ALABAZ***

Tip I diabet hastalığı, sebebi bilinmeyen, çevresel faktörler veya genetik nedenlerle *langerhans* adacıklarının *beta hücrelerindeki* bozukluğa bağlı olarak meydana gelen otoimmün bir hastalıktır. Pankreasın normal beta hücreleri, plazma glikoz seviyesini düzenleyen yeterli insülin salınımı ile görevlidir. İnsülin yetersizliğinde hiperglisemi ve diğer metabolik bozukluklar oluşur. Parenteral yolla uygulanan insülin plazma glikoz seviyesini düzenliyorsa da beta hücrelerince sağlanan devamlı ve düzenli kontrolü sağlayamamaktadır. İnsülinin, geç devrede görülebilecek metabolik komplikasyonları önleyememesi nedeni ile pankreas transplantasyonu endikasyonu ortaya çıkar¹.

Normal glisemi düzeyini sağlaması, metabolizmayı düzenlemesi ve diabetin sekonder komplikasyonlarını önlemesi yönünden; *pankreas transplantasyonu* son yıllarda üzerinde önemle durulan bir yöntem olarak görülmektedir^{2,3}.

İnsüline bağlı diabet hastaları; diabetik retinopatiye bağlı körlük, periferik damar hastalığı, gangren, myokart enfarktüsü, serebral tromboz gibi komplikasyonlar açısından büyük risk altındadırlar⁴. Ayrıca diabetli hastalarda ölümlerin 1/3'ü renal yetmezlik nedeniyle olmaktadır. Renal yetmezlik bulgularının yanı sıra sıvı yüklenmesi, üremi, hiperpotasemi ve biyokimyasal dengesizlikler tedavi başarısını etkilemektedir¹.

Pankreas nakli, *total* veya *segmental* transplantasyon şeklinde yapılmaktadır. Ektokrin sekresyon problemi yönünden, en çok tercih edilen cerrahi teknikler;

* Ç.Ü.Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

** Ç.Ü.Tıp Fakültesi Acil Servis Ünitesi

pankreatik kanala polimer enjeksiyonu, enterik drenaj ve üriner drenaj yöntemleridir¹. Polimer enjeksiyonu en emniyetli fakat pankreas fibrozisine yol açan bir yöntemdir³. Enterik drenaj fizyolojik olarak iyi bir teknik olmakla beraber bakteriyel kontaminasyon riski vardır¹. Üriner drenaj ise, düodenum veya pankreatik kanalın mesaneya anastomozunu ve idrar amilazının takip kolaylığı yönünden daha çok tercih edilen bir yöntemdir^{5,6,7}.

Pankreas transplantasyonu özellikle normoglisemik düzeyi sağlar ve sekonder komplikasyonların oluşmasını veya ilerlemesini önler. Böbrek ile kombine pankreas transplantasyonu diabetik nefropati rekürrensini önlemektedir^{1,8}.

Tip I diabet hastalığı, yukarıda da açıklandığı gibi otoimmün bir hastalık olması nedeniyle transplanta edilen greft'te yeniden hastalık oluşabilir. Genelde immünosupressifler bu olayı önler⁹. Pankreas transplantasyonundaki başarısızlık %20 civarında olup, başlıca sebebi doku reddidir^{2,10}.

Pankreas transplantasyonu ile ilgili ciddi uygulamalar 1922'de Banting ve Best tarafından akut ketoasidotik diabetik koma tedavisinde köpek pankreas ekstresi kullanılması ile ortaya konulmuştur. Bu çalışma insülin eksikliği probleminin üstesinde gelmekle beraber mikro ve makro anjiopatik komplikasyonların gelişmesine mani olunamadığını göstermiştir. Başarılı ilk pankreas transplantasyonu deneysel olarak köpekte Gayet ve Guillaumie tarafından 1927 yılında, insanda ise Kelly ve Lillehei tarafından 17 Aralık 1966 yılında gerçekleştirilmiştir. İlk adacık transplantasyonu ise Ballinger ve Lacy tarafından 1970 yılında gerçekleştirilmiştir. Günümüzde pankreas transplantasyonu uygulanan birçok merkez mevcuttur. İnsanlarda ilk pankreas naklinin uygulandığı 1966 yılından Haziran 1988'e kadar olan süre içerisinde toplam 1549 olgu bildirilmiştir. Cerrahi teknik olarak Amerika'da mesane drenajı, Avrupa'da ise duktal enjeksiyon ve enterik drenaj tercih edilmektedir. Literatürde bir yıllık greft yaşam oranı %40-60, hasta yaşam oranı ise %75-85 arasında verilmektedir. Son yıllarda alınan sonuçlar çok daha iyidir^{1,7}.

PANKREAS TRANSPLANTASYON ENDİKASYONLARI

a. Diabetik hastalarda bazı sekonder komplikasyon belirtileri mevcut ise

(proliferatif retinopati, albuminüri gibi),

b. Diabete bağlı metabolik durumdan bağımsız olarak progressif komplikasyonlar gelişmiş ise,

c. Diabetik komplikasyonlar transplantasyondan sonra uygulanacak immünosupresyonun potansiyel yan etkilerinden daha ciddi ise,

d. İnsülin tedavisi ile yeterli metabolik kontrol sağlanamıyor ise,

e. Hasta transplantasyon sonrası kronik immünosupresyon tedavisini mali yönünü karşılayabilecek ise, pankreas transplantasyonu indikasyonu mevcuttur.

DONOR SEÇİMİ

a. **Kadavra Pankreası:** Segmental veya total pankreas transplantasyonunda sıklıkla tercih edilir.

b. **Akraba Pankreası:** Segmental pankreas transplantasyonunda uygulanır¹¹.

Altı saatten daha az bekletilen donör pankreası bu süreden daha uzun bekletilenlere göre daha fazla greft yaşam sürelerine sahiptirler. İnsan pankreasını hiperozmolar silica gel filtreli plazma içinde 24 saat saklamak mümkündür^{12,13}.

CERRAHİ TEKNİK

Pankreas transplantasyon yöntemlerini adacık transplanasyonu ve organ transplantasyonu olarak iki grupta inceleyebiliriz.

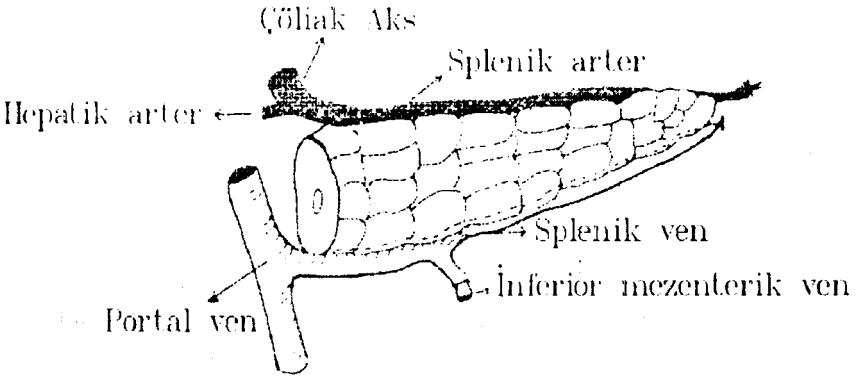
I- Adacık Transplantasyonu

Langerhans adacıklarının deneysel olarak izolasyonu başarıyla yapılmış, izogreftlere ve allogreftlere reimplantasyon sonucu normal glikoz düzeyi sağlanmıştır. İzogreftlerde mikroangiopati komplikasyonlarının gelişmesi önlenmiş ve bazı hayvan modellerinde belirgin gerileme gözlenmiştir. Farklı bireyler arasında adacık transplantasyonu ilginç görüldüğü halde, adacıkların yeterli sayıda izolasyonundaki teknik problemler ve immünolojik destrüksiyon problemleri nedeniyle yeterli ölçüde başarılı olamamıştır^{14,15}. Langerhans adacıklarının insanda, allogreft olarak uygulanmasının klinik olarak yeterli olmadığı ve bunların transplantasyon sonrasında yeterli fonksiyon göremediği saptanmıştır^{14,16}.

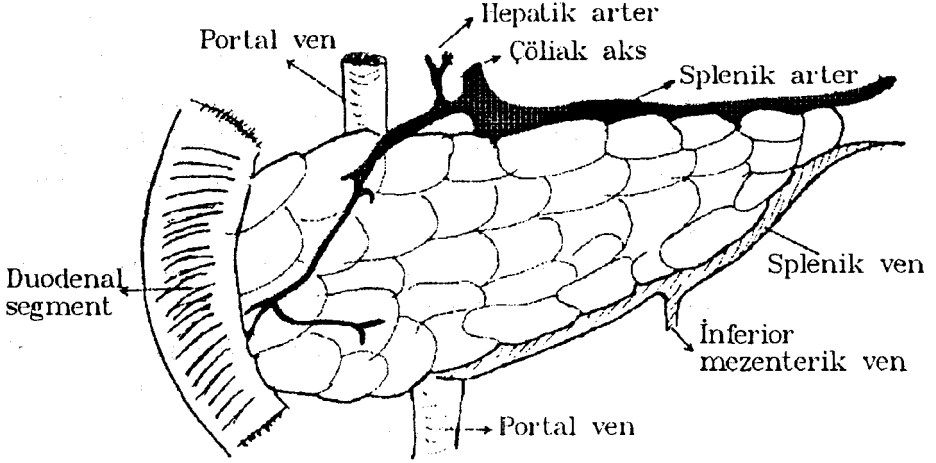
II- Organ Transplantasyonu

İlk olarak 17 Aralık 1966'da Minnesota Üniversitesinde Kelly ve Lilleheim tarafından pankreas ve duodenumun transplantasyonu uygulanmıştır^{3,6}. 1988 yılı yarısına kadar toplam 1549 olgu bildirilmiş olup, başarı oranı son yıllarda oldukça yüksektir^{1,7}.

Bu amaçla donörden alınan segmental veya total pankreas greftleri (Şekil-1 ve Şekil-2)'de görölmektedir.



Şekil-1: Segmental pankreas grefti



Şekil-2: Total pankreas grefti

Greftlerin alıcıya transplantasyonunda uygulanan cerrahi teknikleri şu şekilde sıralayabiliriz:

a. Segmental Pankreas Transplantasyonu

Genellikle çöliak (veya splenik) arter ve portal (veya splenik) ven iliak damarlarla anastomoz edilerek revaskülarizasyon sağlanır. Ekzokrin drenaj için uygulanan üç cerrahi teknik vardır¹⁷.

1. Sentetik Polimerin Pankreas Kanalına Enjeksiyonu Yöntemi: Başlıca neoprene, prolamine, polyisoprene, cyanoacrylate ve silicone rubber ihtiva eden sentetik polimer kullanılmaktadır^{8,17,18}. Transplantasyondan sonra 3 hafta kateter yardımı ile pankreas kanalına enjekte edilir.

2. Enterik Drenaj Yöntemi: Uygulanan anastomozun ekli anatomik yapıyla uyumlu ve fizyolojiktir. Genellikle intestinal ve gastrik drenaj yöntemleri tercih edilir. En sık uygulanan Roux-en-Y şeklindeki intestinal anastomozdur.

3. Üriner Drenaj: İdrar amilazının takip kolaylığı nedeniyle, doku reddinin erken tanısında faydalı bir yöntemdir. Sıklıkla tercih edilen pankretikoduktoureterostomi

ve segmental pankreatikosistostomi şeklindeki anastomozlardır^{19,20}.

b. Total Pankreas Transplantasyonu

Genellikle portal ven alıcının iliak venine veya vena cavaya uç yan anastomozla edilir. Splenik arter internal iliak artere ve superior mezenterik arterde external iliak artere anastomozla edilerek revaskülarizasyon sağlanır. Donörden karaciğer de alınacaksa çöliak ve hepatic arterler dikkatlice disseke edilmelidir. Sıklıkla pankreas sağ iliak, böbrek sol iliak bölgeye transplante edilir^{1,19,21}.

Total pankreas transplantasyonunda revaskülarizasyon sağlandıktan sonra uygulanan başlıca üç cerrahi drenaj tekniği mevcuttur:

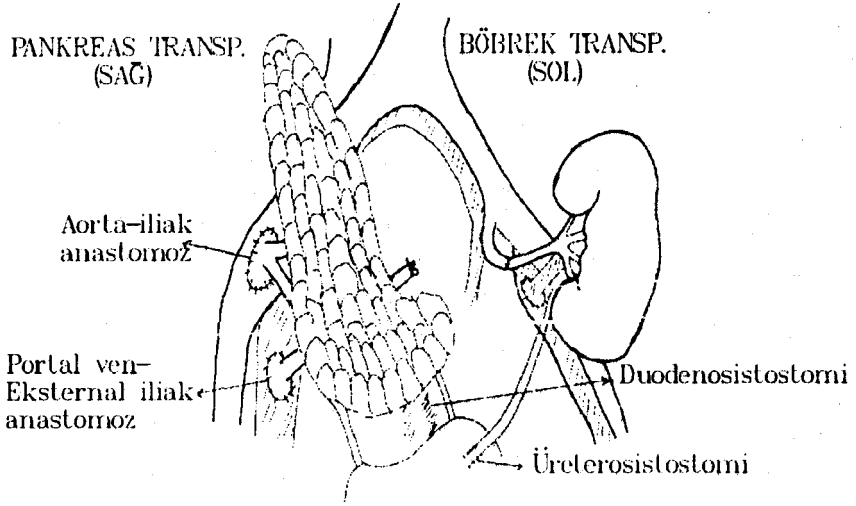
1. Sentetik polimerin enjeksiyonu: Total pankreas greftinin revaskülarizasyonunu takiben papilla vater veya wirsung kanalı direk kanüle edilir. Bu kanülden günde 6-10 ml polimer enjekte edilir.

2. Enterik Drenaj: Sık olarak Roux-en-Y şeklinde enterik anastomoz şeklinde uygulanır.

3. Üriner Drenaj: Başlıca iki şekilde uygulanır

A. Üretral Drenaj

B. Mesane Drenajı: Son yıllarda özellikle Amerika'daki transplantasyon merkezleri başta olmak üzere sıklıkla tercih edilen yöntemdir. İlk olarak Solinger ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır^{3,5}. Pankreatikoduodenal greft ile mesane arasında yan yana anastomoz uygulanır (Şekil-3). Şayet böbrekte transplante edilecekse, üreter ile mesane arasında ikinci bir anastomoz uygulanır. Bu yöntem; yara sepsisini azaltması, idrar amilazının takibini kolaylaştırması ve doku reddinin erken tanısını sağlaması açısından daha çok tercih edilmektedir⁵. Fakat, idrardan bikarbonat kaybına bağlı metabolik asidoz gelişmesi bu yöntemin dezavantajıdır^{6,10,22}.



Şekil-3: Mesane drenajlı pankreatiko-duedonal transplantasyon

PANKREAS TRANSPLANTASYON SONRASI TAKİBİ

Biyokimyasal takip, plazma glukoz seviyesi, insülin, kan amilazı, serum C-peptid takibi özellikle yapılmalıdır. Şayet böbrek transplantasyonu da yapılmış ise serum kreatinin, idrar amilazı, idrar pH'sı bakılmalıdır. Ayrıca postoperatif dönemde ilk olarak pankreatik greftin fonksiyon görmediği düşünülerek saatlik kan şekerine göre insülin infüzyonlarına devam edilmelidir. Postoperatif ilk 24 saatte insülin ihtiyacı olmaktadır¹.

Enterik drenaj, polimer enjeksiyon ve aynı zamanda böbrek transplantasyonu uygulanmış olan hastalarda doku reddinin görülüp görülmemesi postoperatif takiple belli olur. Bu nedenle bazı hastalarda greft biyopsisi için laparotomi yapmak gerekir. Transplantasyondan sonra birinci hafta, üçüncü hafta ve üçüncü ayda biyopsi alınır. Greft biyopsisinde doku reddi görülmediğinde greftin disfonksiyonu söz konusu değildir. Transplantasyon sonrası bazı vakalarda görülen hiperglisemi ilaç toksitesine bağlıdır (Steroid, thiazidler ve beta blokerler). Cerrahi anastomoz tekniği

olarak üriner drenaj uygulandığında doku reddi tayini için biyopsiye gerek yoktur, fakat bazı özel seçilmiş vakalarda yararlı olabilir¹.

Pankreas Transplantasyonu Takip Kriterleri¹.

- a. 24 saatlik metabolizma takibi
- b. Glikoz tolerans testi
- c. İdrar ve serum C-peptid
- d. Langerhans adacıklarının yeterli insülin salgılanmasının tesbiti.
- e. İnsülin tedavisinin kesilmesi ve sonuçları
- f. Nörolojik izleme: Klinik inceleme, sinir iletimi, otonomik testler, duyu kaybı miktarı
- g. Oftalmolojik takip: Görme keskinliği, retinal fotoğraf, fluorescein anjiyografi.
- h. Renal Takip: Serum kreatinin, kreatinin klerensi, glomerüler filtrasyon oranı, renal kan akımı, fraksiyonel protein klerensi, üriner albumin ekstrasyonu, böbrek biyopsisi
- i. Kardiovasküler takip: Stress EKG veya thallium stress testi, stress testi pozitif veya anjinası varsa anjiyografi
- i. Psikiyatri takibi: Transplantasyon öncesi ve sonrası hastanın psikiyatrik yönden değerlendirilmesi gerekir.

TRANSPLANTASYON SONRASI PROBLEMLER

Hastalar transplantasyon sonrası 24-28 saat yoğun bakımda monitörize edilmelidir. Bu dönemdeki problemleri şu şekilde sıralayabiliriz:

- a. Doku Reddi: Aynı anda pankreas ve renal transplantasyon yapılan diabetiklerde immünolojik risk olarak doku reddi sorunu olabilir. Akut doku reddinin tedavisinde metil prednisolon kullanılabilir. Fakat metil prednizolonun karbonhidrat seviyesinde dengesizlik oluşturabileceği ve kardiak aritmiye neden olabilir. Yüksek doz steroid tedavisinin doku reddini önlediği kanıtlanmıştır^(10,23).
- b. Lokal ekzokrin kaçaklarının oluşması ve enfeksiyon,
- c. Hiperglisemi,
- d. Karın ağrısı,

- e. Asit,
- f. Ateş,
- g. İntraabdominal kitle oluşması¹

İMMÜNOSUPRESİF TEDAVİ

Pankreas transplantasyonundan sonra prednisolon, azathioprine, cyclosporin-A içeren immünosupressif bir tedavi uygulanır. Cyclosporin-A non-steroid siklik polipeptid olarak steroidden kaçınılan diabetiklerde çeşitli avantajlar sağlar^(9,24):

Kombine yapılan pankreas ve böbrek transplantasyonunda; cyclosporin'in pankreas greft kaybını azalttığı bilinmekteyse de, böbrek transplantasyonları için böyle bir yararlılık bildirilmemiştir.¹

Non-üremik hastalarda pankreas transplantasyonu sonrası uygulanan immünosupresif tedavi dozları şu şekildedir¹:

Cyclosporin^{18,24}

- Preoperatif oral doz: 14 mgr/kg.
- Postoperatif iV doz (yükleme dozu): 0.125 mg/kg/saat.
- (Kan seviyesi 300 ng/ml ve serum kreatinin seviyesi. \leq % 150 preoperatif konsantrasyon olmasına dikkat etmek gerekir).
- Postoperatif oral doz (2-7 günler): 8 mg/kg/gün.
- (Kan seviyesi 200 ng/ml olmalıdır).

Azathioprine

- Oral doz: 5 mgr/kg/gün başlanarak 1 haftada 2.5 mg/kg/gün dozuna düşürülür. (Lökosit sayısı > 4000 hücre/mm³ olmalı).

Prednisone

- Oral doz: *Başlangıç*; 1 mg/kg/gün (1 ay). *Birinci aydan sonra*; 0.5 mg/kg/gün (6 ay). *Altıncı aydan sonra*; 0.25 mg/kg/gün (1 yıl) devam edilir. Daha sonra doz 0.15 mg/kg/gün'e düşürülür.

Antilenfosit Globlin

- Pankreas transplantasyonundan sonraki ilk haftanın sonunda başlanır.
- iV doz: 20 mg/kg/gün (7 doz).

Sonuç olarak Amerika Birleşik Devletlerinde 1 yıl içerisinde görülen Tip I diabetes mellitus insidansı 12.000 civarındadır¹. Bu sayının yaklaşık % 50'sinde diabetik komplikasyonlar geliştiği göz önüne alındığında, pankreas transplantasyonunun önemi ve transplantasyon endikasyonu taşıyan hastaların sıklığı ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR:

- 1.Sutherland DER, Moudry KC, Najarian JS: Pancreas transplantation. Cerilli GJ et al(Ed): Organ Transplantation and Replacement. Copyright, Lippincott Company, Philadelphia p.535,1988.
- 2.Eisenbarth GS: Type I diabetes mellitus: A chronic autoimmune disease. N Engl J Med 314:1360,1986.
- 3.Pozza G, Traeger J, Dubernard JM, et al: Endocrine responses of Type I (insulin-dependent) diabetic patient following succesful pancreas transplantation. Diabetologia 24:244,1983.
- 4.Merimee TJ, Zapf J, Froesch ER: Insulin-like growth factors.Studies in diabetes with and without retinopathy. N Engl J Med 309:527,1983.
- 5.Prieto M, Sutherland DER, Fernandez-Cruz L et al: Exterimental and clinical experience with urinary amylase monitoring forearly diagnosis of rejection in pancreas transplantation. Transplantation 43:71,1987.
- 6.Sollinger H, Kalayoğlu M, Hoffman RM et al: Experience with whole pancreas transplantation and pancreaticoduode-nocystostomy. Transplant Proc 18:1759,1986.
- 7.Sutherland DER, Moudry KC: Pancreas transplantation registry report. Transplantation Proceedings 21:2759,1989.
- 8.Brekke IR, Dyrbekk D, Jakobsen A: Combined pancreas and kidney transplantation for diabetic nephropathy. Transplant Proc 18:1125,1986.
- 9.Sollinger HW, Kalayoğlu M, Hoffman RM: Quadruple immunosuppressive therapy in whole pancreas transplantation. Transplant Proc 19:2297,1987.
- 10.Dubernard JM, Traeger J, Touraine L, et al: Patterns of renal and pancreatic rejection in double-grafted patients. Transplantation Proc 13:305,1981.

- 11.Allen RD, Chapman JR, Akınoğlu A, et al: Elimination of non immünological causes of cadaveric renal allograft loss. An attainable goal. Transplant proc. 22:2129,1990.
- 12.Abouna GM, Sutherland DER, Florack G, et al: Function of transplanted human pancreatic allografts after preservation in cold storage for 6-26 hours. Transplantation 43:630,1987.
- 13.Florack G, Sutherland DER, Heil J, et al: Long term preservation of segmental pancreas autografts. Surgery 92:360,1982.
- 14.Barker CF, Naji A: pancreatic and islet cell transplantation. In Howard JM, Jordon GL, Reber HA (eds). Surgical Disease of the Pancreas. Philadelphia, Lea Febiger 1987. p.912.
- 15.Gray DWR, Morris PJ: Prospects for pancreatic islet transplantation. World J Surg 10:410,1986.
- 16.Alderson D, Ineteman NM, Scharp DW: The Isolation of purified human islets of langerhans. Diabetes 35:81, 1986.
- 17.McMaster P, Michael J, Adu D, et al: Experience in human segmental pancreas transplantation. World J Surg 8:253,1984.
- 18.Land W, Landgraf R, Illner WD, et al: Improved results in combined segmental pancreatic and renal transplantation in diabetic patients under cyclosporine therapy.Transplant Proc 17:317,1985.
- 19.Sutherland DER, Ascher NL, Najarian JS: Pancreas transplantation. In Simmons RL, et al(eds).Manual of Vascular Access. Organ Donation and Transplantation. New York, Springer-Verlag, 1984. pp.237.
- 20.Baumgartner D, Bruhlmann W, Largarider F: Technique and timing of pancreatic duct occlusion with prolamine in recipients of simultaneous renal and intraoperative segmental pancreas allotransplant. Transplant Proc 16:1134,1986.
- 21.Akınoğlu A, Bilgin İ, Arıca S: Eksperimental segmental pankreas ototransplantasyonu. Uluslararası Katılımlı 5.Böbrek Hastalıkları ve Transplantasyon kongresi. Ç.Ü.Tıp Fakültesi, Bildiri Özet Kitabı, Adana, 26-27 Mayıs 1988.

- 22.Corry RJ, Nighiem DD, Schulak JA, et al: Surgical treatment of diabetic nephropathy with simultaneous pancreatic duodenal and renal transplantation. Surg Cynecol Obstet 162:547,1986.
- 23.Prieto M, Sutherland DER, Fernandez-Cruz L, et al: Diagnosis of rejection in pancreas transplantation. Transplant Proc 19:2348,1987.
- 24.Calne RY, White DJG: The use of cyclosporine in clinical organ grafting. Ann Surg 196:330,1985.

Yazıřma Adresi:

Prof.Dr.Alper AKINOĞLU
Ç.Ü.Tıp Fakóltesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
01330 Balcalı-ADANA

Alındığı Tarih: 03.07.1991
Kabul Tarihi : 17.10.1991