

Pankreas Ve Pankreas Adacık Hücresi Transplantasyonu

GürbüzERDOĞAN
Nilgün BAŞKAL

Hiç şüphe yokki insülinin tanınması, tedavide kullanılır olması, elde edilmiş biçimindeki gelişmeler Diabetes Mellitus (DM) tedavisinde büyük aşamalar sağlamıştır. Günümüzde, insan insülini sentez edilebilir duruma gelmiş ve pek çok hastada kullanılır olmuştur. Diğer taraftan, insülinin uygulanış şekillerinde de büyük değişiklikler meydana gelmiştir. İnsülin pompası veya yapay pankreas ile diabetik hastanın insülin gereksinimi sürekli olarak karşılanabilmektedir artık.

Bütün bu gelişmelere rağmen, "İnsüline Bağımlı Diabet" (İBD) tedavisinde, bu bahsedilen uygulamalardan doğan istenmeyen sonuçlar önlenememiştir. Kaldı ki bu yöntemler ile DM'un kronik dejeneratif komplikasyonlarını engellemek imkanı da elde edilmiş değildir.

Tedavi açısından çok anlamlı bir düşünce olarak başlatılan pankreas transplantasyonu, bundan bütün organ ve doku transplantasyonlarından çok ciddi ilerlemelerden ötürü, diğer taraftan da yukarıda değindiğimiz gereksinimler sebebiyle giderek daha geniş uygulanır olmuştur (1,2). Fizyolojik bir yaklaşımla, transplantasyondan glikoregülasyonun sağlanması, komplikasyonların önlenmesi ve immünite problemlerinin çözülmesi amaçlanmaktadır (3).

Gerek teknik, gerekse immünolojik problemler dolayısıyla, uygulanmasında büyük sorunları bulunan pankreas transplantasyonu, total veya parsiyel pankreas transplantasyonu, ya da adacık hücresi transplantasyonu şeklinde yapılmaktadır. Pekçok merkezde değişik tekniklerle uygulanan pankreas transplantasyonunun, günümüzde bile çok başarılı olduğu ifade edilemez. Buna rağmen,

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim Üyeleri.

fonksiyon gören pankreatik greftlerin sayıları giderek artmaktadır.

Transplantasyon yapacak diabetiklerin çoğunda, diabetik nefropatinin mevcut olması ve bunun anestezi ve immüno-supresif tedavi açısından risk oluşturması dolayısıyla, pek çok merkez tarafından böbrek ve pankreas transplantasyonunun beraberce uygulanması tercih edilmektedir (4). Böylece, daha kaliteli ve uzun bir yaşamın sağlanıldığı düşünülmektedir.

Bazı gruplar ise, diabetin kronik dejeneratif komplikasyonlarının ortaya çıkmasından önceki bir dönemde pankreas transplantasyonunun yapılmasını önermekte, böylece çeşitli komplikasyonların oluşmasına imkan vermemeyi amaçlamış olmaktadır (5). Buna karşılık pek çok araştırmacı ise, transplantasyonun özellikle diabetik retinopatinin oluşmasını önleyemediğini bildirmektedirler (6).

Salt yada böbrek transplantasyonu ile birlikte pankreas transplantasyonu uygulaması, ülkemizde henüz yapılmamıştır. Ancak, gerek pankreas transplantasyonu, gerekse adacık hücre transplantasyonu için deneysel çalışmalar yapılmış ve yayınlanmıştır (7-10).

PANKREAS TRANSPLANTASYONU

23 yıldan beri uygulanmakta olan pankreas transplantasyonunda iki prensip bulunmaktadır. Bunlardan biri, "Total Pankreas Transplantasyonu" (TFT), diğeri ise, "Parsiyel Pankreas Transplantasyonu" (PPT) dir. Her iki yöntem de uygulanmakta, hangisinin daha uygun olacağı tartışılmak-

tadır (2). İlk uygulama, 1966 yılında Kelly tarafından PPT şeklinde olmuştur (1). Bu ilk uygulamada, proksimal splenik arter ve ven vasküler pedikül olarak alınmış, pankreasın gövde ve kuyruğu transplante edilmiştir. Altı gün fonksiyon yapan bu greftten sonra, 1970 yılında Lillehei, bütün pankreası pankreatiko-duodenal greft olarak yerleştirmiştir (11). Sonraları daha çok PPT uygulanır olmuşsa da, TPT nunda vasküler tromboz insidansının daha az olacağı ve bu tür transplantasyonda greftin daha geniş olmasının fonksiyon açısından avantaj teşkil edeceği ve böylece, karbonhidrat metabolizmasının daha iyi kontrol edileceği iddia edilmektedir (2). Bununla beraber, metabolik çalışmalarda her iki greft arasında önemli bir farkm olmadığı da gösterilmiştir (12).

TPT veya PTP'da halen üç önemli sorun tam olarak çözümlenememiştir. Bunlar; greftin trombozu, ekzokrin sekresyonun drenajı ve rejeksiyonun tanısı ile tedavisidir.

Greft trombozu sıklığı, %20 dolayındadır. Heparinizasyon, sistemik antikoagülasyon, antiagregan preparatların kullanılması ve splenik arter ile splenik ven arasında fistül oluşturarak kan akımını artırma yöntemleri kullanılmakta, buna rağmen vasküler tromboz sıklığının azaltılma imkanı elde edilememektedir (2).

Özellikle, TPT'da önemli bir problem olan pankreasın ekzokrin drenajının çözümünde de, kanalm ligasyonu, kanalın peritoneal kaviteye drenajı, kanalın oklüzyonu, enterik olarak drenajı ve üriner sisteme drenajı gibi yöntemler kullanılmaktadır. Kanalm ligasyonu, peritonitise sebep olup, kötü sonuçlar doğurduğundan terkedilmiştir. Kanalm açık drenajı da, pankreatik asit gelişmesinden ötürü artık kullanılmaz olmuştur.

Kanalın "Neoprene" ile oklüzyonu, pekçok merkez tarafından uygulanmıştır. Latex rubier solüsyonu, prolamine, polydimethyl siloxane gibi polimerler de bu amaçla kullanılmıştır. Hangisiyle yapılırsa yapılsın, kanalm oklüzyonu başlangıçta olumlu ise de sonradan pankreasta fibrozis oluşmasına, böylece endokrin fonksiyonun da bozulmasına sebep olmaktadır (2).

Enterik drenaj, pankreatiko-duodenal total veya segmental greftler şeklinde uygulanmaktadır.

TPT'da papilla vateri muhafaza eddmekte, PPT'da ise "Roux en Y loop'u" yapılmaktadır. Bu yöntemde, rejeksiyonu önlemek amacıyla kullanılan yüksek doz steroid tedavi, anastomozun iyüleşmesini engellemekte ve olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. Diğer immünosupressif ajanların kullanılması bu mahsuru önleyebilmektedir. Buna rağmen, morbidité ve mortalité oram yüksektir. Son zamanlarda, mide içine drenaj yöntemi de uygulanmıştır (13). Sonuç itibariyle, bu mahsurlarına rağmen kullanılmakta olan bir yöntemdir.

Üriner drenajda, anastomoz üretere yapılmakta veya kanal mesaneye bağlanmaktadır. Bu yöntemde vaka sayısı henüz çok değddir.

Bütün transplantasyonlarda olduğu gibi, pankreas transplantasyonunda da rejeksiyonun tamması ve tedavisi önemli bir sorundur. Rejeksiyon tanısında serum amilaz seviyesinin takibi yararlı olabilir de, rejeksiyonda bu enzim yükselmeyebilir de. Ya da, yükselme pankreatit sebebiyle olabilir. Bu nedenle patognomonik bir yeri değildir. Perkütan biyopsi ise genellikle başarısız ve komplikasyonlu olur. Sonuç olarak rejeksiyonun tesbitinde güçlük vardır. Müellifler, böbrek ve pankreas transplantasyonunun beraberce yapılmasının bu açıdan da yararlı olduğunu vurgulamakta, daha kolay anlaşılın böbrek rejeksiyonunun, pankreas rejeksiyonun da göstergesi olacağını bildirmektedirler (2).

Uygulanan girişimle transplantasyonun başardı olup olmadığını anlamakta şu kriterlere dikkat etmek gerekmektedir:

1. Kalori kısıtlaması olmaksızın, 24 saatlik kan glukoz düzeyinin normal limitlerde veya normale yakın olması;
2. Anormal glukoz toleransı ve insülin salınım paterninin normale dönüşmesi,
3. Glikoliz ve hemoglobin seviyelerinin normal limitlere dönüşü. Bu hususların tesbit edilmesi, yapdan transplantasyonun başardı olduğunu ve amaca erişdiğini gösterir. Transplantasyonun başardı olması ile, glukoregülasyonun belirsiz bir süre için sağlanmış olması net bir sonuçtur.

1983 yılına kadar, bütün dünyada yapdan 656 pankreas transplantasyonu vakasının, 231'ine

(%36) TPT, 425'ine (%64) ise PPT uygulanmıştır. Greftlerin bir yıllık fonksiyon yapma oranları, sırasıyla %40 ve %43'dür (2,4).

Son iki yılda, 295 pankreas transplantasyonunun yapıldığı bildirilmiştir. Bu vakaların %77'inde bir yıllık yaşam süresi elde edilebilmiş, greftlerin ise %40'ı bir yıl süreyle fonksiyon yapabilmişlerdir. Halbuki, 1977-1982 yılları arasında transplante edilen greftlerde bir yıllık fonksiyon yapabilenlerin oranı, %20 dir (2). Oldukça az oranda daha uzun süre fonksiyon yapan greftler de mevcuttur (2). Günümüzde, greftlerin %60'ında ilk bir yıl içinde fonksiyon durmaktadır. Bunların dörtte biri greft trombozu sebebiyle çok erken fonksiyonlarını yitirmekte, kalan vakalarda ise diğer sebepler ile greftin fonksiyonu bir yıl içinde kaybolmaktadır.

Görüldüğü gibi, TPT veya PPT'nun günümüzde başarı oranı yüksek değildir. Bu sebeple vakaların çok iyi seçilmesi, risk ve başarı oranının çok iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Özellikle son zamanlarda hakim olan fikir, diabetik nefropatinin gelişmesi ile yaşam kalitesi bozulmuş ve yaşam süresi daralmış olan vakalara böbrek ve pankreas transplantasyonunun beraberce uygulanmasıdır (14). 12 vakalık bir seride bu tarz transplantasyon ile, 11.6 ay takip edilen vakaların %83'ünde insülin ve dializ gereksiniminin ortadan kalktığı tesbit edilmiştir (14). Bununla beraber, başlangıçta da değinildiği gibi, kronik dejeneratif komplikasyonlar oluşmadan yapılacak transplantasyonun, gelişebilecek bu komplikasyonların önlenmesi açısından yararlı olacağı da savunulmaktadır (15). Ayrıca, non üremik vakalarda başarı yüzdesinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (16)

Bu bilgiler ışığında demlebilirki, pankreas transplantasyonu, endikasyon, teknik rejeksiyon problemleri ve fonksiyon yapma süresi açısından çalışma grupları tarafından tartışılmakta, ama günümüzde elde edilen sonuçlar tam güven verici bir özellik taşımamaktadırlar. Mamafih, muhtelif grupların özellikle son yıllarda gerçekleştirdikleri transplantasyonların değerlendirilmesinde 1983 öncesine kıyasla, olumlu gelişmelerin elde edilmiş olduğu görülmektedir.

ADACIK HÜCRESİ TRANSPLANTASYONU

Adacık transplantasyonu, adacık doku transplantasyonu, adacık doku implantasyonu gibi

sözcüklerin kullanıldığı bu girişim, pankreas transplantasyonundan önce, hatta insülinin keşfinden de önce, 1883 yılında düşünülüp uygulanmış, ancak başarısız olmuştur (3). Sonraki yıllarda, pankreas transplantasyonundan çeşitli güçlükler, bu gikrin yeniden gelişmesine sebep olmuştur (17). Özellikle son yıllarda bu konuda önemli çalışmalar yapılmıştır.

Bu konu, günümüzde çok geniş olarak eksperimental çalışmalara sahne olmakta, insan uygulamaları da yapılmış bulunmaktadır.

Bu işlemin yapılabilmesi için, şu aşamalar gerekmektedir:

1. Adacık dokusunun ayrılması,
2. Ayrılan dokunun muhafazası,
3. İmplant edilecek yerin tesbiti,
4. Adacık doku greftinin rejeksiyon

probleminin çözümü.

Adacık dokusu, fetal veya neonatal pankreastan elde edilebilmektedir. Böylece, ekzokrin pankreas dokusunun bulunmadığı erişkin olmayan pankreas dokusundan yararlanılmaktadır. Elde edilen doku disperse edilerek veya edilmeksizin kullanılır (18,19). Aynı şekilde fetal pankreastan pyroadacıklar da elde edilip kullanılabilir (20). Bu tarzda elde edilen doku, daha çok eksperimental olarak uygulanmış olmakla beraber, insanda da kullanılmış, ancak başarılı sonuçlar elde edilmemiştir (21,22). Ayrıca, kadavra pankreasından ve total veya totale yakın pankreatektomi uygulanan vakaların kendi pankreaslarından da adacık doku izolasyonu yapılmıştır (23,24).

Görüldüğü gibi, adacık dokusu elde etme yöntemi hakkında fikir birliği yoktur. Halen, daha pratik ve uygulamaya hazır olabilecek yöntemlerin arayışı sürmektedir.

Elde edilen adacık dokusunun korunmasında 20 gün ve fazlasına erişilmiş olmakla beraber, muhafaza süresi uzadıkça dokunun fonksiyonel kapasitesi azalmaktadır (2). Bu konuda, dondurarak saklamanın yararlarından faydalanılmaya çalışılmaktadır.

Eksperimental ve insanlardaki uygulamalarda, vena porta içine (25), intraperitoneal (26), intramusküler ve subkütan (2), intratorasik (2), böbrek kapsülüne (2), testise (2) ve dalak içine adacık dokusu ekimleri yapılmıştır. Bunlardan elde edilen sonuçlar, çeşitli şekillerde

değerlendirilmiş olup, intraportal infüzyonun daha başarılı olacağı düşünülmektedir.

İmplant edilecek adacık dokusu konusunda da çeşitli değerlendirmeler yapılmıştır. 400-600 izloe adacığın diabeti düzeltilebileceği gösterilmiştir (27).

Bir başka mesele, dokunun rejeksiyonu konusudur. Burada ototransplantların şansı elbette yüksektir. Nevarki böyle kullanım ancak kısıtlı bir maksatla yapılmakta, halbuki transplantasyon İBD için büyük önem arz etmektedir. Bununla transplantasyonu vakalarından hiçbiri, tamamen insüline bağımsız hale gelememişlerdir (2). Adacık dokusunun total veya parsiyel pankreas dokusundan daha çabuk rejeksiyona uğradığı gözlenmektedir (2). Rejeksiyonu önlemek amacıyla, donör ve adacık dokusu üzerinde uygulanan bazı yöntemlerin yararı üzerinde durulmaktadır. Meselâ, donörün "Cyclophosphamide" ile tedavisi oksijen-

den zengin atmosferde organ kültürünün oluşturulması, donör greftinin "anti I a" serum ve komplemam Ue işleme sokulması, donör dokusuna ultraviyole uygulanmasının bu konuda yararı olabileceği belirtilmektedir (2). Bütün bunlara rağmen başarının yeterli olduğu ifade edilemez.

Transplante adacık dokusunun fonksiyon kazanıp kazanmadığını, değişik implantasyon yöntemlerine göre, özellikle eksperimental çalışmalarda araştırmak mümkündür. Fakat, insanda glukoregülasyonun sağlanması ve C-peptid düzeyinin tesbiti en önemli kriterlerdir.

Konuyu bitirirken, pankreas transplantasyonunun giderek artan bir etkinlikte uygulandığını, adacık hücre transplantasyonun daha anlamlı ve kolay bir yöntem olmasına rağmen uygulama sahasında henüz geride bulunduğunu, her iki konunun da daha çok gelişmeye muhtaç olduğunu ifade etmek isteriz.

KAYNAKLAR

- Kelly WD., Lillehei RC, Menkel FK et al.: Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery*. 61: 327-337,1967.
- Ralles K.: Pancreatic and islet cell transplantation. *Clinical Transplantation*. MTP Press Limited. Lancaster, 1987.
- Büyükdavrim AS.: Diabetes Mellitus I. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü yayınlan. 469, İstanbul, 1989.
- Zünedmaro DER., Goetz FC, Elich BA.: Pancreas transplantation. *Clinical Diabetes Mellitus*. Thieme Inc. 21, New York, 1986.
- Squifflet JP., et al. Current status of pancreas transplantation, *dv. Nephrol*. 17:343,1988.
- Ramsay RG. et al.: Progression of Diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin dependent Diabetes Mellitus. *N.Eng. J. Med*. 318: 208,1988.
- Aver C, Altuğ T., Devrim S. ve ark.: Sıçanlarda böbrek ile birlikte pankreas allotransplantasyonu. *Symposium or Recent Advances in Organ Transplantation*. 8-10 Haziran 1983. Ankara, Özet Kitabı 23:68,1983.
- Aver C, Altuğ T., Devrim S. ve ark.: Diabetik sıçanlara normal sıçanlardan pankreas nakli yapılarak sonuçların gözlenmesi. *İstanbul Tıp Fak. 71 Kurultayı 25-29 Eylül 1983*, İstanbul Serbest Bildiri Özet Kitabı. No:103,59,1983.
- Bilge H.: Köpekte serbest pankreas dokusu ototransplantasyonu. *Uzmanlık tezi. İstanbul Tıp Fakültesi. Cerrahi Kürsüsü. Çapa, 1977.*
- Devrim AS., Avar C, Emre A ve ark. Diabetes Mellitusda pankreas transplantasyonun. *Diabet Yıllığı 1:242*, İstanbul, 1983.
- Lillehei RG, Simmons RL., Najarian JS.: Pancreaticoduodenal allotransplantation: Experimental and Clinical experience. *Ann. Surg*. 172:405,1970.
- Sutherland DER.b, Goetz FG, Najarian JS.: One hundred pancreas transplants at a single institution. *Ann. Surg*. 200:414,1984.
- Calne RY., Brons IGM.: Observations on paratopic pancreas grafting with splenic venous drainage. *Transplant. Proc*. 17:340,1985.
- Cosimi BA., Auchincloss H. et al.: Combined kidney and pancreas transplantation in Diabetics. *Arch. Surg*. 123:621, 1988.
- Orlaff MJ. et al.: Prevention, stabilization and reversal of the metabolic disorders and secondary complications of diabetes by pancreas transplantation. *Transplantation Proceedings*. XX/1; 868,1988 Suppl.1.
- Sutherland ERD., Kendall MD et al.: Pancreas transplantation in nonuremic, type I diabetic recipients. *Surgery* 104:453,1988.
- Scharp DW.: Clinical feasibility of islet transplantation. *Transplant. Proc*. 16:820,1984.
- Brown J., Danilovs JA., et al.: Fetal pancreas as a donor organ. *World J. Surg*. 8:152,1984.
- Hegre OD., Mc Evoy RG : Syngeneic transplantation of the fetal rat pancreas. *Metabolism*. 28:157,1979.

20. Simeneovic CI., Wilson JD., Hegre OD. et all.: Reversal of diabetes by proislet islet transplantation. Transplant. Proc. 17: 128, 1989.
21. Usade KH., Schwedes U. et all.: Transplantation of human fetal pancreas. Diabetes. 29: 74,1980, Suppl.
22. Groth GG., Anderson A. et all.: Transplantation of fetal pancreatic microfragments via the portal vein to a diabetic patient. Diabetes. 29: 80, 1980, Suppl.
23. Scharp D., Pacy P.: Human islet isolation and transplantation. Diabetes. 34: SA, 1989, Suppl.
24. Najarian JS., Sutherland ERD. et all.: Total or near total pancreatectomy and islet transplantation for treatment of chronic pancreatitis. Ann. Surg.192: 526, 1980.
25. Poppelheers-Marichal MA. et all.: Metabolic and Morphologic studies in intraportal-islet transplanted rats. Diabetes. 25: 1041, 1978.
26. Weber C, Zatrige A. et all.: Pancreatic islet isografts and xenografts. Surgery. 79:144, 1976.
27. Ballinger WE, Lacy PE.: Transplantation of intact pancreatic islets in rats. Surgery. 72:175, 1972.