

Diyabette Pankreas ve Adacık Hücre Transplantasyonu

Pancreas and Islet Cell Transplantation in Diabetes

Martha PAVLAKIS^{a,b}
Khalid KHWAJA^b

^aDepartment of Medicine and
^bBeth Israel Deaconess
Medical Center, Department of
Surgery, The Transplant Center,
Boston, Massachusetts, USA

Yazışma Adresi/Correspondence:
Martha Pavlakis, MD
Beth Israel Deaconess
Medical Center,
Department of Medicine,
The Transplant Center, 110 Francis
Street, 7th Floor, Boston, MA 02215,
USA
mpavlaki@bidmc.harvard.edu

Current Opinion in Endocrinology,
Diabetes & Obesity 2007, 14:146-150.

Kısaltmalar

HLA insan lökosit antijeni
IAK böbrek sonrası adacık
ITA sadece adacık nakli
PAK böbrek transplantasyonundan sonra
pankreas
PTA sadece pankreas transplantasyonu
SPK eşzamanlı böbrek ile pankreas
transplantasyonu

2007 Lippincott Williams & Wilkins 1752-296X

ÖZET Derlemenin amacı: Tip 1 Diabetes mellitusta adacık hücre transplantasyonu ve tüm organ pankreasın transplantasyonu alanındaki aşağıdaki derleme, güncel ve konuyla ilgilidir, çünkü yakın zamanda her iki alanda da yeni bulgular ve sonuçlar ortaya çıkmıştır. **Son bulgular:** Tüm organ pankreas transplantasyonu alanındaki araştırmalar, yerleşmiş, fakat yaygın olarak kullanılmayan prosedürlerle mevcut bilgilerde küçük ilerlemeler göstermiştir. Adacık transplantasyonu için alan daha hızlı ilerleyip genişlemektedir. Hayal kırıklığına uğratan klinik çalışma sonuçları hernasılsa bu prosedüre olan büyük ilgiye engel olmuştur. Adacık transplantasyon çalışmaları son zamanlarda insülin bağımsızlığı sürdürebilmek veya başarmadaki olası yetersizlik nedenlerini ortaya koymaya ve hem bu yetersizlik ve hem de adacığın klinik transplantasyon için halen başarısızlığını sorgulayan yeniliklere odaklanmıştır. Pankreas transplantasyon çalışmaları bu noktada, başlıca klinik sonuçların iyileştirilmesine odaklanarak daha az yenilikçidir. **Özet:** Bu yayınlanmış veriler, şu anda adacık transplantasyonunun klinik uygulamalarının, adacık uyumunu ve canlı kalımını artıran teknikler üzerine yoğunlaşan klinik çalışmalara sınırlı olması gerektiğini göstermektedir. Tüm organ pankreas transplantasyonu tip 1 diyabetik hastalarda tercih edilen nakil seçeneği olarak kalmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, adacık hücre transplantasyonu, pankreas transplantasyonu

ABSTRACT Purpose of review: The following review of the field of whole organ pancreas and islet cell transplantation for type 1 diabetes mellitus is timely and relevant, since new findings and outcomes in both fields have emerged in the recent past. **Recent findings:** Research in the field of whole organ pancreas transplantation is characterized by small advances in knowledge in an established, but not widely used procedure. For islet transplantation, the field is evolving more rapidly. Disappointing clinical trial results, however, have hampered enthusiasm for this procedure. Islet transplantation research recently has focused on delineating possible causes of failure to achieve or sustain insulin independence and innovations to address both this failure and the current shortage of islets for clinical transplantation. Pancreas transplantation research is less innovative at this point, focusing mainly on optimizing clinical results. **Summary:** These published findings suggest that at the present time, clinical application of islet transplantation should be limited to clinical trials, focusing on techniques to enhance islet engraftment and survival. Whole organ pancreas transplantation remains the preferable transplant option for the type one diabetic patient.

Key Words: Diabetes, islet cell transplantation, pancreas transplantation

Türkiye Klinikleri J Endocrin 2008;3:95-100

Tip 1 diabetes mellitusta beta hücre transplantasyonu yıllar geçtikçe artan başarı ile uzun süredir uygulanmaktadır. Bu strateji; çok öncesinde düzelmiş glikoz kontrolünün diyabetin uzun dönem mikrovasküler ve nörolojik komplikasyonların şiddetini ve sıklığını gerçekten azaltabileceğinin kesin olarak kanıtlanmasını takip etti. Bu makalenin ama-

cı hem tüm organ olarak pankreas, hem de izole adacık transplantasyonunu içeren beta hücre transplantasyonu alanındaki son gelişmeleri vurgulamaktadır. Son zamanlarda deneysel veya klinik adacık transplantasyonunu içeren çok sayıda çalışma yayınlandığı halde, tip 1 diyabetli hastalarda tüm pankreas organ transplantasyonu, transplantasyon seçeneği olarak kalmıştır.

PANKREAS TRANSPLANTASYONU

Pankreas transplantasyonu üremik tip 1 diyabetiklerde yaygın kabul gören seçenek olmaya devam etmektedir. Aynı zamanda bir böbrek transplantasyonu ile birlikte (SPK) veya bir böbrek transplantasyonundan sonra (PAK) uygulanabilir. Seçilen nonüremik tip1 diyabetikler sadece pankreas transplantasyonundan (PTA) fayda görebilir. 2004'de ABD'de uygulanan böyle 880 transplantla, SPK en sık uygulanan pankreas transplantasyon modalitesi olarak kalmıştır.¹ Ancak uygulanan soliter transplantların sayısı artmaya devam etmektedir. Halen SPK transplantları için modifiye edilmemiş pankreas greft sağkalımı sırası ile 1 yılda %86 ve 5 yılda %71'dir. Soliter greftler için 1 ve 5 yıllık sağkalımlar düzelmeye devam etmekte olup halen PAK transplantları için %78 ve 57; PTA transplantları için %77 ve 56'dır. Hasta sağkalımı transplant sonrası ilk 90 günde cerrahinin stresini yansıtarak listede bekleyen hastalarla karşılaştırıldığında daha kötüdür; ancak transplantasyonun 4. yılında SPK alıcıları için sağkalım, bekleme listesindeki eşdeğerlerinininkinden çok fazladır ve PAK ile PTA alıcılarından daha kötü değildir.²

Sadece böbrek nakli, SPK veya bir PAK yapma kararı, alıcı faktörleri ile bölgesel böbrek ve pankreas tahsisatındaki izlenecek yollara bağlıdır. 60 yaşın üzerindeki obez veya belirgin komorbiditeleri olan diyabetik hastalara yüksek teknik yetersizlik ve sınırlı faydadan dolayı genellikle pankreas nakli düşünülmez. Amerika'da bazı bölgelerde diyabetiklerin diyalizde yüksek mortaliteleri saptanmasından dolayı SPK için bekleyen hastalara (sadece böbrek adaylarına nazaran) öncelik verilir; böyle üstünlüğün olmadığı bölgelerde, canlı donör böbreği diyaliz zamanının kısalması veya hatta iptal edilmesi için iyi bir se-

çenektir. Ardı sıra pankreas için bekleme çoğu bölgede 6-12 aydır.

1960'ların ortalarında yapılan ilk pankreas organ transplantasyonundan beri prosedürde birçok teknik düzeltmeler yapıldı. Greft şimdi çoğu cerrah tarafından intraperitoneal olarak yerleştirilmektedir. Daha etkin immün süpresyon ve düşük akut rejeksiyon oranları ile kanal uygulaması en sık enterik drenajla yapılır (SPK için %82, PAK için %72 ve PTA için %57).³ Bu, mesane drenajı ile ilişkili sık metabolik komplikasyonları engeller. Greftin venöz drenajı en sık sistemik dolaşım içindedir, fakat artan oranda greft portal dolaşıma drene olur (SPK için %23, PAK için %27, PTA için %44); teknikler arasında sonuçlar yönünden belirgin farklılık yoktur.

Organ Procurement Transplant Network (OPTN) ve United Network for Organ Sharing (UNOS) tarafından yapılan son bir kayıt analizinde, kardiyak ölümden sonra donörlerden (donors after cardiac death= DCD) yapılan pankreas transplantları, standart beyin ölümü olan donörden elde edilene 1, 3 ve 5 yıllık hasta ve greft sağkalımları açısından eşdeğer idi.⁴ Böyle sadece 57 transplant rapor edildi. Ancak DCD pankreas, hala yeterince kullanılmayan bir kaynaktır. Pankreas transplantasyonu hala tip 1 diyabetiklere sınırlı olduğu halde, tip 2 diyabetiklerde 16 başarılı transplantasyon yapılan sadece tek bir merkezde hastaların hepsi öglisemikti.⁵

PANKREAS TRANSPLANTASYONUNUN OLUMLU SONUÇLARI: SON ÇALIŞMALAR

Giannarelli ve ark.⁶ 35 diyabetik kontrol ile karşılaştırıldığında 33 PTA alıcısında retinopati seyrini araştırdılar. Nonproliferatif diyabetik retinopati, diğer %50'de değişiklik olmaksızın %50'sinde transplantasyonla düzeldi, fakat bu arada kontrollerin %70'i kötüleşti. Benzer şekilde, hastaların %86'sı transplantasyon sonrası lazerle tedavi oldu veya proliferatif retinopatisi stabilize oldu, fakat kontrollerin %57'si kötüleşti.

Fioretto ve ark.⁷ daha önceki bir çalışmanın takibinde 8 alıcıda, başarılı PTA'dan 10 yıl sonra elektron mikroskobu kullanarak ölçülen atrofik tübüllerin reabsorbsiyonunun ve interstisyel genişle-

menin düzeldiğini gösterdiler. Nakil sırasında nefrotik sendromu olan 6 PTA alıcısı içeren bir çalışmada (ort. takip 28 ay) kreatinin klirensinde herhangi bir değişme olmaksızın ödemde komple bir çözülme ile birlikte proteinüri nakil sonrasında belirgin olarak azaldı.⁸

İMMÜNSÜPRESYONDA TRENDLER

Son birkaç yıl süresince pankreas nakli için indüksiyon tedavisinin kullanımında artış oldu. 2004'de SPK alıcılarının %80'i indüksiyon tedavisi aldı; indüksiyon tedavisi alan SPK alıcılarının %44'ü tavşan antitimosit globulini aldı.¹ Kaufman ve ark.⁹ retrospektif olarak SPK alıcılarında tavşan antitimosit globulin indüksiyonu ile alemtuzamab indüksiyonunu karşılaştırdılar ve greft sağkalımı, hasta sağkalımı ve rejeksiyon oranlarında fark saptamadılar, fakat alemtuzamabı daha maliyet-etkin buldular. Tüm hastalar prednizolon kullanmamakta idi. PAK sonrası başarılı steroid kesilmesi de rapor edildi.¹⁰

ADACIK HÜCRE NAKLI

1987'den beri UNOS (United Network for Organ Sharing) kullanan uluslararası pankreas nakli kayıtlarınca (International Pancreas Transplant Registry =IPTR) takip edilen tüm pankreas organı nakline zıt olarak, adacık naklinin takibi daha az geliştirilebilirdi. Ulusal Diyabet ve Sindirim ve Böbrek hastalıkları Enstitüsü (The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases) son zamanlarda Kuzey Amerika'da yapılan tüm adacık nakilleri hakkında istemli koleksiyonlar, analiz ve iletişim vasıtası ile adacık hücre naklinde güvenliği sağlamak ve ilerlemeyi hızlandırmak için (Collaborative Islet Transplant Registry =CITR) kollaboratif adacık nakil kayıt sistemini kurdu.¹¹ 31 Ocak 2004'den önce uygulanan adacık naklini yansıtan 2005 CITR yıllık raporuna 19 adacık programı katkı sağladı. Rapor 118 sadece adacık nakli (ITA) (231 adacık infüzyonu alan), 19 böbrek sonrası adacık (IAK) alıcısı (34 adacık infüzyonu alan) hakkında ve hiç simultane adacık böbrek alıcısının olmadığı konusunda geniş verileri içeriyordu. Ototransplantlar bu makalede sorgulanmadı.

UZUN SÜRELİ İNSÜLİN BAĞIMSIZLIĞINI BAŞARMADA KLİNİK ADACIK NAKLİNİN BAŞARISIZLIĞI

Adacık allotransplantasyon yetersizlik oranları nonüremik tip 1 diyabetiklerde aynı zamanlarda yapılan tüm organ pankreas naklinden daha fazladır. Hastanın son adacık infüzyonunu takiben 6. ayda raporlanan sonuçlar %67'sinin insülininden bağımsız olduğunu gösterdi. Fakat bu oranlar 1 yılda %58'e düştü.¹² Son infüzyonlardan sonra 6. ayda hala insülin kullanan alıcılar için başlangıçtakine kıyasla enjekte edilen ekzojen insülinde ortalama %56 azalma vardı. İlave olarak şiddetli hipoglisemi oluşumunda ITA hastalarında adacık transplantasyonundan önce %82'nin üzerindeki oran, sadece 1 adacık infüzyonundan sonra bile çarpıcı şekilde azaldı, infüzyon sonrası 30. günde sadece %2.5, takip eden 5. ayda ise %0 idi.

Edmonton protokolü kullanan uluslararası adacık nakli çalışmasının son bir raporu yayınlandı.¹³ 36 nonüremik hastaya ITA ile nakil yapıldı, 16'sı (%44) son adacık infüzyonundan 1 yıl sonra yeterli glisemik kontrol ile insülin bağımsızlığının primer sonlanımını sağladı. 1. yılda 10 hasta (%28) azalmış insülin ihtiyacı ve bazale kıyasla glisemik kontrolde belirgin fayda ile kısmi fonksiyona sahipti. Diğer 10 hasta (%28) son nakilden 1 yıl sonra komple grefti kaybetti. Şubat 2006'ya kadar 36 hastanın 24'ü (%67) en azından kısmi greft fonksiyonuna sahip (3. yılda 11 birey), ve 6 hasta insülininden bağımsız (3 yılda 1 hasta) idi.

Devamlı insülin bağımsızlığı ITA ile güvenli olarak başılamadığı halde, hipoglisemi yokluktan dolayı adacıkların kısmi fonksiyonu ile bile önemli yaşam kalitesi düzelmesi vardır. Halen tüm organ pankreas transplantasyonunda başarılı yaşam kalitesinde düzelmeye IPTR'ye rapor edilmedi, fakat pankreas naklinin hastanın yaşamında önemli bir faktör olduğu gösterildi.¹⁴

ADACIK BAŞARISIZLIĞI MEKANİZMALARI ARAŞTIRMALARI

Erken adacık greft başarısızlığı konusunda olası bir mekanizma proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu ile oluşan adacık trombüsü tarafından karaciğer iskemisi oluşma hipotezidir.¹⁵ Oluşan çevre karaciğer dokusunun nekrozu ve apoptozis ardı sı-

ra adacık bozulmasına katkı sağlayabilir. Son zamanlarda yayınlanmış olan rat (sıçan) deneyleri hem bu olayın bir modelini sağlar ve hem de bir durum öncesi karaciğer protokolü önerir. Koulmanda ve ark., son zamanlarda donör spesifik transfüzyonun optimal ilaç rejimi; sirolimus ve anti-CD 154 monoklonal antikör tedavisi kullanılmasına rağmen sinomolgus maymunlarında allojenik adacık kaybını vurgulayan çok provokatif deney serileri yayınladılar.¹⁶ Bu rejim adacıklara immünojenik zararı ortadan kaldırdı görünse de greftin kalıcılığı başarısız oldu. Nonimmün mekanizmalardan dolayı geç greft başarısızlığının ya intraportal yerleşme ya da marjinal adacık kitlesine bağlı olduğunu vurguladılar.

Adacık nakli sonuçlarında nonself HLA'ya karşı antikörlerin önemi son zamanlarda bildirildi.¹⁷ Önceden var olan anti-HLA antikörleri (sensitizasyon), transplante adacıkların fonksiyonlarına zararlı olabilecek faktörlerden birisi olabilir. Rutin hücre temelli analizlere ilaveten flow sitometri kullanılarak anti-donör spesifik HLA duyarlılığının retrospektif bir değerlendirilmesinde hem pretransplant sensitizasyonu, hem de de-novo posttransplant duyarlılık ile adacık greft başarısızlığı arasında bir korelasyon bulundu.

İmmünsüpresyon beta hücre nakli için gereklidir. Çünkü alıcının donördeki yabancı HLA'lara maruz kalmasını kapsar. Önceden bir böbrek transplantasyonu (PAK veya IAK) olan bir hastada, adacık veya pankreas hücre nakli durumunda immünsüpresyonun artırılması, ekzojen insülin kullanımından kurtulmanın faydasına karşı ayarlanmalıdır. IAK'da nakil böbreğin fonksiyonunun ITA'daki doğal böbrekte olduğu gibi, kalsinörin inhibitörü takrolimus (Prograf; Astellas Pharma, Tokyo, Japonya) ve mTOR inhibitörü sirolimus (Rapamune; Wyeth Pharmaceuticals, Madison, New Jersey, ABD) kullanımından dolayı biraz azaldığı gösterildi.¹⁸

GELECEK YÖNELİMLER

Adacık nakli her yönden her alıcı için tek bir donör pankreası ile insülin bağımsızlığını başarma ve idame etmede düzelme ihtiyacı gösterir. Düzelmeler için adacık izolasyonu, hazırlanması, nakli ve ada-

cık başarısızlığının önlenmesi tedavileri ile birlikte donör seçimi ve tedavisi gerekir. Kana bağımlı inflamatuvar reaksiyondan hücrelerin izolasyonu, adacıkların mikroenkapsülasyonu kullanılarak araştırıldı. Polimer iskeletler, kronik adacık hipoksisini önlemek için içlerinde kan damarlarının büyümesini sağlayarak adacık sağlığını desteklemek için kullanıldı.¹⁹ Benzer amaç, diyabetik ratlarda yeni biyoyumlu implantabl aletler kullanılarak ve silindirik paslanmaz çelik meş içinde deri altına implante edilerek başarıldı.²⁰ Böylece otörler yüksek ilaç metabolit konsantrasyonuna maruziyeti içeren nispeten hiperglisemik olduğu ortaya konan sorunlu hepatik çevreyi korumuşlardır. İlave olarak, karaciğerde rastgele adacık dağılımının allogreft canlı kalımını potansiyel olarak uzatmak için tedavi girişimlerine rehber olmak üzere greft biyopsileri kullanılmasının imkansız hale geldiğini öne sürdüler.

Adacık takibi problemi diyabetik farelerde in vivo MRG kullanılarak kapsamlı olarak irdelendi.²¹ Araştırmacılar adacıkları optik imajlı floresan mikroskopi veya hücre ayrımı için florokrom taşıyabilen manyetik nanopartiküllerle inkübe etti. Bununla insan adacıklarının görüntülenmesi onların insülin salgı fonksiyonları değişmeksizin başarıldı. Laboratuvar deneylerinde böyle ilerlemeler yakın gelecekte klinik deneylere dönüştürülebilir ve son klinik sonuçlara rağmen başarılı adacık transplantasyonu ümidini gerçekçi kılabilir.

ENDİKASYONLAR

Mevcut ITA için major endikasyon, hastanın yaşam stilini bozacak paterni olmayan düzensiz glikoz değerleri veya şiddetli tekrarlayan hipoglisemidir. Bu durumların kati tanımlamaları başka herhangi bir yerde gözden geçirilmiştir.²² PTA, ADA (Amerikan Diyabet Derneği) tarafından tıbbi özen gerektiren sık, akut ve şiddetli metabolik komplikasyonlar, ekzojen insülin kullanımında başa çıkılmayan emosyonel veya klinik problemler veya akut komplikasyonları önlemek için insülin bazı tedavilerin daimi yetersizliği durumlarında önerilir.²³

Adacık infüzyonunun tüm pankreas organ transplantasyonu risklerine karşı faydalarının değer-

lendirilmesinde bir dizi konu hasta ile birlikte sorgulanmalıdır. Doktorların, hastanın hipoglisemisinin ne derecede engellenebileceğini ve glisemik kontrolünün düzeltilebileceğini hesaplamaları gerekir. Hastalarda bu amaç için adacık nakli en uygun yöntem olabilir. Ekzojen insülin kullanımını uzun süreli bırakmak ve son organ hasarını daha fazla önlemek isteyen hastalarda pankreas nakli en iyi seçenek olabilir. Hastaların hepsi bu yöntemler için uygun değildir. Adacık infüzyonu uygulayan birçok program, vücut ağırlığı ve insülin duyarlılığını içeren kati uygunluk kriterlerine sahiptir. Programımızda erkeklerde 72 ve kadınlarda 70 kilonun altını kabul ettik. Günlük insülin kullanımı her kg başına 0.7 Ü'den daha az olmalıdır. Bu nedenle adacık hücre infüzyonu ile insülin bağımsızlığını büyük olasılıkla başaracak küçük yapılı, insüline duyarlı bireyler seçildi. Herhangi bir çalışma protokolü için bir adacık alıcısının uzun dönem takip edilebilmesi ve çalışmaya katılımın zorluklarını kabul etmesi gerekir. Bazılarına göre bu bıçak sırtında olmak gibi görülmekte, bazılarına göre ise açık bir dezavantajdır.

Tüm pankreas organ transplantasyonu için uygunluk böbrek transplantasyonu için olana benzer, çünkü hasta major bir operasyonu kaldırabilmelidir. Programlar onların kriterlerine göre değişebilir, fakat çoğu 50 yaş üzerindeki hastalarda pankreas naklini onaylamaz.

SONUÇ

Tüm pankreas organ transplantasyonu Amerika'da adacık nakil prosedürlerinde çok fazla yer tutar.

Ancak ekzojen insülin bağımsızlığı başaracak daha az invaziv bir metod için adacık nakli alanında çok heyecan verici ve aktif araştırmalar vardır. Bu belki de hasta ve benzer olarak doktorun aklında, her bir prosedürün relatif önemi hakkında dengelenmemiş bir görüş bulunmasına neden olabilir. Şu anda sadece daha invaziv pankreas organ transplantasyonu prosedürüne uzun süreli ekzojen insülin bağımsızlığı ve hemogloblin A1c normalizasyonu için güvenilebilir. Hastaların amaçları ve durumlarındaki bir dizi değişikliklerin sonucu olarak, tip 1 diyabetik hastalara hangi prosedürün önerilmesi konusunda karar verirken bunlar tartılmalıdır.

Beta hücre nakli, böbrek yetmezliği olan veya böbrek yetmezliği olmaksızın labil diyabetli ve tekrarlayan hipoglisemik atakları olan tip 1 diyabetik hastalara maliyet-etkin uygun ve başarılı seçenek olarak ortaya çıktı. Bu yaklaşım için 2 ana seçenek tüm pankreas organ transplantasyonu veya adacık hücre infüzyonlarıdır. Her iki prosedür sadece özel merkezlerde yapılır ve beta hücre nakli için bir endikasyonu olan hastaların hepsi kolayca bu tedavilere giremezler. Pankreas nakli özellikle böbrek nakli ile birlikte (SPK) beta hücre naklinin en sık formudur ve bunu PAK nakli takip eder. Adacık naklinin kantitatif etkisi, böbrek başarısızlığı yokluğunda en sık prosedür olan adacık nakli (ITA) ile nispeten çok sınırlıdır. Düşük riskli bir prosedür olarak adacık naklinin tercih edilmesi halen 1. yılında başarısızlık oranları %50'nin hemen üzerinde olmasına karşın güçlüdür.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI GEREKENLER

- Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar;
- özel ilgi uyandıran
 - ** önemli ve ilgi uyandıran
- şeklinde işaretlenmiştir.
1. Scientific Registry of Transplant Recipients. 2005 OPTN/SRTR Annual Report; 2005. http://www.ustransplant.org/annual_reports/current/survival_rates.htm. [Accessed November 2006]
 2. Gruessner RW, Sutherland DE, Gruessner AC. Mortality assessment for pancreas transplants. *Am J Transplant* 2004; 4:2018-2026.
 3. International Pancreas Transplant Registry: 2003 Annual Report. http://www.iptr.umn.edu/IPTR/annual_reports/2003_annual/total.html. [Accessed June 2006]
 4. Salvalaggio PR, Daview DB, Fernandez LA, Kaufman DB. Outcomes of pancreas transplantation in the United States using cardiac-death donors. *Am J Transplant* 2006; 6 (5 Pt 1):1059-65.
 5. Nath DS, Gruessner AC, Kandaswamy R, et al. Outcomes of pancreas transplants for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Transplant* 2005; 19:792-797.
 6. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini M, et al. Effects of pancreas-kidney transplantation on diabetic retinopathy. *Transpl Int* 2005; 18:619-622.
 7. Fioretto P, Sutherland DE, Najafian B, Mauer M. Remodeling of renal interstitial and tubular lesions in pancreas transplant recipients. *Kidney Int* 2006; 69:907-912.
 - ** Bu araştırmacılar, başarılı pankreas transplantasyonunun diyabetik nefropati lezyonlarını geri döndürebileceğini kanıtlamışlardır. İlk makaleleri 1998'de *N Eng J Med*'da yayınlanmış olup bu alanda pek çok kez atıf alan yayın halinde kalmıştır.

8. Coppelli A, Giannarelli R, Vistoli F, et al. The beneficial effects of pancreas transplant alone on diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2005; 28:1366-1370.
9. Kaufman DB, Leventhal JR, Gallon LG, Parker MA. Alemtuzumab induction and prednisone-free maintenance immunotherapy in simultaneous pancreas-kidney transplantation comparison with rabbit antithymocyte globulin induction: long-term results. *Am J Transplant* 2006; 6:331-339.
- ** Northwestern'deki bu grup, böbrek ve pankreas transplantasyonu sonrası immüno-supresyon ile ilgili pek çok orijinal çalışma yapmıştır. Alemtuzemab gibi yeni indüksiyon ajanlarını büyük bir başarıyla kullanmışlardır, ve bu steroidsiz immüno-supresyon alanının öncüleri olmuşlardır.
10. Fridell J, Agarwal A, Powelson J, et al. Steroid withdrawal for pancreas after kidney transplantation in recipients on maintenance prednisone immunosuppression. *Transplantation* 2006; 82:389-392.
11. Collaborative Islet Transplant Registry: 2005 Annual Report. <http://web.emmes.com/study/isl/index.html>. [Accessed November 2006]
12. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005;54: 2060-2069.
- Edmonton'da yapılan bu en uzun dönemli takip çalışması kendi yeni yaklaşımlarını ve sonuçlarını açıklamaktadır.
13. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355: 1318-30.
- Bu uluslararası çalışma, Edmonton protokol sonuçlarını kanıtlamakta ve tekrarlamaktadır.
14. Gross CR, Zehrer CL. Health-related quality of life outcomes of pancreas transplant recipients. *Clin Transplant* 1992; 6:165-171.
15. Yin D, Ding J, Shen J, Ma L, et al. Liver ischemia contributes to early islet failure following intraportal transplantation: benefits of liver ischemic-preconditioning. *Am J Transplant* 2006; 6:60-68.
16. Koulmanda M, Smith RN, Qipo A, et al. Prolonged survival of allogeneic islets in cynomolgus monkeys after short-term anti-CD154-based therapy: nonimmunologic graft failure? *Am J Transplant* 2006; 6:687-696.
- Bu, adacık transplantı yapılan maymunlarda tolerans indüksiyonunu derinlemesine araştıran bir çalışmadır.
17. Mohanakumar T, Narayanan K, Desai N, et al. A significant role for histocompatibility in human islet transplantation. *Transplantation* 2006; 82:180-187.
18. Andres A, Toso C, Morel P, et al. Impairment of renal function after islet transplant alone or islet-after-kidney transplantation using a sirolimus/tacrolimus-based immunosuppressive regimen. *Transpl Int* 2005; 18:1226-1230.
19. Blomeier H, Zhang X, Rives C, et al. Polymer scaffolds as synthetic microenvironments for extrahepatic islet transplantation. *Transplantation* 2006;82:452-459.
20. Pileggi A, Molano RD, Ricordi C, et al. Reversal of diabetes by pancreatic islet transplantation into a subcutaneous, neovascularized device. *Transplantation* 2006; 81:1318-1324.
21. Evgenov NV, Medarova Z, Dai G, et al. In vivo imaging of islet transplantation. *Nat Med* 2006;12:144-148.
22. Ryan EA, Bigam D, Shapiro AMJ. Current indications for pancreas or islet transplant. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:1-7.
- Bu, beta hücre transplantasyonunun risk ve faydalarının kapsamlı bir gözden geçirilme çalışmasıdır.
23. American Diabetes Association. Pancreas transplantation for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S105.