

PANKREAS ORGAN TRANSPLANTASYONU

İsmail Haluk Gökçora*

İnsulin'e bağımlı «tip I diabetes mellitus» pankreas'ın endokrin Langerhans adacıklarının genetik veya çevrel etmenlere bağılı olarak otoimmün hasarından oluşur. Genelde toplumun % 5'ini ilgilendirir. Yetişkin yaşlarda en önemli böbrek yetmezliği ve körlük, ekstremitte amputasyonu ve impotans nedenidir. Ayrıca atheroskleroz'un hızla ilerlemesine, anormal lipid metabolizmasına ve kardiyovasküler bozulmalara yol açmaktadır. Sağlıtımındaki tüm gelişmelere karşın birçok hastanın mikroanjiopatili sekonder komplikasyonlara kadar ilerlediği görülmektedir. Tip I diyabetikler normal toplumla kıyaslandığında; retinopati ve körlüğe 25, böbrek yetmezliğine 17, ekstremitte gangrenine 5, kalb hastalıklarına 2 kez daha çok oranda tutulmaktadır. Sürekli insulin kullanmak «biofeed-back» mekanizmalardan yoksun sıkıntılı ve kötü bir yaşam tarzına neden olmaktadır. Pankreas aktarımından amaç, kişide normal glisemi oluşturmak, sekonder komplikasyonlardan korumak veya geciktirmek için yeterli ve otokontrollü bir insulin kaynağını sağlamaktır. Bir yandan kandaki glukoz düzeyini monitorize ederken; kapalı devre halinde kana insulin pompalayabilen yapay cihazlar veya adacık hücre nakilleri henüz başarıya ulaşmamıştır. Güncel koşullarda en uygun endokrin replasman yolunun damar yapısıyla birlikte pankreas aktarımı olabileceği görüşü, artan oranda kabul görmektedir (2,9,15,16).

İlerleyici ve zararlı komplikasyonların hangi diyabetiklerde ortaya çıkacağıın bilinmesi ve organ aktarımıyla birlikte gelecek cerrahi ve tıbbi risklerle, yaşam boyu sürecek immünosupresyonlu bir hastada sağlayacağı yararlar arasındaki dengenin belirlenmesi pankreas solid organ aktarımına karar vermede esastır.

Pankreas transplantasyonu sonrası glisemi normale ulaştığında ekzojen insulin kesilebilmesi başarıyı gösterir. İntravenöz glukoz tolerans testinde olguların ancak yarısının normal olmasını

* A. Ü. Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi
Geliş Tarihi : 25 Ocak 1994 Kabul Tarihi : 2 Mart 1994

çoğu araştırmacı birlikte kullanılan immüno-supresif ilaçlara bağlanmaktadır. Pankreas aktarımı kalb ve karaciğer gibi alternatif olmayan hayat kurtarıcı bir girişim olmayıp; daha kaliteli bir yaşam sağlamak için ve diyabetin sekonder komplikasyonlarının önlenmesinde etkin bir yöntem olarak kabul edilmektedir (6,11,13,14).

Tarihçe : 1891'de Williams, koyun pankreas ekstreğini diyabetik komadaki hastanın karın duvarı içine yerleştirerek, insulin'in bile keşfinden önce, ilk kez pankreas dokusu aktarımını gerçekleştirmiştir. 1922'de Best ve Banting'in ayrı ayrı «insulin»i bulmalarından sonra pankreas dokusu aktarımı için gösterilen ilgi yitirilmiştir. 1966'da Kelly ve Lillehei ilk kez insandan insana, pankreas kanalının bağlanmasıyla yapılan, pankreas segmenter organ (corpus ve cauda) ve birlikte böbrek naklini gerçekleştirmişlerdir. 1972'de izole Langerhans adacık hücrelerinin serbest greft halinde kullanılmalarıyla solid organ transplantasyonuna olan ilgi yine azalmıştır. Ancak insan pankreas dokusundan aktarıma yeterli sayılacak miktarda adacık hücresi izole edebilmek henüz pratik bir aşamaya ulaşamadığından ve bu etkin adacık sayısına ulaşabilmek için en az 2 - 4 donörden hücre gruplarının bir araya getirilmesi sorunu bulunduğundan ve de oluşan rejeksiyonun solid organinkinden farksız olması nedeniyle, pankreas Langerhans adacık hücreleri naklinde henüz beklenen atılım sağlanamamıştır. 1973'de Gliedman ve ark. pankreas organ aktarımında ekzokrin salgıyı lümenli bir organa (üreter'e) drenajını önermişler, 1974'de Groth ve ark. segmental pankreas aktarımını alıcının Roux-en-y ince barsağına akaçlamışlardır. 1978'de Dubernard pankreas kanalı içine sentetik polimer enjekte ederek ekzokrin sekresyonu engellerlerken, Minnesota grubu drenajı periton içine yapmışlardır. 1982'de Sollinger ve daha sonra Nghiem'in modifiye ettiği teknikle pankreas ekzokrin salgısını duodenum aracılığıyla mesaneye akaçlanmıştır (şit. 2,6,9,13).

1960 ve 70'li yıllarda yapılmış olan pankreas aktarımları yılda 10'un altındayken, cerrahi teknik ve immunosupresyonda sağlanan yeniliklerle; «cyclosporine-A» (CsA) ve FK506, özellikle böbrekle birlikte pankreas aktarımı uygulanan hastaların sayısının da artmasıyla, yılda 400 - 500'e kadar çıkmıştır. 1994'e kadar insanlarda yapılan pankreas aktarımlarının sayısı 4500'ü geçmiştir. Genelde kadavra vericiler kullanılmış ve en çok diyabetli ve son evre böbrek hastalığı bulunanlara ikili organ aktarımı uygulanmıştır. Ancak 1986'dan bu yana gittikçe artan oranda (% 25) pre-remik hastalara tek başına pankreas organ aktarımları yapılmaktadır. En deneyimli ünitelerde bir yıllık greft survi oranı tek başına pankreas aktarımında % 50'ye; böbrekle birlikte yapılan aktarımında ise % 90'a ulaşmıştır (6,9,11,13,14,15,16).

«Cluster» (Grup) Organ Transplantasyonu

Birlikte yapılan solid organ pankreas-böbrek aktarımlarından sonra transplantasyon yapılmış böbrekte diyabetik nefropatinin gelişmediği ve nöropatilerin düzeldiği, buna karşılık tek başına böbrek aktarımı yapılan diyabetiklerde nefropatinin 2 yıl gibi çok kısa bir süreçte gerçekleşebileceği saptanmıştır. Bugüne değin uygulanan pankreas-böbrek transplantasyonları tüm pankreas solid organ aktarımlarının % 80'ini oluşturmaktadır. Pankreas aktarımı diyabetin başlangıç evresinde uygulanırsa, komplikasyonların oluşmasını engellediği veya en azından hastalığı stabilize ettiği söz konusu olduğundan, pankreas'ın yanısıra böbrek aktarımına da gerek yoktur. Glomerüler filtrasyon hızının erişkinde 40-60 ml/dakika'dan düşük olduğu koşullarda ise pankreas transplantasyonunun yanısıra böbrek de aktarılmalıdır (16).

1980 yılında International Pancreas Transplant Registry (IPTR) ismiyle uluslararası pankreas aktarımı kayıt dizgesi oluşturulmuştur. Son yıllarda başarının artmasında; yeni teknoloji, daha iyi HLA kros lanması, pankreas prezervasyonu 30 saatin altında olması, pankreas-böbrek birlikte aktarımı, alıcı yaşının 45 yaşın altında olması, dörtlü immüno-supresif uygulama olumlu rol oynamıştır (14).

Pankreas Aktarımı Endikasyonları

1. Son evre nefropati (40 ml/dakika altında kreatinin klirensi; birlikte böbrek aktarımını da gerektirir)
2. Beklenen diyabetik nefropati (proteinüri)
3. Önemli diyabet sağaltım sonuçları
 3. 1. Hiperlabil diyabet
 3. 2. Hipogliseminin farkında olmamak
 3. 3. Hipoglisemiye karşı endokrin yanıtta bozukluk
 3. 4. Derialtına verilen insülin'e direnç veya duyarsızlık
4. Total pankreatektomi sonrası endokrin ve ekzokrin yetmezlik

Diyabetli hastada proteinüri varsa, ortalama 7 yıl içinde son evre böbrek yetmezliğine gidış görülmekte ve normal toplumla kıyaslandığında 100 kez daha fazla mortalite olmaktadır. Proteinüri'siz bu tür hastalarda ise oran ancak 2 mislidir. Bu nedenlerle nefropatinin gelişeceğini belgeleyen proteinüri'li (erken) olgular tek başına pankreas organ aktarımı için endikasyon oluştururlar.

Kronik pankreatit gibi nedenlerle total pankreatektomi yapılmış olanlarda, aşırı labil diyabetlilerde, hipoglisemi ataklarının farkedilmediği ve bunlara endokrin yanıtı olmayan kişilerde, insuline karşı direnç kazanmışlarda da son yıllarda pankreas transplantasyonları uygulanmaktadır.

Alıcı şahsın ameliyat, immünosupresyon ve oluşabilecek komplikasyonlar yönünden bilinçlendirilmiş olması ve bu yönde psikolojik olarak uyumluluğu şarttır. Diyabeti yüzünden gelişebilecek komplikasyonların önüne geçileceği ve yaşam kalitesinin çok daha iyi olacağı yönünde bilgilendirilmelidir (14,16).

Pankreas Aktarımı Kontrendikasyonları

1. 60 yaş üzeri
2. Malignite
3. Psikoz
4. Aktif enfeksiyon
5. Önemli diyabet komplikasyonları
 5. 1. Sürmekte olan ekstremitte diyabetik gangreni ve körlük
 5. 2. İlerlemiş ve anjinası bulunan koroner kalb hastalığı
 5. 3. Sağılıma yanıt vermeyen kalb yetmezliği
 5. 4. İlerlemiş çevrel nöropati
6. Aşırı şişmanlık (ideal ağırlığının % 50'sinden fazla ağırlıkta olmak)
7. Aktif sigara içilmesi
8. Aktif ilaç bağımlılığı

Sağıltılamayan kötümçül urlar ve psikoz herhangi bir solid organın aktarımı için kontrendikasyondur. Başta enfeksiyonlar olmak üzere herhangi bir akut hastalık aktarım öncesi tamamen iyileştirilmelidir. Sürmekte olan ekstremitte gangreni, önemli koroner kalb hastalığı, düzeltilemeyen kalb yetmezliği veya hastayı yatağa bağlayan ilerlemiş çevrel nöropati gibi diyabet komplikasyonları da bizzat pankreas organ transplantasyonuna kontrendikasyon teşkil ederler (11).

Alıcı Hastanın Değerlendirilmesi

Koroner hastalığın yüksek sıklığı nedeniyle efor elektrokardiyogramının çekilmesi ve Thallium-201 myokardial sintigrafisi çok yararlıdır. Belirgin bir stenoz söz konusuysa koroner köprüleme veya anjioplasti işlemi organ aktarımından önce tamamlanmalıdır. Önemli perife-

rik arteriopatilerde anjiyografi ve köprüleme-anastomoz işlemi yapılmalıdır. Mide hareketi ve «candida» kapsamı araştırılmalı, mesane'nin makroskopik olarak görüntülenmesi ve endoskopisi ve fonksiyonel olarak izlenmesi gereklidir. Pre-üremik nefropatilerde glomerüler filtrasyon hızı ve histopatolojisi zaman aralıklarıyla değerlendirilmelidir. Nörolojik ve göz gibi muayeneleri yapılmalıdır.

Alıcı seçiminde ABO kan grubu uyumu, sensitizasyon derecesi, HLA antijen uyumu, alıcı listesinde bekleme süresi, tıbbi ivedilik ve negatif T-lenfositotoksik kros-meç gibi koşullar rol oynar.

Verici Seçimi : Diyabetli, akut, kronik veya travmatik pankreatit'i, malignite ve septik bulguları olmayan, alkolizmi veya ilaç bağımlılığı, HIV virusu bulunmayan, 60 yaşına kadar her şahıs donör kabul edilebilir. Ancak en büyük sıkıntı donör olarak uygun hastaların bulunmasındaki zorluktur. Günümüzde; kalb, karaciğer ve ince-barsak allogreft aktarımlarında olduğu gibi HLA uyumluluğu dikkate alınmaksızın ABO kan grupları uygunluğu önemsenmektedir. HLA uyumluluğu dikkate alındığında rejeksiyon daha az oranda olmaktadır. Beyin ölümü gerçekleşmiş verici hastalarda sürekli glukozlu infüzyonlar, beyin damarlarındaki tıkanıklık; kan glukoz ve amilaz düzeyini yükseltebileceğinden vericiye bir saat süreyle glukoz'suz serum verildiğinde ancak normal değerlerin iki mislinden daha yüksek bir düzeyde devam ederse pankreas alınmamalıdır. Hemogloblin A₁ varlığının araştırılması bir başka pankreas endokrin işlevi saptama yöntemidir. Serum amilazı normalin 3 mislinden fazla yüksekse pankreas kullanılmamalıdır. En iyi değerlendirme; verici ameliyatı sırasında pankreas dokusunun sarımsı, yumuşak ve homojen yapısının saptanmasıylaadır. Pankreas dokusunda skleroz, kalsifikasyon veya önemli renk değişikliği söz konusuysa, kullanılmamalıdır. 30 Kg beden ağırlığı altındaki vericilerin damar çaplarının küçüklüğü ve 60 yaşın üzerindekiilerde atheroskleroz nedeniyle, aktarım sonrası vasküler tromboz oranı arttığı unutulmamalıdır (1,14).

Donörün yoğun bakımı sırasında hemodinamik stabilite, organ perfüzyonu ve oksijenizasyon yönünden agresiv bir tutumlu solunum desteği, yeterli sıvı giriş ve çıkış kateterizasyonu monitorizasyonuna dikkat edilmelidir. Düşük doz dopamin ile kan basıncının 90 mmHg'nin üzerinde tutulması ve diüzezi sağlanmasına, intravenöz bol kolloid verilerek pankreas ödemi en aza indirgenmesine çalışılır.

Canlı akrabadan alınan segmenter pankreas greftlerinde temel neden, kadavra organ teminindeki yetersizlik ve doku reddinin daha az olmasıdır. Uygun akraba seçiminde alıcı diyabetinin başlangıç yaşından en az 10 yaş daha fazla yaşlı olması, oral ve intravenöz tolerans testlerine normal insulin yanıtı verebilmeleri kriter olarak kabul edilir (11,16).

Verici Ameliyatındaki Cerrahi Teknik ve Organ Saklama Yöntemi

Endokrin işlevinden yararlanmayı ön planda tutan pankreas aktarımında ekzokrin salgının durdurulması veya akaçlanması için üç farklı yönlendirme düşünülmüştür : 1) pankreas kanalının bir polimerle doldurularak bloke edilmesi (Ancak greft rejeksiyonun ekzokrin salgıda amilaz monitorizasyonu ile anlaşılabilmesine olanak sağlaması; bu yöntemin büyük çapta terkedilmesine neden olmuştur), 2) duodenum aracılığıyla mesaneye drenaj, 3) barsağa drenaj (11).

Günümüzde kadavradan sağlanan pankreas greftlerinin çoğu kendisiyle devamlı olan duodenum segmentiyle birlikte çoğul organ donörlerinden sağlanmaktadır. Genelde karaciğer, dalak ve duodenum'la birlikte (hepatopankreaticoduodenosplenektomi) çıkartılmaktadır (1, 5,14). Diğer bir yöntem ise önce karaciğerin sonra pankreasın vericiden peşisıra çıkartılmasıdır (3). Damar anomalilerinin varlığı önemli bir dezavantaj değildir. Teknik yönden pankreas organının çıkartılması organ temini türleri arasında en güç olanıdır.

«Incisura jugularis»ten simfizis pubise kadar uzanan bir dikey kesiyle girilir. Median sternotomi öncesi «lig. falciforme» bağlanıp kesilerek karaciğerin zarar görmemesine dikkat edilir. Karıncı organlarının gözlenmesinden sonra nazogastrik sonda duodenum'a yerleştirilerek 250 - 500 ml «povidone - iodine» veya 50 mg/L dozda «amp-hotericin» ile duodenum yıkanır. Karıncı organları baş yönünde ekarte edilirken distal aorta ve «v. cava inferior»; donörün birden hemodinamik stabiliteyi kaybetmesi durumunda derhal perfüzyon yapmak için kullanılacak kateter yerleştirilimi amacıyla disseke edilir. Aorta'nın yeterli mobilizasyonu için «a. mesenterica inferior» bağlanıp kesilir. Aorta sol renal ven ve «a. mesenterica superior»a kadar meydana konulur. «Porta hepatis»de damarlar ortaya konulur. Gastro-hepatik bağda aksesuar veya yer değiştirmiş sol karaciğer arterinin var olup olmadığına dikkat edilir. «Porta hepatis»in arka bölümünde aksesu-

var veya yer değiştirmiş sağ hepatik arterin varlığı da araştırılmalıdır. Koledok distalden bağlanıp kesildikten sonra, safra kesesi fundusuna yapılan küçük bir kesiyle biliyer dizgenin serum fizyolojikle yıkanması sağlanır. «A. hepatica communis» «truncus coeliacus»a kadar takip edilerek işaretlenir. «V. porta» hazırlanıp ve pankreas'ın 2 cm kadar karaciğer yönünde işaretlenir. Diyafragma kurusu açılarak supraçöliak aorta kontrol altına alınır. Mide, «omentum majus» kranial yönde ekarte edilirken pankreas tümüyle gözlenir ve ellenir. Dalakla birlikte hazırlanan pankreas kuyruğu retroperitoneal alandan ayrılarak medial yönde «a. mesenterica superior» «v. porta»ya döküldüğü yöreye kadar hazırlanır. «V. mesenterica inferior» bağlanıp kesilir. «A. gastrica sinistra» bağlanır. Duodenum ve pankreas başı Kocher manevrasıyla arka peritondan kurtarılır. «A. gastrica dextra» ve «a. gastroepiploica dextra» bağlanıp kesilir. «A. mesenterica superior» ve bifurkasyon proksimalinden aorta içine damar yıkamak ve prezyasyon çözeltisi vermek amacıyla kanüller yerleştirilir. Duodenum (6-8 cm'lik II. segmenti) içi, nazogastrikle ulaştırılan antiseptik çözeltiyle yeniden yıkandıktan sonra staplerle pilor ve 4. kıtasından ayrılır. Dönöre 20000 ünite i.v. heparin verilerek sistemik antikoagölasyon sağlanır. Aorta ve «v. cava inferior» distaline kateterler yerleştirilir. Çöliak aks proksimalinde aorta sıkıştırıldıktan sonra hızlı organ soğutulması en fazla 2,5 - 3 L kadar soğuk perfüzyon çözeltisiyle (tercihan University of Wisconsin çözeltisi : UW) aorta ve «a. mesenterica superior» dan retrograd yönde sağlanır. Bu süredeki venöz drenaj «v. cava inferior»a yerleştirilmiş kateter aracılığıyla bir torbaya veya toraks boşluğuna kanatılarak sağlanır. Bu sırada «v. porta»nın işaretlenmiş yerinden kateterle en fazla 1 - 1,5 L kadar perfüzyon sıvısı verilebilir. Böylelikle karaciğer, incebarsaklar, pankreas, duodenum, dalak ve her iki böbreğin perfüzyonu ve soğutulması sağlanmış olur. «Arka masa»da pankreas'ın karaciğerden ayrılmasında «a. gastroduodenalis», «a. hepatica communis»ten çıktığı yerden bağlanıp kesilir, pankreas beslenmesinin «a. mesenterica superior» aracılığıyla bu arterden köken alan «a. pancreaticoduodenalis inferior» ile olması amaçlanır. «Truncus coeliacus» karaciğer tarafından bırakılırsa «a. lienalis»de bağlanarak kesilir ve bunun «a. mesenterica superior» ile uç - yan biçiminde veya yine vericiden alınmış iliak arter greftinin bifurkasyonundan yararlanılarak anastomozu sağlanır. Portal ven de

bir kısmı karaciğer tarafında kalmak üzere kesildiğinden gereken ven katkısı yine vericiden alınan «v. iliaca» segmentiyle sağlanır (1, 5,12,14). Steril UW çözeltili torbalarda artı 4 °C'da saklanır. Dudenum segmenti hazırlanırken koledoktan yerleştirilen bir kanül aracılığıyla «ampulla Vateri»ye zarar verilmemesine dikkat edilir. Pankreas'ın alt kenarındaki mezenterik yağ dokusu ve aberan damarlar emilmeyen dikiş materyali ile tek tek veya devamlı olarak dikilir. «a. ve v. colica media», «a. gastroduodenalis» ve koledok ayrı ayrı olarak bağlanılır.

Eğer canlı akraba veya kadavradan sadece segmenter pankreas grefti alınacaksa; pankreas kuyruğundan portal ven hizasına kadar disseksiyon yapılır. Pankreas boynu ile «v. porta» arasından parmak geçirilerek pankreas boynu başından ayrılır. Kadavra vericilerde bu işlemi kolaylaştırmak için koledok ve «a. gastroduodenalis» önceden bağlanır ve kesilir.

Genelde pankreatikoduodenal greftin soğuk perfüzyonu için Ringerli laktad ve saklamak için ise UW (30 saat süreyle) veya (Euro-Collins) EC (6 saat süreyle) çözeltileri kullanılmaktadır. Pankreas aktarımlarında öncü bir okul olan Minnesota Üniversitesi'nde modifiye «hiperosmolar silica gel filtered plasma» (SGF) çözeltileri de saklama işlemi için uygulanmıştır (5,14).

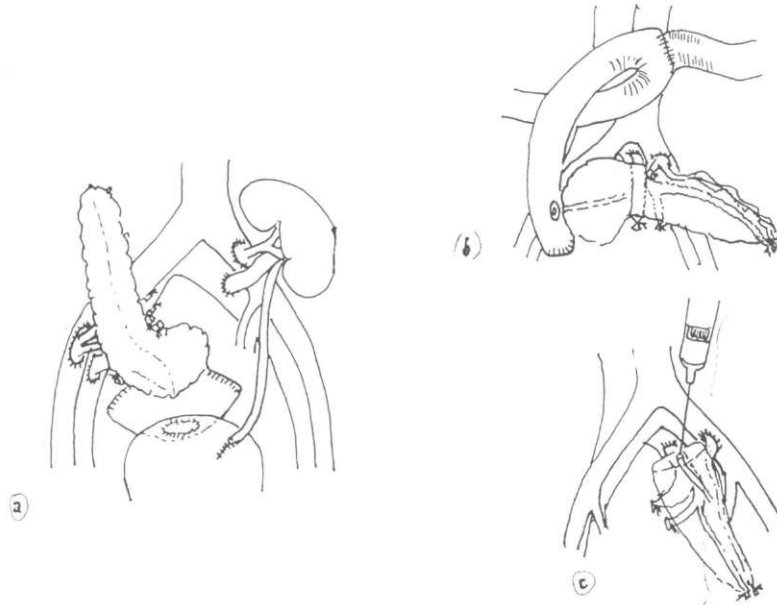
Alıcı Ameliyatında Cerrahi Yöntem :

Tek başına pankreas ve duodenum'un veya böbrekle birlikte olan aktarımlarının ameliyat süresi 3-5 saat kadar sürmektedir. Endotrakeal anestezi sonrası venöz ve radial arter kateteri, nazogastrik sonda yerleştirilmiş, ameliyat masasındaki alıcıda idrar kateteri aracılığıyla mesane antibiyotikli çözeltilerle yıkanır. Cerrahi girişim sırasında kan şekeri ve volüm replasmanı yakından takip edilir. Kolloid çözeltiler, ozmolar diüretik ve dopamin gereğince kullanılmalıdır. İmmünosupresiv ve antibiyotikler (ve özellikle antifungal, antiviral ajanlar) ameliyat sırasında ve sonrasında da verilir. Antitrombotik etki için heparinizasyon yerine salisilik asit veya dipiridamol kullanılır (13).

Pankreasın yerleştirilmesinde intraperitoneal girişim yapılacaksa girişim şekli epigastrium'dan simfizis pubis'e kadar uzanan dikey bir kesiyedir. Daha sık kullanılan, ekstraperitoneal yaklaşımda; karın duvarı alt kesiminden yapılan suprainguinal, deri pililerine paralel keşiyle iliak damarlar hazırlanır. Uygun damar yapısı nedeniyle genel-

de pankreas sağ iliak damarlara ağızlaştırılır. Eğer uğraşılan yöre dar ve damarlara ulaşımında güçlük çekiliyorsa; «a. ve v. iliaca interna» bağlanıp kesilerek «v. iliaca communis»in serbestleşmesi sağlanır. Önce verici pankreatikoduodenal greftinden çıkan «v. porta» ile alıcı «v. iliaca communis»i arasında uç-yan anastomoz sağlanır. Sonra verici greftindeki «truncus coeliacus» veya «a. lienalis» ve «a. mesenterica superior» arasında oluşturulmuş anastomoz direkt olarak veya araya iliak damar grefti yerleştirilerek alıcı «a. iliaca externa»sı arasında ağızlaştırma sağlanır. Pankreatikoduodenal greftin 6-8 cm. kadar tutan duodenal segmentindeki antimezenterik kenarından açılarak 5 cm.'lik bir ağızla mesane kubbesinde mesane ile iki plan üzerinden anastomozu yapılır. Greft yanının drenajı için kesiyeri yanından çıkmak üzere, yöreye çok delikli ve aktif emilime bağlanabilen bir dren yerleştirilir. Aslında pankreas ekzokrin salgısının barsağa drenajı en fizyolojik olanıdır. Ancak intra-abdominal enfeksiyon riskinin çok yüksek olması ve ekzokrin salgısının izlenmesiyle rejeksiyonun erken saptanması olanaklarından yoksun olması dezavantajlarıdır. İntraperitoneal yaklaşımla arka periton açılarak «v. cava inferior» aorta bifurkasyonu hizasında, distal 5 cm'i ve «a. iliaca communis» askıya alınır, üzerlerindeki lenfatiklerden temizlenir ve lenfatik ince damarlar bağlanır. Önce «v. porta» «v. cava inferior»a uç-yan, sonra «truncus coeliacus» veya iliak arterden oluşturulmuş arteriyel uzatma grefti uç-yan biçimde «a. iliaca communis» ile ağızlaştırılır. Önce venöz sonra arteriyel dizgedeki pensler açılır. Nihayet pankreasla birlikte olan dalak pankreas'a zarar vermeden çıkartılır. Pankreatikoduodenal greftin duodenal segmentinde 5 cm'lik antimezenterik bir kesi sonrası, alıcı Treitz bağının 50 cm distalinde yan-yana iki plan üzerinden anastomoz sağlanır. Transplantasyon sonrası birkaç hafta pankreas ekzokrin salgısının kontrolü için «ampulla Vateri»den yerleştirilen bir pankreatik kanal kateteri (Fr 4 veya 6) barsak içinden geçirilebilir, proksimal yönde karşı duvardan çıkartılıp 3-5 cm kadar tunelize edilerek kesiyeri yanından deriye ulaştırılabilir. Karınıçindeki en derin çukura ayrı bir dren yerleştirilir.

Sonuçta; aktarım sonrası pankreasın bedendeki konumu, yapılan drenaj tipine ve anastomozlarına göre farklıdır (6,11) (Bakınız Şekil 1).



Şekil 1 : Pankreatikoduodenal ve segmenter grettin alıcısındaki
a) mesaneye ve b) barsağa yapılan drenaj türleri ve c) drenajsız ve ekzokrin
kanala polimer enjeksiyonu yapılarak aktarımı

Aktarım Sonrası İzleme

Preoperatif başlanan antibiyotik profilaksisi ameliyat sonrası 2-5 gün daha devam edilir. Greft perfüzyonu, anatomisi ve sıvı birikimlerini araştırmayı gerektiren durumlarda ve postoperatif birinci günde karnın ultrasonografik ve radyonüklid sintigrafisi yapılır. Diürez sağlamak ve pankreas greftinde ödemi en azda tutmak için mannitol ve albumin desteği ameliyattan 24 - 48 saat sonrasına kadar sürdürülmelidir. Hastalar genelde 48-72 saatte ayağa kaldırılır ve 3.-5. günde ağızdan sıvı gıdalar almaya başlarlar. Mesane kateter drenajı postoperatif 7 gün süreyle yerinde tutularak çekilmeden önce düşük basınçlı bir sistografi veya radyoizotop taramayla duodeno - vezikal anastomoz bütünlüğü araştırılır (4,8,10,14). Greft vasküler trombozunun önüne geçmek için bir kaç gün intravenöz dekstran uygulanır. Aynı amaca yönelik olarak peşisıra haftalar veya aylarca düşük doz salisilik asit veya warfarin sodyum kullanılır (13). Doppler ultrasonografi ile damar açıklığı ve kan akımını izlemek, «real-time gray scale» ultrasonografi, sintigrafi, bilgisayarlı tomografi, MRI ile organ ve çevre dokularının değerlendirilmesini yapabilmek olanaklıdır (11,14). Greftten venöz dönüş portal dizgeye ise çevrel kanda insulin düzeyi daha düşük olma-

sına karşın kaval dizgeye olan venöz dönüşe göre kan şekere düzeylerinde pek farklılık görülmemektedir (11). Ekzojen insulin verilmesi serum glukozunun 200 mg/dl altında tutulmasını amaçlar. Glisemide ani çıkışlar veya sürekli yükselme koşullarında rejeksiyon, greft perfüzyonu yeterliliği araştırılmalıdır. Üriner dizge aracılığıyla fazla bikarbonat kaybı nedeniyle, hastaya kaybı kadar bikarbonat desteği verilmelidir.

İmmünoşüpresyonda, dörtlü tedavi; yani CsA veya FK506, azothioperine, prednisone ve başlangıçta antitimosit globulin (ATG veya antilenfosit globulin : ALG) kullanılır. Akut rejeksiyon dönemleri methylprednisolone ve OKT3 ile kontrol altına alınmaya çalışılır. Aslında rejeksiyon tanısı konulduğunda önleyici önlemler almak için artık çok geç kalınmıştır (2,13,15).

Monitorizasyonda kan şekeri, HbA_{1c}, serum amilazı rutindir. Serum C-peptid düzeyi greftin insulin oluşturduğunu belgeler. Ekzokrin salgı mesaneye drene edildiğinde idrar'da, kateter aracılığıyla barsağa drene edildiğinde de kateter kapsamındaki amilazı düzeyinden de bilgi edinilebilir. Greft yöresinde pankreas yanında yer alan drenen gelen sekresyonlardaki ve hasta serumundaki amilaz aktivitesinin yükselmesi anastomoz kaçağını gösterir. Normal işlevi bulunan greftlerde idrar amilaz değerleri bir saatlik idrar volümünde 1000 - 8000 u/L'dir. Her hasta için saptanan bazal değerin % 25'inden fazla bir sapma görülmesi halinde rejeksiyon düşünülmelidir. Pankreas enzimleriyle idrarda bikarbonat atılması nedeniyle idrar pH'sının normalde 7'nin üzerinde olması gerekirken asit tarafa kayması da atılım reaksiyonunun erken belirtisi olarak kabul edilir. Hasta taburcu edildikten sonra önce haftada iki kez sonra uzayan aralıklarla poliklinik izlenmesine alınır. Açlık ve postprandial kan şekeri, C-peptid, HbA_{1c}, serum amilazı, idrar pH'sı, amilaz düzeyleri değerlendirilir. Her 3 - 6 ayda bir intravenöz ve oral glukoz tolerans testleri, retinopati ve nöropati değerlendirilmeleri yapılır. Preüremik hastalarda düzenli aralıklarla serum kreatinin'i, azotemi ve kreatinin klirensi ölçülür (11,14).

Pankreas Aktarımı Sonrasında Komplikasyonlar

Rejeksiyon, sıvı - elektrolit, asit - baz denge bozukluğu yanısıra; pankreatit, peripankreatik sıvı birikimleri, anastomoz kaçağı, fistül, peri ve intrapankreatik abseler, pankreas fibrozis'i, enfeksiyonları, sepsis ve greft damar trombozu aktarım sonrası komplikasyonlardan sayılabilir. Ayrıca incebarsak ileusu ve kolesistit gibi laparotomi komplikasyonları da unutulmamalıdır.

Pankreatit : Hiperamilazemiyle birlikte greft yöresinde hassasiyet ve ağrılar hemen her hastada transplantasyon sonrasında birkaç gün boyunca rastlanılır. Bu olay, organ aktarımının pankreasa verdiği iskemik hasar ve organın ellenmesi nedeniyledir. Sağılımda; ağızdan gıda alımı kesilir, intravenöz sıvı-elektrolit ve beslenme sağlanır. Önemli yöresel semptomlarda; laparotomi ile greft yöresi drenajı, nekrotik alanların debrütmanı gerekebilir. Ancak pankreatit çok ön plana çıkmışsa; sepsisin önüne geçmek için greftin çıkartılması en emin çözümü sağlar.

Ekzokrin pankreas «terlemesi» : Pankreatit veya pankreas herhangi bir şekilde hasar gördüğü koşullarda transplantasyondan bir iki gün sonra pankreas, kapsülünden amilaz ve diğer enzimlerden zengin bir sıvı çevreye salınır. Bu olay birkaç hafta sürebileceğinden greft yöresinde ameliyatta bir dren yerleştirilmiş olması olayın izlenmesini kolaylaştırır (11).

Anastomoz kaçakları ve fistülleri : Transplantasyon sonrası birinci ikinci haftada barsak veya mesane'ye olan anastomozlardan kaçak meydana gelmesi fistüle ve peripankreatik abseye de yol açar. Yöresel hassasiyet, ağrı yanısıra ateş ve lökositoz semptomatolojiyi oluşturur. Deriye fistülizasyonda enzimatik aktiviteyle deri massere olarak derhal tanıya götürür. Abse oluşumu ise benzer semptomatolojide olan pankreatit ve rejeksiyonla karışabilir. Açıklanamayan karın ağrısı ve ateş erken laparotomiye; uygun anastomoz kaçığı kapatılmasını ve drenajı sağlayacaktır. Mesane anastomozundaki kaçak veya pankreas ekzokrin salgısının mesanede yaptığı yangılanmaların pankreas akaçlanmasının barsağa çevrilmesiyle (enferik konversiyon) düzeltilebilmesi de söz konusudur. Uzun süreli izlemelerde enterik konversiyonlar olguların % 10-15'inde uygulanmıştır (7,8,11,14).

Pankreas içi abseler : Organ aktarımından birkaç hafta sonra greft yöresinde ağrı, geçmeyen ateş ve gittikçe bozulan oranda kan şekeri düzeyindeki kontrolün kaybı intrapancreatik abseleri belirler. Serum amilazı yükselmez. Olaydan subakut veya kronik ekzokrin sistem rejeksiyonu veya greftin sitomegalovirus enfeksiyonu sorumludur. Sağılım ancak greftin çıkarılmasıyla olanaklıdır.

Greft damar trombozu : Greft kayıplarının % 10-20'sinden sorumlu ve genelde aktarımdan sonrası ilk hafta, hatta daha sık olarak ilk 24 saat içinde greft damarlarındaki hemodinaminin zorlanmasına bağlanan, arteriyel veya venöz alanda ortaya çıkan bir olaydır. Ekzokrin pankreas kesiminin ödemli olduğu pankreatit damar trombo-

zuna eğilim sağlar. Arteriyel trombozda birden kan şekeri yükselir ve amilaz düzeyi düşer. Birden ekzokrin salgı kesilir. Genelde ağrısızdır. Venöz trombozda daha yavaş olarak kan şekeri ve genelde serum amilazı yükselir. Ekzokrin salgı yavaş yavaş azalarak kanlı hale dönüşür. Genelde greft alanında hassasiyet ve ağrı olur.

Erken tromboza uğrayan greftler çıkartılmalı, geç olanlar yöresel semptomlara yol açmıyorlarsa yerinde bırakılmalıdırlar. Profilakside, antikoagülasyon, kanama komplikasyonuna yol açabileceğinden en az riskli olan dekstran ve salisilik asit seçilmelidir. Bazen tromboz dışında kanama, stenoz, psödoanevrizma veya arteriovenöz anevrizma oluşumları da söz konusu olabilir. Grefti trombektomi ile kurtarma çabaları başarısızlıkla sonlanmışır (11).

Metabolik sorunlar : İdrar yollarına ekzokrin drenajla birlikte aşırı sodyum ve bikarbonat kaybı transplant alıcılarında dehidrasyon ve asidoz eğilimine yol açmaktadır. Hastalar genelde daha önce diyetlerinde yapılan kısıtlamalardan alıştıkları için bol sıvı içmekten korkarlar. Önemli böbrek fonksiyon bozukluğu ve aşırı konstipasyonla sonuçlanabilir. Tuz içeren ve bikarbonat katılmış sıvıların alımı sağlıtında yeterlidir (11,14).

Ekzokrin salgıdaki enzimlerin aktivasyonu : Mesanede kimyasal sistit, uretrit veya balanit'e yol açabilir. Sağlıtında rehidrasyon, idrarın alkalinizasyonu, üriner dizge analjezikleri ve birlikte enfeksiyon söz konusuysa antibiyotik kullanımı geçerlidir. Bazen enterik konversiyon gerekebilir (8).

Kesiyeri enfeksiyonları : İmmünosupresyona bağlı olmayarak yüksek oranda bulunabilirler. En aza indirmek için median laparotomi ile pankreas'ın intraperitoneal yerleştirilimi, pelvis'in aktif drenajı, somatostatin uygulanması, barsak dekontaminasyonu ve peri-operatif antibiyotik kullanılması tavsiye edilmektedir (14).

Rejeksiyon : En iyi rejeksiyon tedavisi meydana gelmesini önlemektir. Pankreas'ın ekzokrin ve/veya endokrin salgı salgılayan ünitelerine yönelik olabilir. Genelde ekzokrin fonksiyon daha erken bozulur. Böbrekle birlikte aktarılan pankreas'da atılımı saptayabilmek zordur. Böbrek rejeksiyonu genelde pankreas rejeksiyonundan önce ortaya çıktığından, bu konuda yüksek şüphe oluşmasını sağlar. Diğer yandan pankreas'la birlikte aktarılan duodenal doku da pankreas'tan ayrı olarak atılım reaksiyonuna uğrayabilir. Bu konuda sistoskopik (veya endoskopik) transduodenal biopsi yardımcı olabilir. Glisemi'nin giderek bozulması (dokunun % 90'ı zarar gördüğünde) geç, C-peptid'in

azalması endokrin işlevi yansıtma yönünden duyarlılığına karşın güç olduğundan, seruma amilazının geçici yükselmesi atılım reaksiyonu açısından güvenilir değildir. Ekzokrin salgıda amilaz'ın azalması, monosit ve lenfoblastların belirmesi, serumda pankreas spesifik protein ve anodal tripsin varlığı, ateş ve greft yöresinde hassasiyet, anjiografi-sintigrafi-MRI-Doppler ultrasonografi'deki anormal bulgular ve biopside lenfositik infiltrasyon ve endovaskülit tanı koydurucudur. En sık kullanılan yöntem ekzokrin salgıda amilaz düzeyinin ve sitolojinin izlenmesidir. Burada blast hücreler, eozinofiller ve nötrofillere oranla mononükleer hücreler, epitel hücreleri artar (11,14).

Böbrek transplantasyonu sonrası yapılan tek başına pankreas aktarımlarında, değişik vericilerden organ aktarımı yapılanlarda; akut rejeksiyon ancak pankreas işlevinin yakından izlenmesiyle olanaklıdır. İnce iğne biopsisi ile histopatolojik tanı mesaneden sistoskop aracılığı ile sağlanabilir. Monoklonal (OKT3) veya poliklonal (ATGAM veya MALG) antikorlar ve steroid boluslarıyla; FK506 veya CsA dozlarının yükseltilmesiyle rejeksiyon engellenmeye çalışılır. Bu arada ilaçların kan düzeyleri, çevrel kandaki lökosit ve trombosit sayılarıyla doz ve etkiler ayarlanmaya çalışılır. Steroidlerin periferik insülin direncini artırmaları, antikorların ve «azathioprine»in lökopeni, kemik iliği depresyonu, başta viral ve mantar olmak üzere enfeksiyonlara yatkınlık, Epstein-Barr virusu ile ilişkin lenfoma'ların veya Kaposi sarkomlarının ortaya çıkması gibi kötü yan tesirlerinden de korunmak gereklidir (11,14,16).

Sonuç

Son evre böbrek yetmezliği ve diyabet tip I nedeniyle pankreas solid organ aktarımı, seçkin sağaltım yöntemi olarak kabul edilmektedir. Pankreas-böbrek aktarımı yapılan merkezlerde bir yıllık hasta ve pankreas grefti survi oranları ortalama % 90 ve % 70 olarak bildirilmektedir. Beş yıllık rakamlar ise % 70 ve % 30 olarak rapor edilmiştir (2,7,9,10,13). Diyabet komplikasyonlarını engelleme veya erken tanı koyarak geri döndürme konusunda pankreas transplantının etkinliği için henüz yeterince uzun süre geçmemiştir. İzole pankreas transplantasyonu endikasyonları diabet komplikasyonlarının çok erken evrede yakalandığı, hiperlabil ve insülin enjeksiyonları nedeniyle yaşam tarzının çok sıkıntılı olduğu, başka nedenlerle total pankreatektomi yapılan olgularla şimdilik sınırlanmıştır. Ancak diyabetin bu derece yaygınlığı dikkate alınır, belki de gelecekte en çok yapılacak organ aktarımı pankreas transplantasyonları olacaktır (7,14).

Pankreas damarlarında tromboz olayları da greft kaybının % 20 - 25 nedenidir (11).

Pankreas Transplantasyonunun Geleceği

Gelecekte daha iyi immünosupresyon veya donöre karşı daha etkin toleransın oluşturulması, rejeksiyon gibi komplikasyonların daha erken tanınmasına yönelik teknolojinin geliştirilmesi, zaten elde edilmiş olan oldukça iyi sonuçları daha da mükemmele yaklaştıracaktır.

ÖZET

«Diabetes mellitus tip I» hastalarda ve son evre böbrek hastalığı nedeniyle yapılan böbrek aktarımlarında pankreas'ın da birlikte transplantasyonu seçkin bir sağıtım yöntemi olarak giderek yaygın kabul görmektedir. Amaç, kan şeker düzeyini artık işlemeyen bir insülin salgılayıcı organın yerini alarak ayarlamak ve olabildiğince diyabet komplikasyonlarının önüne geçmek, stabil tutmak ve daha kaliteli bir yaşam tarzına ulaşmaktır. Solid organın tam veya segmenter transplantasyonu % 90 oranında başarıya kadar ulaşmıştır. Korkulan komplikasyon olan; rejeksiyonu erken saptama ve sağıtımı için pankreas ekzokrin salgısının daha iyi akaçlanması ve daha iyi immünosupresyon yapılması için yeni stratejilerinin kurulması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler : Pankreas, Tip-I diyabet, Böbrek yetmezliği, Transplantasyon.

SUMMARY

Pancreatic Organ Transplantation

Consomitent transplantation of the pancreas with the kidney in type I diabetes mellitus patients and end-stage-renal disease has in time become a widely considered treatment of choice. The main purpose is to replace an insulin secreting organ which no longer works and hence to control blood glucose level, thus hinder the development of diabetic complications, or at least to stabilize it and perpetuate a better quality life style. Whole or segmental solid pancreatic organ transplantation has become successful with up to 90 % survival. Establishing new strategies involving better immunosuppression and better drainage of the exocrine pancreas will enable the early detection and treatment of the dreaded complication of rejection.

Key Words : Pancreas, Type-I diabetes, Renal insufficiency, Transplantation.

KAYNAKLAR

1. Bunzendahl H Ringe B Meyer HJ et al : Combination harvesting procedure for liver and whole pancreas. *Transplant Int* 1988; 1 : 99-102.
2. Dawahra M Cloix P Martin X et al : Simultaneous transplantation of kidney and pancreas in diabetes patients. *Transplantation Proceedings* 1993; 25 : 2227 - 2229.
3. Delmonico FL Jenkins RL Auchincloss H et al : Procurement of whole pancreas and liver from the same donor. Boston Center for Liver Transplantation, Boston, Massachusetts, U.S.A. 1985.
4. Eckhoff DE Ploeg RJ Wilson MA et al : Efficacy of ^{99m}Techneium voiding cystourethrogram for detection of duodenal leaks after pancreas transplantation. *Transplantation Proceedings* 199 (in press).
5. Gökçora IH : Karaciğer ve pankreas transplantasyonu için organ sağlamanın cerrahi yöntemi. *Ank. Üniv. Tıp Fak. Mec.* 1993; 46 : 487-492.
6. Pirsch JD D'Alessandro AM Knechtle SJ et al : Simultaneous kidney-pancreas transplantation at the University of Wisconsin. *Transplantation Proceedings* 1993; 25 : 33-34.
7. Sollinger HW Pirsch JD D'Alessandro AM Kalayoğlu M et al : Advantages of bladder drainage in pancreas transplantation : A personal view. *Clinical Transplants* 1988, Sutherland and Moudry-Munns, pp : 32-36.
8. Sollinger HW Sasaki TM D'Alessandro AM et al : Indications for enteric conversion after pancreas transplantation with bladder drainage. *Surgery* 1992; 112 : 842-846.
9. Sollinger HW Ploeg RJ Eckhoff DE et al : Two hundred consecutive simultaneous pancreas-kidney transplants with bladder drainage. *Surgery* 1993; 114 : 736-744.
10. Sollinger HW Messing EM Eckhoff DE et al : Urological complications in 210 consecutive simultaneous pancreas-kidney transplants with bladder drainage. *Ann Surg* 1993; 218 : 561-570.
11. Simmons RL Ildstad ST Smith CR et al : Transplantation in *Principles of Surgery* 6th Ed (Ed : Schwartz, Shires, Spencer) McGraw-Hill Inc, New York 1994 pp : 377-454.
12. Starzl TE Todo S Tzakis A et al : Abdominal organ cluster transplantation for the treatment of upper abdominal malignancies. *Ann Surg* 1989; 210 : 374-385.
13. Stratta RJ Taylor RJ Zorn BH et al : Combined pancreas-kidney transplantation : Preliminary results and metabolic effects. *Amer J Gastroenterol* 1991; 86 : 697-703.
14. Stratta RJ Taylor RJ : Pancreatic transplantation. Chapter 28 in *Digestive Tract Surgery : A Text and Atlas*. Ed. Bell RH, Philadelphia, 1994.
15. Stratta RJ Taylor RJ Bynon JS et al : Surgical treatment of diabetes mellitus with pancreas transplantation. *Ann Surg* 1994; in press.
16. Sutherland DER Dunn DL Goetz FC et al : A 10-year experience with 290 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 1989; 210 : 274-285.