

Deneysel Pankreas Transplantasyonu

Experimental Pancreas Transplantation

Mutlu Küçük¹, Aydın Çevik², Ali Emre³

¹ Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Deneysel Hayvanları Biyolojisi ve Biyomedikal Uygulama Teknikleri Anabilim Dalı, İstanbul

² Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Deneysel Hayvanları Biyolojisi ve Biyomedikal Uygulama Teknikleri Anabilim Dalı, İstanbul

³ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Pankreas transplantasyonu, diyabetik hastalarda ağır hipoglisemi riskine maruz kalmadan yeniden normoglisemini sağlanmasında en etkili tedavi yöntemlerinden biridir. İlk kez 1966 yılında uygulanmış ve diğer organ transplantasyonlarına göre başarı oranı yavaş ancak giderek artan bir seyir izlemiş ve bu oran son yıllarda oldukça yükselmiştir. Pankreas transplantasyonunun klinik uygulamaları esas teşkil eden deneysel araştırmalar 19. Yüzyılın sonlarında başlamış, ilk kez 1957 yılında köpeklerde yapılmıştır. Başarılı bir pankreas transplantasyonunu daha sonraki yıllarda diğer hayvanlarda da yapılan pankreas transplantasyonları izlemiştir. Deneysel amaçlı çalışmalarda spontan diyabetik soylar, kimyasal indükleme [Streptozotocin (STZ) ve alloxan (ALX) kullanılarak] yapılan veya total pankreatektomi yapılarak diyabetik hale getirilen laboratuvar hayvanları, özellikle de köpekler ve sıçanlar kullanılmaktadır.

Pankreas transplantasyonunun sıçan modellerinde tüm modifikasyonlar belli başlı 3 noktadaki (arteriyel giriş, venöz çıkış ve bezin ekzokrin kısmın idaresi) değişiklikler sonucunda ortaya çıkmaktadır. Pankreas transplantasyonunda vaskülarizasyon teknikleri mikrosütür ve dikişsiz "Cuff" tekniği olarak adlandırılan 2 temel modele dayandırılmaktadır. Cuff tekniğinden daha zor olmasına rağmen damarlanma için sıklıkla tercih edilen yöntem mikrosütür tekniğidir.

Bu makalede, sıçan ve köpek deneysel pankreas transplantasyonu modelinde cerrahi tekniklerin nasıl kullanılacağı ve vaskülarizasyon tekniklerinin avantaj ve dezavantajları anlatılacaktır.

ABSTRACT

Pancreas transplantation (PTx) is the one of the most effective treatment which is able to restore normoglycemia without exposing diabetic patients to the risk of severe hypoglycemia. It has first applied in 1966 and proceeded in a slow but an increasingly successful way compared to other organ transplantations. In recent years, its success rate has been increased. Experimental studies in clinical applications of pancreas transplantations began in late 19th century and done in dogs at 1957. A successful pancreas transplantation was followed by many pancreas transplantations done in other animal species for many years. Spontaneous diabetic strains or chemically induced (streptozotocin and alloxan) diabetes or total pancreatectomized laboratory animals (especially dogs and rats) have been used for experimental pancreas transplantations. All modifications in rat models of PTx are the result of changes of three important points: the arterial inflow, the venous outflow, and the management of the exocrine part of pancreas. The techniques of PTx vascularization in rats are based on two basic models; the microsuture and non-suture cuff techniques. Although more difficult than the cuff technique, microsuture technique is often the preferred method for vascularization.

The purpose of this paper is to explain how to use of surgical techniques in the rat and dog pancreas transplantation model and also advantages and disadvantages of vascularization techniques.

Giriş

Pankreas transplantasyonu, diyabetik hastalarda ağır hipoglisemi riskine maruz kalmadan yeniden normoglisemiyi sağlayabilecek en etkili tedavi yöntemlerinden biridir. İlk kez uygulandığı 1966 yılından beri (1), diğer organ transplantasyonlarına göre yavaş ancak başarı oranı giderek artan bir seyir izlemiştir. Pankreas transplantasyonunda başarıyı engelleyen en önemli güçlük, organın anatomik özelliği nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bir ekzokrin organ olan pankreasta aym zamanda 2 milyon civarında organa rastgele dağılmış endokrin doku mevcuttur. Özellikle ekzokrin salgının ortaya çıkardığı sorunlar ve greftin vasküler tromboza eğilimi nedeniyle, başarı oranı önceleri daha düşük olmasına rağmen son yıllarda bu oran yükselmiştir. 2000 yılı ABD verilerine göre böbrekle aym anda yapılan pankreas transplantasyonunun 1 yıllık hasta sürvisi %95, greft sürvisi % 84 olarak bildirilmiştir (2). Pankreas transplantasyonunun klinik uygulamalarına esas teşkil eden deneysel çalışmalar 19. yüzyıl sonlarında başlamış, ilk kez 1957 yılında köpeklerde başarılı bir pankreas transplantasyonu bildirilmiştir (3, 4, 5). Daha sonraki yıllarda çalışmalar diğer hayvanlarda da yapılan pankreas nakilleri ile sürmüştür. Deneysel amaçlı çalışmalarda spontan diyabetik soylar, kimyasal indükleme (streptozotosin ve alloksan kullanılarak) ile veya total pankreatektomi yapılarak diyabetik hale getirilen laboratuvar hayvanları, özellikle de köpekler ve sıçanlar kullanılmaktadır. Büyük hayvanda total pankreatektomi daha pratik bir yöntem olduğu halde, kemirgen modellerinde daha çok farmakolojik yöntemlerle oluşturulmuş diyabet modeli tercih edilmektedir (6, 7, 8).

SIÇANDA PANKREAS TRANSPLANTASYONU

Anatomi

Sıçan pankreası çok lobüllü ve yaygın bir organdır. Kaput ve korpusu duodenum ve jejunumun ilk kısımları tarafından çevrelenmiştir. Sol lobu dallı bir görünüme sahiptir, midenin arka yüzünden ilerleyerek dalak arteri etrafında, omentum tarafından çevrilmiş olarak dalağa doğru uzanır. Koledok bütünüyle pankreas tarafından sarılır. Pankreasın ağırlığı 500-1000 mg arasındadır. Pankreas kanallarının sayısı bireye göre değişiklik gösterir. 15-40 civarında küçük kanal birleşerek çeşitli düzeylerde ana safra kanalına açılır (9, 10, 11, 12). Sıçan pankreasının kanlanması trunkus çöliyakus ve sup. mezenterik arterden gelen dallarla olur. Trunkus çöliyakusunun dalı olan gastroduodenal arterden çıkan sup. pankreatikoduodenal arter ve sup. mezenterik arterden çıkan inf. pankreatikoduodenal arter, kaput ile duodenumun ortak

kanlanması sağlarlar. Kuyruk splenik arterden gelen dallarla beslenir. Pankreasın venöz drenajı, portal vene dökülen gastroduodenal, splenik, büyük ve küçük mezenterik venler aracılığıyla olur (10, 11, 12).

Sıçanda diyabet oluşturulması

Sıçanlarda kimyasal yolla; Alloksan (2,4,5,6 Tetraoksoheksahidropirimidin) veya Streptozotosin(STZ) (2-Deoksi-2-(3-Metil-3-Nitrozoürido)-D-Glukopiranoz) gibi pankreatik β hücrelerine karşı spesifik toksisiteye sahip diyabetojenik ajanlarla diyabet oluşturmak mümkündür. Bu amaçla tek doz 45-65 mg/kg streptozotosin (Sigma Chemical, St Louis, MO, USA), sitrat tamponunda (0,1 M, pH 4,5) çözündürüldükten sonra sıçana intravenöz (i.v.) (penil ya da kaudal ven) ya da tek doz 60 mg/kg STZ intraperitoneal (i.p.) yolla verilir. Plazma glukoz düzeyi ölçümü sonrasında, hayvanın tokluk kan şekeri 300 mg'ın üzerinde ise diyabetik olarak kabul edilir. Genellikle bu doz aralığı kullanıldığında, sıçanlarda dönüşümsüz olarak Diabetes Mellitus ortaya çıkmaktadır. Sıçanlarda tek doz 40-45 mg alloksan, i.v. yolla verildiğinde diyabet oluşturulmaktadır. Ancak streptozotosin bir beta hücresi toksini olarak daha spesifiktir ve toksik etkileri alloksana göre daha azdır. Sıçanlarda total pankreas transplantasyonu; kaşeksi, metabolik bozukluk veya travmadan dolayı oluşabilecek kayıp riskini en aza indirebilmek amacıyla STZ ve alloksan uygulamalarından sonraki 2 gün içinde yapılmalıdır (13, 14, 16, 19).

Sıçanlarda cerrahi girişim öncesi anestezi, ketamin hidroklorür'ün 40 mg/kg dozunda i.p. ve ksilazin hidroklorür'ün 5-8 mg/kg dozunda intramüsküler (i.m.) yolla verilmesi ile sağlanır. Verici ve özellikle alıcı sıçanın, ameliyat öncesinde 2-3 saat aç kalmaları yeterli olmakla birlikte, bu hayvanların su tüketimine bir kısıtlama getirilmemektedir (9, 15, 16, 17, 18).

Sıçanda pankreas transplantasyonunda karşılaşılan beklenen güçlükler

a. Sıcak iske mi zamanının uzunluğu: Bu süre ne kadar kısa olursa (tercihen 25 dakikanın altında) greft fonksiyonu o kadar iyi olmaktadır.

b. Vasküler anastomozlarda tromboz: Bu önemli bir greft kaybı nedenidir. Bazı araştırmacılar "cuff yöntemi" ile anastomozu önermektedirler (19). Elle yapılan anastomozlarda trombozu önlemek için heparin kullanılması tavsiye edilmişse de kanama nedeni olması açısından tercih edilmemektedir.

c. Hipovolemik şok: Küçük hayvanda deney sonrası önemli ölüm nedenidir. Bu nedenle ameliyat öncesi sıçana subkutan (s.c.) yolla 10 ml serum fizyolojik, ameliyat sonrası da i.v. olarak 2- 3 ml taze kan verilmelidir. Sürekli infüzyon şeklinde sıvı veren araştırmacılar da vardır (20).

d. Greft pankreatiti: Özellikle greftin hazırlanışı sırasında elle hırpalanması pankreatite neden olabilmektedir.

Sıçanda verici ameliyatı

Pankreas vericisi olarak 300-350 g ağırlığındaki erkek Wistar veya Sprague-Dawley soyu sıçanlar tercih edilir. Ameliyat tablasına sırtüstü yatırılan sıçana, tablaya tespit edildikten sonra ksifoidden pubise kadar uzanan bir medyan insizyon yapılır. Arkus kostaruma paralel, transvers ikinci bir insizyon yapılarak laparotomi tamamlanır. Flepler toplu iğnelerle dışa doğru açılarak tespit edilir.

Pankreas tercihan duodenumdan nazikçe tutulup kaldırılır. Kolonla olan yapışıklıklar elektrokoterle ayrılır. Pankreas önündeki omental yağ dokusu ayrılıp temizlenir. Barsaklar sağa, mide yukarı doğru ekarte edildikten sonra, mide ile pankreas arasındaki vasküler elemanlar ve yapışıklıklar bağlanarak kesilir. Splenektomi yapılır. Duodenum pilorun 0.5 cm altından bağlanıp kesilir. Hepatik arter ve safra yolu karaciğer hilusuna yakın olarak bağlanır ve kesilir. Duodenum ve pankreas sağa yatırılıp aort ortaya koyulur. Künt disseksiyonla trunkus çölyakus ve sup. mezenterik arter disseke edilir. Portal ven Treitz hizasından bağlanır ve kesilir. Aortada trunkus çölyakusun 1 cm yukarısına klemp koyulur. Distalde sup. mezenterik arter çıkışının altından ince bir kanülle aort içine 5 ml soğuk (4°C) University of Wisconsin (UW) solüsyonu perfüze edilir, perfüzyon sonrası kanül çekilerek aort distali bağlanır. Böylece aort, üzerinde trunkus çölyakus ve sup. mezenterik arter bulunan bir segment haline getirilmiş olur. Bu iki arter pankreatoduodenal greftin kanlanma kaynağıdır. Proksimale koyulmuş olan klempin üstünden ve distaldeki ligatürün altından aort kesilir. Portal ven de karaciğer hilusundan kesilir. Treitz hizasından duodenal segmentin distal bölümü kesildikten sonra piyes çıkarılmış olur. Çıkarılan piyes UW solüsyonu içinde bekletilir (12, 15, 19, 21).

Sıçanda alıcı ameliyatı

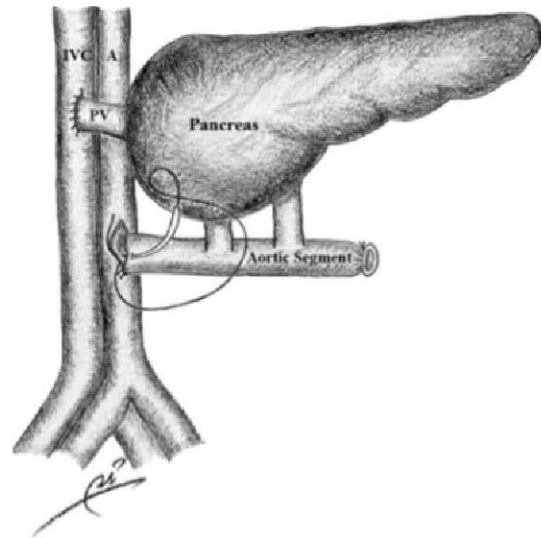
Alıcı olarak aynı ağırlıkta ve aynı soya ait erkek sıçanlar kullanılır. Verici ameliyatından farklı olarak sadece medyan, ksifoid-pubis arası bir insizyonla abdomene girilir. Sol renal venlerin altındaki aorta ve inf. vena kava mümkün olduğunca serbestleştirilir. Mikrocerrahi klemp ile lateral klempaj

yapılarak aorttan eliptik bir parça çıkarılır. Inf. vena kava'ya ise vertikal insizyon yapılır. Aort ve inf. vena kava kesilerinin greftin damarlarına uygun uzunlukta olmasına dikkat edilir.

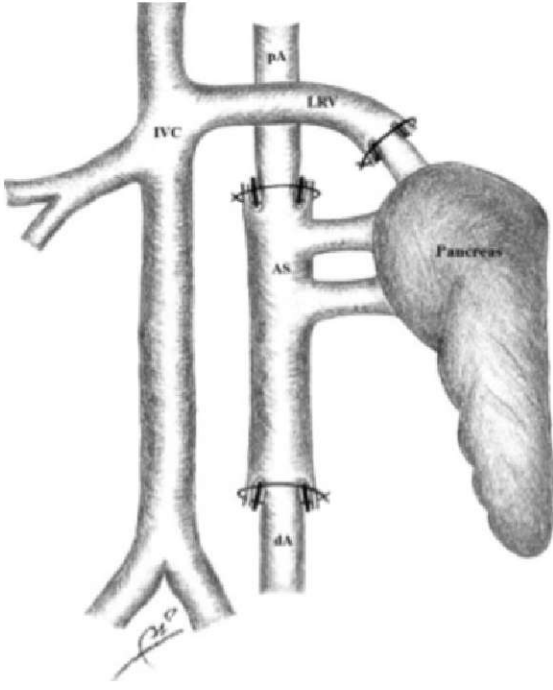
Verici aortu ve verici portal veni alıcının aortuna ve inf. vena kavasına 8/0 veya 9/0 prolenle anastomoz edilir. Klempler açıldıktan sonra, iyi yapılmış bir anastomozda oluşabilen minimal kanama, pamukla çok hafif tampon yapılarak durdurulur. Greft duodenumunun distal ucu alıcının duodenumuna 7/0 sütür materyali kullanılarak ağızlaştırılır. Bazı araştırmacılar tarafından greftin venöz drenajının alıcının portal venine olması ile metabolik kontrolün daha iyi olacağı öne sürülmektedir (12). Başarılı bir transplantasyondan sonra greftin pembe renkli ve damarlarının pulsatil olması beklenir (22).

Pankreas Transplantasyonu Teknikleri

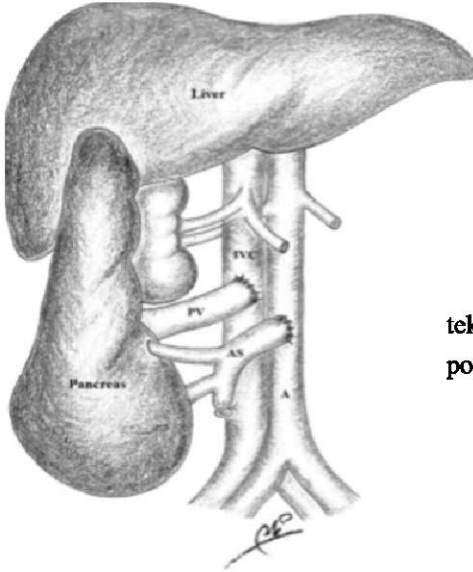
Pankreas transplantasyonun sıçan modellerinde kullanılan vasküler anastomoz tekniklerinde tüm modifikasyonlar 3 önemli noktadaki (arteriyel giriş, venöz çıkış ve bezin ekzokrin kısmının idaresi) değişiklikler sonucunda ortaya çıkmaktadır (Resim 1,2,3,4). Arteriyel girişin yeniden yapılandırılmasında aortik bir segment kullanılırken venöz drenaj, sistemik veya portal drenaj yoluyla sağlanmaktadır. Bu vaskülarizasyon tekniklerindeki modifikasyonların her biri avantaj ve dezavantajları da beraberinde getirmektedir (Tablo 1).



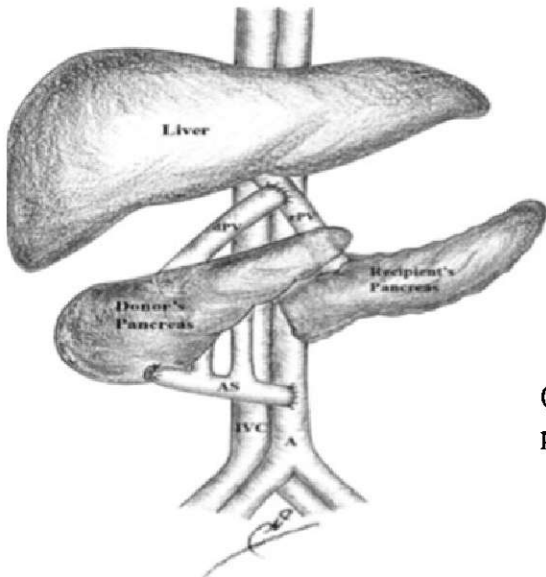
Resim 1. Sıçan pankreas transplantasyonunda mikrosütür tekniği (A = aorta; IVC = inferior vena kava; PV = portal ven) (18).



Resim 2. Sıçan pankreas transplantasyonunda Cuff tekniği (AS = aortik segment; dA = distal aorta; pA = proksimal aorta; IVC= inferior vena kava; LRV = sol renal ven) (18).



Resim 3. Sıçan pankreas transplantasyonunda sistemik venöz drenaj tekniği (A = aorta; AS = aortik segment; IVC = inferior vena kava; PV = portal ven) (18).



Resim 4. Sıçan Pankreas Transplantasyonunda portal venöz drenaj tekniği (A = aorta; AS=aortik segment; IVC = inferior vena kava; dPV = vericinin portal ven; rPV = alıcının portal veni) (18).

Cerrahi Teknik	Yazar-Yayın yılı	Avantajı	Dezavantajı
Mikrosütür tekniği	Lee ve ark, 1972	.Fizyolojik ortama benzerlik	.İleri mikrocerrahi becerisi gerekli .Venöz tromboz riskinde artma .Anastomoz bölgesinde yırtık ve anevrizma oluşumu
Cuff Tekniği	Nolan ve ark, 1982	.Anastomozun kolay olması .Sıcak iskemi zamanında azalma, .Tromboz riskinde azalma	.Teknik hata riski var
Sistemik ven drenajı	Lee ve ark, 1982	.Sıcak iskemi zamanında azalma	.Serum L.lipaz düzeyinde artma .Ateroskleroz gelişimi riski .Portal vende anormal bükülme
Portal ven drenajı	Lück ve ark, 1987	.İnsülinin vücuda dağılımında benzerlik, .Hiperinsülinemi riskinin önlenmesi .Lipoprotein bileşiminde düzelme	.Uzayan operasyon süresi
Enterik diversiyon "Ekzokrin bölümün idaresi"	Lee ve ark, 1972	.Fizyolojik ortama benzerlik .Asidoz ve dehidrasyon insidansında azalma .Ekzokrin ve endokrin bölümün korunması	.İntestinal kanama .İleus riski .Bakteriyel kontaminasyon riskinde artış
Üriner diversiyon "Ekzokrin bölümün idaresi"	Howden ve ark, 1987	.Bakteriyel kontaminasyon riskinde azalma .Sızıntıya bağlı daha az ölüm .Rejeksiyonda pankreasın doğrudan değerlendirilmesi .Ekzokrin ve endokrin bölümün korunması	.Dehidrasyon .Asidoz .Tekrarlayan üriner yol enfeksiyonu .Hematüri

Tablo 1. Çeşitli Vasküler Anastomoz Tekniklerinin Avantaj ve Dezavantajları(18)

Pankreas transplantasyonunda vaskülarizasyon teknikleri mikrosütür ve dikişsiz "Cuff" tekniği olarak adlandırılan 2 temel modele dayandırılmaktadır. Cuff tekniğinden daha zor olmasına rağmen damarlanma için sıklıkla tercih edilen yöntem mikrosütür tekniğidir. Cuff tekniğinin anastomozun nispeten daha kolay olması, Sıcak iskemi zamanında ve tromboz riskinde belirgin azalma gibi avantajlarına rağmen fizyolojik ortam benzerliği nedeniyle mikrosütür metodu cerrahlar tarafından sıklıkla tercih edilmektedir. Pankreas transplantasyonunda venöz drenajın (portal veya sistemik) yeniden yapılandırılması, serum lipoprotein lipaz düzeyi ve periferik insülin duyarlılığının belirlenmesinde önemli bir faktördür. Portal ven drenajı yoluyla hiperinsülinemi önlenmesine ve lipoprotein kompozisyonu düzeltebilecek fizyolojik insülinin dağılımı sağlanabilmektedir. Ekzokrin bölümün idaresine yönelik tekniklerden enterik ekzokrin drenajı, fizyolojik denge bakımından en uygun model olup asidoz ve dehidrasyon insidansında belirgin bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, enterik diversiyon, intestinal kanama ve bakteriyel kontaminasyonun bir sonucu olan ileus'un görülme sıklığını arttırmaktadır.

KÖPEKTE PANKREAS TRANSPLANTASYONU

Pankreas transplantasyonu köpekte de güç bir prosedürdür. Pankreasla duodenumun beslenmesinin aynı vasküler elemanlardan olması, pankreas ekzokrin salgısı ile ilgili problemler, dalağın vaskülarizasyonunun bozulması, morbiditeyi arttıran sorunlardır (23).

Köpekte diyabet total pankreatektomi ile yapılabilir ya da alloksan ve streptozotosin gibi diyabetojenik ajanlarla köpek diyabetik hale getirilebilir (6).

Transplantasyona yönelik anatomik açıklamalar

Köpek pankreası duodenumla beraber aynı mezenter pedikülü üzerinde bulunan mobil bir organdır. Mobil olma özelliği ile insan pankreasından ayrılır. Köpek pankreası 4 bölümdür: kaput, unsinat, korpus ve kauda. Damarlanmasının karışık bir anatomi göstermesi teknik güçlüğün önemli bir nedenidir. Köpek pankreasına kan esas olarak trunkus çölyakustan gelir. Hepatik, splenik ve sup. mezenterik arterler kendilerine yakın olan pankreas segmentlerini kanlandırırlar. Kaput ve duodenum başlıca gastroduodenal arterin dah olan

sup. pankreatikoduodenal arterle beslenir. Sup. mezenterik arterin dalı olan inf. pankreatikoduodenal arterle sup. pankreatikoduodenal arter pankreas parankimi içinde bir yay oluşturup kaputu beslerler. Korpus da bu vasküler yaydan kan alır. Duodenal ans da aynı vasküler yaydan kanlandığı için iki organın ayrılması diğerine zarar verebilir. Ancak bazı vasküler özelliklere dayanılarak duodenumu koruyarak pankreası çıkarmanın mümkün olabileceği bildirilmiştir (24, 25). Gastroduodenal arterin dalları ve sağ gastrik arterin dah olan reküran arter, duodenumun birinci ve ikinci bölümlerini besleyebilir. Reküran arter korunduğu takdirde pankreatikoduodenal yaydan gelen dallar pankreas kanalının duodenuma açıldığı yerin proksimalinde kesilebilir. Özetle, reküran arter korunduğu takdirde duodenuma zarar vermeden pankreas çıkarılabilir.

Ana kanlanma kaynağı olarak trunkus çölyakusun kullanılması donörün kayba sebep olur. Bu nedenle, trunkus çölyakus kanlanma esasına dayanan bir greft alımı ototransplantasyonu engeller. Eğer ototransplantasyon yapılması düşünülüyorsa gastroduodenal arter veya sup. pankreatikoduodenal arter ana kanlanma kaynağı olarak kullanılmalıdır (25).

Sadece kanalın transplantasyon için kullanılması bu bölgenin beslenmesinin splenik arterden gelen az sayıda frajil damarla olması nedeniyle başarısızlıkla sonuçlanabilir. Unsinat proses sup. mezenterik arterin dah olan inf. pankreatikoduodenal arterle beslenir (26).

Köpekte diyabet oluşturma amaçlı total pankreatektomi

Burada anlatılan teknik, duodenumun korunması ve çıkarılan greftin aynı hayvana nakledilmesi amacını taşımaktadır. Göbek üstü-altı medyan kesi ile batına girilir. Dalak dışarı alınıp yukarı devrilerek pankreas korpus ve kauda ortaya koyulur. Dorsal mezenter kesilip korpus serbestleştirilir. Burası avasküler bir bölge olup kanaması beklenmez. Sonra duodenum çekilip unsinat ve basin mezenterik glanda yakın olarak koterle ayrılır. Bu işlemler sırasında tüm damarsal yapıların korunmasına özen gösterilir. Mezenter ayrıldıktan

sonra pankreas kanalı duodenumla kaput arasında 2-3 mm'lik bir yapışıklık halinde görülür. Gastroepiploik damarlar ve reküran arter korunur. Gland hafifçe aşağı çekilirse gastroduodenal arter ve sup. pankreatikoduodenal arter ortaya çıkar. Soma aşağı dönülüp inf. pankreatikoduodenal arter üzerindeki periton açılır. Bu damarlar kesilmez. Bu safhada kanlanmada sorun yoktur. Hazırlanan greft pankreatikoduodenal yaydan beslenme esasına dayanarak "total organ" şeklinde transplante edilebilir. Bu amaçla, önce sağ gastroepiploik damarlar, sonra pankreas kuyruğu ile dalak arasındaki damarlar ve sup. mezenterik arter ile unsinat arasındaki vasküler yapılar bağlanarak kesilir. Sup. pankreatikoduodenal venin portal vene girdiği yer görülür. Sup. pankreatikoduodenal arter ve veni işlem sonuna kadar korunur. Greftin kanlanmasını bu damarlar sağlayacaktır. Bu safhadan sonra greftin kauda bölümü sıklıkla siyanoze olduğundan rezeke edilir. Pankreas kanalı bağlanabilir, siyanoakrilat kullanılarak bloke edilebilir. Ancak ekzokrin salgıyı ortadan kaldırmak için yapılan bu uygulamalardan sonra fibrozis oluşumu sonucu endokrin dokuda da yetersizlik ortaya çıktığı bildirilmiştir (27).

Transplantasyon

Çıkarılan greft aynı hayvanın değişik bölgelerine yerleştirilebilir. Kasıkta a.ve v. femoralis comin. ile sup. pankreatikoduodenal arter ve veni arasına 6/0 prolon kullanılarak anastomoz yapılır. Pankreas deri altında oluşturulan posa yerleştirilir. Pankreas kanalı bağlanabilir, tıkaçıcı malzeme ile bloke edilebilir veya dışarı ağızlaştırılabilir. A. iliaca comm. ve inf. vena kava kullanılarak batin içine de greftin yerleştirilmesi söz konusudur (28).

Pankreas duodenumla beraber greft olarak hazırlanabilir. Avantajı ekzokrin drenajın daha rahat sağlanabilmesidir. Dezavantajı ise ilave anastomoz riski taşımasıdır. Bu teknikte duodenal ans aynı damarları paylaşan pankreasla birlikte çıkarılır. Greftin beslenmesi trunkus çöliyakus, venöz drenaj ise portal venle olur. Trunkus çöliyakus karın aortuna, portal venden inf. vena kava'ya anastomoz edilir. Safra yolu drenajı ve gastrointestinal devamlılık Roux-en Y urvesine yapılan anastomozlarla sağlanır (29). Bu durumda ototransplantasyon şansı yoktur. Greft önceden farmakolojik olarak veya total

pankreatektomi ile diyabetik hale getirilmiş bir köpeğe nakledilir. Pankreas salgısının drenajı greftteki duodenumun jejunuma veya mesaneye anastomozu ile sağlanır. Her iki teknik de günümüzde klinikte tercih edilen pankreas transplantasyon teknikleridir (2). Pankreatikoduodenal greftin kanlanması trunkus çöliyak'ın ve sup. mezenterik arteri taşıyan bir aort parçasının alıcının distal aortasına anastomozu ile olmaktadır. Bu greft içinde splenik arter ve inf. ve sup. pankreatikoduodenal arterlerin oluşturduğu vasküler yay herhangi bir hasara uğramadan kalmaktadır. Venöz drenaj ise portal venin inf. vena kavaya anastomozu şeklindedir. Duodenum mesane kubbesine de anastomoz edilebilir. Tekniğin sağladığı avantaj, ekzokrin salgının izlenmesi, gerektiğinde sistoskopik inceleme yapılabilmesi, dezavantaj ise aşırı elektrolit ve sıvı kaybıdır (30, 31, 32). Transplantasyondan kısa bir süre sonra açlık ve tokluk kan şekeri normal düzeye döner. Hiperinsülinemi ile beraber kan şekeri düzeyleri normalin altında da bulunabilir. Bu durumun venöz dönüşün sistemik dolaşıma anastomoz edildiği hayvanlarda görüldüğü bildirilmişse de, yapılmış birçok çalışma, portal sisteme drenajın sistemik dolaşıma drenaja göre bir üstünlük sağladığını gösterememiştir (32).

Son yıllarda pankreas transplantasyonu teknikleri, hayvan modellerinin kullanımı sayesinde diyabet ve komplikasyonların çözülmesine katkı yapabilecek şekilde sürvinin arttırılması, orijinal fizyolojinin daha iyi taklit edilebilmesi ve verimlilikleri doğrultusunda geliştirilmektedir. Deneysel pankreas transplantasyonlarında, sıcak iskemi zamanının uzunluğu, tromboz oluşumunun engellenmesi, hipovolemik şok ve greft pankreatiti oluşumu vb güçlüklerin yenilmesi, başarı oranının artmasına olanak sağlayacaktır. Pankreas transplantasyonunda kullanılacak teknik, araştırmann hedefinin yanı sıra cerrahın deneyimi ve tercihinine bağlı olarak belirlenebilmekle birlikte transplantasyonların en önemli sorunu olan doku reddi riskinin en aza indirilmesine yönelik girişimler halen önceliğini korumaktadır.

1. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz Fe. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967; 61: 827-837.
2. Odorico J, Sollinger HW. Technical and immunosuppressive advances. *Transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus*. *World J Surg* 2002; 26: 194-211.
3. Lichtenstein IL, Barshak RM. Experimental transplantation of the pancreas in dogs. *J Internat Coll Surg* 1957; 28: 1-5.
4. Squifflet JP, Gruessner RW, Sutherland DE. The history of pancreas transplantation: past, present and future. *Acta Chir Belg* 2008; 108: 367-378.
5. White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas Transplantation. *Lancet* 2009; 23; 373 (9677):1808-17.
6. Chatzigeorgiou A, Halapas A, Kalafatakis K, Kamper E. The use of animal models in the study of diabetes mellitus. *In Vivo* 2009; 23: 245-58.
7. David AI, Aquino CG, Guidoni LR, Moricz A, David-Neto E, Pacheco AM Jr, Szutan LA. Experimental training model of pancreas transplant. *Transplant Proc* 2006; 38:1941-3.
8. Drogitz O, Von Dobschuetz E, Kissler H, Liu X, Obermaier R, Neeff H, Hopt UT, Benz S. Organ procurement in experimental pancreas transplantation with minimal microcirculatory impairment. *Eur Surg Res* 2004; 36:185-91.
9. Emre A. Deneysel portakaval şant sonrası oluşan karaciğer atrofisine intraportal pankreas Langerhans adacık transplantasyonunun etkisi. Doçentlik tezi. İÜ. İstanbul Tıp Fakültesi Cerrahi birimi. İstanbul 1982.
10. Suckow MA, Weisbroth SH and Franklin CL. *The Laboratory Rat* (2nd ed). Elsevier Academic Press, California, 2006.
11. Hultquist GT, Jonsson IE. Ligation of pancreatic ducts in rats. *Acta Soc Med* 1965; 70:72.
12. Kissler HJ, Gepp H, Schuille PO. Orthotopic pancreas transplantation with portal venous drainage in rats. *Res Exp Med* 1999; 199: 73-85.
13. Rees DA and Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005; 22: 359-370.
14. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 2008, 51: 216-226.
15. Rigalli A, Di Loreto EV. *Experimental Surgical Models in the Laboratory Rat*. CRC Press Taylor & Francis Group, LLC, Boca Raton, 2009.
16. Ma Y, Guo ZY. Use of surgical techniques in the rat pancreas transplantation model. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008;7:156-60.
17. Vollmar B, Janata J, Yamauchi J, Wolf B, Heuser M, Menger MD. Exocrine but not endocrine tissue is susceptible to microvascular ischemia/reperfusion injury following pancreas transplantation in the rat. *Transpl Int* 1999; 12: 50-55.
18. Mood AZ, Mehrabi A, Schmied BM, Müller SA, Engelmann G, Schemmer P, Weitz J, Büchler MW, Gebhard MM and Schmidt J. Review of Various Techniques of Pancreas Transplantation in Rat Model. *Journal of Surgical Research* 2008; 145; 205-213. doi:10.1016/j.jss.2007.03.027.
19. Yongping G, Jianyun G, Jieshou L. Combined pancreatico-duodenal-kidney transplantation in rats. *Microsurgery* 2001; 21:55-57.
20. Komonov A, Browne E, Alexander F, Porvasnik S. Continuous rat intravenous infusion. *Microsurgery* 1994; 15: 443-445.
21. Toledo-Pereyra LH. *Experimental pancreas transplantation*. "Pancreas transplantation, ed.: L.H.Toledo-Pereyra, Kimver academic Publishers, Boston 1988 pp. 1-39.
22. Lee S, Tung KSK, Koopmanb H, Chandler JG, Orloff MJ. Pancreatico-duodenal transplantation in the rat. *Transplantation* 1972; 13: 421-425.
23. Eloy R, Bouchet P, Clendinnen G, Daniel J, Grenier JF. New technique of total pancreatectomy without duodenectomy in the dog. *Am J Surg* 1980; 140: 409-412.
24. Cobb LF, Merrell RC. Total pancreatectomy in dogs. *J Surg Res* 1984; 37:235240.
25. Papachristou DN, Fortner JG. A simple method of pancreatic transplantation in the dog. *Am J Surg* 1980; 139: 344-347.
26. Rausis C, Choudhry A, Ogata Y. Influence of pancreatic duct anastomosis on function of autotransplanted canine pancreatic segments. *J Surg Res* 1970; 10: 551-557.
27. Idezuki Y, Goetz FC, Lillehei RC.. Late effect of pancreatic duct ligation on B cell function. *Am J Surg* 1969; 117: 33-39.
28. Aquino C, Ruiz JO, Schultz L & Lillehei RC. Pancreatic transplantation without duodenum in the dog. *Am J Surg* 1973; 125:240-244.
29. Largiader F, Lyons GW, Hidalgo F. Orthotopic allotransplantation of the pancreas. *Am J Surg* 1967; 113: 70-77.
30. Barr D, Perkins JD, Miller AR, Marsh CL, Carpenter HA. Canine pancreatico-duodenal allotransplantation with cystoduodenostomy: an initial model with clinical application. *J Invest Surg* 1989; 2: 145-157.
31. Cook K, Sollinger HW, Warner T. Pancreatico-jejunosotomy: an alternative method for exocrine drainage of segmental pancreatic allografts. *Transplantation* 1983; 35: 634-636.
32. Brekke IB. *Experimental background*. "Pancreatic transplantation, ed. CC Groth, WB Saunders Company 1988, pp. 21-36".