

PANKREAS LANGERHANS ADACIK HÜCRELERİ AKTARIMI

İ. Haluk Gökçora*

Genetik ve otoimmün nitelikli «diabetes mellitus tip I» in sağlığınındaki tüm gelişmelere karşın tıp çoğu olguda başarısız kalmaktadır. Milyonlarca hastada; hiperglisemi ve enzimatik olmayan glikozilasyonla beden dokularına zarar veren proteinlerin belirlenmesi ve de mikroanjiopatili sekonder diyabetik komplikasyonların gerçekleşmesi önlenememektedir. Değişik bir ifade ile, çocukluk çağının en önemli kronik hastalıklarından biri sayılan ve erişkinlerde en önemli böbrek yetmezliği ve körlük, kalb durması, ekstremitte amputasyonu ve impotans nedeni olan juvenil diyabet; ayrıca athrosklerozun hızla ilerlemesine, anormal lipid metabolizmasına ve diğer kardiyovasküler bozulalara yol açmaktadır (2,6,8,9,12).

Sürekli insulin kullanmak «biofeed-back» mekanizmalarından yoksun, sıkıntılı ve kötü bir yaşam tarzına neden olmaktadır. Pankreas Langerhans adacıkları beta hücreleri aktarımından amaç, kişide normal glisemiye oluşturmak, sekonder komplikasyonlardan korumak veya geciktirmek için yeterli ve otokontrollü bir insulin kaynağına sahip etmektir. Bir yandan kandaki glukoz düzeyini ölçerken kapalı devre halinde kana insulin pompalayabilen yapay cihazlar veya adacık hücre nakilleriyle henüz başarıya ulaşılmaya çalışılmaktadır (8,12).

Damar yapısıyla birlikte solid pankreas'ın segmenter veya tüm organ halinde aktarımı genelde böbrek aktarımıyla birlikte yapılmakta ve ancak önemli ekzokrin, damarsal, yangısal, metabolik ve immünolojik komplikasyonlara yol açmaktadır (9,10,13,14).

İlerleyici ve zararlı komplikasyonların hangi diyabetiklerde ortaya çıkacağıının bilinmesi ve organ aktarımıyla birlikte gelecek cerrahi ve tıbbi risklerle, yaşam boyu sürecek immünosupresyonlu bir

* A.Ü. Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

Geliş Tarihi : Mart 8, 1994

Kabul Tarihi : Haziran 13, 1994

hastada sağlayacağı yararlar arasındaki dengenin belirlenmesi, pankreas solid organ veya Langerhans adacıklı transplantasyonuna karar vermede önemlidir.

Diyabetin düzeltilmesi için tüm pankreas dokusu yerine sadece Langerhans adacıkları beta hücre işlevine gereksinim vardır. Bedenin çeşitli koşullardaki insulin gereksiniminin uygun olacağı şekilde yerine getirilmesinde ya büyük bir cerrahi girişimle damarsal ve ekzokrin anastomoz ile solid pankreas dokusunun ya da Langerhans adacıkları suspansiyonunun bu durumda olan şahsa aktarımı doğal biyolojik otokontrolü getirmektedir. Ancak, solid organ transplantasyonunda kaçınılmaz olan derin ve uzun anestezi süresi, damar anastomozları ve ekzokrin salgının bir şekilde engellenmesi veya drenajının sağlanması ve tüm bunlara bağlı gelişebilecek komplikasyonlardan korunma yönünden; Langerhans adacıkları hücre aktarımı yapmanın çok daha basit ve etkin olması beklentisine yol açmıştır. Pankreas transplantasyonu sonrası glisemi normale ulaştığında ekzojen insulin verilmesinin kesilebilmesi başarıyı gösterir.

İntravenöz glukoz tolerans testinde olguların ancak yarısının normal olmasını, çoğu araştırmacı, birlikte kullanılan immünosupressiv steroid ve cyclosporine (CsA) veya FK506 gibi ilaçlara bağlamaktadır. Pankreas Langerhans adacık hücreleri aktarımı; kalb ve karaciğer gibi alternatif olmayan hayat kurtarıcı bir girişim olmayıp daha kaliteli bir yaşam ve diyabetin sekonder komplikasyonlarının önlenmesinde etkin bir yöntem olarak kabul edilmektedir (3,11,14).

Langerhans Adacık Hücre Aktarımı Endikasyonları (12)

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

Diyabeti yeni keşfedilmiş erken olgular özellikle pankreas Langerhans adacık hücresi transplantasyonu için endikasyon oluştururlar. Alıcı şahsın ameliyat, immünosupresyon ve oluşabilecek komplikas-

yonlar 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 (8,10,13).

Kontrendikasyonlar (12)

1. Malignite
2. Psikoz
3. Aktif enfeksiyon
4. Önemli diyabet komplikasyonları
5. Aktif ilaç bağımlılığı

Pankreas Transplantasyonu Öncesi Alıcı Hastanın Değerlendirilmesi

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 (3,13).

Verici Seçimi ve Değerlendirilmesi

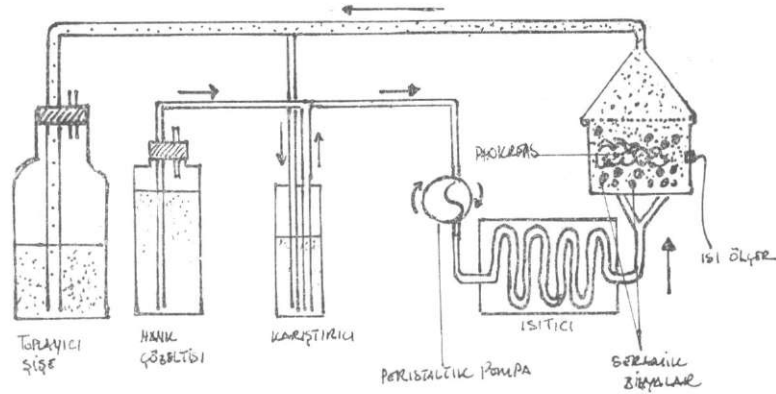
Diyabeti, akut, kronik veya travmatik pankreatit'i, malignite ve septik bulguları olmayan, alkolizmi veya ilaç bağımlılığı, HIV virusu bulunmayan her şahıs ise donör kabul edilebilir. Ancak en büyük sıkıntı; donör olarak uygun olacak; «beyin ölümü gerçekleşmiş» hastaların bulunmasındaki zorluktur.

ABO kan grupları uyumu yanısıra HLA uyumluluğu dikkate alındığında rejeksiyon daha az oranda olmaktadır. Pankreas endokrin işlevinin kan şekeri düzeyleri dışında hızla saptama yöntemlerinden biri de hemoglobin A₂ (glycosated hemoglobin) varlığının araştırılmasıdır. Pankreasın aktarıma uygun olduğunu en iyi değerlendirme verici ameliyatı sırasında pankreas dokusunun sarımsı, yumuşak ve homojen yapısının görülmesiyle olanaklıdır. Skleroz, önemli renk değişikliği veya kalsifikasyon söz konusuysa kullanılmamalıdır (1,6,13).

Langerhans Adacık Hücreleri Suspansiyonu Hazırlama Yöntemi ve Organ Saklama

Solid pankreas dokusunun ancak % 2'sinden azını oluşturan Langerhans adacıkları'nın izolasyonunda beden ısısına ulaştırılarak ultrases dalgalarıyla hareketlendirilen seramik bilyaların etkisiyle pankreas dokusundan mekanik olarak doku parçaları ve hücre gruplarını

koparmak, kollagenaz enzimatik sindirimi, filtrasyon ve yoğunluğa göre ayırımları bir adacık hücre suspansiyonu elde etme yöntemi uygulanılmaktadır. Bu suspansiyon ya serbest bir suspansiyon halinde genelde portal ven içine enjekte edilmekte veya immün-engel sağlayan zarlar aracılığıyla damar devamlılığında veya doku içlerine yerleştirilmektedir (8,10,12).

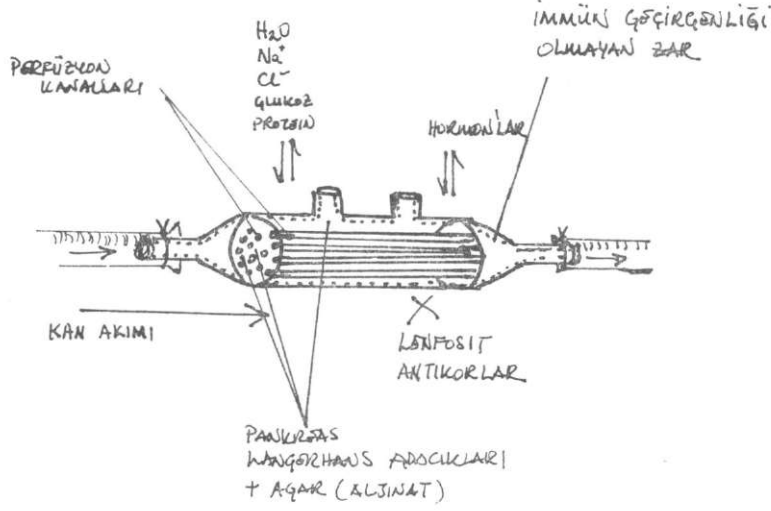


Şekil 1 : Solid pankreas dokusundan mekanik parçalama, enzim sindirimi ve yoğunluğa göre ayırımı ile Langerhans adacık hücre greftlerinin laboratuvar koşullarında elde edilmesi

Langerhans Adacık Hücrelerinin Aktarım için Bağışksal Hücre ve Antikorların Ulaşamayacağı Infüzyon veya Perfüzyon Odacıklarına Yerleştirilmesi :

«Yapak Biyolojik Pankreas»

«Yapay Biyoloji Pankreas» veya pankreas adacıkları'nın «immünoizolasyon» sağlayan membranlarla alıcıya aktarımı gerçekleştirilmiştir. Langerhans adacık hücreleri 0.1 - 0.8 mikron (genellikle 4.8 mikron) çapında delikleri bulunan yarıgeçirgen zarlar içine yerleştirilerek «milipor diffüzyon odacığı» halinde periton ve/veya omentum içine konarak veya damar dizgesinde arteriovenöz şant arasına yerleştirilerek antijenik özelliklerinin çevrede uyarı yapması engellenir ve konakçı hücrelerinin hücumundan korunur. Langerhans adacık hücrelerinin kapsül veya odacık içinde yer aldıkları agar veya aljinat gibi hidrojel ortamı bu hücrelerin yaşamasını ve endokrin işlevlerinin sürekliliğini sağlayan beslenmeyi sürdürecektir ve bağışksal hücreleri bu yapının dışında tutmasını başarabilecek minyatür delikli zarın ancak 50000 - 80000 Dalton moleküler ağırlığındaki maddelerin geçmesi-



Şekil 2 : Pankreas Langerhans adacık hücrelerinin yer aldığı melez yapay-pankreas.

ne olarak sağlanmasıyla gerçekleşmiştir. Diğer yandan, yapay biyolojik pankreas; daha henüz deneysel fazda kabul edilmekte; yarı-geçirgen yapay zarın konakçıda oluşturduğu yabancı cisim reaksiyonu ve fibrozisin engellenilememesi yüzünden yaygın klinik uygulamaya geçilememiştir. Köpeklerde yapılmış deneylerde halen 3 yılı geçkin bir sürece doku içinde bütünlüğünü kaybetmemiş ve endokrin görevine sürdüren odacıkların varlığı geleceğe yönelik büyük ümitler vermektedir. Hatta, immün dizgeden etkilenmeyecek böyle bir odacığın kseno-transplantasyonlar yönünden de çok önemli bir ilerleme olduğu öne sürülmektedir (8).

Yapak pankreas Langerhans adacık aktarımlarında perfüzyon ve difüzyon'la beslenmeyi ve salgılamayı başarabilen iki ayrı tip odacık grubu vardır :

Perfüzyon tipli odacıklar arteriovenöz bir şantın bütünlüğüne katılarak yarıgeçirgen zarların dışında kalan Langerhans adacık hücreleriyle görevlerini sürdürürler. Difüzyon tipli odacıklar ise damar veya periton-içi ya da deri-altı yörelere yerleştirilmiş yarı-geçirgen zarla kaplı ve Langerhans adacık hücrelerini içinde hapsedmiş tüp biçiminde yapılardır (8,10,13).

Pankreas Langerhans Adacık Hücre Aktarım Yöntemi

Genelde alıcının hasta pankreas ve/veya böbreği çıkartılmamaktadır. Immünoşpresiv ve antibiyotikler (ve özellikle antifungal, antiviral ajanlar) ameliyat sırasında ve sonrasında da verilir. Kemik iliği hücreleri gibi pankreas adacık hücreleri ve fetal pankreas dokusunun; hepatositler, myoblastlar ve nöroendokrin hücrelerin transplantasyonda yeni bir kavram olan hücresel aktarım anlamında kullanılmaları giderek yandaş bulmaktadır. Pankreas Langerhans adacık hücreleri antijenitelerinin solid organa oranla daha az olduğu ileri sürülmüşse de bu doğru değildir (2,5,8,12,13,14).

Endokrin görevinin yerine getirilmesi için aktarılan adacık hücrelerinden en az 300000'inin alıcıda yaşaması gerekir.

Adacık hücrelerinin enjekte edileceği dokuların damardan zengin olması, kolay ulaşılabilmesi (implantasyon ve biopsi için), implantın gelişmesi için yeterli hacim içermesi, tercihan portal venöz sisteme kolayca ulaşması gibi özellikleri kapsaması gerekir. Dalak kapsül altı yöresine ve portal ven içine sırınga ile verilmeleri en sık kullanılan enjeksiyon yöntemleridir (2,8,10).

Pankreas Transplantasyonu Sonrası İzleme

1. Preoperativ başlanan antibiyotik profilaksisi ameliyat sonrası 2 - 5 gün daha devam edilir.
2. Yapay biyolojik pankreas'ın perfüzyon odacığı tipi uygulamalarında salisilik asit kullanılarak antitrombotik sağıtım sağlanır. Doppler cihazı ile trombotik bir komplikasyondan uzak olunduğı en az haftada bir yapılan sıklıktaki yoklamalarla izlenir.
3. Immünoşpresyonda; dörtlü tedavi yani CsA veya FK506, azotiooprine, prednisone ve başlangıçta antitimosit globulin (ATG) (veya antilenfosit globulin : ALG) kullanılır. Akut rejeksiyon dönemleri «methhylprednisolone» ve OKT3 ile kontrol altına alınmaya çalışılır.
4. Rejeksiyonun monitorizasyonunda kan şekeri, HbA_{1c}, serum C-peptid düzeyi greftin insulin oluşturduğunu belgeler.
5. Hasta taburcu edildikten sonra, önce haftada iki kez sonra uzayan aralıklarla poliklinik izlenmesine alınır. Açlık ve postprandial kan şekeri, C-peptid, HbA_{1c} 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 (11,12,13,14).

Komplikasyonlar

1. Metabolik; Hastalar 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 sağlıtımında yarar sağlar.

2. Yarı-geçirgen zarın yırtılması; ile karşılaşılırsa implantın değiştirilmesi gerekir.

3. Perfüzyon tipli odacıklarda tromboz meydana gelmesi; yine implant yeniden yerleştirilmesiyle düzeltilebilir.

4. Rejeksiyon; en iyi yaklaşım atılımının meydana gelmesini önlemektir. Kan şeker düzeyi kontrolunun giderek bozulması (ancak işlev gören hücrelerin %90'ı zarar gördüğünde) geç bir belirtidir. Serumda C-peptid'in azalması endokrin işlevi göstermede duyarlıdır. Langerhans adacık hücrelerine karşı antikorların varlığı araştırılabilir. Ancak tüm bu kriterlere karşın yapay biyolojik pankreas örneğinde hücre morfolojisi izlenmeden atılımın saptanmasında büyük güçlükler vardır.

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 sayımlarıyla doz ve etkiler ayarlanmaya çalışılır. Steroidlerin periferik insulin direncini artırmaları, antikorların ve azathioprine'in lökopeni, trombositopeni, kemik iliği depresyonu, başta viral ve mantar olmak üzere enfeksiyonlara yakınlık, Epstein-Barr virusu ile ilişkin lenfomaların veya Kaposi sarkomlarının ortaya çıkması gibi kötü yan tesirlerinden de korunmak gereklidir (1,2,6,7,9,13).

Sonuçlar

Değişik köpek, sıçan, domuz ve sığır deneylerinde odacık içinde bulunan Langerhans adacık hücrelerinde % 50 - 70 oranında transplantasyondan bir yıl sonra yaşama şansı bulunduğu görülmüş, an-

cak sıklıkla hiperglisemik periyodlar sırasında yorulduğu yorumlanan beta hücrelerinin bazal membranlarında amiloid maddesi depolanmasına rastlanmıştır. Yine yerleştirilmiş implant zarlarının % 70 - 80'inde yırtılma ile karşılaşmıştır. Diğer yandan, insanlarda adacık hücresi otoplantasyonları kronik pankreatit veya kötümçül urlar nedeniyle total pankreatektomi yapılanlarda uygulandığında diyabetlilere (otoimmün antikorların varlığı nedeniyle) oranla daha iyi yaşam süresi sağlandığı vurgulanmalıdır. Yüksek doz CsA ve steroidler adacık hücreleri üzerinde zararlı etki gösterirler (sit. 8,12,13,14,15).

Pankreas Transplantasyonunun Geleceği

Son evre böbrek yetmezliği ve diabet mellitus tip I nedeniyle pankreas Langerhans adacık hücreleri aktarımı henüz seçkin sağaltım yöntemi olarak kabul görememiştir. Buna karşılık solid organ olarak pankreas-böbrek nakli yapılan merkezlerde bir yıllık hasta ve pankreas grefti yaşama oranları ortalama % 90 ve % 70 olarak bildirilmektedir. Beş yıllık rakamlar ise % 70 ve % 30 olarak rapor edilmiştir (13).

Diyabet komplikasyonlarını engelleme veya erken tanı koyarak geri döndürme konusunda pankreas transplantının etkinliği için henüz yeterince uzun süre geçmemiştir. Tek başına pankreas transplantasyon endikasyonları diyabet komplikasyonlarının çok erken evrede yakalandığı, hiperlabil ve insülin enjeksiyonları nedeniyle yaşam tarzının çok sıkıntılı olduğu olgularla şimdilik sınırlanmıştır. Ancak diyabetin bu derece yaygınlığı dikkate alınır, belki de gelecekte en çok yapılacak organ aktarımı pankreas transplantasyonları olacaktır. Langerhans adacık hücreleri rejeksiyonunun donörü özgün toleransın sağlanmasıyla gelecekte önemini yitireceğine inanılmaktadır. Diğer yandan bir alıcı için en az 2-4 verici insandan sağlanılabilecek pankreas dokusu bulabilmek oldukça güçtür. Gelecekte in vitro hücre ve doku kültürleri, kriyoprezervasyon, sitometri ve monoklonal antikorlar aracılığıyla olan adacık hücreleri saflaştırılması, insan kökenli adacık hücrelerinde melezlenme sağlanması gibi atılımlar bu konuya bir çözüm getirecektir. Ayrıca, kronik immünosupresyona gerek bırakmayan yarıgeçirgen zarlı melez yapay pankreas adacık hücrelerinin başka hayvan türlerinden de sağlanabileceği kavramı dar kapsamlı olan insan kaynağının en önemli sınırlamasını da ortadan kaldırabilecektir.

1993 yılına kadar, genelde göbekte v. umbilicalis aracılığıyla v. porta içine enjeksiyon biçiminde 159 klinik pankreas adacık hücre transplantasyonu yapılmıştır. Ancak bu gruptan % 50 hasta ekzojen insülin bağımlılığından kurtulabilmiştir (2,8,13,14).

İmmünolojik ve teknik yönden pek çok kolaylıkları olan fötüs pankreas dokusunun böbrek kapsülü altına aktarımı konusu ise farelerde deneysel fazda başarılı olmuş ancak insanlarda başarı sağlanamamıştır (14).

Gelecekte daha iyi immünosupresyon veya donöre karşı tolerans stratejilerinin oluşturulması, rejeksiyon gibi komplikasyonların daha erken tanınmasına yönelik teknolojinin geliştirilmesi zaten elde edilmiş olan iyi sonuçları daha da mükemmele yaklaştıracaktır. Adacık hücre veya fötal pankreas transplantasyonu, gen tedavileri, halen var olanlara göre daha gelişmiş insülin pompaları, biyohibrid yapay pankreas üniteleri kullanımı artacaktır.

ÖZET

Hiperlabil diyabetlilerde, ekzojen insüline duyarsızlıkta, kronik pankreatit veya kötümçül pankreas urlarından sonra yapılan total pankreatektomililerde pankreas Langerhans adacık hücreleri'nin insanlara aktarımı tıbbin pratik olarak olanaklı ve güncel bir konudur. Portal ven aracılığıyla Langerhans adacık hücrelerinin zerki veya yarı-geçirgen zarlar aracılığıyla kronik immünosupresyondan kaçınılarak bedene yerleştirilen implantlarla kan şekeri düzeyini doğal «feedback» mekanizmalarıyla korunulması halen deneysel faz ile klinik uygulama arasında yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler : Pankreas, Langerhans adacık, hücreleri, Şelülüler transplantasyon, Tip-I diyabetes mellitus.

SUMMARY

Transplantation of the Pancreatic Langerhans Islet Cells

A contemporary and a practical issue in medicine is to transplant pancreatic Langerhans islet cells to human beings in hyperlabile diabetics, insensitivity to exogenous insulin injections and after total pancreatectomies following chronic infections and malignant tumors of the organ. Injection of Langerhans islet cells via the portal vein or instal-

ling these cells in the body within immunoexclusion membranes, thus avoiding chronic immunosuppression and controlling blood glucose levels with natural feed-back mechanisms has at present taken its place amongst the experimental and clinical application phases.

Key Words : Pancreas, Langerhans islet cells, Cellular Transplantation, Type-I diabetes mellitus.

KAYNAKLAR

1. Barker CF Naji A Markmann JF : Transplantation of Pancreatic Islets. In Organ Transplantation and Replacement. Ed : Cerilli GC, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, pp : 575-590, 1988.
2. Bilgin N : Pankreas ve pankreas-adacık hücre transplantasyonu. Doku ve organ transplantasyonları. (Ed : Haberal MA) Pelin Ofset Ltd. Şti., Ankara, pp : 453-476, 1993.
3. Cook DW Sasaki T : Current status of pancreas transplantation. The Western Journal of Medicine 150 : 309-313, 1989.
4. D'Alessandro AM Stratta RJ Sollinger HW Kalayoğlu M et al : Use of UW solution in pancreas transplantation. Diabetes 38 suppl 1 : 7-9, 1989.
5. Hullet DA Falany JL Love RB et al : Human fetal pancreas : A potential source for transplantation. Transplantation 43 : 18-22, 1987.
6. Knechtle SJ Pirsch JD Groshek M et al : OKT3 and ALG induction therapy in combined pancreas-kidney transplantation. Transplantation Proceedings 23 : 1581-1582, 1991.
7. Melzer JS Alessandro AM Kalayoğlu M et al : The use of OKT3 in combined pancreas-kidney allotransplantation. Transplantation Proceedings 22 : 634-635, 1990.
8. Monaco AP : Transplantation of pancreatic islet with immunoexclusion membranes. Transplantation Proceedings 25 : 2234-2236, 1993.
9. Nerup J : Is there a need for pancreas transplantation? Con. Transplantation Proceedings 25 : 52-54, 1993.
10. Ricordi C : Pancreatic islet cell transplantation. 1892-1992 : One century of transplantation for diabetics. Austin, Tex, Landes Co., 1992.
11. Sells RA Leslie D : Pancreas Transplantation. Organ Transplantation : Current Clinical and Immunological Concepts. Bailliére Tindall, pp : 119-134, 1989.
12. Simmons AL Ildstad ST Smith CR et al : Transplantation in Principles of Surgery 6th Ed (Ed : Schwartz, Shires, Spencer) McGraw-Hill Inc, New York pp : 377-454, 1994.
13. Stratta RJ Taylor RJ : Pancreatic transplantation. Chapter 28 in Digestive Tract Surgery : A Text and Atlas. Ed. Bell RH, Philadelphia, 1994.
14. Sutherland DER : Coming of age for pancreas transplantation. West J Med 150 : 314-318, 1989.
15. Sutherland DER Dunn DL Goetz FC et al : A 10-year experience with 290 pancreas transplants at a single institution. Ann Surg 210 : 274-285, 1989.