

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ'NDE YAPILAN PANKREAS
NAKİLLİ OLGULARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Abdülkadir BOZBAY

UZMANLIK TEZİ

2017-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ'NDE YAPILAN PANKREAS
NAKİLLİ OLGULARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Abdülkadir BOZBAY

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Hasan Ali ALTUNBAŞ

2017-ANTALYA

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimin boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkanı bulduğum, hem hekimlik mesleğıyle hem de hayata yaklaşımıyla bizlere örnek olan değerli tez danışmanı hocam Prof.Dr. Hasan Ali ALTUNBAŞ'a, bilgi ve deneyimleriyle eğitim sürecime birçok katkıda bulunmuş olan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Ender TERZİÖĞLU başta olmak üzere bütün bölüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca, destek, hoşgörü ve dostluklarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan ve hemşire arkadaşlarıma, İç Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına, rotasyon sürecimde eğitime katkısı olan hocalarıma, tezimin veri toplama aşamasında yardımlarını esirgemeyen Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi Organ Nakli Koordinatörlüğü'ne teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin istatistik bölümünde yardımlarını esirgemeyen ve yaşadığım tüm zorluklarda hep yanımda olan biricik eşim ve meslektaşım Dr.Damla Sebhan BOZBAY'a,

Bugünlere gelmemde büyük emeğı olan ve bana her konuda yanımda olduklarını hissettiren aileme tüm destekleri için teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar ve Simgeler Dizini	iii
Tablolar Dizini	v
Şekiller Dizini	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tip-1 Diyabetes Mellitus	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Tanı	3
2.1.3. Klinik Belirti ve Bulgular	4
2.1.4. Komplikasyonlar	4
2.1.4.1. Akut Komplikasyonlar	5
2.1.4.2. Kronik Komplikasyonlar	6
2.1.5. Tedavi	10
2.2. Pankreas Transplantasyonu	14
2.2.1. Tarihçe	14
2.2.2. Pankreas Nakli Endikasyonları ve Kontrendikasyonları	16
2.2.3. Pankreas Transplantasyonu Türleri	18
2.2.4. Cerrahi İşlem	19
2.2.4.1. Vasküler Drenaj	20
2.2.4.2. Ekzokrin Drenaj	20
2.2.5. Komplikasyonlar	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. Hasta Seçimi ve Veri Toplanması	22
3.2. İstatistiksel Yöntem	22
4. BULGULAR	24
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Bulguları	24
4.2. Hastaların Sağkalım Bulguları	41
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	51

7. ÖZET	53
8. ABSTRACT	55
9. KAYNAKLAR	57



SİMGELER ve KISALTMALAR

ACE	:	Angiotensin Converting Enzyme
ADA	:	Amerikan Diyabet Derneği
AKŞ	:	Açlık Kan Şekeri
CSA	:	Siklosporin
DCCT	:	Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması
DKA	:	Diyabetik ketoasidoz
DM	:	Diyabetes Mellitus
GAD	:	Glutamik Asit Dekarboksilaz Otoantikoru
GFH	:	Glomeruler Filtrasyon Hızı
HDL	:	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HLA	:	Human Leucocyte Antigen
IAA	:	İnsülin Otoantikoru
ICA	:	Adacık Antikoru
IPTR	:	Uluslararası Pankreas Transplantı Kayıt Birimi
LDL	:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MAU	:	Mikroalbuminüri

MFA	:	Mikofenolat Mofetil Asit
PAK	:	Böbrek Sonrası Pankreas Transplantasyonu
PTA	:	Yalnızca Pankreas Transplantasyonu
SPK	:	Eş zamanlı Böbrek ve Pankreas Transplantasyonu
TAC	:	Tacrolimus
WESDR	:	Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Ülkemizde kullanılan insülinler, etki ve pik süreleri	12
Tablo 2.2. Ülkemizdeki merkezlerde 2011-2014 yılları arasında yapılmış olan pankreas nakli sayıları	16
Tablo 4.1. Tüm olguların demografik ve klinik özellikleri	24
Tablo 4.2. Pankreas nakli yapılan olguların doğum yerleri ve yaşadığı iller	26
Tablo 4.3. Tüm olguların diyabet hastalığına ilişkin veriler	27
Tablo 4.4. Tüm olguların nakillerine ilişkin veriler	28
Tablo 4.5. Nakil gruplarının istatistiksel karşılaştırılması	29
Tablo 4.6. Nakil tiplerine göre grupların HbA1c (%) değerlerinin dağılımı	30
Tablo 4.7. Nakil tiplerine göre grupların AKŞ değerlerinin dağılımı	31
Tablo 4.8. Ekzokrin ağzlaştırma tipine göre grupların HbA1c düzeylerinin dağılımı	32
Tablo 4.9. Ekzokrin ağzlaştırma tipine göre grupların AKŞ düzeylerinin dağılımı	33
Tablo 4.10. Gruplar arasında akut pankreas rejeksiyonu ve pulse steroid tedavisi verilme durumu	33
Tablo 4.11. Nakil tiplerine göre komplikasyonların dağılımı	34
Tablo 4.12. Ekzokrin ağzlaştırma tipine göre komplikasyonların dağılımı	35
Tablo 4.13. Pankreas nakilli olgularda nakil öncesi ve sonrası ortalama LDL kolesterol değerleri	35
Tablo 4.14. Pankreas nakilli olgularda nakil öncesi ve sonrası serum trigliserit Değerleri	36

Tablo 4.15. Pankreas nakilli olgularda nakil öncesi ve sonrası ortalama total kolesterol düzeyleri değerleri	36
Tablo 4.16. Pankreas nakilli olgularda nakil öncesi ve sonrası ortalama HDL kolesterol düzeyleri değerleri	37
Tablo 4.17. Nakil tiplerine göre grupların ortalama kreatinin değerlerinin zamana göre dağılımı	37
Tablo 4.18. Nakil tiplerine göre grupların ortalama GFR (ml/dak/1.73 m ²) değerlerinin zamana göre dağılımı	38
Tablo 4.19. Pankreas naklinden sonra subkutan insülin ihtiyacı durumu ve insülin kullanan olgularda insülin rejimleri	38
Tablo 4.20. Pankreas naklinden sonra subkutan insülin ihtiyacı durumu ve insülin kullanan olgularda insülin rejimlerinin nakil tiplerine göre dağılımı	39
Tablo 4.21. Nakil tiplerine göre pankreas naklinden sonra ortalama insulin başlama zamanı	39
Tablo 4.22. Bazal insülin ve yoğun doz insülin tedavisi kullanan hastaların c-peptid değerleri	39
Tablo 4.23. Akut rejeksiyon gelişen ve gelişmeyen hastaların c-peptid değerleri	40
Tablo 4.24. HbA1c düzeyine göre ortalama c-peptid düzeyleri	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Pankreasın yapılandırılmış arteriyel sistemi ve portal ven	21
Şekil 4.1. Pankreas vericilerinin beyin ölümlerinin gerçekleşme nedenleri	25
Şekil 4.2. Nakil öncesi ve sonrası nakil tipleri arasında HbA1c düzeyleri dağılımı	29
Şekil 4.3. Nakil öncesi ve sonrası nakil tipleri arasında AKŞ düzeyleri dağılımı	30
Şekil 4.4. Nakil öncesi ve sonrasında ekzokrin ağzlaştırma tipine göre HbA1c düzeyleri	31
Şekil 4.5. Nakil öncesi ve sonrasında ekzokrin ağzlaştırma tipine göre AKŞ düzeyleri	32
Şekil 4.6. Pankreas nakli yapılan tüm olguların sağkalım grafiği (ay)	41
Şekil 4.7. Pankreas nakli tipine göre olguların sağkalım grafiği (ay)	42
Şekil 4.8. Pankreas nakli yapılan tüm olgularda greft sağkalım süreleri (ay)	42
Şekil 4.9. Nakil tiplerine göre greft sağkalım grafiği (ay)	43
Şekil 4.10. Nakil tiplerine göre 1. ve 5. yılda hastaların sağkalım % değerleri	43
Şekil 4.11. Nakil tiplerine göre 1. ve 5. yılda greftlerin sağkalım % değerleri	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus, son dönem böbrek yetmezliğinin ülkemizde ve dünyadaki en sık nedenini oluşturmaktadır. Kardiyovasküler sorunlar, nöropati, retinopati ve diğer büyük ve küçük damar komplikasyonları nedeniyle etkin tedavi edilmesi gereken bir sorundur. İnsülinin bulunmasıyla bu hastalığın tedavisinde önemli bir ilerleme sağlanmıştır. Ancak insülin kesin çözüm sağlamamış ve tip 1 diyabetes mellitusa bağlı kronik böbrek yetmezliği hastalığının tedavisinde en etkili yöntem pankreas nakli olmuştur.

İlk insan pankreas nakli 1966 yılında Minnesota Üniversitesi'nde Kelly ve Lillehei tarafından yapılmış ve 1980'lerde gerçekleştirilen adacık hücre nakli ile devam edilmiştir. Yirminci yüzyılın sonlarına doğru, diyabet tedavisinde pankreas transplantasyonunun rolü oldukça artmıştır. Normal glisemi düzeyini sağlaması, metabolizmayı düzenlemesi ve diyabetin sekonder komplikasyonlarını önlemesi açısından, pankreas transplantasyonu son yıllarda üzerinde durulan önemli bir yöntem haline gelmiştir. Sürekli olarak insülinden bağımsız, normoglisemik bir durum oluşturan tip 1 diyabet için en etkili ve tek tedavi yöntemi pankreas nakli olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde, immünsüpresif protokollerin ve cerrahi tekniklerin gelişmesiyle greft ve hasta sağkalımı oranlarında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Solid pankreas naklinin ilk yıllarında görülen vasküler tromboz ve ekzokrin drenaj sorunları ile ilgili cerrahi problemlerde 1983'te tanımlanan mesane drenajlı pankreatikoduodenal transplant tekniği ile ilerleme sağlanmıştır.

Pankreas nakli üç şekilde yapılmaktadır. Bunlar, tek başına pankreas nakli, böbrek nakli sonrası pankreas nakli ve eş zamanlı pankreas ve böbrek nakli olarak karşımıza çıkmaktadır. Eş zamanlı yapılan nakillerin başarısı daha iyi olup daha çok tercih edilmektedir. Aynı zamanda erken dönem retinopati, nöropati ve lipid düzeyleri üzerine daha olumlu etkileri de bulunmaktadır. Geçtiğimiz son yirmi yılda, hasta sağkalımı ve greft fonksiyonları her üç pankreas transplantasyon kategorisi için önemli ölçüde artmıştır.

Ülkemizde pankreas nakli yapılan merkezlerin ve bu işte uzmanlaşan cerrahların sayısı oldukça azdır. Ülkemizde 2017 Mayıs ayı itibarıyla en fazla

pankreas nakli yapan merkez olan Akdeniz Üniveristesi Tıp Fakóltesi bu konuda en fazla deneyime sahip merkez özelliğini sürdürmektedir. Merkezimiz hastaların dağılımı ile tüm Türkiye'ye hizmet etmektedir.

Bu çalışmanın amacı, Türkiye'de en fazla pankreas nakli yapan Akdeniz Üniveristesi Tıp Fakóltesi merkezimizin tüm nakil verilerini değerlendirmek ve pankreas nakli açısından tanımlayıcı bir çalışma ortaya koymaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tip-1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabetes mellitus (DM) genetik yatkınlığı olan kişilerde insülin üreten pankreas β hücrelerinin yıkımıyla karakterize otoimmün bir hastalıktır. Tip 1 diyabet, diyabetlilerin % 5-10'unu kapsar. Bu diyabet formunda pankreas beta hücrelerinin otoimmün tahribatı sonucunda bireyin insüline bağımlı olduğu veya çocukluk çağı başlangıçlı olarak görülmektedir (1).

2.1.1. Epidemiyoloji

Tip 1 diyabetes mellitus insidansı yaş, ırk, coğrafi bölge ve mevsimlerle değişkenlik gösterir. Tip 1 diyabetes mellitus tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte esas olarak çocukluk ve genç erişkinlik döneminin hastalığı olarak bilinir. En sık görüldüğü yaş grubu çocuklarda 5-6 yaş ve 10-12 yaştır. Beş yaş civarındaki genel görülme sıklığı 1/1430 iken; 16 yaşındaki görülme sıklığı 1/360 olarak bildirilmiştir (2).

Tip 1 DM beyaz ırkta, özellikle kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık olarak görülmektedir. En yüksek insidans Finlandiya'da 40/100.000/yıl olarak bildirilmiştir. Kanada'da 20/100.000/yıl, Amerika Birleşik Devletleri'nde 10-16/100.000/yıldır. Buna karşılık siyah ırkta (1,3-5,7/100.000) ve Asya ırklarında (en düşük Çin olup yıllık 100.000'de 1'den düşüktür) daha seyrek (3). Türkiye'deki gerçek insidansla ilgili veriler sınırlıdır. Akeşen ve ark. (2011) çocukluk yaş grubunda yaptığı ve İstanbul'da yaşayan 1.630.751 olguyu içeren taramada, tip 1 DM prevalansı 0,67/1000 olarak bildirilmiştir. Hemen tüm ülkelerde tip 1 DM insidansı giderek artmaktadır. Yıllık artış ortalama % 3,4 olarak bildirilmektedir (4).

2.1.2. Tanı

Tip 1 DM tanısı klasik klinik semptomlar ve biyokimyasal parametrelerle konur (5). Poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, halsizlik, dehidratasyon, bilinç değişiklikleri ve koma gibi semptom ve bulgular tanıyı kuvvetle düşündürür. Glukozüri ve ketonüriye sıklıkla hiperglisemi eşlik eder. Kan glukoz düzeyi 200

mg/dl'nin üzerindedir. Oral glukoz tolerans testi genellikle gerekmez (6). Adacık antikoru (ICA), insülin otoantikoru (IAA), glutamik asit dekarboksilaz otoantikoru (GAD), tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2b otoantikorları beta hücrelerinin immun kaynaklı harabiyetini gösteren belirleyicileridir (7).

2.1.3. Klinik Belirti ve Bulgular

Tip 1 diyabet kliniği hiperglisemi ve hiperketonemiye bağlı semptom ve bulgularla ortaya çıkar (8). İnsülin yokluğunda glukoz enerji kaynağı olarak kullanılamaz ve kandaki düzeyi yükselir. Hiperglisemi oluşumunun nedeni glikojen depolarının yıkılması, glukoneogenezin uyarılması ve periferik dokularda glukoz kullanımının azalmasıdır. Hipergliseminin böbrek eşiğini (>180 mg/dl) aşması sonucu oluşan glukozüri osmotik diürez etkisi ile dehidratasyona ve elektrolit dengesizliğine neden olmaktadır. Bu durum klinikte kendini poliüri ve susama ile gösterir. İnsülin yetersizliği kas ve yağ depolarındaki serbest yağ asitlerinin ve amino asitlerin karaciğere taşınarak hızla glukoz ve ketonlara dönüşmesine neden olur. İştah normal, hatta artmış olmasına karşın kilo kaybı ile karşılaşılması sıktır. Bu durum su, glikojen ve trigliserid depolarının tüketilmesine bağlıdır. Tablo kronikleştikçe amino asitlerin glukoz ve keton cisimlerine dönüşmesi sonucu oluşan kas kitlesindeki azalma kilo kaybına katkıda bulunur. Bu patoloji halsizlik, güçsüzlük ve ortostatik hipotansiyon olarak belirti verir.

Tip 1 diyabet genellikle akut başlangıçlıdır. Hatta olguların % 15-40'ı ketoasidoz tablosuyla tanı alır. Ketoasidozun şiddetlendirdiği hiperosmolalite ve dehidratasyon, bulantı ve kusmaya yol açar. Hastalarda genel durumda bozulma, hatta stupor ve koma gelişebilir.

Laboratuvar bulgusu olarak hiperglisemi, glukozüri, ketonüri, ketonemi ve metabolik asidoz görülür. Lökositoz yaygındır. Nonspesifik serum amilazı yükselebilir (8).

2.1.4. Komplikasyonlar

Diyabet, komplikasyonlarıyla birlikte değerlendirilmesi gereken kompleks bir hastalıktır. Hastalığın seyri sırasında gerek hastalığın temel özelliklerinden olan hiperglisemi ve birtakım kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan toksik

maddelere, gerekse tedavinin yan etkilerine bağı olarak akut ve kronik komplikasyonlar gelişmektedir (9).

Diyabetin komplikasyonları genel olarak akut ve kronik olmak üzere iki başlık altında incelenmektedir. Kronik komplikasyonlar ise mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

2.1.4.1. Akut Komplikasyonlar

Hipoglisemi: Hipoglisemi insülin almakta olan tip 1 DM hastasında en sık görülen komplikasyondur. Ağır hipoglisemi sıklığı % 17/yıl olarak rapor edilmektedir (10).

Hafif hipoglisemide önce adrenerjik semptomlar (çarpıntı, terleme, titreme, acıkma ve halsizlik hissi) belirir. Glukoz düzeyi daha fazla düşerse (<50 mg/dl) nöroglükopenik semptomlar (irritabilite, baş dönmesi, konfüzyon, baş ağrısı, görmede ve konuşmada bozulma) gelişir. Glukoz düzeyinin 30 mg/dl altına düşmesi konvülsiyon ve komaya yol açabilir.

Hipogliseminin nedenleri arasında öğün alınmasında gecikme, ağır egzersiz, fazla insülin alımı sayılabilir. Tedavi sebebe yöneliktir. Ağır hipoglisemide özellikle hastanın bilinci kapalı ise alınacak diğer önlemlerin yanında glukagon uygulanabilir (10).

Diyabetik ketoasidoz: Diyabetik ketoasidoz (DKA), tip 1 DM hastalarının hastaneye yatışının en sık nedenidir. Tip 1 DM'in ilk ortaya çıkış şekli olabilir ya da hastalarda enfeksiyon, travma veya ameliyat sonrası ortaya çıkan yüksek insülin gereksinimiyle oluşabilir. Sık DKA atağı geçiren hastalarda psikolojik nedenler ve tedavi uyumsuzluğu mutlaka düşünülmelidir. Yapılan çalışmalarda, DKA nedeniyle hastaneye yatma sıklığı % 8.6/yıl bulunurken, ölüm oranı % 1-2 /yıl düzeyindedir (3).

Diyabetik ketoasidoz insülin yetmezliğinin yanında, metabolik strese yanıt olarak insülin karşıtı hormonların (kortikosteroidler, katekolaminler, glukagon ve büyüme hormonu) aktivasyonu sonucu ortaya çıkan ağır dekompanse katabolik bir süreçtir. DKA'da öncelikle karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması etkilenmektedir. İnsülin eksikliği, kas ve yağ hücrelerine glukoz girişinin bozulması nedeniyle glukozun periferik dokularda kullanımının azalmasına ve

glukozun kanda birikmesine (hiperglisemi) neden olur. Hücrelere enerji temini için stres hormonlarının etkisiyle glukojenoliz ve glukoneogenez uyarılır. Bunun sonucunda karaciğerden kana glukoz geçişi olur. Ancak periferik dokularda glukozun hücre içine girişini sağlayacak insülin bulunmadığından bu durum hipergliseminin artmasına katkıda bulunur. Lipolizin uyarılması sonucu yağ asidi ve gliserol üretimi 3 kat kadar artar. Bu ürünler karaciğere taşınarak oksidasyona uğratılır ve asetil koenzim-A'ya (asetil Co-A) dönüştürülür. Oluşan asetil CoA'lar birleşerek keton cisimlerini oluştururlar (aseto asetat, β -hidroksi bütirat ve aseton). Sonuçta keton cisimcikleriyle birlikte oluşan asidoza laktik asidozun da katkısıyla hastada dekompanse derin metabolik asidoz eğilimi meydana gelir.

Hasta, poliüri ve polidipsiye eşlik eden yorgunluk, bulantı ve kusmayla başvurur. Fizik muayenede uykuya meyillidir. Hiperventilasyon, dehidratasyon bulguları ve aseton kokusu saptanır. Hiperozmolarite sonucu bilinç bozuklukları ve komaya kadar giden ağır klinik tablolar oluşabilir.

Diyabetik ketoasidoz tanısı, klasik semptom ve bulguların yanında bir takım biyokimyasal kriterler çerçevesinde konur (3). Plazma glukozu 400 mg/dl'yi aşar. Ketonemi ve ketonüri görülür. Kan pH'si <7.30, bikarbonat <15 mEq/l, baz açığı >-7 ve PCO₂ <30 mm/Hg'dir. Hiperkalemi, hafif hiponatremi, hiperfosfatemi, artmış serum üre ve kreatinin düzeyleri görülür. Vücut ağırlığının yaklaşık % 10'u kadar sıvı kaybı meydana gelir (8).

İnsülin allerjisi: İnsülin enjeksiyonlarına karşı oluşan immunolojik bir reaksiyondur. Bunun nedenleri insülinlerin içinde bulunan yabancı maddeler, amino asit yapılarının farklı olması ve insülin içeriğindeki protamin, çinko gibi maddelerdir (10).

2.1.4.2. Kronik Komplikasyonlar

Tip 1 DM kronik komplikasyonları vaskülopati temeline dayanır. Makrovasküler komplikasyonlar aterosklerozun hızlanmış bir formudur. Klinikte aterosklerotik damar hastalıkları ve bunun yol açtığı miyokard infarktüsü, serebrovasküler hastalık ve periferik gangren olarak görülür. Mikrovasküler komplikasyonlar kapiller ve prekapiller arteriyoller gibi en küçük kan

damarlarının hastalığı olup, kapiller bazal membranın kalınlaşmasıyla oluşur. Klinikte diyabetik nefropati, retinopati ve nöropati olarak karşımıza çıkar.

Diyabetik hastaların yaşam kalitesinin bozulmasına yol açan ve yaşam sürelerini kısaltan bu komplikasyonların başlangıcı çocukluk ve adölesan çağına kadar uzanmaktadır. Diyabetin komplikasyonlarının önlenmesi için ilk koşul etkili bir metabolik kontroldür. Yoğun insülin tedavi şemaları ve sıkı kontrolle kronik komplikasyonların büyük ölçüde önlenebileceği gösterilmiştir.

Makrovasküler komplikasyonlar:

Kardiyomyopati: Diabetes Mellitus hastalarında vasküler patoloji nedeniyle hızlı koroner ateroskleroz gelişir. DM hastalarında miyokard infarktüsü aynı yaş grubundaki hastalardan 3-5 kat daha fazla gelişir ve tip 2 DM'de başlıca ölüm nedenidir (10). Hiperlipidemi ve hipertansiyon kardiyak patolojiye katkıda bulunur. Bu nedenle Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği - Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, glisemik kontrolün yanı sıra LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) -kolesterol <100 mg/dl (primer kardiyovasküler olay geçiren diyabetlide <70 mg/dl), trigliserid <150 mg/dl ve HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) -kolesterol erkekte >40 mg/dl, kadında >50 mg/dl tutulmasını önermektedir (11).

Periferik vasküler hastalık: Ateroskleroz büyük arterlerde belirgin şekilde hızlanmıştır. Genellikle diffüz olup, kan akışının türbülans yaptığı aort bifurkasyonu veya büyük damarlar gibi alanlarda lokalize artışlar görülür. Periferik vasküler hastalığın klinik semptomları alt ekstremitelerde iskemi, impotans ve intestinal anjina'dır.

Ayak gangreni ve diyabetik ayak ülserleri DM hastalarında sıklıkla karşımıza çıkan ve organ kaybıyla sonuçlanabilen ciddi komplikasyonlardır. Periferik vasküler hastalığa ek olarak, hem ağrı hissi hem de inflamasyona nörojenik yanıt kaybı ile seyreden periferik nöropati bu komplikasyonların temelini oluşturur. Hiperglisemi, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara gibi diğer risk faktörlerinin sıkı kontrolü ile ayak bakımı konusunda DM hastalarının eğitilmesi şarttır (12).

Mikrovasküler komplikasyonlar:

Nefropati: Diyaliz gereksinimi olan son dönem böbrek yetmezliği hastalarının yaklaşık üçte birini diyabetik nefropati hastaları oluşturmaktadır. Tip 1 DM hastalarının % 30-40'ında DN gelişmekte, bunların da % 30'unu 30 yaşın altındaki insanlar oluşturmaktadır (12). İyi bir metabolik kontrolle DN insidansının azaltılabileceği kuşkusuzdur.

Diyabetik nefropati ilk olarak mikroalbuminüri (MAU), proteinüri, ardından böbrek fonksiyonunda bozulmalar, kanda üre ve kreatinin artışı ile ortaya çıkar. Kapiller bazal membranın ve böbrek glomerül mezengiyumunun kalınlaşması glomeruloskleroza ve böbrek yetersizliğine yol açar. Aşkar nefropatinin henüz hiçbir bulgusu olmayan erken dönem tip 1 DM hastalarında artmış glomeruler filtrasyon hızı (GFH) sıklıkla saptanabilir. Diyabetin erken döneminde GFH'nin 140 ml/dak/1,73 m² nin üzerinde olması glomerüler hiperfiltrasyon olarak tanımlanır ve renal yetmezlik gelişiminin önceden tahmininde değeri olduğu gösterilmiştir. Klinik olarak baktığımızda tip 1 DM'de ilk böbrek fonksiyonel değişiklikleri GFH ve MAU'daki artıştır. Tip 1 DM başlangıcından itibaren ilk 5 yıl içerisinde MAU gelişimi oldukça nadirdir. Saptanırsa diğer böbrek hastalıkları araştırılmalıdır. Sağlıklı bir böbrekte 150-200 mg/gün kadar protein idrarla atılır; bunun 1/5-1/7 kadarı albumindir. Yani normalde idrarla albumin atılımı 30 mg/gün'den düşük olmalıdır. Bu değer 30-300 mg/gün olması mikroalbuminüri olarak tanımlanır. Bazı çalışmalarda MAU taraması için sabah ilk idrar örneğinde albümin/kreatinin oranına bakılmasının yeterli olacağı bildirilmektedir. Ancak albumin ve kreatinin atılımındaki günlük değişiklikler nedeniyle daha güvenilir olması açısından klinik pratikte 24 saatlik idrar toplama yöntemi tercih edilmektedir. Bu sessiz dönem süresince ilerleyici bir bazal membran kalınlaşması ve mezengiyal matriks materyalinde artış olur. Diyabetin başlangıcından yaklaşık 15 yıl sonra proteinürinin (>300 mg/gün) saptanmasıyla klinik DN dönemi başlar.

Mikroalbuminüri artışı kan basıncı artışıyla paralellik gösterir ve çeşitli antihipertansif tedaviler MAU'yu azaltır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (angiotensin converting enzyme, ACE) inhibitörlerinin sistemik kan basıncını

düşürmenin yanı sıra, intraglomeruler basıncı azaltarak etkili olduğu gösterilmiştir (12).

Retinopati: Tip 1 DM hastalarının 10-15 yıl içinde % 25-50'sinde diyabetik retinopati bulguları saptanır. Bu prevalans 15 yıl içinde % 75-90'a, 30 yıl içinde % 100'e ulaşır. Hipertansiyon retinopati insidansını artırır ve ilerlemesini hızlandırır.

"Non-proliferatif (background) retinopati" erken dönemi tanımlamaktadır. Mikroanevrizmalar, nokta hemorajiler, eksudalar ve retinal ödem gibi değişiklikler görülür. Maküler ödem olabilir.

"Proliferatif retinopati" vitröz oda ve retinada fibröz doku ve yeni kapillerlerin oluşumuyla karakterizedir. Küçük damarların tıkanmasının neden olduğu hipoksi yeni damar oluşumunu uyarır. 15 yıllık Tip 1 DM hastalarının % 25'inde proliferatif diyabetik retinopati görülür.

Diyabetik retinopati ilerlemesi belirgin bir biçimde hastalık süresine bağlıdır. Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) çalışmasında, 30 yaşın altında tanı almış tip 1 DM hastalarının % 3,6'sında, 30 yaşından sonra tanı almış hastaların ise % 1,6'sında körlük geliştiği saptanmıştır (13).

Tip 1 DM'de kontrolsüz hiperglisemi ile güçlü korelasyon gösteren başka bir komplikasyon da subkapsüler kataraktır. Pamuk atılmış veya kar tanesi görüntüsüne sahiptir ve oldukça hızlı gelişir. Senil katarakt, daha çok tip 2 DM hastalarında ve daha ileri yaşlarda görülür.

Diyabetik nöropati: Diyabetik nöropati periferik ya da otonomik nöropati olarak görülebilir. Nöropati gelişimi hastalık süresi ile korelasyon gösterir. Erişkin diyabetik hastaların yaklaşık % 50'sinde görülen diyabetik nöropati çocukluk ve adolesan dönemde nadir görülen bir komplikasyondur. Diyabetik nöropatinin tanısını koyarken klinik semptomlar, klinik muayene bulguları, elektrodagnostik çalışmalar, kantitatif duyuusal testler ve otonomik fonksiyon testlerinden yararlanılır.

Periferik nöropati periferik sinirlerde hem motor hem de duyuusal sinir iletiminin yavaşlamasıyla ortaya çıkar. Genellikle el ve ayaklarda duyu kaybı, karıncalanma, yanma tarzında ağrı gibi belirtiler verir. İlerlemesi Charcot ayağı ve diyabetik ayak ülserlerinin oluşumu ile ciddi deformitelere yol açabilir.

Otonom sinir sistemindeki nöropati uzun süreli diyabette ortaya çıkar ve Tip 1 DM'de daha yaygındır. Kan basıncı ve nabız, gastrointestinal aktivite, mesane fonksiyonu ve erektil fonksiyon gibi çeşitli visseral fonksiyonları etkileyebilir. Her semptomu spesifik tedavi uygulanır.

2.1.5. Tedavi

Tip 1 diyabet tedavisinde amaç; glukoz düzeyini olabildiğince normale yakın düzeylerde tutup komplikasyonları önlemek veya geciktirmektir. Bunun için bazı istisnaları olmakla birlikte, genel olarak kan glukoz düzeylerinin öğün öncesinde 80-120 mg/dL (4.4-6.7 mmol/L) ve gece yatmadan önce de 90-130 mg/dL (5.0-7.2 mmol/L) aralığında tutulması gereklidir.

Tip 1 diyabet tedavisinin erken dönemdeki ana amacı; diyabetik ketoasidoz ve aşırı yüksek hiperglisemiye tedavi etmektir. Yeni tanı konulan tip 1 diyabetli hastaların durumları stabil olana kadar hastanede gözetim altında olmalarında yarar vardır. Tedavinin uzun dönemdeki amaçları ise; belirtileri azaltmak, diyabetle ilişkili göz, böbrek, sinir, ayak ve kalp-damar hasarlarını önlemektir.

Tip 1 diyabetli olgulara tedavi yaklaşımı; eğitim, beslenme, egzersiz ve insülin tedavisini kapsamaktadır :

Eğitim: Eğitim verilirken hastanın sosyo-ekonomik ve kültürel seviyesi göz önünde bulundurulmalı, anlayabileceği bir şekilde ve dilde eğitim verilmeli ve belirli aralıklarla tekrar edilmelidir. Diyabetik bir hastanın eğitimi sırasında verilmesi gereken bilgiler şu şekilde olmalıdır (14):

- Genel bilgiler: Diyabetin tanımı, fizyo-patolojisi, epidemiyolojisi ve sınıflandırılması
- Tedavi yöntemleri: Tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz, oral antidiyabetikler ve insülin kullanımı hakkında bilgi, ilaçların etki ve yan etkilerinin anlatılması
- Hiperglisemi ve hipoglisemi tanımı, tanımları, önlenmeleri ve tedavileri
- Kan glukoz ve idrar keton ölçümleri ve bunların yorumlanması

- Akut ve kronik komplikasyonlar hakkında bilgi vermek, bunların önlenmesi, tedavisi ve rehabilitasyonu
- Deri, dişler ve ayak hijyeni hakkında bilgi
- Düzenli kontrolün önemi
- Sigara, alkol ve diğer ilaçlar hakkında bilgi verilmesi

Beslenme: Diyabetli hastalarda günlük besin alımının ve içeriğinin düzenlenmesi hipergliseminin kontrol edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Tüketilecek besinlerin niteliği, hastanın beslenme alışkanlıklarına uygun olarak planlanmalı, yeterli vitamin ve mineral içermeli, basit olmalı ve hastaya beslenme konusunda yeni ve komplike problemler getirmemelidir (15). Günümüzde bu hastalara önerilen beslenme programında, günlük total kalorisinin % 10-15' ini proteinler, % 30-35' ini yağlar, % 50-55' ini karbonhidratlar oluşturmaktadır (16).

Egzersiz: Daha çok aerobik egzersizler, tempolu koşma, yürüme, yüzme gibi egzersizler tercih edilmelidir. Tip 1 diyabetiklerde egzersiz sırasında kontrainsülin mekanizmaların devreye girmesi ile hiperglisemi gelişme riski olabilir. Egzersiz sırasında gelişebilen hipoglisemiye ve diyabetik ayak yaralarına dikkat etmek gerekir (17). Diyabetes mellituslu hastalarda egzersizin ana öğünlerden bir saat sonra yapılması ve egzersiz süresinin 30-60 dakika olması önerilmektedir (16).

İnsülin: İnsülinler glukozun hücre içine girişini sağlayarak, glikojen depolarını arttırarak, hepatik glukoz çıkışını baskılayarak, yağ ve protein yıkımını inhibe ederek etki gösterirler. Günümüzde en sık kullanılan insülinler analog (insülin lispro, aspart, glulisin), soluble (kristalize insülin), orta (NPH insülin) ve uzun (İnsülin Detemir, İnsülin Glargin) etkili insülinlerdir (Tablo 2.1) (18, 19).

Tip 1 diyabet bulguları ile başvuran olgulara insülin tedavisinin uygulama yolu hastanın kliniğine göre değişkenlik göstermektedir. Diyabetik ketoasidoz ile başvuran olgularda ilk seçenek intravenöz yoldur. Başvuru esnasında kusması olmayan metabolik olarak stabil, asidozu olmayan olgulara insülin tedavisinin verilme tercihi subkutan yoldur (20). Buna ek olarak hastalığın seyrine göre, *bazal insülin tedavisi* olarak adlandırılan günde 1 kez ve çoğunlukla gece yatmadan önce uygulanan insülin tedavisi olabildiği gibi günde 4 kez uygulanan bir kez bazal etki gösteren ve 3 kez de yemek sonrası kan şekeri yükselmelerini kontrol

amacıyla uygulanan *yoğun insülin tedavisi* protokolleri bulunmaktadır. Tip 1 diyabetiklerin tedavisinde yoğun insülin tedavisi esastır.

Tablo 2.1. Ülkemizde kullanılan insülinler, etki ve pik süreleri

İnsülin Tipi	Jenerik Adı	Etki Başlangıcı	Pik etki	Etki Süresi
Kısa Etkili (Human Regüler)	Kristalize İnsan İnsülin	30-60 dk	2-4 saat	5-8 saat
Hızlı Etkili (Prandial Analog)	Lispro İnsülin	15 dk	30-90 dk	3-5 saat
	Aspart İnsülin	15 dk	30-90 dk	3-5 saat
	Glulisin İnsülin	15 dakika	30-90 dk	3-5 saat
Orta Etkili (Human NPH)	NPH insan İnsülin	1-3 saat	8 saat	12-16 saat
Uzun Etkili (Bazal Analog)	Glargin İnsülin	1 saat	Piksiz	24-36 saat
	Detemir İnsülin	1 saat	Piksiz	20-24 saat
Hazır Karışım Human (Regular+NPH)	%30 Kristalize + %70 NPH İnsan insülin	30-60 dk	Değişken	10-16 saat
Hazır Karışım Analog (Lispro+NPL)	%25 İnsülin Lispro + %75 insülin lispro protamin	10-15 dk	Değişken	10-16 saat
	%50 İnsülin Lispro + %50 insülin Lispro protamin	10-15 dk	Değişken	10-16 saat
Hazır Karışım Analog (Aspart+NPL)	%30 insülin Aspart + %70 insülin Aspart Protamin	10-15 dk	Değişken	10-16 saat

Diyabet tedavisinde uzun yıllardır tüm doktorların ortak hedefi kan şekeri düzeylerini normal sınırlar içinde tutmaktır. Ancak bu konuda en önemli aşama 1993 yılında Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT- Diabetes Control and Complications Trial) ile sağlanmış ve bu çalışmanın sonuçları diyabet tedavisinde yeni bir çığır açmıştır. Bu çok merkezli çalışmada yoğun insülin tedavisi kullanan (pompa ya da günde en az 3 kez insülin enjeksiyonu yapan), kan şekerini sık ölçen diyabetliler, konvansiyonel tedavi (günde iki kez insülin enjeksiyonu) kullanan ve kan şekerini daha seyrek ölçenlerle karşılaştırılmıştır. Yoğun tedavi alan grupta HbA1c’de düşme ve buna paralel olarak uzun dönem komplikasyonlarda beklenenden çok daha fazla azalma gözlenmiştir. Bu sonuçlar ışığında kan şekerini normale yakın sınırlar içinde tutarak diyabete bağlı uzun dönem damar komplikasyonlarını önleme ya da geciktirmenin mümkün olduğu anlaşılmıştır. Diyabet tedavisindeki hedefler doğrultusunda geliştirilen belki de en

önemli yenilik cilt altına sürekli insülin infüzyonu yapılmasını sağlayan insülin pompalarıdır. DCCT çalışması sonrası tüm dünyada insülin pompası kullanan diyabetli sayısı artmıştır (21).

Ancak, DCCT çalışmasında yoğun insülin tedavisinin en anlamlı yan etkisi, bir başka kişiden yardım isteyecek kadar ağır hipoglisemi oluşumundaki artış olmuştur. Çalışma sonuçlarına göre, yoğun insülin tedavisiyle (ister pompa, ister çoklu enjeksiyon uygulansın) hipoglisemi sıklığı 3 kat artmaktadır. Yoğun tedavinin diğer olumsuz yönü de kilo artışına neden olmasıdır.

Tip 1 ve tip 2 diyabet tedavisinde kan glukoz regülasyonunun diyabetin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişimini azalttığı uzun zamandan beri bilinmektedir (21). Günümüzde insülin çeşitlerinin artması, enjeksiyon tekniklerinin gelişmesi ve daha yaygın yoğun (bazal-bolus) insülin tedavisi kullanılmasına rağmen iyi bir kan glukoz regülasyonun sağlanması çoğu kez mümkün olamamaktadır. Enjeksiyonla verilen insülin, fizyolojik insülin salınımını ve etkisini yeterince taklit edememektedir. Tedavi amacıyla kullanılan insülinler pankreastan salgılanan insülinin ilk verildiği vena portaya değil, subkutan dokuya enjekte edilmektedir. Bu durum insülinin öncelikle karaciğerde olması gereken etkisinin daha gecikmeli olmasına ve periferik hiperinsülinemiye neden olmaktadır (22). İnsülin tedavisinin enjeksiyon şeklinde verilmesinin yanında, kilo alımı ve hipoglisemi gibi olumsuz etkileri hastaların bu tedaviye uyumlarını zorlaştırmaktadır. Kan glukoz regülasyonunu sağlamada son zamanlarda oldukça gelişmiş insülin pompaları başarıyla kullanılmaktadır. Ancak pompa kullanım zorlukları, devamlı cihaz taşıma gereği, sensör teknolojisinin pompa cihaz gelişimine ayak uyduramaması ve son olarak maliyeti nedeniyle beklendiği kadar yaygın kullanılmamaktadır.

Oysa fizyolojik insülin etkisini en iyi şekilde elde etmenin yolu insülin üreten beta hücrelerinin transplante edilmesidir. Uzun süreli normoglisemiye ulaşmanın yolu buradan geçmektedir. Bu amaçla, adacık hücre transplantasyonu ve pankreas nakli, tip 1 diyabet tedavisindeki en kalıcı tedavi seçeneğidir. Adacık hücre transplantasyonundaki ilerlemelere rağmen ön hazırlık için daha uzmanlaşmış kişiler ve daha komplike merkezler gerektiğinden, pankreas nakli radikal tedavide çok daha fazla tercih edilen bir yöntemdir (23). Başarılı bir

pankreas transplantasyonu sonrası hastaların kan glukoz düzeyi açlık ve toklukta normal seviyelerde seyrederek ve HbA1c düzeyi yıllarca normal kalır.

2.2. Pankreas Transplantasyonu

Pankreas transplantasyonu majör bir cerrahi gerektirir, ancak başarılı bir greft yapıldığında alıcı öglisemiktir ve glikolize hemoglobin seviyeleri greft işlem gördüğü sürece normaldir (24). Yirminci yüzyılın son 10 yılı boyunca diyabet tedavisinde pankreas naklinin rolü dramatik şekilde artmıştır (25, 26). Tip 1 diyabetliler için insülin bağımsız, normoglisemik seviyede olmayı sağlayan tek tedavidir (27).

2.2.1. Tarihçe

Pankreas nakli hakkında deneysel çalışmaların başlangıcı insülinin keşfinden öncesine dayanmaktadır. 1891'de Williams, koyun pankreas ekstreğini diyabetik komadaki hastanın karın duvarı içine yerleştirerek ilk kez pankreas dokusu aktarımını gerçekleştirmiştir (28,29). 1893 yılında da İngiltere'de 15 yaşındaki bir olguya cilt altı pankreas nakli yapılmış, ancak başarı elde edilememiştir. Hayvanlarda intrasplenik nakil uygulamalarında, greft nekrozuna bağlı olarak başarı elde edilememiştir (30). 1916 yılında ise insanda yapılan iki organ naklinde, greftlerin absorbe edildiği görülmüştür. 1922'de Best ve Banting'in ayrı ayrı insulini bulmalarından sonra pankreas dokusu aktarımı için gösterilen ilgi yitirilmiştir (31). Hayvan deneylerine rağmen, 1966 yılına kadar bu konuda başarı elde edilememiştir. Klinik anlamda ilk pankreas transplantasyonu, 17 Aralık 1966 tarihinde ABD'de University of Minnesota'da William Kelly ve Richard Lillehei tarafından gerçekleştirilmiştir (32, 33). Ancak immünsüpresyonun yeterli olmaması, daha doğrusu kalsinörin inhibitörü olan siklosporinin kullanıma girmesine kadar, yaşam kurtarıcı ve gerçekçi bir tedavi seçeneği olamamıştır (34). 1970'lerde birkaç enstitüde düşük başarı oranı ile çok az vakada uygulama yapılmıştır. Yine University of Minnesota'da, 1978 yılında uygulama prosedürleri belirlenmiştir. 1980 yılında da yeni cerrahi teknikler ve immünsüpresif tedavi gerekliliği geliştirilmiştir (35). 1980 yılında Uluslararası Pankreas Transplantı Kayıt Birimi (IPTR) kurulmuş ve yıllık raporlamalar

başlamıştır. 1998 yılına kadar dünya çapında 11000' den fazla pankreas transplantasyonu raporlanmıştır, bunun 8000' den fazlası da Birleşmiş Milletler'de gerçekleştirilmiştir (26).

Türkiye'de pankreas naklinin ilk girişimleri 1988 yılında başlamıştır. Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde görev yapmakta olan Tabip Tümgeneral Prof.Dr. Fahrettin Alpaslan ilk kez kadavradan parsiyel pankreas naklini gerçekleştirmiştir. 1989'da İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Prof.Dr. Uluğ Eldegez ve arkadaşları kadavradan parsiyel pankreas nakli ve böbrek naklini gerçekleştirmiş ancak pankreatit nedeniyle bir gün sonra çıkartılmıştır. Tam pankreas nakli ilk kez Başkent Üniversitesi'nde Prof.Dr. Mehmet Haberal tarafından 21.12.1989'da gerçekleştirilmiştir. Daha sonra 1998'de Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Prof.Dr. Şükrü Aktan Türkiye'de ilk kez tam pankreas ve böbrek naklini gerçekleştirmiştir. 2003 yılında Antalya Akdeniz Üniversitesi multidisipliner bir ekiple düzenli pankreas nakli programını kurmuş ve Akdeniz Üniversitesi ile başlayan yeni dönem, Ege Üniversitesi, SSK Tepecik Hastanesi, Ankara Tıp Fakültesi ile devam etmiştir (34). Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2003 yılından itibaren pankreas nakli gerçekleştiren cerrahlar Dr. Alper Demirbaş, Dr. Alihan Gürkan, Dr. Ayhan Dinçkan, Dr. Okan Erdoğan ve Dr. İbrahim Aliosmanoğlu olarak karşımıza çıkmaktadır. Buna ek olarak, nakil için hasta seçimi, uygun hastanın tespiti, operasyon öncesi ve sonrası hasta takipleri Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'ndan Dr. Hasan Altunbaş, Dr. Ramazan Sarı ve Dr. Mustafa Kemal Balcı tarafından yürütülmektedir.

T.C. Sağlık Bakanlığı Organ Nakli istatistiklerine göre, ülkemizde 2011-2016 yılları arasında toplam 57 pankreas nakli gerçekleştirilmiştir. Ülkemizdeki merkezlerde 2011-2014 yılları arasında yapılmış olan pankreas nakli sayıları Tablo 2.2' de gösterilmiştir. Buna ek olarak 2015 yılında 7, 2016 yılında ise 6 pankreas nakli yapılmıştır.

Tablo 2.2. Ülkemizdeki merkezlerde 2011-2014 yılları arasında yapılmış olan pankreas nakli sayıları

	Akdeniz Üniversitesi	Özel Medikalpark Hastanesi Antalya	Ankara Üniversitesi	Özel Memorial Şişli Hastanesi	Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi	Toplam
2011	8	15	2	1		26
2012		4	2			6
2013	4					4
2014	6	3				9

2.2.2. Pankreas Nakli Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından nakil yapılacak hastaların önerileri yayımlanmıştır (37-39). Buna göre;

1. Pankreas nakli, böbrek yetmezliği gelişmiş veya gelişme riski çok fazla olan tip 1 DM hastalarında, kronik insülin tedavisine alternatif olarak yapılabilir. Bu olgularda böbrek nakliyle eş zamanlı olarak yapılan pankreas nakli mortaliteyi anlamlı düzeyde artırmaz. Hatta böbrek naklinin sorunsuz devam etme süresini artırır. Bunun nedeni glisemik kontrolün sağlanması, mikro ve makrovasküler komplikasyonların ilerlemesinin yavaşlamasıdır. Hastaların medikal ve cerrahi riskleri ikili nakil yapılmasına uygun olmalıdır.

2. Böbrek nakli için endikasyonu olmayan hastalarda, şu üç kriter mevcutsa yalnız pankreas nakli yapılabilir (30):

- Sık ve ağır metabolik komplikasyonların (hipoglisemi, akut hiperglisemi, diyabetik ketoasidoz) varlığı.
- Ekzojen insülin tedavisi ile klinik olarak kontrol edilmesi güç olan labil diyabet ve emosyonel sorunların bulunması.
- Yoğun insülin tedavisine rağmen akut komplikasyonların önlenememesi.

3. Pankreas adacık nakli solid organ nakli gibi majör cerrahi gerektirmez ve daha basit bir işlem ile yapılabilir. Maliyeti daha ucuzdur. Ancak nakledilen adacıklar da rejeksiyona uğrayabilir ve immünsüpresif kullanılması gereklidir. Adacıkların nakil yeri olarak portal ven aracılığı ile karaciğer daha çok tercih edilmektedir. Başarı sonuçları organ naklinden daha azdır (40). Bu nedenle organ

nakli için kullanılmayacak pankreasların adacık nakli için kullanılması daha uygundur.

Pankreas naklini kontrendikasyonları ise;

1. Kanser öyküsü, pankreas adenomları ve insülinomalı hastalar
2. Tedavi edilmemiş enfeksiyon varlığı, düzeltilemeyen kalp yetmezliği
3. Kronik alkol kullanımı veya bağımlılığı
4. Psikiyatrik hastalıklar şeklinde sıralanmaktadır.

Gruessner ve Sutherland (2002)' e göre pankreas transplantasyonu için uygun kriterler şu şekildedir (41);

- Yaş < 55
- Düşük C – peptid düzeyleri
- Minimal kardiyovasküler risk
- DM' ye bağlı periferik vasküler hastalık nedeniyle amputasyonların yokluğu
- Medikal önerilere ve tedavilere uyumluluk
- Prosedürü anlayabilme yetisi
- Transplantasyon sonrası süreci kabul etmede belirgin isteklilik
- Vücut kitle indeksi < 32 kg/m²

Reddetme (dışlama) kriterleri ise;

- Kardiyovasküler rezervin yetersizliği
 - Ejeksiyon Fraksiyonu (EF)' nun % 50'nin altında olması
 - Son 1 yıl içinde geçirilmiş miyokard infarktüsü
- Halen:
 - Psikiyatrik hastalık
 - İlaç, alkol kullanımı
- Aktif enfeksiyon
- Malignite
- Ekstrem obezite (İdeal vücut ağırlığının % 130'undan fazla olması)
- İkincil komplikasyonlarla başa çıkamama

Nakillerde doku grubu (human leucocyte antigen; HLA) uyumu istenmesine rağmen pankreas transplantasyonu için son zamanlarda HLA-A, B,

DR arasından 6'da 5-6 uyumsuzluk bile kabul edilmekte, çoğu kez sadece kan grubu uyumu aranmaktadır. Kadavra donör böbrek transplantasyonu için kan grubu uyumu yanında, en az 2/6 oranında HLA uyumu istenmektedir (22,42).

2.2.3. Pankreas Transplantasyonu Tipleri

Bugün için üç tip pankreas solid organ transplantasyonu tanımlanmaktadır (26, 43). Bunlar;

1. Üremik olmayan bir hastada tek başına pankreas transplantasyonu (PTA–Pancreas Transplantation Alone): Hayat kalitesi gün geçtikçe daha kötüye giden, kronik immünsüpresyonun insülininden bağımsız hale gelmek için tercih edildiği nonüremik diyabetik hastalarda (ketoasidoz ve/veya hipoglisemik epizodlarla giden labil serum glukoz seviyeleri ya da ciddi diyabetik retinopati, nefropati, nöropati ya da enteropati geliştiren hastalar) uygun olabilir (44). Tüm pankreas transplantlarının yalnızca % 8'lik kısmı bu gruba dahildir. İmmünsüpresif ilaçlar daha güvenli hale geldikçe PTA daha sık uygulanır hale gelecektir (45). Amerikan Diyabet Derneği, PTA için endikasyonları şu şekilde belirlemiştir (46):

- Tıbbi yardım gerektiren sık, akut ve şiddetli metabolik komplikasyonlar (hipoglisemi, hiperglisemi, ketoasidoz)
- Ekzojen insülin tedavisi ile klinik olarak kontrol edilmesi güç olan labil diyabet ve emosyonel sorunların bulunması.
- Yoğun insülin tedavisine rağmen akut komplikasyonların önlenememesi.

2. Böbrek transplantasyonundan bir süre sonra pankreas transplantasyonu (PAK–Pancreas After Kidney Transplantations): Pankreas transplantlarının yaklaşık olarak % 15'i bu gruba dahildir. PAK uygulanması için gerekli olan kriter, stabil seyreden önceden yapılmış böbrek greftidir (47). Eğer böbrek için uygun canlı bir donör varsa, üremik diyabetik hastalar için bu transplantasyon tipi iyi bir seçenektir. Canlı donörden yapılan böbrek transplantasyonunun sağkalım oranları belirgin olarak daha yüksektir. PAK'ın en belirgin dezavantajı ise PAK alıcılarında uzun dönem greft sağkalım oranları SPK olgularına göre daha düşüktür (45).

3. Eş zamanlı böbrek pankreas transplantasyonu (SPK–Simultaneous Pancreas Kidney): Literatürde son dönem böbrek yetmezlikli tip 1 diyabet hastalarının % 80'ine SPK nakli yapılmaktadır. Böbrek için uygun bir canlı donörü olan henüz diyaliz aşamasına gelmemiş adaylar kadavra bekleme listesine alınırlar. Kadavra donör pankreası uygun olduğunda canlı donör de aynı gün çağrılarak her iki işlem de aynı anda yapılır. Böbrek için; canlı donörden alınması, kısa bekleme süresi ve tek ameliyat bu işlemin avantajlarıdır (48). Eğer bir birey hem pankreasının yarısını hem de böbreğini vermeye uygunsuzsa ikinci bir opsiyon ortaya çıkar. Kadavradan organ alma ihtimali düşük olan, yüksek antikor seviyesine sahip olgular için bu yöntem avantajlıdır. Ancak, verici için riskli bir işlem olması ve morbidite oranının yüksek olması dezavantaj sağlamaktadır (45). SPK için endikasyonlar şu şekildedir (49):

- Diyabetik nefropati varlığı
- İkincil diyabetik komplikasyonlar
- Cerrahi ve immünsüpresyonu kaldırabilecek yeterlilikte olma
- Kreatinin klerensi $40 < \text{ml/dak}/1.73 \text{ m}^2$ altında veya diyaliz,
- Potansiyel mortalite ve morbiditeyi kavrayabilme
- Tıbbi önerilere ve tedavilere uygunluk gösterme

Donörden çıkarılan sağlıklı pankreas dokusu, transplant işlemine kadar organ koruyucu özelliği olan soğuk sıvılar içerisinde saklanmalıdır. Pankreas dokusunun nakil yapılana kadar korunması ve pankreas dokudaki donör kanının değiştirilmesi için buzla soğutulmuş solüsyon içerisinde bekletilmesi gereklidir. Wisconsin Üniversitesi solüsyonu veya Viaspan kullanımı dokuları yaklaşık 30 saate kadar korumaktadır (50).

2.2.4. Cerrahi İşlem

Pankreas donörü aynı zamanda karaciğer donörüdür. Bu nedenle karaciğer ve pankreas için ortak olan portal sisteme zarar gelmemesi için organlar deneyimli bir cerrah tarafından azami özenle çıkarılmalıdır. Her ikisinin de alınacağı donörlerde öncelik karaciğerin olup organlar ayrı ayrı ya da karaciğer-pankreas en

blok olarak çıkarıldıktan sonra arka masa cerrahisi ile birbirinden ayrılmaktadır. Portal ven karaciğer ve pankreas greftleri arasında paylaştırılmalıdır (22).

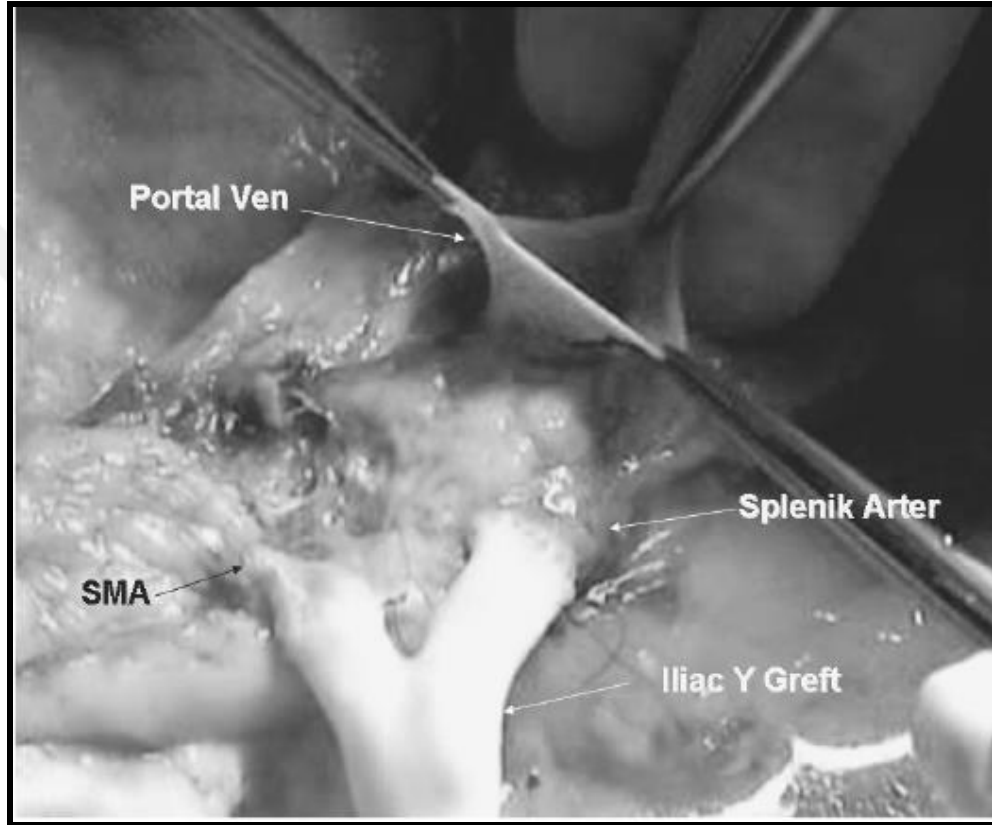
2.2.4.1. Vasküler Drenaj

Pankreas greftinin implantasyonu için sağ iliak fossa, SPK yapılacak ise böbrek için sol iliak fossa kullanılır. PAK hastalarında pankreas nakli yapılacağı için böbrek nakli esnasında sol iliak fossanın tercih edilmesi önemlidir. Venöz anastomoz ilk yapılan işlem olup sistemik venöz drenajda greftin 1-2 cm'lik portal veni, alıcının sağ eksternal iliak venine anastomoz edilir (Şekil 2.1). Daha sonra donör iliak arter Y bifurkasyon greftinin ana iliak arteri, alıcının eksternal veya ana iliak arterine anastomoz edilir. Günümüzde en çok tercih edilen sistemik venöz drenajda düşük tromboz oranı olmasına karşın hiperinsülinemi ve artmış insülin rezistansı daha fazla olmaktadır. Portal venöz drenajda ise greft veni alıcı portal ven/SMV'e anastomoz edilir. Portal drenaj daha fizyolojik olmasına karşın vasküler tromboz oranı daha fazladır ve hiperkolesterolemi görülme sıklığı daha fazladır. Ciddi komplikasyon oranı nedeni ile portal drenaj SPK hastalarında % 18, PAK ve PTA'da ise % 10 tercih oranına sahiptir (40, 51).

2.2.4.2. Ekzokrin Drenaj

Bunun için iki yöntem kullanılmaktadır. Perfüzyondan sonra greft duodenumu alıcı mesanesinin tepesine anastomoz edilerek mesane drenajı yapılabilir. Bu tekniğin avantajları rejeksiyonun erken teşhisine olanak sağlayabilen idrar amilazını ölçmeye olanak sağlaması, enterik anastomozdan korunma, bağırsak içeriği ile ilişkinin olmaması ve peripankreatik enfeksiyonların daha az olmasıdır. Primer avantajı olan idrar amilaz ölçümünde, temel idrar amilazı değerinin % 50'den fazla azalması pankreas rejeksiyonu için diagnostiktir. Ancak mesane drenajının dezavantajları da vardır. Öncelikle fizyolojik olmayan bu teknikte metabolik ve ürolojik komplikasyonlar sıktır. Bunlar sıvı-elektrolit düzensizlikleri, bikarbonat kaybına bağlı asidoz, pankreas ekzokrin salgılarının mesane içinde yarattığı kimyasal sistite bağlı vakaların % 30'unda görülen ürolojik komplikasyonlardır (52). Günümüzde daha çok tercih edilen enterik drenajda ise duodenum segmenti proksimal jejunuma veya distal

ileuma, uç-uca, uç-yana veya yan-yana anastomoz edilebilir (40, 53). Amaç daha fizyolojik olan bu yöntem ile asidozun, sıvı açığının ve mesane drenajına bağlı ürolojik komplikasyonların önüne geçmektir. Dezavantajı ise rejeksiyon tanısında önemli olan idrar amilazı düzeyi ile ekzokrin sekresyonların kontrol edilememesidir. IPTR'nin verilerine göre; günümüzde enterik drenaj tercih oranı SPK'de % 91, PAK'ta % 89 ve PTA'da ise % 85 olarak verilmektedir (40, 51).



Şekil 2.1. Pankreasın yapılandırılmış arteriyel sistemi ve portal ven (57)

2.2.5. Komplikasyonlar

Transplantasyon sonrası en önemli işlemlerden birisi de komplikasyonların (cerrahi veya medikal) varlığı ve rejeksiyonu açısından hastanın takibidir. Ekzokrin sekresyonları ve düşük kan akımı nedeniyle pancreas, komplikasyon gelişimine yatkın bir organdır. Dolayısıyla pankreas transplantasyonlarında da komplikasyon insidansı oldukça yüksektir (45). Sıklıkla karşılaşılan komplikasyonlar ise, tromboz, pankreatit, enfeksiyon, ürolojik komplikasyonlar, kanama ve doku reddi olarak karşımıza çıkmaktadır (30,45).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Veri Toplanması

Araştırma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Prof.Dr. Tuncer Karpuzoğlu Organ Nakli Kliniği Enstitüsü tarafından Şubat 2003 tarihinden itibaren pankreas nakli yapılan 77 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların incelemeleri yapılırken Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Hasta Veri Sistemi (MEDİ-HASTA ve MİA-MED) kayıtları ve hasta dosyaları değerlendirmeye alınmıştır.

Hastaların dosya incelemelerinde demografik verileri (yaş, cinsiyetleri, sigara kullanımları ve yaşadıkları yer), alıcı ve verici yaşları, kan grupları, vücut kitle indeksleri kaydedildi. Hastalara yapılan pankreas naklinin tipleri, donör tipi, pankreas nakil loju, nakil sonrası ağızlaştırma tipleri, verilen immünsüpresif tedaviler, akut rejeksiyon olguları, pulse steroid verilme durumları, meydana gelen komplikasyonlar incelendi ve kaydedildi. Renal transplant olan hastalarda alıcı ve vericilerin yaşları, donör tipi, nakil loju incelendi ve kaydedildi. Tüm olguların takip süresi ilk nakilden 31.05.2017 tarihine kadar geçen süre olarak değerlendirildi.

Hastaların kayıtlarından diyabet öyküleri incelendi ve diyabet başlangıç yaşı, diyabet görülme süresi, insülin rejimi, diyaliz süresi verileri kaydedildi.

Biyokimyasal olarak preoperatif dönemde ve postoperatif dönemde (1. ay, 3. ay, 6. ay, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yıl) HbA1c, Açlık Kan Şekeri (AKŞ), LDL kolesterol, Total kolesterol, HDL kolesterol, serum trigliserit, kreatinin, c-peptid değerleri incelendi ve kaydedildi.

3.2. İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 19.0 (IBM Electronics, ABD) programı aracılığı ile yapıldı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak, sürekli değişkenler medyan, ortalama ve standart sapma olarak tanımlandı. Verilerin normal dağılımlara uygunlukları Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan ikili grupların ortancalarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, kategorik değişkenlerin analizinde Ki

Kare anlamlılık testi kullanıldı. Gruplar arası farkın anlamlılığının değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA), tekrarlayan ölçümlerde eşleştirilmiş örneklem t test ve Wilcoxon test kullanıldı. Değişkenler arası ilişki olup olmadığını test etmek için korelasyon analizi kullanıldı. Olguların sağkalım süreleri Kaplan-Meier metodu kullanılarak değerlendirildi. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

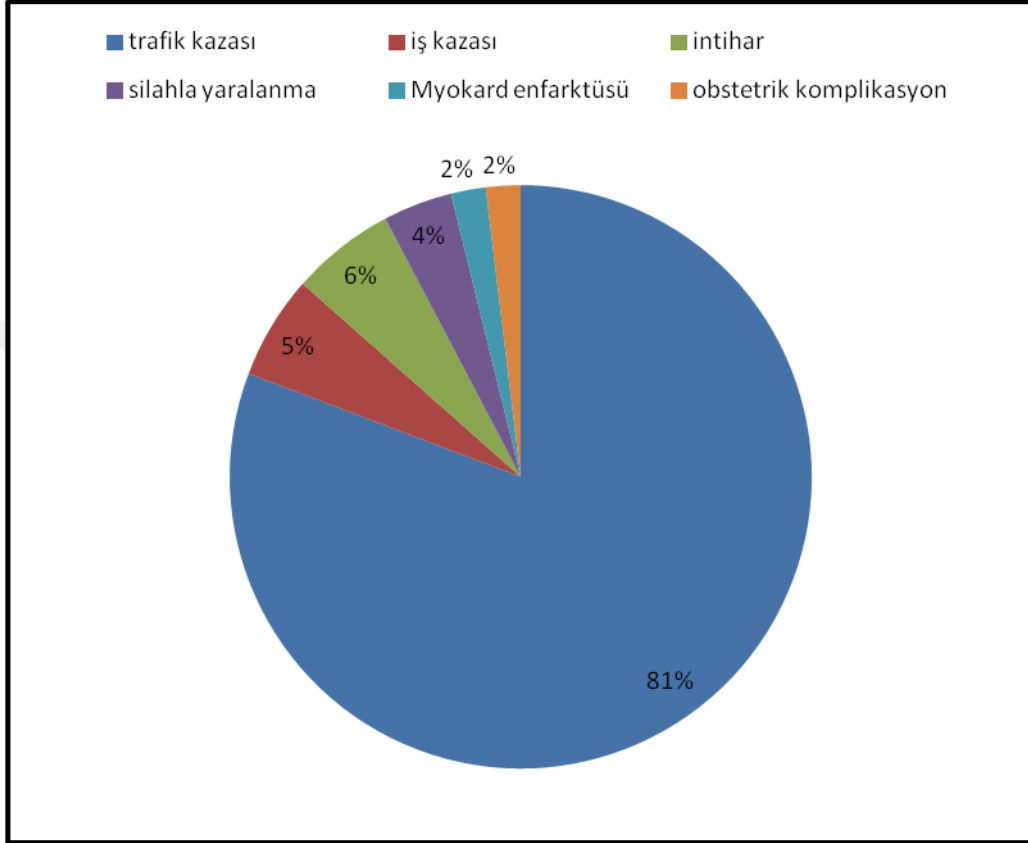
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Bulguları

Çalışmamızda 04.02.2003 ile 27.05.2016 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde pankreas nakli gerçekleştirilen tip 1 diyabetik 77 hasta dahil edilmiştir. Hastalardan birisine rejeksiyon sonrası retransplantasyon (ikinci kez pankreas nakli) yapılmıştır. Toplamda 77 hastamız mevcuttur ancak bir hastaya retransplantasyon yapıldığı için 78 pankreas nakli merkezimizde yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen olguların 55'i erkek, 22'si ise kadındır (Tablo 4.1). Pankreas alıcılarının yaşlarının medyan değeri 33 iken, vericilerde 25 olarak saptandı. Böbrek alıcılarının yaşlarının medyan değeri 32, vericilerinin ise 35.5 olarak bulundu. Nakil olgularının kan gruplarına bakıldığında birinci sırada 39 olgu ile (% 52) A grubu, ikinci sırada ise 19 olgu ile (% 25.3) 0 kan grubu olduğu görüldü. Hastaların % 27.3'ünün (21 hasta) sigara kullandığı saptandı.

Tablo 4.1. Tüm olguların demografik ve klinik özellikleri

Parametre	Medyan (min-maks)
Cinsiyet (E:K)	55:22
Pankreas alıcı yaşı	33 (22-50)
Pankreas verici yaşı	25 (12-52)
Böbrek alıcı yaşı	32 (21-49)
Böbrek verici yaşı	35.5 (12-72)
	n (%)
Böbrek Verici Tipi	
Kadavra	26 (33.8)
Canlı	51 (66.2)
Kan grupları	
A	39 (52)
B	12 (16)
0	19 (25.3)
AB	5 (6.7)
Sigara kullanımı	21 (27.3)

Çalışmamızda pankreas vericilerinin beyin ölümü nedenleri kaydedilmiş ve analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarına göre, vericilerin % 80'inin trafik kazası sonucu beyin ölümü gerçekleşmiştir. Vericilerin tümünün beyin ölümüne ilişkin verilerin grafiği Şekil 4.1'de gösterildi.



Şekil 4.1. Pankreas vericilerinin beyin ölümlerinin gerçekleşme nedenleri

Pankreas alıcılarının doğum yerleri ve yaşadıkları illere göre, hastaların % 10.4' ü (8 hasta) Antalya ve % 10.4' ü (8 hasta) İstanbul illerinde doğmuştur (Tablo 4.2). Bunları takiben % 6.5 (5 hasta) oranı ile Konya ili gelmektedir. Hastaların % 24.7'si (19 hasta) Antalya' da ikamet ediyorken, kalan % 75.3'ü (58 hasta) diğer illerde ikamet edip nakil için merkezimize başvurmuştur.

Hastaların böbrek nakillerine baktığımızda; 72 hastanın böbrek nakli merkezimizde, 5 hastanın ise dış merkezde (biri ülkemiz dışında Mısırdaki olmak üzere) yapılmıştır.

Tablo 4.2. Pankreas nakli yapılan olguların doğum yerleri ve yaşadığı iller

Doğum yeri	n (%)	Yaşadığı yer	n (%)
Adana	1 (1.3)	Adana	1 (1.3)
Adıyaman	1 (1.3)	Afyon	3 (3.9)
Afyon	4 (5.2)	Aksaray	1 (1.3)
Aksaray	1 (1.3)	Ankara	2 (2.6)
Ankara	3 (3.9)	Antalya	19 (24.7)
Antalya	8 (10.4)	Aydın	2 (2.6)
Aydın	2 (2.6)	Bilecik	1 (1.3)
Bingöl	1 (1.3)	Bolu	1 (1.3)
Çanakkale	1 (1.3)	Bursa	1 (1.3)
Denizli	2 (2.6)	Çanakkale	1 (1.3)
Diyarbakır	2 (2.6)	Denizli	1 (1.3)
Düzce	1 (1.3)	Diyarbakır	2 (2.6)
Elazığ	2 (2.6)	Elazığ	1 (1.3)
Erzincan	1 (1.3)	Hatay	2 (2.6)
Gaziantep	1 (1.3)	Isparta	5 (6.5)
Giresun	1 (1.3)	İstanbul	12 (15.6)
Gümüşhane	1 (1.3)	Kahramanmaraş	2 (2.6)
Hakkari	1 (1.3)	Karabük	1 (1.3)
Hatay	2 (2.6)	Konya	5 (6.5)
Isparta	2 (2.6)	Kütahya	2 (2.6)
İstanbul	8 (10.4)	Manisa	1 (1.3)
Kahramanmaraş	2 (2.6)	Mersin	1 (1.3)
Kastamonu	1 (1.3)	Muğla	2 (2.6)
Kayseri	1 (1.3)	Rize	1 (1.3)
Kırklareli	1 (1.3)	Sakarya	1 (1.3)
Konya	5 (6.5)	Sinop	3 (3.9)
Kütahya	4 (5.2)	Tokat	1 (1.3)
Manisa	1 (1.3)	Uşak	1 (1.3)
Mersin	1 (1.3)	Van	1 (1.3)
Muğla	3 (3.9)		
Rize	2 (2.6)		
Sakarya	1 (1.3)		
Sinop	3 (3.9)		
Sivas	1 (1.3)		
Tokat	1 (1.3)		
Trabzon	1 (1.3)		
Uşak	1 (1.3)		
Van	1 (1.3)		

Hastaların tümünün tip 1 DM öyküleri incelendiğinde, diyabetin başlangıç yaşının en erken 3, en geç 25 olduğu görüldü. Diyabet süresi ortalama değeri tüm hastalar için 21.1 ± 5.6 yıl olarak saptandı. Hastaların ortalama diyaliz süreleri ise 24.5 ± 29.2 ay olarak hesaplandı. Hastaların vücut kitle indekslerine bakıldığında,

16.5-32.4 arasında dağılım gösterdiği ve ortalama değerinin 21.4 ± 2.6 olduğu görüldü. Pankreas vericisinin tespit edilebilen en yüksek kan şekeri değeri 201 ± 74.4 mg/dL olarak bulundu. Nakil öncesi insülin rejimleri değerlendirilen hastaların 58'inin (% 79.5) dördlü insülin, 14'ünün ikili insülin (% 19.2) ve 1'inin (% 1.4) insülin pompası kullandığı görüldü. Hastaların diyabet öykülerine ait tüm veriler Tablo 4.3'te gösterildi.

Tablo 4.3. Tüm olguların diyabet hastalığına ilişkin veriler

Parametre	Ortalama(SS); (min-maks)
Diyabet süresi (yıl)	21.1 (5.6); (12-40)
Diyabet başlangıç yaşı	12.5 (5.4); (3-25)
Diyaliz süresi (ay)	24.5 (29.2); (0-132)
Vücut kütle indeksi	21.4 (2.6); (16.5-32.4)
Pankreas vericisinin tespit edilebilen en yüksek kan şekeri	201 (74.4); (95-390)
Nakil öncesi insülin rejimi	n (%)
Dördlü insülin	58 (79.5)
İkili insülin	14 (19.2)
İnsülin pompası	1 (1.4)

Hastaların nakil tipleri dağılımına bakıldığında % 64.9 (50 hasta) ile en çok PAK uygulandığı görüldü. Bunu takiben, 26'sına (% 33.8) SPK ve birine (% 1.3) PTA yapıldı. Hastaların 59'una (% 76.6) enterik ağızlaştırma, 18'ine (% 23.4) ise mesane ağızlaştırma yapıldı. Pankreas nakil loju 72 hastada (% 93.5) sağ iliak fossa, 5 hastada (% 6.5) sol iliak fossa olarak saptandı. Sol iliak fossaya nakil yapılanlar kısa sürede rejeksiyona uğradı, 2 hastaya portal drenaj yapıldı ve kısa sürede tromboz nedeniyle pankreasları kaybedildi. Böbrek verici tipleri incelendiğinde 51'inin canlı, 26'sının ise kadavra olduğu görüldü. Nakil sırasında verilen immünsüpresif tedavi protokolleri incelendiğinde 60 hastaya (% 77.9) TAC (Tacrolimus) +MFA (Mikofenolat mofetil asit) +Prednisolon, 17 hastaya (% 22.1) CSA (Siklosporin) +MFA +Prednisolon verildiği görülmüştür. Hastaların nakil verilerine ilişkin tüm bilgiler Tablo 4.4'te gösterildi. PTA yapılan tek hastaya, kısa süre içerisinde böbrek nakli planlanmıştı ancak o sırada hazır

pankreas olduğu için önce pankreas nakli gerçekleştirildi. Nakil sonrası immünsüpresif tedavinin komplikasyonları nedeniyle hasta kısa sürede kaybedildi.

Tablo 4.4. Tüm olguların nakillerine ilişkin veriler

Parametre	N (%)
Nakil tipleri	
PAK	50 (64.9)
SPK	26 (33.8)
PTA	1 (1.3)
Ekzokrin ağızlaştırma tipleri	
Mesane	18 (23.4)
Enterik	59 (76.6)
Böbrek verici tipleri	
Kadavra	26 (33.8)
Canlı	51 (66.2)
Böbrek nakil loju	
Sağ iliak fossa	5 (6.6)
Sol iliak fossa	71 (93.4)
Pankreas nakil loju	
Sağ iliak fossa	72 (93.5)
Sol iliak fossa	5 (6.5)
İmmünsüpresif tedavi protokolü	
TAC+MFA+Prednisolon	60 (77.9)
CSA+MFA+Prednisolon	17 (22.1)

78 nakilin 76'sında (% 97.44) venöz drenaj sistemik dolaşıma yapılmış, 2 hastada (% 2.56) ise portal ven drenajı uygulanmış olup portal ven drenajı uygulanan 2 olgunun ikisinde de rejeksiyon gelişmiş olup greft kaybı meydana gelmiştir.

Hastalar pankreas nakli tipine göre PAK ve SPK olarak iki gruba ayrılarak gruplar arası fark olup olmadığı test edildi. Veriler Tablo 4.5'te gösterildi.

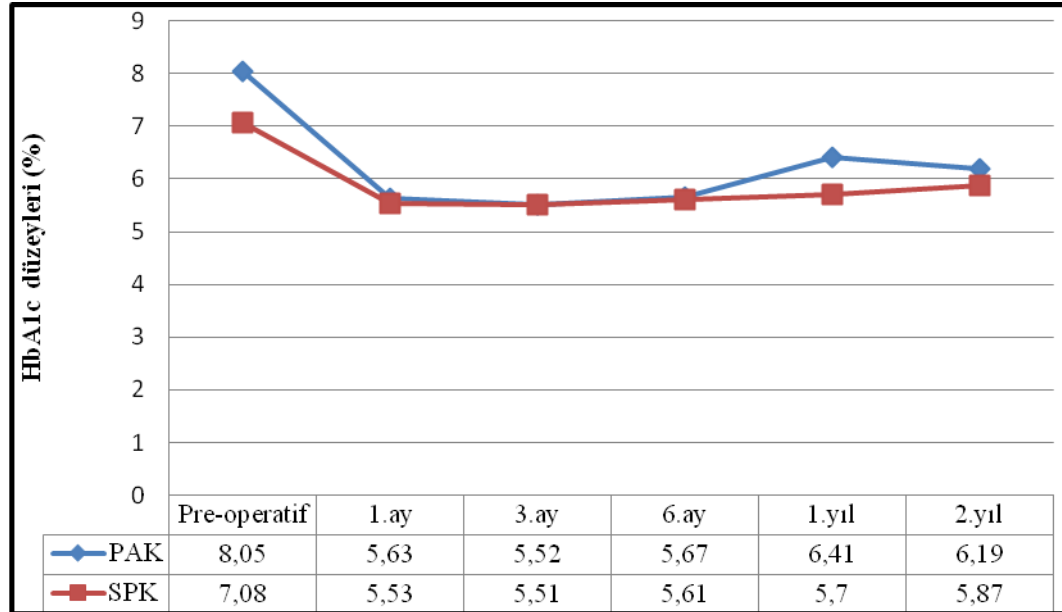
Tablo 4.5. Nakil gruplarının istatistiksel karşılaştırılması

	PAK	SPK	p
Cinsiyet (E/K)	37/13	17/9	0.598
Pankreas alıcı yaşı	33.2	33.9	0.64
Pankreas verici yaşı	27.2	26.03	0.49
Böbrek alıcı yaşı	31.4	33.7	0.09
Böbrek verici yaşı	43.1	29.8	0.00*

*p<0.05

Buna göre, cinsiyet, pankreas alıcı yaşı, pankreas verici yaşı ve böbrek alıcı yaşı açısından PAK ve SPK grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Böbrek verici yaşına bakıldığında ise, PAK grubundaki hastaların böbrek verici yaşları SPK grubundaki hastaların böbrek verici yaşlarına göre daha yüksek saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.00$).

Nakil gruplarına göre, pre-operatif dönem, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yılda hastaların HbA1c değerlerine bakıldı ve karşılaştırıldı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Nakil öncesi ve sonrası nakil tipleri arasında HbA1c düzeyleri dağılımı

Pre-operatif dönemde PAK ve SPK yapılan gruplar arasında HbA1c düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı oranda fark saptandı ($p=0.04$).

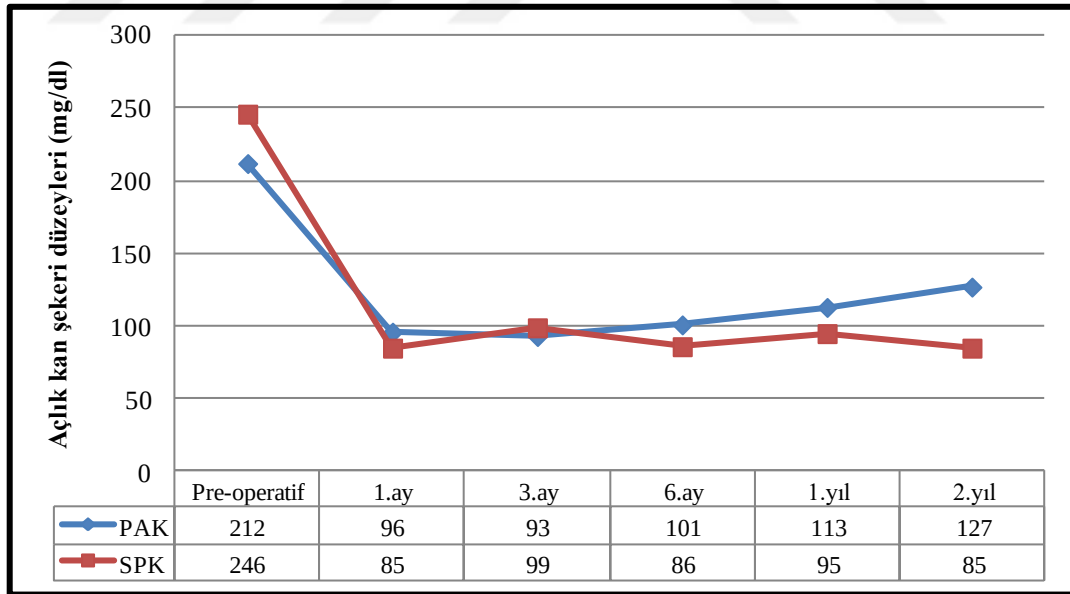
Postoperatif dönemde ise her iki grup arasında HbA1c değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Nakil tiplerine göre grupların HbA1c (%) değerlerinin dağılımı

Dönem	PAK	SPK	p
Pre-operatif	8.05±1.39	7.08±1.46	0.04*
1.ay	5.63±0.78	5.53±0.45	0.69
3.ay	5.52±0.89	5.51±0.84	0.94
6.ay	5.67±0.86	5.61±0.52	0.66
1.yıl	6.41±1.73	5.7±0.79	0.30
2.yıl	6.19±1.33	5.87±1	0.40
3.yıl	7.1±1.83	6.3±1.88	0,12

*p<0.05

Nakil gruplarına göre, pre-operatif dönem, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 1. yıl, 2. Yıl ve 3. yılda hastaların açlık kan şekeri (AKŞ) değerlerine bakıldı ve karşılaştırıldı (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Nakil öncesi ve sonrası nakil tipleri arasında AKŞ düzeyleri dağılımı

Sonuçlara göre, 2.yıl ve 3.yılda PAK grubunun AKŞ düzeyinin SPK grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.01 ve p=0.04). Pre-operatif dönem, 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 1. yılda gruplar

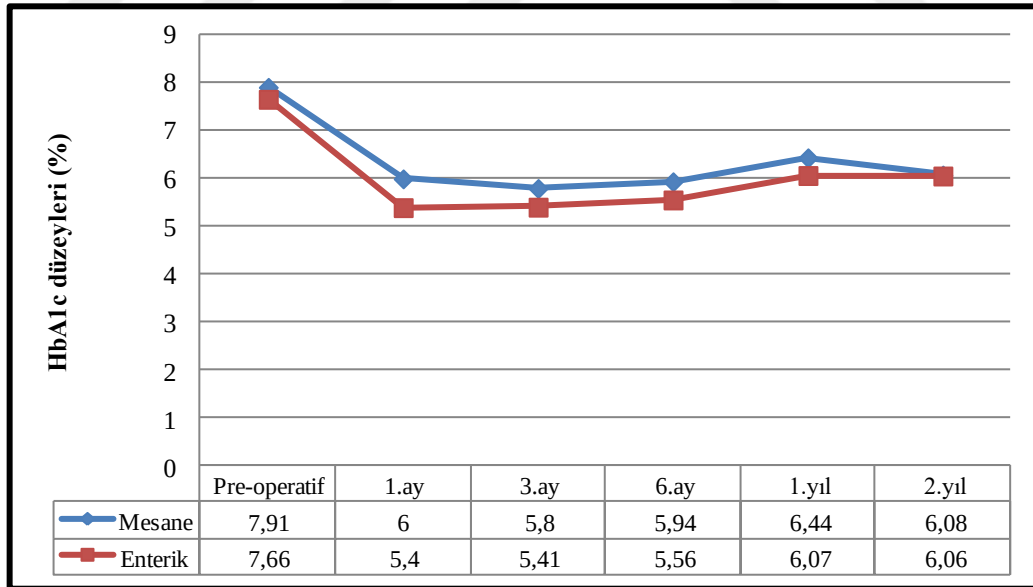
arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Nakil tiplerine göre grupların AKŞ değerlerinin dağılımına ilişkin tüm veriler Tablo 4.7’de gösterildi.

Tablo 4.7. Nakil tiplerine göre grupların AKŞ değerlerinin dağılımı

Dönem	PAK	SPK	p
Pre-operatif	212±89	246±138	0.67
1.ay	96±63	85±17	0.41
3.ay	93±53	99±80	0.64
6.ay	101±61	86±33	0.28
1.yıl	113±73	95±52	0.10
2.yıl	127±84	85±33	0.01*
3.yıl	151±87	115±89	0.04*

*p<0.05

Hastaların ekzokrin ağzlaştırma tipine göre, pre-operatif dönem, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yılda HbA1c değerlerine bakıldı ve karşılaştırıldı (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Nakil öncesi ve sonrasında ekzokrin ağzlaştırma tipine göre HbA1c düzeyleri

Sonuçlara göre, 1. ay ve 6. ayda HbA1c düzeyleri mesane ekzokrin ağzlaştırma yöntemi uygulanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha

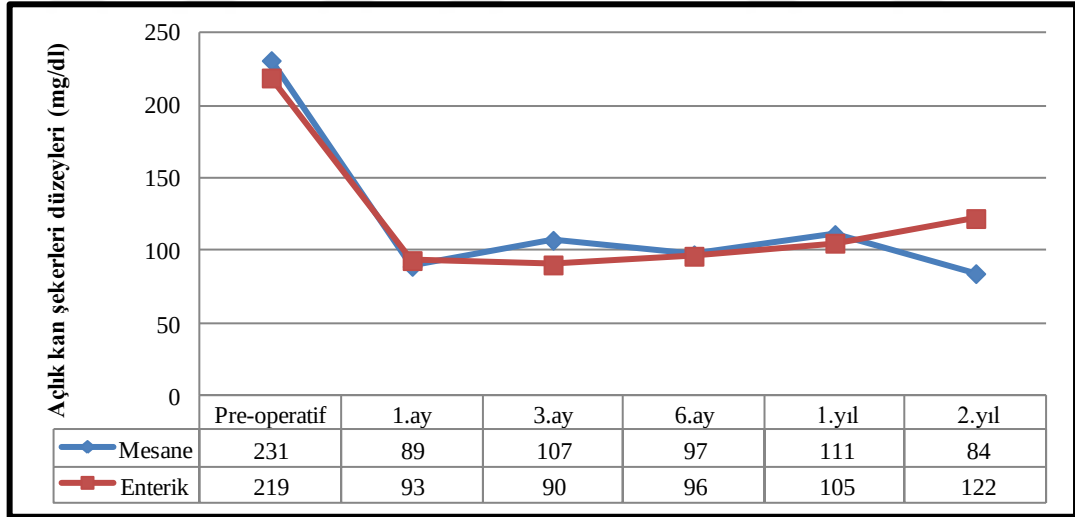
yüksek saptandı (p=0.01 ve p=0.007). Pre-operatif dönem, 3. ay, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yılda gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Ekzokrin ağzlaştırma tipine göre grupların HbA1c düzeylerinin dağılımı

Dönem	Mesane	Enterik	p
Pre-operatif	7.91±1.15	7.66 ±1.6	0.59
1.ay	6.00 ±0.54	5.4 ±0.66	0.01*
3.ay	5.80 ±0.93	5.41 ±0.80	0.14
6.ay	5.94 ±0.54	5.56 ±0.80	0.007*
1.yıl	6.44 ±1.47	6.07 ±1.5	0.056
2.yıl	6.08 ±1.33	6.06±1.18	0.96
3.yıl	7.02 ±2.08	6.63 ±,1.75	0.38

*p<0.05

Ekzokrin ağzlaştırma tipine göre, pre-operatif dönem, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yılda hastaların AKŞ değerleri karşılaştırıldı (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Nakil öncesi ve sonrasında ekzokrin ağzlaştırma tipine göre AKŞ düzeyleri

Sonuçlara göre açlık kan şekeri düzeyleri açısından her iki grup arasında pre-operatif ve post-operatif dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

saptanmadı. Ekzokrin ağızlaştırma tipine göre grupların AKŞ düzeyleri dağılımına ilişkin tüm veriler Tablo 4.9’da gösterildi.

Tablo 4.9. Ekzokrin ağızlaştırma tipine göre grupların AKŞ düzeylerinin dağılımı

Dönem	Mesane	Enterik	p
Pre-operatif	231±99	219±110	0.47
1.ay	89±46	93±54	0.86
3.ay	107±92	90±51	0.06
6.ay	97±34	96±59	0.29
1.yıl	111±64	105±68	0.32
2.yıl	84±24	122±81	0.13
3.yıl	141±105	133±82	0.75

Nakil yapılan hastaların rejeksiyon durumları incelendiğinde, ilk 1 haftada 7 hasta, ilk 1 ayda ise 13 hastada erken greft kaybı meydana geldiği görüldü. Buna ek olarak, 19 hastada kronik rejeksiyon nedeniyle greft kaybedildi.

PAK ve SPK yapılan gruplar arasında, akut pankreas rejeksiyonu ve pulse steroid tedavisi verilme durumu incelendi ve karşılaştırıldı. PAK yapılan grupta 29 hastada (% 58) pankreas rejeksiyonu görülürken bu olguların 27’sine (% 54) pulse steroid verilmiştir. SPK yapılan grupta ise 12 hastada (% 46.2) pankreas rejeksiyonu görülürken olguların hepsine pulse steroid tedavisi verilmiştir. İki grup arasında rejeksiyon ve pulse steroid tedavisi verilme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Gruplar arasında akut pankreas rejeksiyonu ve pulse steroid tedavisi verilme durumu

Grup	PAK	SPK	p	χ^2
Akut pankreas rejeksiyonu	29/50 (% 58)	12/26 (% 46.2)	0.34	2.11
pulse steroid verilme durumu	27/50 (% 54)	12/26 (% 46.2)	0.48	1.46

PAK ve SPK yapılan gruplar arasında komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı analiz edildi (Tablo 4.11). Nakil

tiplerine göre gruplar arasında komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.11. Nakil tiplerine göre komplikasyonların dağılımı

Komplikasyonlar	PAK	SPK	p	X²
Greft trombozu	10 (% 20)	2 (% 7.7)	0.34	2.15
Tromboz nedeniyle cerrahi	7 (% 14.3)	2 (% 7.7)	0.84	0.65
Karın içi abse	9 (% 18)	4 (% 15.4)	0.28	0.86
Karın içi abse nedeniyle cerrahi	4 (% 8)	2 (% 7.7)	0.95	0.08
Pankreatit	7 (% 14)	4 (% 15.4)	0.90	0.19
İntestinal kanama	4 (% 8)	1 (% 3.8)	0.75	0.55
CMV enfeksiyonu	8 (% 16)	6 (% 23.1)	0.67	0.80
Sık üriner sistem enfeksiyonu	18 (% 37.5)	13 (% 50)	0.40	1.8
Greft pankreatektomi	9 (% 18.8)	4 (% 15.4)	0.84	0.34

Ekzokrin ağzlaştırma tipine göre gruplar arasında komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı analiz edildi. Mesane ağzlaştırma yöntemi uygulanan hastalarda CMV enfeksiyonu % 38.9 oranında (7 hasta) görülürken, enterik ağzlaştırma yöntemi uygulanan hastalarda % 11.9 (7 hasta) oranında görüldü. İki grup arasında CMV enfeksiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0.009$). Mesane ağzlaştırma yöntemi uygulanan hastalarda üriner sistem enfeksiyonu % 82.4 (14 hasta) oranında görülürken, enterik ağzlaştırma yöntemi uygulanan hastalarda % 29.3 (17 hasta) oranında görüldü. İki grup arasında üriner sistem enfeksiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0.000$). Gruplar arası diğer komplikasyonlar açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ekzokrin ağzlaştırma tipine göre komplikasyonların dağılımına ilişkin veriler Tablo 4.12’de gösterildi.

Buna ek olarak, mesane ağzlaştırma yöntemi uygulanan 18 hastanın tümünde asidoz gelişmemesi için Shohl solüsyonu veya bikarbonat tablet

kullanıldı. Mesane ağızlaştırma yöntemi uygulanan 18 hastanın 4'ü enterik ağızlaştırma yöntemine konversiyon operasyonu geçirmiştir (% 22.2).

Tablo 4.12. Ekzokrin ağızlaştırma tipine göre komplikasyonların dağılımı

Komplikasyonlar	Mesane	Enterik	p	X ²
Greft trombozu	2 (% 11.1)	10 (% 16.9)	0.55	0.35
Tromboz nedeniyle cerrahi	2 (% 11.1)	7 (% 12.1)	0.91	0.01
Karın içi abse	3 (% 16.7)	10 (% 15.4)	0.97	0.001
Karın içi abse nedeniyle cerrahi	1 (% 5.6)	5 (% 8.5)	0.68	0.16
Pankreatit	4 (% 22.2)	7 (% 11.9)	0.27	1.20
İntestinal kanama	1 (% 5.6)	4 (% 6.8)	0.85	0.03
CMV enfeksiyonu	7 (% 38.9)	7 (% 11.9)	0.009*	6.77
Sık üriner sistem enfeksiyonu	14 (% 82.4)	17 (% 29.3)	0.000*	15.25
Greft pankreatektomi	2 (% 11.8)	11 (% 19)	0.49	0.47

*p<0.05

Nakil gerçekleştirilen olguların tümünde, pre-operatif dönem, 1. ay, 6. ay, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yılda ortalama LDL kolesterol değerlerinin tekrarlayan ölçümleri analiz edildi (Tablo 4.13). Zamana göre LDL kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.10).

Tablo 4.13. Pankreas nakilli olgularda nakil öncesi ve sonrası ortalama LDL kolesterol değerleri

Dönem	LDL kolesterol değerleri (mg/dl)
Pre-operatif	93.2±41.8
1.ay	91.2±30.0
6.ay	81.8±25.6
1.yıl	87.7±27.8
2.yıl	91.7±35.3
3.yıl	99.3±29.0

Nakil gerçekleştirilen olguların tümünde, pre-operatif dönem, 1. ay, 6. ay, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yılda serum trigliserit değerlerinin tekrarlayan ölçümleri analiz edildi (Tablo 4.14). Zamana göre serum trigliserit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.074$).

Tablo 4.14. Pankreas nakilli olgularda nakil öncesi ve sonrası serum trigliserit değerleri

Dönem	Serum trigliserit değerleri (mg/dl)
Pre-operatif	130.8 $\pm$ 71.3
1.ay	121.7 $\pm$ 53.8
6.ay	115.6 $\pm$ 56.1
1.yıl	103.9 $\pm$ 48.7
2.yıl	103.3 $\pm$ 51.6
3.yıl	114.1 $\pm$ 74.5

Nakil gerçekleştirilen olguların tümünde, pre-operatif dönem, 1. ay, 6.ay, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yılda ortalama total kolesterol düzeyleri değerlerinin tekrarlayan ölçümleri analiz edildi (Tablo 4.15). Zamana göre total kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.28$).

Tablo 4.15. Pankreas nakilli olgularda nakil öncesi ve sonrası ortalama total kolesterol düzeyleri değerleri

Dönem	Total kolesterol düzeyleri (mg/dl)
Pre-operatif	178.0 $\pm$ 57.9
1.ay	181.8 $\pm$ 37.0
6.ay	166.2 $\pm$ 29.4
1.yıl	170.2 $\pm$ 35.8
2.yıl	168.3 $\pm$ 44.7
3.yıl	180.2 $\pm$ 40.4

Nakil gerçekleştirilen olguların tümünde, pre-operatif dönem, 1. ay, 6. ay, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yılda ortalama HDL kolesterol düzeyleri değerlerinin tekrarlayan ölçümleri analiz edildi (Tablo 4.16). Zamana göre HDL kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.33$).

Tablo 4.16. Pankreas nakilli olgularda nakil öncesi ve sonrası ortalama HDL kolesterol düzeyleri değerleri

Dönem	HDL kolesterol düzeyleri (mg/dl)
Pre-operatif	62.9±19.0
1.ay	69.8±18.3
6.ay	66.7±22.4
1.yıl	64.6±16.2
2.yıl	61.3±15.9
3.yıl	64.8±19.5

Nakil gruplarına göre, pre-operatif dönem, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yılda hastaların ortalama kreatinin değerlerine bakıldı ve karşılaştırıldı. Analiz sonuçlarına göre, pankreas nakli sonrası 3. ay ortalama kreatinin değerleri PAK grubunda SPK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı ($p=0.02$). Nakil tiplerine göre grupların ortalama kreatinin değerlerinin zamana göre dağılımına ilişkin tüm veriler Tablo 4.17’de gösterilmiştir.

Tablo 4.17. Nakil tiplerine göre grupların ortalama kreatinin değerlerinin zamana göre dağılımı

Dönem	PAK	SPK	p
Pre-operatif	7.24±2.63	6.87±2.15	0.6
1.ay	1.16±0.33	1.05±0.26	0.18
3.ay	1.20±0.42	1.00±0.27	0.02*
6.ay	1.22±0.49	1.03±0.30	0.06
1.yıl	1.15±0.48	1.06±0.49	0.12
2.yıl	1.18±0.65	1.16±0.61	0.79
3.yıl	1.14±0.21	1.31±0.71	0.84

* $p<0.05$

Nakil gruplarına göre, pre-operatif dönem, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 1. yıl, 2. yıl ve 3. yılda hastaların ortalama GFR değerlerine bakıldı ve karşılaştırıldı. Analiz sonuçlarına göre pre-operatif ve post-operatif dönemde GFR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Nakil tiplerine göre grupların

ortalama GFR değerlerinin zamana göre dağılımına ilişkin tüm veriler Tablo 4.18’de gösterildi.

Tablo 4.18. Nakil tiplerine göre grupların ortalama GFR (ml/dak/1.73 m²) değerlerinin zamana göre dağılımı

Dönem	PAK	SPK	p
Pre-operatif	10.36±5.12	9.81±4.03	0.90
1.ay	82.97±24.91	87.16±20.81	0.56
3.ay	81.10±24.65	92.28±19.67	0.06
6.ay	79.96±23.29	88.39±22.02	0.17
1.yıl	84.56±23.44	90.10±22.47	0.27
2.yıl	84.57±23.63	82.93±25.33	0.85
3.yıl	81.57±17.59	75.15±24.45	0.48

Hastaların, pankreas nakli sonrasında insülin ihtiyaç durumları ve insülin kullanımları araştırıldı. Buna göre, 31 hastada nakil sonrası insülin bağımsızlığı mevcutken, 46 hastada nakil sonrası insülin ihtiyacı oluşmuştur (Tablo 4.19). En uzun insülinless yaşayan hasta süresi ise 169.7 aydır.

Tablo 4.19. Pankreas naklinden sonra subkutan insülin ihtiyacı durumu ve insülin kullanan olgularda insülin rejimleri

Parametre	n	%
Hiç insülin kullanmayanlar	31	40.3
Bazal insülin kullananlar	6	7.8
Yoğun insülin tedavisi kullananlar	40	51.9

PAK ve SPK yapılan gruplar arasında pankreas nakli sonrası insülin bağımsızlığı oranları karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak farklı saptanmadı (p=0.39). İnsülin kullanan gruplarda da nakil tipleri arasında insülin rejimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Pankreas naklinden sonra subkutan insülin ihtiyacı durumu ve insülin kullanan olgularda insülin rejimlerinin nakil tiplerine göre dağılımı Tablo 4.20’de gösterildi.

Tablo 4.20. Pankreas naklinden sonra subkutan insülin ihtiyacı durumu ve insülin kullanan olgularda insülin rejimlerinin nakil tiplerine göre dağılımı

Parametre	PAK n(%)	SPK n(%)	p	X ²
Hiç insülin kullanmayanlar	17 (% 34)	14 (% 53.8)	0.39	4.05
Bazal insülin kullananlar	5 (% 10)	1 (% 3.8)		
Yoğun insülin tedavisi kullananlar	28 (% 56)	11 (% 42.3)		

Hastaların nakil tiplerine göre pankreas naklinden sonra ortalama insülin başlama zamanı karşılaştırıldı ve PAK grubundaki hastalarda ortalama 13.2 ay iken SPK grubundaki hastalarda ortalama 11.4 ay olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında insülin başlanma zamanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.77).

Tablo 4.21. Nakil tiplerine göre pankreas naklinden sonra ortalama insülin başlama zamanı

Nakil tipleri	İnsülin başlanma zamanı (Ortalama (SD))	p değeri
PAK	13.2 (28.1)	0.77
SPK	11.4 (20.5)	

Pankreas nakli sonrası rejeksiyon gelişen olgularda bazal insülin ve yoğun doz insülin tedavisi kullanan hastalar arasında c-peptid (ng/mL) düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 4.22). Yapılan karşılaştırmada bazal insülin tedavisi kullanan grupta c-peptid düzeyleri yoğun insülin tedavisi kullanan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı (p=0.003).

Tablo 4.22. Bazal insülin ve yoğun doz insülin tedavisi kullanan hastaların c-peptid değerleri

Parametre	C-peptid düzeyi mean (SD)	p değeri
Bazal insülin tedavisi alanlar	2.69 (± 1.86)	0.003
Yoğun doz insülin tedavisi alanlar	0.59 (±0.79)	

Çalışmamızda, pankreas nakli sonrası akut rejeksiyon gelişen ve gelişmeyen olguların c-peptid düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 4.23). Pankreas nakli yapılan olgularda rejeksiyon gelişen grubun ortalama c-peptid düzeyi 0.84 ng/mL olup rejeksiyon gelişmemiş gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptandı (p=0.002).

Tablo 4.23. Akut rejeksiyon gelişen ve gelişmeyen hastaların c-peptid değerleri

Parametre	C-peptid düzeyi mean (SD)	p değeri
Akut rejeksiyon gelişen olgular	0.84 ($\pm$ 1.44)	0.002
Rejeksiyon gelişmemiş olgular	3.26 ($\pm$ 2.53)	

Çalışmamızda HbA1c düzeyi % 7'nin altında ve üstünde olan hastaların c-peptid düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 4.24). Analiz sonuçlarına göre, HbA1c düzeyi % 7'nin altında olan olguların c-peptid düzeyleri, % 7'nin üstünde olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p=0.007).

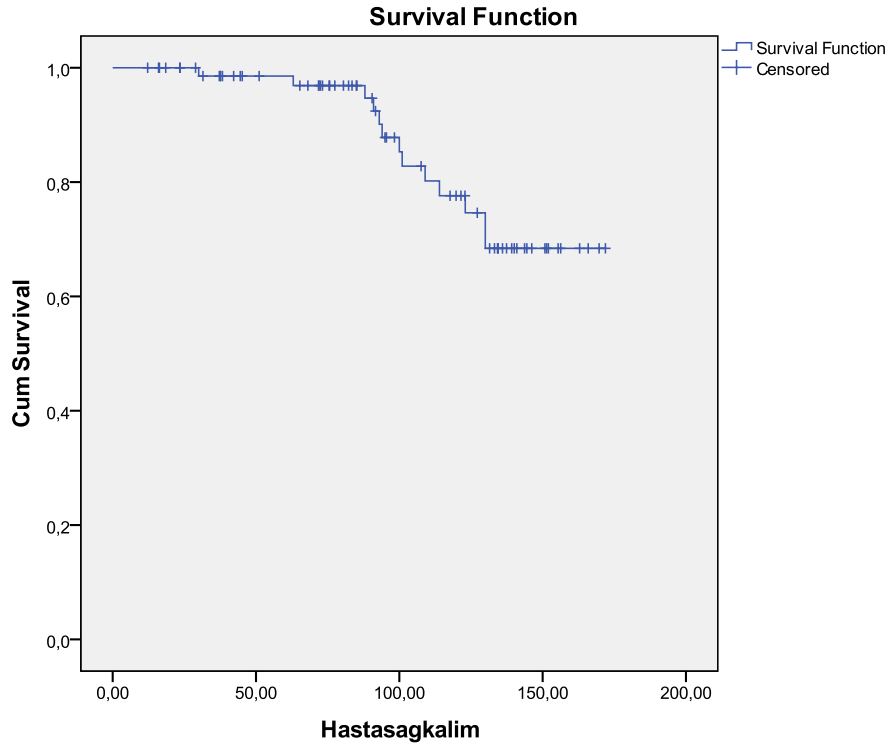
Tablo 4.24. HbA1c düzeyine göre ortalama c-peptid düzeyleri

HbA1c düzeyi	C-peptid düzeyi mean (SD)	p değeri
%7 nin altında olanlar	2.97 ($\pm$ 2.54)	0.007
%7 nin üstünde olanlar	0.51 ($\pm$ 0.79)	

Çalışmaya dahil edilen olguların, HbA1c değerleri ve c-peptid düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını test etmek için korelasyon analizi yapıldı. Analiz sonuçlarına göre; iki değer arasında zayıf bir ilişki olduğu ancak sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (r= -0.31, p=0.146).

4.2. Hastaların Sağkalım Bulguları

Pankreas nakli yapılan 77 olgunun hasta sağkalım grafiği Kaplan Meier analizi ile oluşturuldu (Şekil 4.6). Nakil hastalarından 14'ü exitus iken, 63'ü hayattadır. Pankreas nakli yapılan olguların operasyon sonrası ortalama sağkalım süresi 149.96 ± 5.23 ay olarak saptanmıştır.

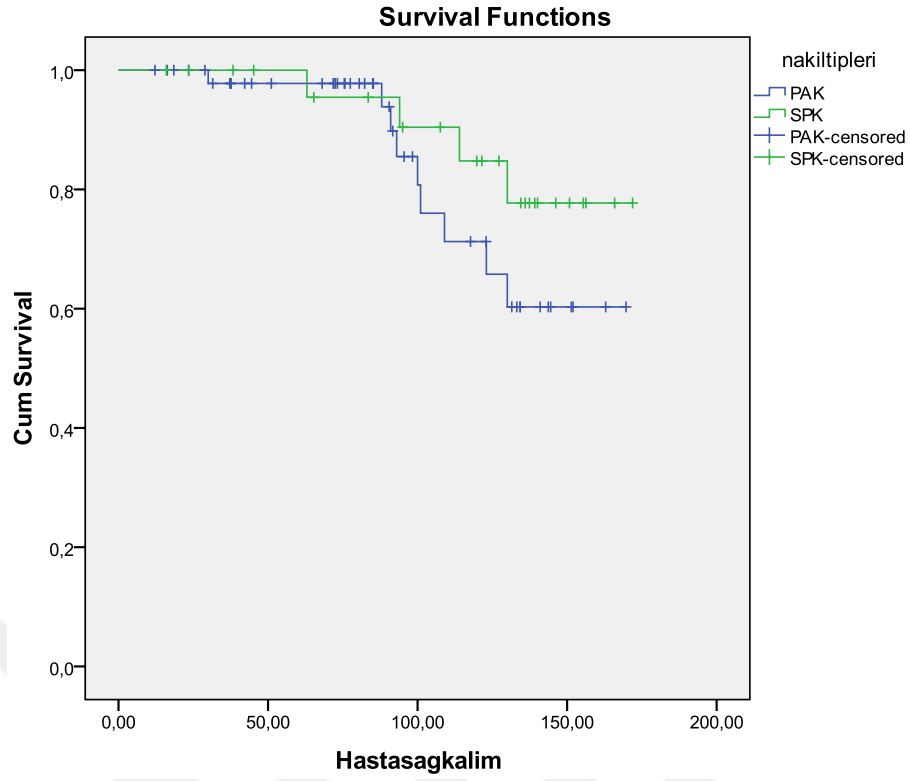


Şekil 4.6. Pankreas nakli yapılan tüm olguların sağkalım grafiği (ay)

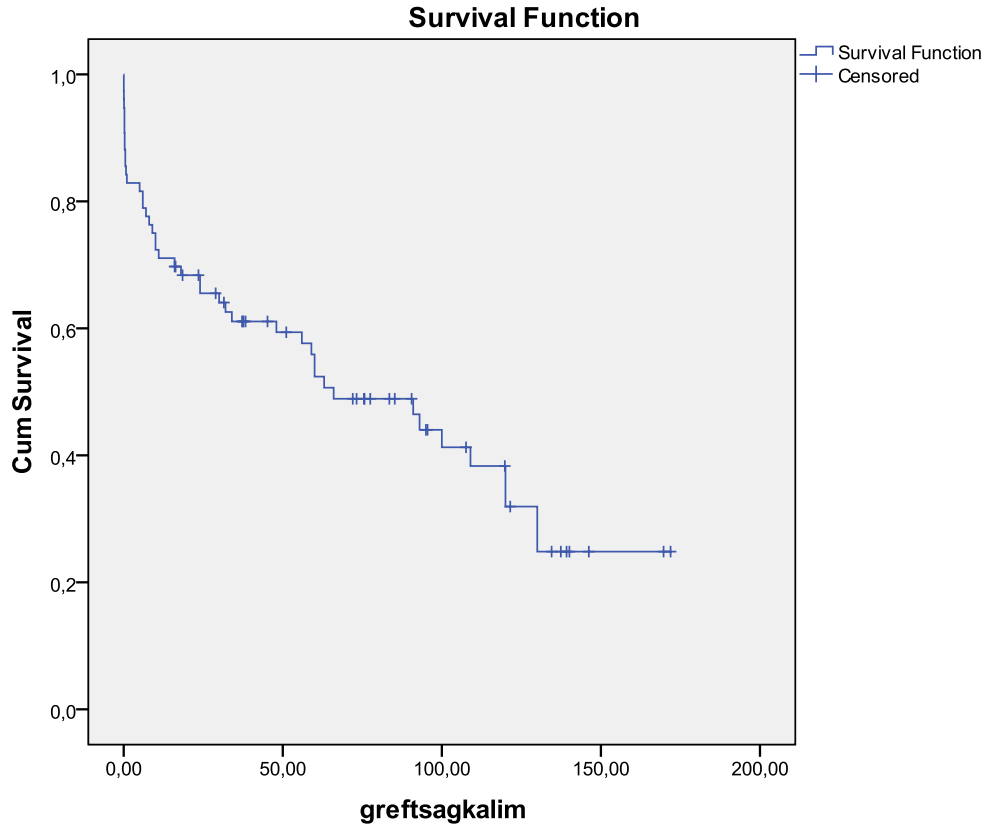
Çalışmamızda tüm olguların nakil tiplerine göre nakil sonrası sağkalım süreleri karşılaştırılmıştır (Şekil 4.7). Nakil tipleri arasında hasta sağkalımı süreleri karşılaştırıldığında SPK için ortalama 156.8 ± 6.93 ay, PAK için 142 ± 7.30 ay olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p= 0.246$).

Pankreas nakli yapılan tüm olgularda greftlerin sağkalım süresi hesaplandı. Pankreas nakli yapılan tüm olgularda medyan greft sağkalım süresi Kaplan Meier analizine göre 66 ± 17.57 ay olarak saptandı. (Şekil 4.8).

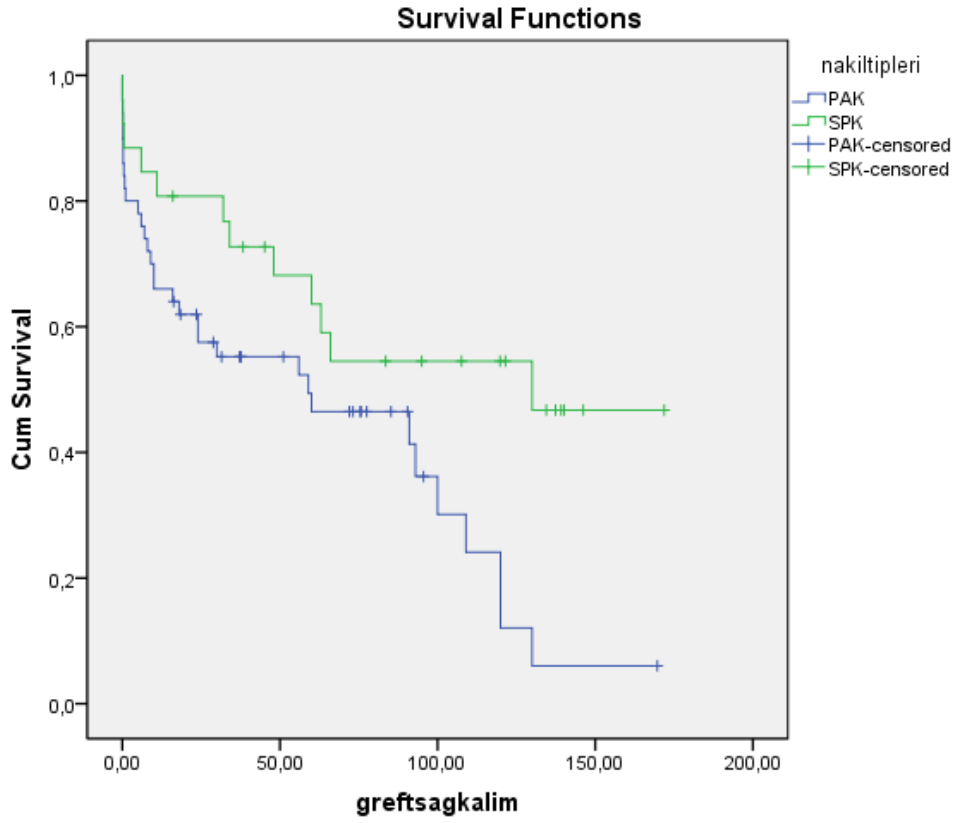
Hastaların nakil tiplerine göre greft sağkalım süreleri karşılaştırıldı ve değerlendirildi (Şekil 4.9). PAK için greft sağkalımı ortalama 59.0 ± 32.867 ay iken SPK için bu değer ortalama 104.57 ± 14.37 olarak bulundu. Nakil tipleri arasında greft sağkalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (Log rank $p=0.020$).



Şekil 4.7. Pankreas nakli tipine göre olguların sağ kalım grafiği (ay)

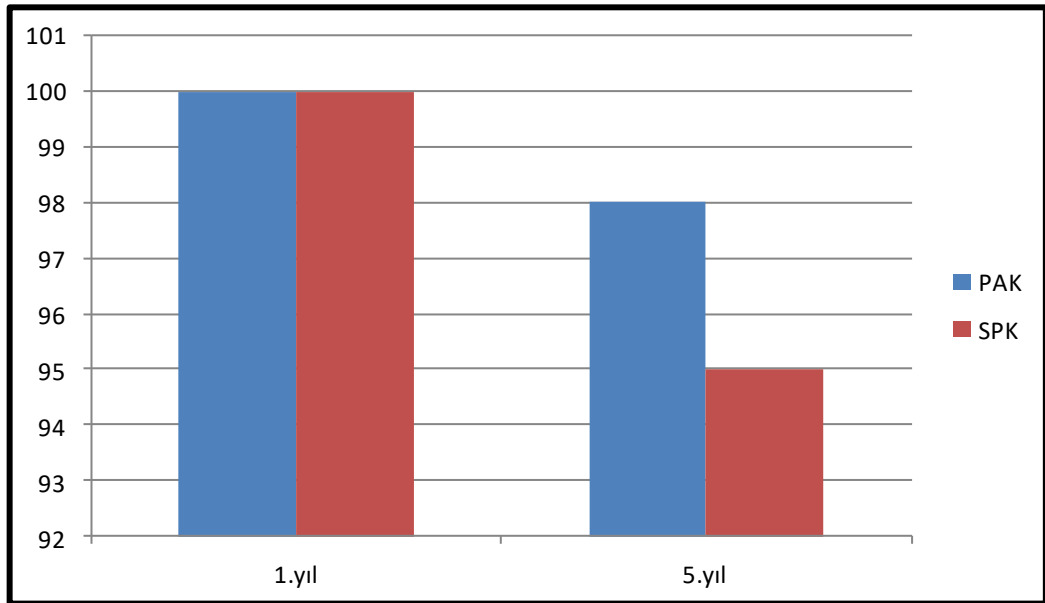


Şekil 4.8. Pankreas nakli yapılan tüm olgularda greft sağkalım süreleri (ay)



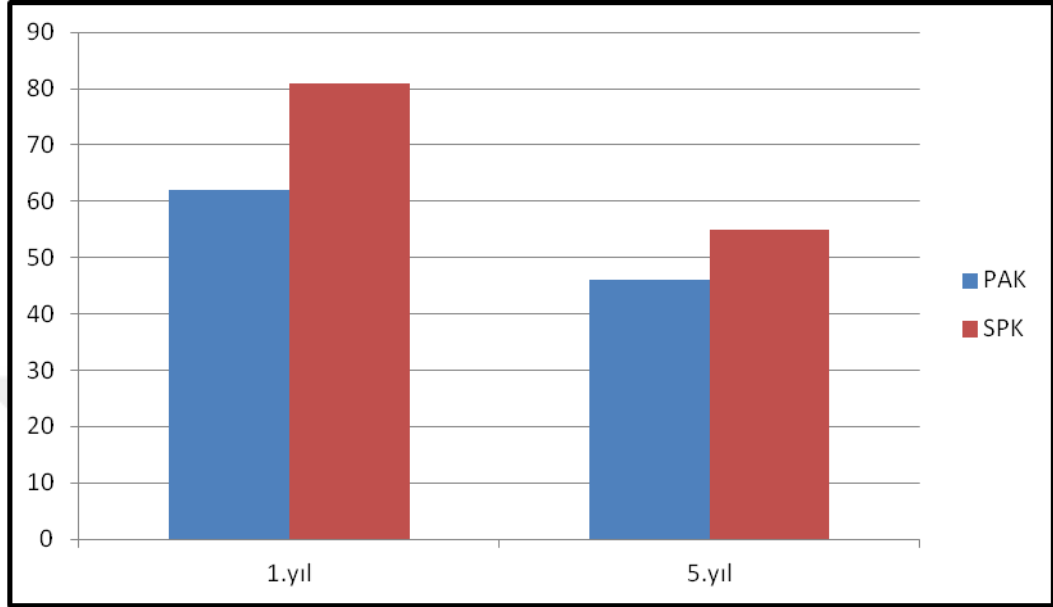
Şekil 4.9. Nakil tiplerine göre greft sağ kalım grafiği (ay)

Hastaların 1. ve 5. yıllardaki sağ kalım oranları hesaplandı. 1. yılda PAK ve SPK grubunda hasta sağkalım % 100 iken (Şekil 4.10), 5. yılda PAK grubunda % 98, SPK grubunda ise % 95 saptandı.



Şekil 4.10. Nakil tiplerine göre 1. ve 5. yılda hastaların sağkalım % değerleri

Greftlerin 1. ve 5. yıllardaki sağ kalım oranları hesaplandı. 1. yılda PAK grubunda % 62, SPK grubunda % 81 greft sağkalımı mevcut iken (Şekil 4.11), 5. yılda PAK grubunda % 46, SPK grubunda ise % 55 olarak hesaplandı.



Şekil 4.11. Nakil tiplerine göre 1. ve 5. yılda greftlerin sağkalım % değerleri

5. TARTIŞMA

Tip 1 diyabet hastalığı, sebebi bilinmeyen, çevresel faktörler veya genetik nedenlerle Langerhans adacıklarının beta hücrelerindeki bozukluğa bağlı olarak meydana gelen otoimmün bir hastalıktır. İnsüline bağlı diyabet hastaları; diyabetik retinopatiye bağlı körlük, periferik damar hastalığı, gangren, miyokart infarktüsü, serebral tromboz gibi komplikasyonlar açısından büyük risk taşımaktadırlar (54, 55). Ayrıca diabetes mellitus, ülkemizde ve dünyada son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir. Diyabetli hastalarda ölümlerin 1/3'ü renal yetmezlik nedeniyle olmaktadır (37).

İnsülinin bulunmasıyla bu hastalığın tedavisinde önemli bir ilerleme sağlanmıştır. Ancak insülin tip 1 diyabet için kesin bir çözüm sağlayamamıştır (55).

Yirminci yüzyılın sonlarına doğru, diyabet tedavisinde pankreas transplantasyonunun rolü oldukça artmıştır. Normal glisemi düzeyini sağlaması, metabolizmayı düzenlemesi ve diyabetin sekonder komplikasyonlarını önlemesi açısından, pankreas transplantasyonu son yıllarda üzerinde durulan önemli bir yöntem haline gelmiştir. Sürekli olarak insülinden bağımsız, normoglisemik bir durum oluşturan tip 1 diyabet için en etkili ve tek tedavi yöntemi pankreas nakli olarak karşımıza çıkmaktadır (26,40,44,55). Günümüzde, immünsüpresif protokollerin ve cerrahi tekniklerin gelişmesiyle greft ve hasta sağkalımı oranlarında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (26).

Günümüzde, tek başına pankreas transplantasyonu (PTA), böbrek transplantasyonu sonrası pankreas transplantasyonu (PAK) ve eş zamanlı böbrek pankreas transplantasyonu (SPK) olmak üzere üç tip pankreas solid organ transplantasyonu uygulanmaktadır (26, 43).

Geçtiğimiz son yirmi yılda, hasta sağkalımı ve greft fonksiyonları her üç pankreas transplantasyon kategorisi için önemli ölçüde artmıştır. 2006-2010 yılları arasındaki transplantasyonları analiz eden bir çalışmaya göre (51); hastaların üç yıllık sağkalım oranları, her üç nakil tipi içerisinde % 90 seviyelerine ulaşmıştır. Bir başka çalışmaya göre, dünyada pankreas organ nakli yapılan hastaların 1 yıllık sağkalımı her 3 alıcı kategorisinde, % 95-98 arasındadır (36). Ancak greft sağ kalım oranı her 3 kategoride farklıdır. Tek organ

transplantlarında uzun dönem pankreas grefti sağkalımları için iyileşme görülse de, SPK'nin başarı oranlarına erişememiştir. Tek organ transplantasyonu sonrası problem hala immünolojik greft kaybı oranının artışıdır (51).

IPTR'ye göre, 1 yıllık pankreas greft sağkalımı (hiç insülin kullanmama, normal AKS, normal veya hafifçe yüksek HbA1c) SPK yapılanlarda %84,7 (böbrek sağ kalımı ise %91'dir), PAK yapılanlarda %74, PTA yapılanlarda ise %78.2'dir (56, 57).

Amerika Birleşik Devleti'nin verilerine göre, beş yıllık hasta sağkalımı SPK için % 93, PAK için % 91 ve PTA için % 78'dir. Beş yıllık pankreas grefti sağkalım verileri ise, SPK için % 73, PAK için % 65 ve PTA için % 53 olarak verilmiştir. Birleşik Krallık raporları ise benzer ancak bazı vakalar için daha yüksek oranlarda hasta ve greft sağkalım verilerine işaret etmektedir. SPK için beş yıllık hasta sağkalım verileri % 88, greft sağkalımı ise % 75 olarak verilmiştir. PTA için ise bu veriler sırasıyla %78 ve %45 olarak raporlanmıştır. Benzer hasta ve pankreas grefti sağkalım verileri IPTR (International Pancreas Transplant Registry) tarafından da raporlanmıştır (58).

Drognitz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya göre, SPK yapılan hastalar için 5 ve 10 yıllık hasta sağkalım oranları ise % 81 ve % 67, pankreas sağ kalım oranları % 73 ve % 60, böbrek sağkalım oranları ise % 67 ve % 44 olarak bulunmuştur (59). Yılmaz ve arkadaşlarının (2012) yapmış olduğu çalışmada, SPK yapılan hastaların greft sağkalımları 1. yılda % 85, 5. yılda % 55 iken, PAK için bu oranlar sırasıyla % 74 ve % 38 olarak bulunmuştur (55). Dinçkan'ın yapmış olduğu çalışmada ise, yalnızca böbrek nakli olan, SPK ve PAK gruplarının 5 yıllık hasta sağkalım süreleri karşılaştırılmış ve sırasıyla, % 96.7, % 95.2, % 100 olarak hesaplanmış ve gruplar arası fark saptanmamıştır (p=0.34). Bizim çalışmamızda da, hasta sağkalımı açısından SPK nakil tipi (ortalama 156.8±6.93 ay) PAK nakil tipine göre (ortalama 142±7.30 ay) üstünlüğe sahipti ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.246). Greft sağkalımı açısından da, SPK (104.57±14.37 ay) PAK'a göre (59.0±32.67 ay) daha uzun sağkalıma sahipti ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.020). Hastaların 1.ve 5. yıl sağ kalımları sırasıyla PAK için % 100 ve % 98, SPK için % 100 ve % 95 olarak saptandı. Greftlerin 1. ve 5. yıllardaki sağ kalım oranları

hesaplandığında ise 1. yılda PAK grubunda % 62, SPK grubunda % 81 greft sağkalımı mevcut iken, 5. yılda PAK grubunda % 46, SPK grubunda % 55 olduğu görüldü. PAK grubunun başarı oranının yüksek oluşu, ülkemizdeki canlı böbrek donörü bulma oranının fazla olması ve ardından pankreas naklinin gündeme gelmesi ile ilişkilendirilmiştir. Ulusal Organ Nakli Dağıtım Kuralları gereğince sıra ile böbrek dağıtıldığından pankreas ile böbreğin eş zamanlı bulunamaması bu oranları etkileyebilir.

Yılmaz ve ark. (2012)'nin yapmış olduğu çalışmaya göre, PAK ve SPK nakil tipleri kıyaslandığında, AKŞ ve HbA1c düzeyleri açısından SPK grubunun daha iyi olduğu, böbrek işlevleri ve proteinüri açısından ise gruplar arasında fark olmadığı bulunmuştur (55). Bizim çalışmamızda da, nakil grupları arasında HbA1c, AKŞ, GFR ve kreatinin değerleri karşılaştırıldığında en dikkat çekici bulgu PAK grubunda AKŞ'nin 2. ve 3. yılda SPK'den daha yüksek olmasıydı ($p=0.01$, $p=0.04$). Bu sonuca multifaktöriyel etkenler neden olabileceği gibi; PAK grubunda 2 ayrı kişiden nakil yapıldığı için daha fazla immünsüpresif ihtiyacının oluşabileceği ve buna bağlı AKŞ yüksekliğinin görülebileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda, HbA1c düzeyleri açısından gruplar arası anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde Dinçkan ve ark. (2012)'nin yapmış olduğu çalışmada da nakil sonrası takiplerde HbA1c seviyeleri açısından gruplar arası anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (60).

Çalışmamızda, PAK ve SPK arasındaki komplikasyonları ve akut rejeksiyon oranlarını karşılaştırıldığımızda, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Rejeksiyon tedavisinde kullanılan ajanlar açısından da gruplar arasında fark olmadığı görülmüştür. Bulgularımız, Yılmaz ve ar.(2012)'nin yapmış olduğu çalışma ile benzerlik taşımaktadır (55). Bizim merkezimizde hala steroidli immünsüpresif rejim tercih edilmekte, kalsinörin inhibitörü olarak Takrolimus tercih edilmektedir.

Pankreas transplantasyonunda uzun süredir devam eden sorunlardan biri, pankreas greftinin ekzokrin drenajı için optimal cerrahi tekniği bulmak olmuştur. Başlangıçta mesane drenajı oldukça popüler iken, şu an çoğu merkez (ABD 'de % 80'den fazla) duodenuma veya jejunuma enterik drenajı tercih etmektedir (61,62). Alıcının duodenumuna direkt anastomoz, greft duodenumunun üst gastrointestinal

endoskopi aracılığı ile izlem ve biyopsisi için erişim avantajı sağlar. Ancak, eğer bir anastomotik komplikasyon ortaya çıkarsa; greftin kurtarılması ve alıcı duodenumun onarımı teknik açıdan zor olabilir. Direkt duodeno-jejunostomi yaparak jejunuma drenaj en yaygın kullanılandır ancak Roux-en-Y enterik bacak kullanılarak da yapılabilir (62). Kaçak ihtimali her iki teknik için benzer oranlardadır, ancak mesane kaçağı sonuçları enterik kaçaktan çok daha sıkıntılıdır. Mesane drenajının komplikasyonları arasında dehidratasyon ve asidoz sayılabilir. Enfeksiyon, hematüri, taş ve üretrit gibi lokal komplikasyonlar da görülebilir. Kronik komplikasyonlardan dolayı, mesane drenajı uygulanan olguların yaklaşık % 10-20'si enterik drenaja dönüştürülür (45). Aynı zamanda enterik drenaj yapılan hastalarda hastanede yatış süresi mesane drenajına göre daha azdır (26). Bizim merkezimizde 2005 yılı Eylül ayından itibaren mesane ağızlaştırma yöntemi terk edilmiş ve mesane ağızlaştırma yöntemi uygulanan 18 hastanın 4'ü (%22) enterik drenaja dönüştürülmüştür. Çalışmamızda, nakil olgularında görülen komplikasyonları, ekzokrin ağızlaştırma tipine göre kıyasladığımızda CMV enfeksiyonu ve üriner sistem enfeksiyonunun mesane drenajı grubunda enterik drenaj grubuna oranla daha sık görüldüğünü saptadık ($p=0.009$ ve $p=0.000$). Bu bulgularımız literatürle benzerlik göstermektedir. Buna ek olarak ekzokrin ağızlaştırma grupları arasında, HbA1c ve AKŞ değerleri kıyaslandı. AKŞ açısından gruplar arası anlamlı bir farklılık gözlenmezken, HbA1c açısından 1. ve 6. ayda mesane drenajı grubunun enterik drenaj grubuna oranla daha yüksek değerlere sahip olduğu görüldü ($p=0.01$ ve $p=0.007$). Enterik ağızlaştırmada daha fizyolojik bir dengenin kurulduğu, sindirimin kolaylaştığı, daha kararlı bir kan şekeri düzeyinin ve insülin salınımının sağlandığı, ayrıca mesane ağızlaştırmasında daha sık ve ağır seyirli enfeksiyonların getirdiği artmış insülin direncinin gruplar arasındaki bu farklılığa neden olabileceği düşünüldü. 1. yıldan sonra şeker kontrolünün benzer oluşunun ise daha çok beslenme alışkanlıkları, kilo, aile öyküsü gibi ikincil faktörlerle ilişkili olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda, toplam 78 naklin 76'sında venöz drenaj sistemik dolaşıma yapılmıştır, 2 hastada ise portal ven drenajı uygulanmış olup portal ven drenajı uygulanan 2 olgunun ikisinde de rejeksiyon gelişmiş ve greft kaybı meydana gelmiştir. Portal ven drenajının avantajlarından biri sistemik hiperinsülinizmden

kaçınarak daha iyi insülin dengesi sağlayıp normal pankreas drenajını taklit etmektir. Bu tekniğin dezavantajı ise arteriyel anastomozun teknik olarak zorluğu ve post-operatif dönemde grefte ulaşım zorluğudur (63). IPTR verilerine göre 1996-2002 yılları arasında ABD’de kadavradan yapılan pankreas nakillerinin % 25’ine portal ven drenajı uygulanmıştır. (63)

Çalışmamızda, hastaların kan grupları dağılımına bakıldığında; % 52 ile ilk sırada A kan grubu, bunu takiben % 25.3 ile 0 kan grubu, % 16 ile B kan grubu ve % 6.7 ile AB kan grubu gelmektedir. Yapılan bir çalışmaya göre, ülkemiz genelinde A, O, B ve AB kan grubu dağılımı sırasıyla % 42.84, % 32.67, % 16.46, % 8.03 olarak tespit edilmiştir (64). Verilerimiz sıralama ve yüzdelere açısından Türkiye geneli ile uyumaktadır.

Çalışmamız kapsamında, pankreas nakli gerçekleştirilen olguların c-peptid düzeyleri incelendi. Rejeksiyon gelişen olguların bazılarında pankreas rezervinin tamamen bitmediği c-peptid düzeylerine bakılarak görülmüştür ($p=0.003$). Bu grup bazal insülin tedavisi kullanan gruptur. Rejeksiyon gelişmiş olguların bazılarında yoğun insülin tedavisi alan grupta bile c-peptid düzeylerinin ortalamasının 0.59 ng/mL civarında olması pankreas rejeksiyonunun ardından pankreas rezervinin kaldığını göstermektedir. Akut rejeksiyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arası c-peptid düzeylerine bakıldığında ise yine iki grup arası anlamlı bir farklılığın olduğu, rejeksiyon gelişen grubun ortalama c-peptid seviyesinin rejeksiyon gelişmeyen gruptan daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.002$). Ancak rejeksiyon gelişen olgularda dahi c-peptid düzeylerinin 0.84 ng/mL düzeyinde olması bir miktar daha pankreas rezervinin kaldığını, bu durumun da hastalarda nakil öncesi dönemlerdeki gibi yüksek doz insülin kullanmama avantajını getirdiği yorumunu düşündürmektedir.

Ülkemizde pankreas nakli uygulamaları, diğer nakillere oranla daha düşük maliyete sahiptir. Yaklaşık olarak bir karaciğer nakli 84.700 TL, kalp nakli 86.155 TL, böbrek nakli 34.100 TL iken pankreas nakli 21.090 TL olarak karşımıza çıkmaktadır (65). Sosyal Güvenlik Kurumu’nun belirlediği bu değer, işlem öncesi ve sonrası uzun takipler ve uğraşlar gerektiren pankreas naklinin uygulanmasında merkezlerin daha az istekli olmasına yol açabilir. Maliyete ek olarak göz önünde bulundurulması gereken bir diğer faktör de ulaşımıdır. Hızlı

hava yolu ile ulaşım imkanı nakil süreçlerinde oldukça önem taşımaktadır. Bizim çalışmamızda da, uçak ile ulaşım imkanının olduğu illerden daha çok hastanın nakil için başvurduğu görülmüştür. Bunu destekler nitelikte, Orozakunov ve Hazinedaroğlu'nun 2009 yılında yapmış oldukları çalışmada "Organ naklinde ulaşımı sağlayacak hızlı bir hava ulaşım sistemi sağlanabilirse, grubumuz çok sayıda pankreas nakli yapabilir." ifadesi ile organ naklinde hızlı ulaşımın önemine değinmiştir (66).

Kayıtlara bakıldığında merkezimizde gerçekleştirdiğimiz nakillerin çoğunun Antalya dışından hastalara ait olduğu görülmektedir. Bu hasta grubu, nakil döneminde Antalya'da ikamet edip en fazla 6 ay sonra kendi illerine geri dönmekte ve kontrol vizitlerine gelmeyi çoğunlukla aksatmaktadır. Elbette ki bu durum hasta takibimizi ve pankreas naklinin diyabetin komplikasyonları üzerine olan etkisinin sağlıklı değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır.

Ülkemizde pankreas nakli yapılan merkezlerin ve bu işte uzmanlaşan cerrahların sayısı oldukça azdır. Uzman cerrahların zamanla özel hastanelere geçişi ise dikkat çekicidir. Bu noktada, teşvik edici düzenlemelerin yapılması bir gereklilik haline gelmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma kapsamında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde bugüne dek yapılan 77 pankreas nakli olgusuna genel bir bakış sağlanmış, nakil öncesi ve nakil sonrası hastalar değerlendirilmiş, sağkalım, komplikasyonlar ve mevcut klinik ile laboratuvar değerlerini incelenmiştir.

Çalışma sonuçlarımıza göre;

- SPK nakil grubunda greft sağkalımı PAK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı üstünlük göstermektedir.
- SPK ve PAK gruplarında hasta sağkalımları açısından fark bulunmamıştır.
- SPK ve PAK gruplarında post-operatif dönemde HbA1c değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- PAK nakil grubunda post-operatif dönemde AKŞ değerleri SPK nakil grubuna göre daha yüksek çıkmıştır. Bu da SPK'nin bu parametre açısından daha iyi olduğunu göstermiştir.
- Akut rejeksiyon açısından SPK ve PAK grupları arasında fark bulunmamıştır.
- Ekzokrin ağzlaştırma tipleri kıyaslandığında, mesane ağzlaştırmanın enterik ağzlaştırmaya göre enfeksiyonlara daha yatkın olduğu bulunmuştur.
- Mesane ağzlaştırmada, post-operatif dönemde HbA1c değerleri enterik ağzlaştırmaya göre daha yüksek bulunmuş ve bu durum enterik ağzlaştırmının daha üstün olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

SPK, Tip 1 diyabet ve son dönem böbrek yetmezliği hastalarında 3 yıllık % 80 greft sağkalımı ile normal glukoz homeostasisi sağlayan en etkili tedavi yöntemidir.

Pankreas nakli hayat kurtarıcı bir yöntem değil, diyabetin risklerini azaltarak, hayat kalitesini arttıran bir yöntemdir. Pankreas transplantasyonuna böbrek transplantasyonu eklendiğinde, böbreğin ve hastanın sağkalım sürelerinin uzamasının yanı sıra, diyabetin ikincil etkilerinden korunma gibi diğer faydalarla hastaların yaşam kalitesi de artmaktadır. En önemlisi de yeni renal allogrefti diyabetik nefropatiden korumasıdır.

Cerrahi teknikler ve immünsüpresif tedavilerdeki gelişmeler ile pankreas transplantasyonu deneysel bir yöntem olmanın ötesine geçmiştir ve son dönem böbrek yetmezliği gelişen tip 1 diyabetli hastaların tedavisinde bugün için optimal ve nedene yönelik tek tedavi prosedürü, eş zamanlı pankreas-böbrek transplantasyonu olmuştur.

Sonuç olarak ülkemizde 2017 Mayıs ayı itibarıyla en fazla pankreas nakli yapan merkez olan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi bu konuda en fazla deneyime sahip merkez özelliğini sürdürmektedir. Hastaların dağılımı ile tüm Türkiye'ye hizmet etmektedir. Tamamen insülinle yaşayan hasta oranı % 40 civarındadır. Bu hastaların HbA1c değeri normal veya normale çok yakındır. Nakil olan pankreasların kaybı erken dönemde tromboz, abse vb. nedenle, uzun dönemde immunolojik rejeksiyon nedeniyle olmuştur. Giderek azalan pankreas nakli sayıları düşündürücüdür. Bu konu ile ilgilenen endokrinolog ve cerrah sayısının artırılması gereklidir.

7. ÖZET

Diyabet, böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir. Tip 1 diyabetli ve son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda diyaliz ve insülin tedavileri hızlı ölüme yol açan klinik bir tabloyu önlerken, uzun dönem komplikasyonları önlemede yetersiz kalmaktadır. Pankreas transplantasyonu, tip 1 diyabetes mellitusun insülininden bağımsız normoglisemik durumda seyredebilmesi için mümkün olan tek tedavidir.

Bu çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Şubat 2003 ve Mayıs 2016 tarihleri arasında pankreas nakli yapılan 77 olgu dahil edilmiştir. Tüm hasta dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Greft ve hasta sağ kalım oranları tekli ve çok değişkenli olarak Kaplan-Meier method ile analiz edilmiştir. Tüm veriler SPSS 19.0 (IBM Electronics, ABD) programı aracılığı ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Tüm hastaların 50'sine (% 64.92) PAK, 26'sına (% 33.8) SPK ve 1'ine (% 1.3) PTA uygulanmıştır. Hastaların 55'i erkek, 22'si ise kadındır. Alıcıların ve donörlerin medyan (min-maks) yaşları sırasıyla 33 (22-50) ve 25 (12-52) olarak bulunmuştur. Tüm hastaların ortalama (SD) diyabet süreleri 21.1 (5.6) yıldır. Hastaların ekzokrin drenajlarına bakıldığında, 18'ine mesane, 59'una ise enterik drenaj yapılmıştır. SPK grubunda 12 hastada, PAK grubunda ise 29 hastada akut pankreas rejeksiyonu görülmüştür ($p=0.34$). Buna ek olarak, 19 greft kronik rejeksiyon nedeniyle kaybedilmiştir. Tüm hastaların takip süresi medyanı 149.96 ± 5.23 ay olarak bulunmuştur.

Hastaların ve pankreas greftlerinin 1. ve 5. yıl sağkalım oranlarına bakıldığında, SPK için sırasıyla % 100, % 95 ve % 81, % 55; PAK için ise %100, % 98 ve % 62, % 46 olarak bulunmuştur. Hasta sağkalım oranları karşılaştırıldığında, SPK grubunun PAK'a oranla daha yüksek olduğu bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0.246$). Diğer taraftan, greft sağkalımları karşılaştırıldığında SPK'nin PAK'tan istatistiksel olarak anlamlı yüksekliğe sahip olduğu görülmüştür ($p=0.020$).

Sonuç olarak, pankreas tansplantasyonu, tip 1 diyabetes mellitus ve böbrek yetmezliği hastaları için hızla büyüyen altın standart bir tedavi haline gelmiştir.

Pankreas transplantasyonu, diyabetli hastalar için yaşam kalitesini artırmakta ve daha uzun sağ kalım süreleri sağlamaktadır. Ancak, ülkemizde pankreas transplantasyonu sayıları giderek azalmaktadır. Bu konuya gereken önem verilmeli ve endokrinolog ile cerrahlar konuyla ilgili olarak teşvik edilmelidir.

Key Words: Pankreas transplantasyonu, Eş zamanlı böbrek ve pankreas transplantasyonu, Böbrek sonrası pankreas transplantasyonu, Tip 1 diyabetes mellitus



8. ABSTRACT

Diabetes is the most common cause of renal failure. Although dialysis and insulin therapies prevent the short term death, these therapies are inadequate for long term complications in patients with Type 1 diabetes and end stage renal failure. Pancreas transplantation is the only treatment for type I diabetes mellitus that can induce an insulin-independent normoglycemic state.

A total of 77 patients who had pancreas transplantation in Akdeniz University Faculty of Medicine Department between February 2003 and May 2016 were included in the study. Patients files were analysed retrospectively. We computed graft and patient survival rates according to the Kaplan-Meier method and used uni- and multivariate analyses. All data evaluated with SPSS ver.19 programme. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Of all the cases, 50 (64.9.2%) were in the PAK group, 26 (33.8%) in the SPK group, and 1 (1.3 %) were in the PTA group. There were 55 males and 22 females in the all group. Median (min–max) recipient and donor ages in the groups were 33 (22-50), 25 (12-52) years, respectively. Mean (SD) duration of diabetes was 21.1 (5.6) years in all patients. The exocrine drainage was done as bladder exocrine drainage in 18 and as enteric exocrine drainage in 59 patients. Acute pancreatic rejection was observed in 12 patients in the SPK group and 29 patients in the PAK group ($p=0.34$). In addition, nineteen pancreas graft were lost due to chronic rejection. The median follow-up duration for all patients was 149.96 ± 5.23 months.

At the end of the 1-year and 5-year follow-up, the patient and pancreas survival rates in the SPK group were 100 %, 95 % and 81 %, 55 % respectively, and the corresponding values in the PAK group were 100 %, 98 % and 62%, 46 %. Patient survival rates were higher in SPK when compared with PAK patients, but not statistically significant ($p=0.246$). On the other hand, graft survival rates were higher in SPK when compared with PAK patients, and statistically significant ($p=0.020$).

In conclusion, pancreatic transplantation is growing and has quickly become the gold standard of care for patients with type 1 diabetes mellitus and

renal failure. Pancreas transplantation offers a better quality of life and longer survival for patients with diabetes mellitus. However, the number of transplants in our country is gradually decreasing. This issue should be given importance, endocrinologist and surgeons should be encouraged.

Key Words: Pancreas transplantation, Simultaneous pancreas-kidney transplantation, Pancreas after kidney transplantation, Type 1 diabetes mellitus



9. KAYNAKLAR

1. Guariguata L, Whiting D, Weil C, Unwin N. The International Diabetes Federation Diabetes Atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011; 94: 322-32.
2. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 diyabet. *Güncel Pediatri* 2007; 5:1-10.
3. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, 2nd ed. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus WHO/NCD/NCS/99. Geneva: World Health Organisation, 1999:1-59.
4. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 11:873-6.
5. Bennet PH, Knowler WC. Diabetes Mellitus ve Glikoz Homeostazının Tanımı, Teşhisi ve Sınıflandırması (Çeviri: S. Tanyolaç). Yumuk V (Editör). *Joslin's Diabetes Mellitus* 14. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008:331-9.
6. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu; 2011. p. 15.
7. Sperling MA, A. WS, V. TW. Diabetes Mellitus. In: Sperling MA, editor. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 374-421.
8. Bennet PH, Knowler WC. Diabetes Mellitus ve Glikoz Homeostazının Tanımı, Teşhisi ve Sınıflandırması (Çeviri: S. Tanyolaç). Yumuk V (Editör). *Joslin's Diabetes Mellitus* 14. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2008. S:331-9.
9. Arnold GF, Norman EC. Diabetes Mellitus, *Textbook of Diabetic Neuropathy*; 2003. pp.1-16.
10. Masharani U, German MS. Pankreatik Hormonlar ve Diabetes Mellitus (Çeviri: Y. Bozkuş). Başçıl Tütüncü N (Editör). *Greenspan Temel ve Klinik Endokrinoloji* 9. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2013. s.573-655.
11. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Ankara: Bayt Basın Yayın; 2017.
12. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:1553-78.
13. Klein R, Lee KE, Knudtson MD, Gangnon RE, Klein BE. Changes in visual impairment prevalence by period of diagnosis of diabetes: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 2009;116(10):1937-42.
14. Kemal N. Diabetes mellitusta eğitim, diyet, egzersiz ve oral antidiyabetik tedavi. Erdoğan G (editör). *Klinik endokrinoloji*. 3. baskı. Ankara: Antıp A; 2003.s. 233-63.
15. Anderson JW. Nutritional Management of Diabetes Mellitus. *Modern Nutrition in Healt and Disease*. 9th edition. Baltimore: MD. Williams and Wilkins; 1999. 1360-5.

16. Smart CE, Annan F, Bruno LPC, Higgins LA, Acerini CL. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 135–153.
17. Arslan M. Diabetes Mellitus'ta Egzersiz Tedavisi. İmamoğlu Ş (editör). *Diabetes Mellitus* 2009. 3. baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009. 126-35.
18. Deeb Lc, Holcombe Jh, Brunelle R, Zalani S, Brink S, Jenner M. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics* 2001; 108: 1175–9.
19. Tubiana-Ruffi N, Coutant R, Bloch J, Munzliche G, Delcroix C, Montaud-Raguideau N, Ducrocq R, Limal JM, Czernichow P. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: a randomized cross-over study. *Horm Res* 2004; 62: 265–71.
20. Devandra D, Lui E. Type 1 Diabetes developments *BMJ* 2004; 328: 750-4.
21. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977-86.
22. McCullough KP, Keith DS, Meyer KH, et al. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1998-2007: access for patients with diabetes and end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2009; 9: 984
23. Karşıdağ K. Pankreas Transplantasyonu. İmamoğlu Ş (editör). *Diabetes Mellitus*. 3. baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009. s.190-203.
24. Morel P, Goetz FC, Moudry-Munns KC, Freier EF, Sutherland DER. Long term glucose control in patients with pancreatic transplants. *Ann. Intern. Med* 1991; 115: 694.
25. Sutherland DER, Gruessner AC, Gruessner RWG. Pancreas transplantation: a review. *Transplant. Proc* 1998; 30: 1940.
26. Sutherland DER, Gruessner RWG, Gruessner AC. Pancreas transplantation for treatment of diabetes mellitus. *World journal of surgery* 2001; 25 (4): 87-496.
27. Sutherland DER, Gruessner RWG, Gores PF, Brayman KL, Wahoff DC, Gruessner A. Pancreas transplantation: an update. *Diabetes Metab. Rev* 1995; 11: 337
28. Williams PW. Notes on diabetes treated with extracted and by grafts of sheep's pancreas, *British Medical Journal* 1894; 2: 1303.
29. Ricordi C, Tzakis AG, Carroll PB, Zeng Y, Rilo HL R, Alejandro R, ... & Starzl TE. Human islet isolation and allotransplantation in 22 consecutive cases. *Transplantation* 1992; 53(2), 407.
30. Güçlü F, Taşkiran E. Pankreas nakli. *FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi* 2016; 1(2): 88-91.
31. Gökçora İH. Pankreas Organ Transplantasyonu, *Ankara Tıp Mecmuası (The Journal Of The Faculty Of Medicine)* 1994; 47: 331-346.
32. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967; 61: 827 – 837.

33. Becker BN, Odorico JS, Becker YT, Groshek M, Werwinski C, Pirsch JD, Sollinger HW. Simultaneous pancreas – kidney and pancreas transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2517 – 2527.
34. Çoker A. Pankreas Organ Transplantasyonu “Genel Bakış”, SSK İzmir Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi (Medical Journal of İzmir Hospital) 2004; 10(4): 149-154,
35. Aathira R, Jain V. Advances in management of type 1 diabetes mellitus. *Advances in management of type 1 diabetes mellitus. World J Diabetes* 2014; 5: 689-96.
36. Sutherland DER. Beta-cell replasment by transplantation in diabetes mellitus: which patients at what risk, which way (when pancreas, when islets), and how to allocate deceased donor pancreases. *Curr Opin Organ Transplant* 2005;10:147.
37. Akınoğlu A, Alabaz Ö. Pankreas Organ Transplantasyonu, *Arşiv* 1992; 1:41-52.
38. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005; 54:2060-9.
39. Waki K, Kadowaki T. An analysis of long-term survival from the OPTN/UNOS Pancreas Transplant Registry. *Clin Transpl* 2007:9-17.
40. Dinçkan A, Koçak H, Altunbaş H. Pankreas ve Adacık Hücre Transplantasyonu. *Türkiye Klinikleri Journal of General Surgery Special Topics* 2013; 6(1), 112-117.
41. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States(US) and non – US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of October 2002. *Clin Transplant* 2002; 41 – 77.
42. Venstrom JM, McBride MA, Rother KI, et al. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. *JAMA* 2003; 290(21): 2817-23.
43. Öllinger R, Margreiter C, Bösmüller C, Weissenbacher A, Frank F, Schneeberger S, Mark W, Margreiter R, Pratschke J. Evolution of pancreas transplantation: long-term results and perspectives from a high-volume center. *Annals of surgery* 2012; 256(5): 780-787.
44. Sutherland DER, Gruessner RWG, Najarian JS, Gruessner AC. Solitary pancreas transplants: A new era. *Transplantation Proceedings* 1998; 30(2): 280-281.
45. Humar A, Dunn DL. Transplantation. In. Brunicaardi FC, editors. *Schwartz’s Principles of Surgery*, 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2010. p.339-342.
46. American Diabetes Association. Pancreas transplantation for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:117.
47. Larsen JL. Pancreas Transplantation: Indications and Consequences. *Endocr Rev* 2004; 25 (6): 919-946
48. Farney AC, Cho E, Schweitzer EJ, Dunkin B, Philosophe B, Colonna J, Jacobs S, Jarrell B, Flowers JL, Bartlett ST. Simultaneous cadaver pancreas living-donor kidney transplantation: a new approach for the type 1 diabetic uremic patient. *Annals of surgery* 2000; 232(5), 696- 703.

49. Jiang AT, Rowe N, Sener A, Luke, P. Simultaneous pancreas-kidney transplantation: The role in the treatment of type 1 diabetes and end-stage renal disease. *Canadian Urological Association Journal* 2014; 8(3-4), 135-138.
50. Iwanaga Y, Sutherland DE, Harmon JV, Papas KK. Pancreas preservation for pancreas and islet transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13:135-41.
51. Gruessner AC, Gruessner RW. Pancreas transplant outcomes for United States and non United States cases as reported to the United Network for Organ Sharing and the International Pancreas Transplant Registry as of December 2011. *Clinical transplants* 2011; 23-40.
52. Stratta RJ. Surgical Nuances in Pancreas Transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37(2): 1291-3.
53. Steurer W, Malaise J, Mark W, Koenigsrainer A, Margreiter R; Euro-SPK Study Group. Spectrum of surgical complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation in a prospectively randomized study of two immunosuppressive protocols. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20 Suppl 2:ii54-62.
54. Merimee TJ, Zapf J, Froesch ER. Insulin-like growth factors. Studies in diabetes with and without retinopathy. *N Engl J Med* 1983; 309:527.
55. Yılmaz VT, Gürkan A, Koçak H, Dinçkan A, Altunbaş H, Sarı R, Süleymanlar G. Pankreas Nakli Başarısında Pankreas Naklinin Tipi ve Egzokrin Ağızlaştırma Şekli Ne Kadar Önemlidir? Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Deneyimi. *Turk Neph Dial Transpl* 2012; 21 (1): 78-8.
56. Wullstein C, Woesta G, de Vries E, Persijn GG, Bechstein WO. Acceptance criteria of pancreas grafts: How do surgeons decide in Europe. *Transplant Proc* 2005;37:1259-61.
57. Dinçkan A, Demirbaş A. Pankreas Transplantasyonu. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006; 2(26):49-56.
58. Dean GP, et al. Pancreas transplantation. *BMJ* 2017; 357 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j1321> (Published 03 April 2017)
59. Drogwitz O, Benz S, Pfeffer F, et al. Long-term follow-up of 78 simultaneous pancreas-kidney transplants at a single-center institution in Europe. *Transplantation* 2004;78:1802-1808
60. Dinçkan A, Aliosmanoğlu I, Kocak H, Sarı R, Erdoğan O, Ertuğ Z, ...,Gurkan, A. Pancreas survival in simultaneous pancreas-kidney and pancreas-after-kidney transplantations: a five-year follow-up report. *Annals of transplantation* 2012; 17(3):14-19.
61. Sollinger HW, Odorico JS, Becker YT, D'Alessandro AM, Pirsch JD. One thousand simultaneous pancreas-kidney transplants at a single center with 22-year follow-up. *Ann Surg* 2009; 250: 618.
62. Amin I, Butler AJ, Defries G, Russell NK, Harper SJ, Jah A, ..., Watson CJ. A single-centre experience of Roux-en-Y enteric drainage for pancreas transplantation. *Transplant International* 2017; 30(4), 410-419.
63. Gruessner AC, Gruessner RW. Pancreas Transplantation of US and Non-US Cases from 2005 to 2014 as Reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). The review of diabetic studies: RDS 2015; 13(1), 35-58.

64. Büyükyüksel C. ABO and Rh (D) blood groups in the Turkish population. Rev Fr Transfus. 1973;16:403-10.
65. TC Sağlık Bakanlığı 2017, Kamu Sağlık Hizmetleri, Satış Tarifesi <http://www.tig.saglik.gov.tr/TR,24445/kamu-saglik-hizmetleri-fiyat-tarifesi-ile-saglik-turizmi-ve-turistin-sagligi-kapsaminda-sunulan-saglik-hizmetleri-fiyat-tarifesi-guncellenmistir.html> (Erişim Tarihi:06.06.2017)
66. Orozakunov E, Hazinedaroğlu SM. Pankreas Transplantasyonu: Ankara Üniversitesi Deneyimi. Türkiye Klinikleri Journal of General Surgery Special Topics 2009; 2(1), 78-79.

