

Eş zamanlı böbrek ve pankreas naklinin son dönem böbrek yetmezliği ile birlikte olan diyabet tedavisindeki yeri: Olgu üzerinden tartışma ve yeni yaklaşımlar

Position of simultaneous kidney and pancreas transplantation in treatment of diabetes accompanied with end-stage renal failure: case discussion and new approaches

İlhami Soykan Barlas,¹ Ebru Asmaz,¹ Ayşe Sinangil,² Ahmet Vedat Çelik,² Tevfik Ecder²

¹*İstanbul Bilim Üniversitesi, Şişli Florence Nightingale Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Böbrek Nakli Merkezi, İstanbul, Türkiye*

²*İstanbul Bilim Üniversitesi, Şişli Florence Nightingale Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Ünitesi, İstanbul, Türkiye*

ÖZ

Tip 1 diyabet, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla ilerleyen hastayı son dönem böbrek yetmezliğine götürebilen, pankreas adacık hücrelerinin kaybıyla karakterize otoimmün bir hastalıktır. Diyaliz ve insülin tedavisi, bu hastalara yaşama şansı tanırken, düşük yaşam kalitesi ve ilerleyici komplikasyonlar hastaları en çok zorlayan etkenlerdir. Eş zamanlı pankreas-böbrek nakli, bu grup hastada, hastanın yaşam kalitesini ve süresini artıran, normoglisemik kan düzeyiyle diyalizden bağımsız yaşamı sağlayan en önemli tedavi yöntemidir. Bu yazıda, eş zamanlı pankreas-böbrek nakli gerçekleştirilen bir olguyu, ameliyat tekniğini, tedavi sonuçlarını ve yeni yaklaşımları değerlendirdik.

Anahtar sözcükler: Diyabet; eş zamanlı böbrek ve pankreas nakli; tedavi.

ABSTRACT

Type 1 diabetes, characterized with the loss of pancreatic islet cells and advanced with microvascular and macrovascular complications, is an autoimmune disease that can cause end stage renal failure. These patients have a chance to survive with hemodialysis and insulin therapy, but they may suffer from many co-morbidities and low quality of life. In this group of patients, simultaneous pancreas kidney transplantation is the only treatment modality that improves the quality and duration of life, providing normo-glycemic blood levels and dialysis-free life span. In this paper, we reviewed a simultaneous pancreas kidney transplanted case, the operation technique, treatment outcomes, and new trends.

Keywords: Diabetes; simultaneous kidney and pancreas transplantation; treatment.

Ülkemizde diyabet, böbrek yetmezliğinin en önemli nedenidir.^[1] Tip 1 diyabet hastalığı ise çocukluk çağıının en önemli otoimmün hastalığı olarak karşımıza çıkmaktadır. Amerika'da görülme sıklığı 100.000 çocukta 17 olarak açıklanmıştır.^[2] Nöropati, retinopati ve nefropati içeren mikrovasküler komplikasyonlarla ilerleyen hastalıkta 20 yılın sonunda ölüm riski ise oldukça yüksektir ve %13 olarak bildirilmiştir.^[3]

Eş zamanlı pankreas-böbrek (EPB) naklinin, diyabetik hastalarda yaşam kalitesini ve beklenen

yaşam süresini artırdığı gösterilmiştir.^[4,5] 1966 yılında, William Kelly ve Richard Lillehei, diyabete bağlı böbrek yetmezliğinin tedavisinde, ilk kez pankreas ve böbrek naklini birlikte uygulamıştır.^[6] Yüksek morbidite ve mortalite ile giden erken dönemden sonra, cerrahi tekniğin ve immünsüpresif ilaçların gelişmesiyle bugün dünyada 32.000'den fazla EPB nakli gerçekleştirilmiştir.^[7] Eş zamanlı pankreas-böbrek nakli olan hastalarda pankreas greftinin yarı ömrünün 14 yılın üzerine çıktığını bildiren yayınlar mevcuttur.^[8] Pankreas nakli olan hastalar üç grupta

değerlendirilir. Hastaların %80'ine yakın kısmı, EPB nakli uygulanmış hastalardır ve bu tekniğin yalnız böbrek nakli olmuş hastalara kıyasla uzun dönem hasta sağkalımına olumlu etkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^[9] Diğer bir hasta grubu, böbrek naklinden sonra pankreas nakli olanlardır. Böbrek nakli olmuş ancak diyabete bağlı komplikasyonların devam ettiği ya da ilerleyici olduğu hastalarda uygulanan tekniktir. Hastaların %15 kadarı bu gruba dahildir. Pankreas nakli olan hastalarda üçüncü bir grup ise kontrolsüz hipoglisemi atakları ya da ağır diyabetik komplikasyonlar gelişip, böbrek yetmezliği olmayanlarda uygulanan sadece pankreas nakli olan hasta grubudur ve bu hastalar pankreas nakli olanların %5 kadarını oluşturmaktadır.

OLGU SUNUMU

Kadavra böbrek bekleme listesinde bulunan tip 1 diyabete bağlı son dönem böbrek yetmezliği tanılı 30 yaşında kadın hastada tam görme kaybı ve intensif insülinle kontrol edilemeyen diyabet saptanması üzerine, hasta ile konuşulup rızası alınarak EPB nakli yapılmasına karar verildi. Uygun donör bulunması üzerine, ameliyata hazırlık amacıyla yatışı yapılan hastanın yapılan laboratuvar incelemelerinde, açlık kan şekeri (AKŞ) 255 mg/dL, hemoglobin A1c (HbA1c) %7.8, kan üre azotu (BUN) 29 mg/dL, kreatinin 6.1 mg/dL, kan proteinleri, karaciğer enzimleri ve diğer laboratuvar incelemeleri doğal olarak saptandı. Kardiyolojik, endokrinolojik ve nefrolojik incelemede ameliyata engel saptanmayan hasta, gerekli onamlar alındıktan sonra ameliyathaneye alındı.

Pankreas, duodenum ve dalağı içeren piyes, masada hazırlandı ve vericide internal iliyak ve eksternal iliyak damarları içeren 'Y' greft, piyesin superior mezenterik ve splenik arter damarlarına dikilerek arteriyel komponent uzatıldı ve anastomozu uygun hale getirildi. Hasta, anesteziyi takiben intraperitoneal yaklaşımla EPB nakline uygun olarak hazırlandı. Sağ iliyak fossaya pankreas yerleştirilerek, hazırlanan arteriyel greft alıcının sağ ana iliyak arterine, portal ven ise ana iliyak vene anastomoz edildi. Yaklaşık sekiz saatlik soğuk iskemi süresinin ardından piyesin yeniden kanlandırılmasını takiben dalak piyesten ayrılarak dışarı alındı. Pankreasın ekzokrin salgısı entero-vesikal anastomozla mesaneye drene edildi. Böbrek piyesi ise masada hazırlanarak sol iliyak fossaya yerleştirildi. Renal arter sol ana iliyak artere, renal ven ise sol ana iliyak vene anastomoz edilerek 11 saatlik soğuk iskemi süresinin sonunda böbrek yeniden kanlandırıldı. Üreter, double-J stent

yerleştirilmesini takiben, Lich-Gregoir tekniğiyle mesaneye anastomoz edildi.

Hastanın ameliyat sonrası birinci gününde, genel durum iyi, vital bulguları stabildi. Ameliyat sonrası dokuzuncu günde, AKŞ 100 mg/dL, BUN 14 mg/dL, kreatinin 0.9 mg/dL, amilaz 166 U/L, lipaz 99 U/L ve diğer laboratuvar bulguları doğal saptanan hasta şifa ile taburcu edildi. Ameliyat sonrası altıncı ay kontrolünde yapılan incelemelerde, AKŞ 91 mg/dL, HbA1c %5.3, BUN 22 mg/dL, kreatinin 1.1 mg/dL, Lipaz 45 U/L ve diğer laboratuvar bulguları doğal olarak saptandı. Hasta takipleri sırasında, idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla ikinci ve dördüncü aylarda iki kez hastaneye yatırılarak tedavi edildi ve şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Eş zamanlı pankreas-böbrek naklinin cerrahi tekniği uygulanan merkeze göre değişse de genellikle periton içi yerleşim tercih edilmektedir (Tablo 1). Greftin splenik ve superior mezenterik arterleri 'Y' greft ile ana ya da eksternal iliyak artere anastomoz edilmekte, portal ven ise greftin venöz kanını genellikle eksternal iliyak ven aracılığıyla sistemik dolaşıma drene etmektedir. Portal venin superior mezenterik ven anastomozu ile portal sisteme drenajı bildirilmiş olsa da^[11] uzun dönem sonuçları açısından her iki yöntem arasında çok küçük farklar vardır.^[12] Pankreas ekzokrin salgısı, duodenal greft aracılığıyla vesikal ya da enterik olarak drene edilebilir. Enterik drenaj daha fizyolojik olmakla birlikte, erken dönemde karın boşluğuna gerçekleşen duodenal kaçaklara bağlı enfeksiyon ve sepsis gelişebilir ve cerrahi revizyon gerekir. Spetzler ve ark.,^[13] 284 pankreas nakil hastasının bulunduğu serilerinde, enterik anastomozlarda %6.3 oranında duodenal kaçak ve buna bağlı revizyon bildirmişlerdir. Mesaneye drenaj ise erken dönem komplikasyonlar açısından daha güvenli olmakla beraber, ameliyat sonrası dönemde sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve hastaneye yatışlar oluşabilir ve buna bağlı olarak cerrahi revizyon gerekebilir.

Tablo 1. Eş zamanlı pankreas-böbrek naklinde alıcı seçim kriterleri^[10]

- İnsüline bağımlılık,
- Diyalize bağımlı hasta ya da kreatinin klirensi <15 mL/dk,
- <50 yaş,
- Vücut kütle indeksi <30,
- Diyabete bağlı komplikasyonlar,
- Cerrahi ve immünsüpesif tedaviyi tolere edebilmeli,
- Potansiyel morbidite ve mortaliteyi anlayabilmeli.

Eş zamanlı pankreas-böbrek nakli olan hastalarda, beş ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %87 ve %70 olarak bildirilmiştir.^[14] Tip 1 diyabetli hastalardaki bu oran, diyalize devam eden ve kadavra nakil bekleme listesindeki hasta gruplarına göre daha iyidir.^[15] Pankreatik greft sağkalım oranları ise birinci yılda %86, onuncu yılda %53 iken, böbrek sağkalım oranları birinci yılda >%95, onuncu yılda %60 olarak bildirilmiştir.^[14] İlk bir yıldaki kayıpların cerrahi komplikasyonlara, akut rejeksiyonlara ve enfeksiyonlara bağlı olduğu düşünülmüştür. Hastada normogliseminin sağlanması, diyabete bağlı metabolik bozuklukların önlenmesi ve diyalizden bağımsız yaşamın sağlanması ile yaşam kalitesinde artış sağlanmaktadır. Smith ve ark.,^[16] hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası yaşam kalitesini sorgulamış ve anlamlı oranda düzelleme saptamışlardır. On beş yıllık takip sonrası Mora ve ark.^[17] ise hastalarda uzun dönem normogliseminin sağlandığını ve HbA1c düzeylerinin bu süre zarfında stabil seyrettiğini bildirmişlerdir. Serebrovasküler hastalıklar ve koroner arter hastalıkları gibi diyabetin makrovasküler komplikasyonları açısından EPB naklinin etkisinin daha çok progresyonu yavaşlatmak şeklinde olduğu düşünülmektedir. Retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlar ise tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda tam görme kaybının oluşmadığı hastalarda, retinal lezyonlarda düzelleme ve ilerleme bildirilmiştir.^[18,19] Eş zamanlı pankreas-böbrek naklinin nefropati üzerine de olumlu etkileri bildirilmiştir. Fioretto ve ark.^[20] yaptıkları çalışmada on yıllık normoglisemik düzeyin böbrekteki glomerüller ve tübül lezyonlar ile albüminürinin gerilemesini sağladığı bildirilmiştir.

Organ nakil merkezlerinde genellikle EPB nakil indüksiyonunda anti-timosit globulin, basiliximab ve alemtuzumab kullanılmaktadır.^[21] İmmünsüpresif tedavi protokolü, tacrolimus ve mikofenolat mofetile ilave olarak steroidli ya da steroidsiz protokollerdir ve nakil merkezleri bu tedavi protokolleri ile %90'a yaklaşan bir yıllık başarı oranları bildirmişlerdir.^[22] Kalsinörin inhibitörlerinin nefrotoksik ve pankreas üzerine olumsuz etkilerini azaltmak ve steroidin hiperglisemik etkisinden korunma amaçlı düşük doz kalsinörin inhibitörlü ya da steroidin erken kesilmesini içeren belataceptli tedavi protokolleri üzerinde

Tablo 2. Eş zamanlı pankreas-böbrek naklinde verici seçim kriterleri

- <45 yaş,
- Vücut kütle indeksi <28
- Diyabetik olmayan hasta
- <12 saat soğuk iskemi süresi

çalışmalar bulunmaktadır.^[23] Bizim merkezimizde ise 1.5 mg/kg anti-timosit globulin indüksiyonuyla birlikte tacrolimus + mikofenolat mofetil + steroid protokolü uygulamaktayız.

Elli yaşın üzerindeki hastalara yapılan pankreas nakilleri yüksek morbidite ve mortaliteyle ilişkilendirildiğinden^[24] ileri yaştaki hastalara pankreas naklinde çoğu merkez isteksiz davranmaktadır. Cerrahi tekniğin gelişmesi ve yeni immünsüpresif ajanlarla, ileri yaştaki hastalarda da başarılı sonuçlar bildirilmeye başlanmıştır. Siskind ve ark.^[25] 2014 yılında yayınladıkları 60 yaş üzerinde pankreas nakli olmuş 280 hastalık çalışmalarında, ileri ve genç yaş gruplarını ölüm sansürlü olarak değerlendirdiklerinde, beş yıllık hasta sağkalımında ve beş yıllık greft sağkalımında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Çalışma sayılarının artması ile daha çok ileri yaş diyabetik nefropatili hastanın EPB nakil aday olacağı öngörülmektedir.

Pankreas naklinin endikasyon grubu tip 1 diyabetik nefropatili hastalardır ve tip 2 diyabetik olmak pek çok merkez tarafından kontraendikasyon olarak kabul edilir. Tip 1 diyabet, otoimmün aracılığı ile beta hücrelerinde hasar oluştuğu ve sonuçta insülin salgısının olmadığı tablo ile seyrederken, C-peptid pozitifliği ile birlikte olan tip 2 diyabet ise genetik yatkınlığa bağlı olarak kronik enflamasyon veya yüksek insüline bağlı insülin direnciyle oluşan hastalık tablosudur. Bugün Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde uygulanan EPB nakillerinin %8'i tip 2 diyabetlidir. Böbrek naklinden sonra pankreas nakli olan ve sadece pankreas nakli olan tip 2 diyabetli hastaların oranı ise sırasıyla %5 ve %1'dir.^[26,27] Light ve Barhyte'in^[28] 135 hastalık uzun dönem çalışmalarında hasta ve greft sağkalımında tip 1 ve tip 2 diyabet arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Buna karşılık tip 2 diyabetli hastalarda yapılan EPB nakillerinin başarılı sonuçları olduğunu, ancak greft ve hasta sağkalımının, kadavra böbrek nakillerinden farklı olmadığını, canlı böbrek nakillerinden ise daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (Tablo 2).^[29]

Sonuç olarak, EPB nakli, uygun tip 1 diyabetli hastalarda tartışmasız olarak en başarılı tedavi yöntemidir. Ancak ne yazık ki ülkemizde pankreas nakli oranları çok düşüktür. Amerika Birleşik Devletleri'nde pankreas naklini desteklemek amaçlı ayrı bekleme listesi mevcuttur. Avrupa ve ABD'de yaşlı hasta grubu ve tip 2 diyabetli hastalar gibi nakilden fayda görebilecek hasta grubu artırılmaya çalışılmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda, yaşam süresini uzatmak kadar, yaşam

kalitesini artırmak, diyabet komplikasyonlarına bağlı oluşacak sosyal ve ekonomik sorunları en aza indirmek için ülkemizde de belki yeni sağlık politikaları oluşturma yolu denenmelidir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Seyahi N, Altıparmak M, Ateş K, Trabulus S, Süleymanlar G. Türkiye'de renal replasman tedavilerinin güncel durumu: Türk nefroloji derneği kayıt sistemi 2014 yılı özet raporu. *Turk Nephrol Dial Transp* 2015;24(1):10-16.
- van der Boog, Ringers J, Paul LC, Jukema JW, Baranski A, Lemkes H, et al. Simultaneous kidney-pancreas transplantation: The preferred option for patients with type I diabetes mellitus and approaching end-stage renal disease. *Transplant Rev* 2004;18:129-38.
- Stadler M, Auinger M, Anderwald C, Kästenbauer T, Kramar R, Feinböck C, et al. Long-term mortality and incidence of renal dialysis and transplantation in type I diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3814-20.
- 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;250:618-30.
- Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D, et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 2001;71:82-90.
- Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967;61:827-37.
- Perosa M, Boggi U, Cantarovich D, Robertson P. Pancreas transplantation outside the USA: an update. *Curr Opin Organ Transplant* 2011;16:135-41.
- Gruessner RW, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:555-62.
- Reddy KS, Stablein D, Taranto S, Stratta RJ, Johnston TD, Waid TH, et al. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type I diabetes mellitus and renal failure. *Am J Kidney Dis* 2003;41:464-70.
- Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Pirsch JD. Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. *Ann Surg* 1998;228:284-96.
- Gaber AO, Shokouh-Amiri H, Grewal HP, Britt LG. A technique for portal pancreatic transplantation with enteric drainage. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:417-9.
- Stratta RJ, Shokouh-Amiri MH, Egidi MF, Grewal HP, Kizilisik AT, Nezakatgoo N, et al. A prospective comparison of simultaneous kidney-pancreas transplantation with systemic-enteric versus portal-enteric drainage. *Ann Surg* 2001;233:740-51.
- Spetzler VN, Goldaracena N, Marquez MA, Singh SK, Norgate A, McGilvray ID, et al. Duodenal leaks after pancreas transplantation with enteric drainage - characteristics and risk factors. *Transpl Int* 2015;28:720-8.
- McCullough KP, Keith DS, Meyer KH, Stock PG, Brayman KL, Leichtman AB. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1998-2007: access for patients with diabetes and end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2009;9:894-906.
- Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Port FK, Arndorfer JA, Cibrik DM, Kaplan B. Survival improvement among patients with end-stage renal disease: trends over time for transplant recipients and wait-listed patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1293-6.
- Smith GC, Trauer T, Kerr PG, Chadban SJ. Prospective quality-of-life monitoring of simultaneous pancreas and kidney transplant recipients using the 36-item short form health survey. *Am J Kidney Dis* 2010;55:698-707.
- Mora M, Ricart MJ, Casamitjana R, Astudillo E, López I, Jiménez A, et al. Pancreas and kidney transplantation: long-term endocrine function. *Clin Transplant* 2010;24:236-40.
- Pearce IA, Ilango B, Sells RA, Wong D. Stabilisation of diabetic retinopathy following simultaneous pancreas and kidney transplant. *Br J Ophthalmol* 2000;84:736-40.
- Chow VC, Pai RP, Chapman JR, O'Connell PJ, Allen RD, Mitchell P, et al. Diabetic retinopathy after combined kidney-pancreas transplantation. *Clin Transplant* 1999;13:356-62.
- Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998;339:69-75.
- Niederhaus SV, Kaufman DB, Odorico JS. Induction therapy in pancreas transplantation. *Transpl Int* 2013;26:704-14.
- Ollinger R, Margreiter C, Bösmüller C, Weissenbacher A, Frank F, Schneeberger S, et al. Evolution of pancreas transplantation: long-term results and perspectives from a high-volume center. *Ann Surg* 2012;256:780-6.
- Mulgaonkar S, Kaufman DB. Conversion from calcineurin inhibitor-based immunosuppression to mammalian target of rapamycin inhibitors or belatacept in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2014;28:1209-24.
- Freise CE, Stock PG, Melzer JS. Increased morbidity and mortality of simultaneous pancreas-renal transplantation in patients over 49 years of age. *Transplant Proc* 1998;30:292.
- Siskind E, Maloney C, Akerman M, Alex A, Ashburn S, Barlow M, et al. An analysis of pancreas transplantation outcomes based on age groupings--an update of the UNOS database. *Clin Transplant* 2014;28:990-4.
- Israni AK, Skeans MA, Gustafson SK, Schnitzler MA, Wainright JL, Carrico RJ, et al. OPTN/SRTR 2012 Annual

- Data Report: pancreas. *Am J Transplant* 2014;14:45-68.
27. Gruessner AC. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud* 2011;8:6-16.
28. Light JA, Barhyte DY. Simultaneous pancreas-kidney transplants in type I and type II diabetic patients with end-stage renal disease: similar 10-year outcomes. *Transplant Proc* 2005;37:1283-4.
29. Wiseman AC, Gralla J. Simultaneous pancreas kidney transplant versus other kidney transplant options in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:656-64.