

SEGMENTER PANKREAS OTOTRANSPLANTASYONU YAPILAN KÖPEKLERDE EKZOKRİN DİVERSİYON YÖNTEMLERİ

YEĞEN C.(1) AKTAN Ö.(2) DÖŞLÜOĞLU H.(3) OKBOY N.(4) BAYKAN N.(5) YALIN R.(6) GÖĞÜŞ Y.(7)

Segmenter pankreas ototransplantasyonu yapılan köpeklerde ekzokrin diversiyon yöntemlerini karşılaştırmak için planlanan bu çalışmada ikişer köpekten oluşan 3 grup deney yapılmıştır. Birinci grupta greft retroperitoneal yerleştirilmiş ve kanalı bağlanarak kapatılmıştır. İkinci grupta greft yine retroperitoneal olarak yerleştirilmiş fakat kanalı açık bırakılmıştır. Üçüncü grupta greft intraperitoneal yerleştirilmiş ve kanalı açık bırakılarak serbest drenajı sağlanmıştır. Her üç grupta da vaskülarizasyon femoral arter ve venin kullanılması ile yapılmıştır. İki ay gözlenen köpeklerin greftlerinden yapılan histolojik incelemelerde birinci grupta yaygın fibrozis, ikinci grupta pankreatik inflamasyon ve trombozis, üçüncü grupta ise normal histolojik bulgular tespit edilmiştir.

Sonuç olarak deneysel pankreas ototransplantasyonu yapılan köpeklerde intraperitoneal açık kanal uygulamasının kolay yapılabilir ve güvenli bir yöntem olduğu kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pankreas ototransplantasyonu, ekzokrin diversiyon.

This study has been planned for the evaluation of different types of pancreatic exocrine diversion techniques in autotransplanted dogs. In the first group, graft was placed retroperitoneally and the pancreatic channel was closed. In the second group, graft was also placed retroperitoneally but while the channel was left open. In the third group graft was placed intraperitoneally and the channel was opened to the free peritoneal cavity. The revascularization was performed by using femoral artery and vein in all three groups of animals.

At the end of the second month following autotransplantation, the grafts were removed. Histologic examination revealed extensive fibrosis in group 1, pancreatic inflammation in group 2 and normal histologic appearance in group 3.

Consequently, we concluded that the placement of pancreatic graft intraperitoneally and managing the channel with open drainage is safe and easier in pancreatic autotransplanted animals.

GİRİŞ

Pankreas transplantasyonu 1892'de fikir olarak ileri sürüldükten sonra üzerinde deneysel çalışmalar başlamış ve 1927'de ilk deneysel vasküler pankreas transplantasyonu, 1966'da da ilk klinik pankreas transplantasyonu yapılmıştır (6).

Diabet komplikasyonları nedeni ile transplantasyon uygulanan hastalarda pankreasın ekzokrin fonksiyonu gerekli olmamasına karşın cerrahi sorunların büyük bir kısmı ekzokrin drenaj nedeni ile olmaktadır (5). Bu nedenle daha sonra geliştirilen cerrahi tekniklerde temel çalışmalar ekzokrin pankreas üzerinde yoğunlaştırılmıştır. Ekzokrin drenajın sağlanmasında kullanılan teknikler iki gruba ayrılmaktadır.

1) Duktal drenaj ile ekzokrin fonksiyonun devamlılığının sağlanması (enterik veya üriner sisteme).

2) Duktal oklüzyon yaparak ekzokrin fonksiyonun ablasyonu (1).

Teorik olarak tüm pankreas transplantasyonu daha büyük bir β hücresi kütleli transplantasyonu sağladığı için daha tercih edilebilir bir yöntem olmasına karşın segmenter fark bulunmamıştır (7). Bunun nedeni de β hücrelerinin %80'inin pankreasın kuyruk ve gövde kısmında bulunmasıdır.

Ayrıca segmenter transplantasyonda kullanılan duktal oklüzyon yöntemi de ekzokrin diversiyon gereksinimini ortadan kaldırmış ve fistül gelişiminin azaldığı bildirilmiştir (4).

Segmenter pankreas transplantasyonunda ekzokrin sisteminin anastomozunun kullanılmadığı yöntemleri gözden geçirmek ve deneysel pankreas ototransplantasyonunda kullanılabilecek uygun bir yöntemi tespit etmek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

(1) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi

(2) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim üyesi

(3) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Asistanı

(4) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Asistanı

(5) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi

(6) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ve Başkanı

(7) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ve Başkanı

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada 15 ± 3 /kg ağırlıklarında 6 köpek kullanılmış ve ikiye köpekten oluşan üç ayrı deney grubu oluşturulmuştur.

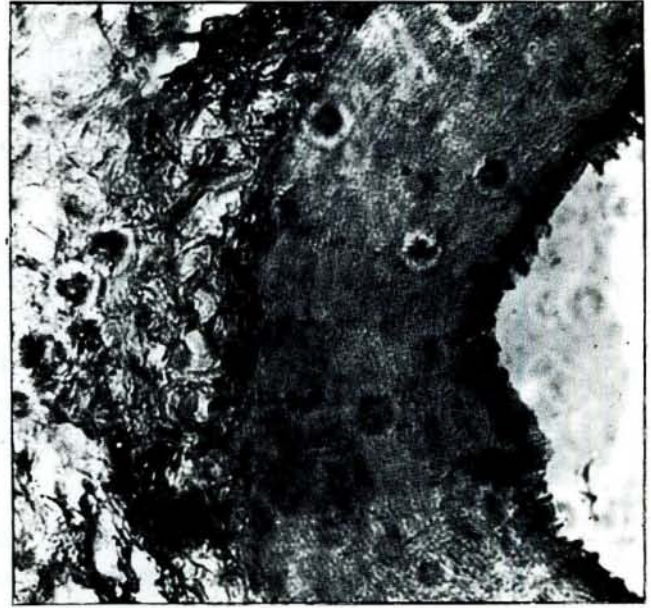
Birinci grupta (n=2) greft retroperitoneal olarak yerleştirilmiş ve kanal bağlanarak kapatılmıştır. İkinci grupta (n=2) greft yine retroperitoneal olarak yerleştirilmiş fakat kanal açık bırakılmıştır. Üçüncü grupta (n=2) greft intraperitoneal olarak yerleştirilmiş ve kanal açık bırakılarak serbest drenajı sağlanmıştır.

Ototransplantasyonun yapılışı:

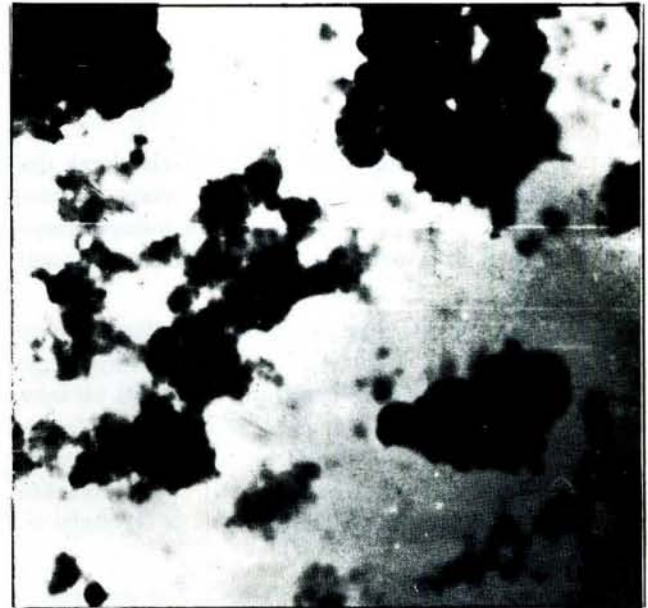
Genel anestezi altında entübe edilerek ventilatöre bağlanan köpeklerin gerekli karın temizlikleri yapıldıktan sonra karın orta hat kesisi ile girilip dalak arter ve veni ile pankreas komşuluğundan ayrılmayacak şekilde disseke edilmiştir. Venin disseksiyonuna portal vene kadar, arterin disseksiyonuna çölliak artere kadar devam edilmiş, mide vaskülarizasyonu bozulmadan arter ve ven bağlanarak kesilmiştir. Pankreasın tüm gövde, kuyruk kısmı ve dalak beraberce çıkarılıp vücut dışında splenektomiye takiben buzlu serum fizyolojik içeren sıvı içine alınmış ve arter kanüle edilerek $+4C^{\circ}$ 'de 10.000'ü/lt Heparin içeren ringer solusyonuyla ven'den berrak sıvı gelinceye kadar yıkanmıştır. Daha sonra aynı köpeğin sağ inguinal bölgesi açılıp femoral arter ve ven bulunmuştur. Arter distalden bağlanıp proksimal ucu buldog klempsi ile tutulmuş, ven ise Satinsky klempsi arasına alınarak venotomi yapılmış ve vaskülarizasyona hazır hale getirilmiştir. Greft buzlu serum fizyolojik emdirilmiş gaz ile devamlı temasta kalması sağlanarak vaskülarizasyona başlanmıştır. Önce ven anastomozu uç-yan devamlı sütür tekniği ve 6.0 prolene ile yapılmış daha sonra arter uç-uca aynı yöntemle anastomoz edilmiştir. Greftin intraperitoneal yerleştirildiği köpeklerde periton açılarak greftin retroperitondan intraperitoneal alana yerleştirilmesi sağlanmış, bu grupta kanal içeriği peritonda serbest drenaja bırakılmış, kanal kapatılan köpeklerde ise pankreatektomi hattı kendi üzerine 3.0 ipek ile dikilmiştir. Kasık ve karın insizyonları kapatılan köpekler 2 ay müddetle gözleme alınmış, sürenin sonunda yeniden anestezi verilerek greftler çıkarılmış ve histolojik incelemeleri yapılmıştır.

SONUÇLAR

Her üç gruptaki köpeklerde mortalite gözlenmemiştir. Grup 1'de bir köpekte peripankreatik abse gelişmiş ve yapılan drenaj ile enfeksiyon kontrol altına alınmıştır. Grup 3'de bir köpekte yara enfeksiyonu gözlenmiş, lokal yara bakımı ile geçmiştir, aynı köpeğin sağ bacağına motor gücü postoperatif olarak tam olarak geri gelmemiş bu komplikasyon diğer 5 köpekte gözlenmemiştir. Grup 2'de bir köpekte kasıktaki insizyon hattından drene olan pankreatik fistül gelişmiş ve laparotomiye kadar devam etmiştir.

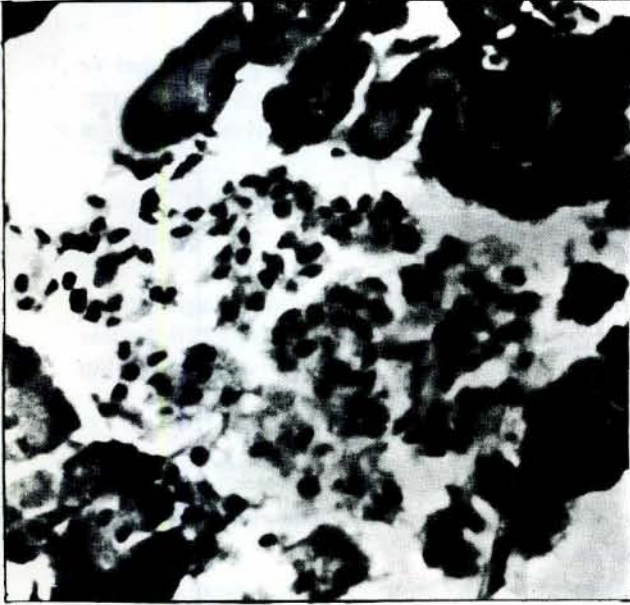


İkinci ayın sonunda alınan biyopsilerde grup 1'de retroperitoneal kapalı kanal uygulaması yapılan iki köpekte de greftin geniş alanlarda fibrozis ve asiner nekroz alanları içerdiği, mikrovasküler düzeyde trombüslerin bulunduğu, intakt adacık yapılarının seçilemediği tespit edilmiştir (Figür 1). Retroperitoneal açık kanal uygulanan grup 2'deki köpeklerin greftlerinin incelenmelerinde greftin ileri derecede ödemli, hemorajik ve major vasküler trombozis içerdiği, intrapancreatik ve peripankreatik yağ nekrozunun belirgin olduğu, hafif lökosit infiltrasyonu gelişmiş olduğu kesitlerinde sadece bu alanda dejenerasyon gösteren adacık yapısının bulunduğu tespit edilmiştir (Figür 2).



Intraperitoneal açık kanal uygulaması yapılan 3. gruptaki köpeklerin greftlerinin incelenmesinde ise hafif bir lökosit infiltrasyonu haricinde histolojik yapının tamamen

normal olduğu, intakt adacık yapılarının hemen her kesitte seçildiği, asiner yapıların belirgin bir özellik göstermedikleri, wirsung kanalının açıklığının devam ettiği ancak hafif debris materyali içerdiği tespit edilmiştir (Figür 3).



TARTIŞMA

Pankreas kanalının polimerizan bir madde ile doldurulmasının en kolay ve güvenilir bir ekzokrin sekresyon kontrol yöntemi olduğu öne sürülmektedir (9). Bu yöntemin kullanılması ile ekzokrin fonksiyona ait cerrahi komplikasyonların azaldığıda vurgulanmıştır (1,8). Kanalın kapatılması ile sadece asiner sisteme yönelik bir fibrozis gelişeceği β hücre kütesinde bundan etkilenmeyeceği beklenmiştir. Hatta deneysel çalışmalardan yola çıkılarak insanlarda da segmenter pankreas transplantasyon tekniği için kapalı kanal yöntemi uygulanmıştır (1,4,9).

Ancak bizim çalışmamızda retroperitoneal kapalı kanal uygulaması yapılan köpeklerdeki alınan sonuçlar bu görüşü desteklememiş ve fibrozisin çok daha yaygın olup vasküler sistemde mikrotrombüsler yapacak kadar ilerleyip endokrin yapıları da etkilediği tespit edilmiştir. Retroperitoneal açık kanal uygulaması yapılan köpeklerdeki greftlerin histolojik incelemeleri akut pankreatit morfolojisine benzer bulguların (yağ nekrozu, hemoraji, ödem, tromboz) elde edilmesine neden olmuştur. Pankreas ekzokrin fonksiyonunun devam ettiği süre içinde eğer kanalda parsiyel bir tıkanma meydana gelirse bunun akut pankreatit gelişimine neden olacağı uzun yıllardır bilinmektedir (2). Bu gruptaki köpeklerde gözlenen pankreatit morfolojisine benzer bulguların (yağ nekrozu, hemoraji, ödem, tromboz) elde edilmesine neden olmuştur. Pankreas ekzokrin fonksiyonunun devam ettiği süre içinde eğer kanalda parsiyel

bir tıkanma meydana gelirse bunun akut pankreatit gelişimine neden olacağı uzun yıllardır bilinmektedir (2). Bu gruptaki köpeklerde gözlenen pankreatit morfolojisinin sadece kapalı bir boşluğa salgılanan enzimden zengin sıvının etkisine bağlı olmayacağını beraberinde meydana gelmiş olan duktal drenaj güçlüğünün de parsiyel bir obstrüksiyona sebep olarak greftteki histolojik değişikliklerden sorumlu olabileceği kanaatine varılmıştır.

Kanalın açık bırakılarak transplantasyon yapılması ilk defa 1979'da önerilmiş ve yapılan deneylerde çok uzun süreli takiplerde duktal obstrüksiyon geliştiği ve asiner atrofisinin ortaya çıktığı bildirilmiştir (3,8). Çalışmamızda kullanılan yöntemle retroperitoneal yerleştirilip intraperitoneal ekzokrin drenaj sağlanan gruptaki köpeklerin 2 ay sonundaki mikroskopik incelemelerinde genel olarak normal morfoloji gözlenmiştir, kanalın açıklığının devam ettiği yalnız içinde yer yer debris içerdiği, asiner ve duktal yapıların normal konturlarını muhafaza ettikleri ve adacık dokularının intakt olarak kalmış oldukları tespit edilmiştir. Bu netice daha evvelce tespit edilmiş olan bulgular ile her ne kadar uyuşmasa da muhtemelen gözlem süresinin kısa tutulmuş olması bundan sorumlu olan faktör olsa gerekir.

Kanalın açık bırakıldığı durumlarda eksokrin fonksiyonunun devamı süresince peritonun ve omentumun absorbtif yüzeyleri sekresyonu ortamdaki uzaklaştırmakta, ayrıca pankreatik sıvı içindeki proteolitik, lipolitik ve amilolitik enzimlerin barsak mukozası ile temasları olmadığı için aktivasyonları engellenmekte, dolayısıyla inaktif olarak kalan pankreatik enzimlerde greft fonksiyonuna zarar vermemektedirler (4). Köpeklerde pankreasın %80 rezeksiyonundan sonra geri kalan dokunun normoglisemi için yettiği bilindiğinden (3) çalışmamızda otopransplantasyon yapılan köpeklerde endokrin çalışma yapılmamıştır.

Allotransplantasyon için kullanılan modellerde pankreas ekzokrin sekresyonunu kontrol etmek için kullanılabilir çeşitli drenaj yöntemleri olmasına karşın immunolojik reaksiyonların gelişecek olması ve immunosupresivlere gereksinim duyulacağı açıktır. Bu nedenle de deneysel pankreas transplantasyonu çalışmalarında sadece cerrahi tekniğin çalışması istendiğinde kullanılacak otopransplantasyon deneylerinde intraperitoneal açık kanal kullanılması hem kolay bir teknik hem de güvenli bir yöntem olarak ileri sürülebilir.

Ayrıca vaskularizasyonun cerrahi tekniği göz önüne alındığında köpeklerde yapılacak olan pankreas transplantasyonunda eksternal iliak arterin veya femoral arterin anastomoz için kullanılmasının ekstremit fonksiyonlarına bir zarar vermediği de gözlenmiştir. Teknik olarak kolay bir anastomoz yapılabilir olması üstünlüğü gözönüne alınarak köpeklerde mümkün olduğunca distalden bağlanan femoral arterin vaskularizasyon için kullanılabilirliği kanaatine de varılmıştır.