

SİNİR ALLOGREFT NAKLİ İLE SİNİR TAMİRİ YAPILAN REPLANTE EDİLMİŞ KOLLAR: İKİNCİ YILLARININ SONUNDA İKİ OLGUNUN SUNUMU

*Mustafa Asım Aydın, *Serdar Nasır, **Faruk Ökten, ***Hasan Rifat Koyuncuoğlu

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi*, Pediatrik Nefroloji** ve Nöroloji*** Bilim Dalları

ÖZET

Amaç: Sinir allogreft nakli ile sinir tamiri yapılan iki olgu, ikinci yıl sonunda sunulmaktadır.

Olgular: Orta ve üst seviyede kol amputasyonlu iki olguda (21 aylık ve 14 yaş) replantasyon yapıldı. Ulnar, median ve radial sinirler ağır ezilme ve çekilme hasarı nedeniyle sekonder onarımına bırakıldılar. Gerekşimin duyulan sinir grefti miktarı dikkate alınarak her iki olguda da sinir allogreft nakli planlandı. İki olguda da proksimal sağlıklı güdükler infraklavikular yaklaşımla brakial pleksusun kordonları seviyesinde bulundu. Distal sağlıklı güdükler önkolda değişik seviyelerde bulundular. İlk olguda canlı vericilerden alınan sural sinir greftleri kullanıldı (Ocak 2004, 180 cm). Sonraki olguda kadavra greftleri kullanıldı (Mart 2004, 350 cm). Alıcı ve vericiler arasında sadece ABO kan grubu uyumu arandı. Alıcı ve vericilere organ nakli işlemleri aynen uygulandı. İmmünbaskılama, siklosporin, prednisolon ve azatiyoprin ile sağlandı. İlk hastada greftlerin distalinde yeterli sinir rejenerasyonu nedeniyle ilaçlar Ekim 2005 te kesildi. **Sonuçlar:** İlk olguda 18. ayda yapılan kaba gözlemlerde parmaklarda koruyucu duyu ve ekstrinsik fleksor reinervasyon görüldü. Ekstensorlar ve intrinsik kaslarda klinik reinervasyon bulgusu elde edilemedi. Diğer hastada Tinel testi bulguları elde ve parmaklarda değişik düzeylerde bulunmaktadır. Hiç motor inervasyon sağlanamayan hastada sadece koruyucu el duyusu elde etme beklentimiz vardır.

Sonuç: Sinir noksanlığı otojen greftlerle onarılamayacak kadar fazla ise sinir allogreft nakli ilk seçenek tedavidir.

SUMMARY

Purpose: Two cases of nerve repair by nerve allograft transplantation are presented at the end of their second years.

Cases: Replantation was performed in two cases with upper extremity amputations at middle and upper arm levels (ages 21 months and 14 years). Ulnar, median, and radial nerve disruptions were not repaired primarily because of severe avulsion. Nerve allograft transplantation was planned for both cases considering the total amount of nerve grafts needed. Healthy proximal ends were found at cord levels in infraclavicular exploration in both cases. Distal ends were at varying levels in the forearm. Sural nerve grafts harvested from living donors were used in the former patient (Jan 2004, 180 cm). Cadaver nerves were transplanted in the latter case (Mar 2004, 350 cm). Only ABO blood group matching was required. Procedures followed in solid organ transplantation were completely implemented for both donors and recipients. Immunosuppression with cyclosporine, azathiopurine, and prednisolon was applied. In the former case, immunosuppression was halted in October 2005 because of apparently adequate regeneration across the nerve grafts.

Results: Crude examination of the former case revealed protective sensation of the fingers and reinnervation of the extrinsic flexors, but no sign of force recovery in extensors and intrinsic muscles in 18 months. In the latter case, no motor recovery to any extent was obtained so far. Tinel tests are at varying levels in hand and fingers. We compromise for only protective sensation in hand for this case. **Conclusion:** Allogeneic nerve transplantation is the first choice, when the nerve defect is too extensive for autogenous nerve grafts.

Keywords: Nerve allograft, arm replantation, transplantation

GİRİŞ

Millesi 1960 larda ilk başarılı sinir tamiri sonuçlarını yayınladı ve sinir tamirinde mutlaka mikrocerrahi prensiplerin kullanılması gerektiğine işaret etti^{1,2}. Daha sonra sinir greftlerinin periferik sinir kaybı ile birlikte olan

yaralanmalarda başarı ile kullanılabilirdiğini gösterdi^{3,5}. Takip eden 30 yıllık dönemde, çok sayıda deneysel çalışma ve bulguya rağmen, periferik sinir sorunlarının tedavisinde dönüm noktası sayılabilecek önemli bir klinik gelişme olmadı. Deneysel hayvan modellerinden elde edilen

sonuçların klinik sinir tamiri sonuçlarıyla oldukça zayıf korelasyon gösterdiği görüldü⁶. Periferik sinir kayıplarının onarımı için çeşitli biyolojik ya da biyolojik olmayan iletiler denendi. Bunların etkinliğini çeşitli nörotrofik maddeler ve Schwann hücreleri ile muamele ederek artırma çabaları devam etmektedir⁷. Ototog sinir grefti sinir kayıplarının onarımında hala altın standarttır⁶. Sinir iletileri olarak sinir greftinden beklenen, rejenerere olan aksonlar için bazal lamina matriksi ve Schwann hücrelerinden oluşan bir ortam oluşturmaktır. Laminin, fibronektin gibi bazal lamina elemanlarının sinir rejenerasyonundaki önemi bilinmektedir^{8,9}. Schwann hücreleri ise aksonal rejenerasyonu hem salgıladıkları nörotrofik maddeler ile desteklemekte hem de rejenerere olan aksonlar için çeşitli mekanik görevler yapmaktadırlar⁹. Schwann hücresi içeren sinir greftlerinin (taze sinir grefti), sadece ekstrasellüler matriks içeren asellüler sinir greftlerine göre sinir rejenerasyonunu daha başarılı desteklediği gösterilmiştir^{10,11}. Yapay ya da asellüler allograft ve ksenogreftlere, otojen Schwann hücresi veya fibroblast eklererek elde edilen iletiler çeşitli nedenlerle deneysel olarak başarılı olmamıştır⁷. Kök hücre, embriyonal kök hücre, çeşitli dokulardan elde edilen progenitor hücreler gibi çokyönelimli hücreleri kullanarak benzer çalışmalar devam etmektedir¹².

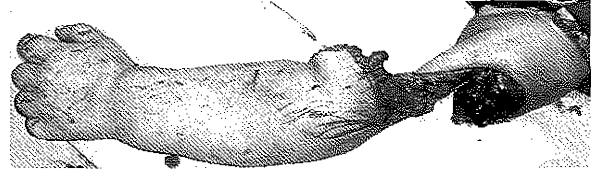
Günümüzde, otolog sinir grefti ile onarılamayacak kadar büyük ya da otolog sinir grefti ile çok fazla verici alan morbiditesine neden olacak büyüklükte sinir kayıplarının onarımı için tek seçenek sinir allogreftleri olarak görülmektedir.

Günümüzün immünbaskılayıcı ilaçları ile akut rejeksiyonların çok etkin bir şekilde önlenilebiliyor ve kontrol edilebiliyor olması, hayati olmayan doku eksiklikleri için allograft kullanma arayışlarını arttırmıştır. Küçük deney hayvanı modellerinin aksine, insanlarda selektif immün toleransın oluşturulamaması, kompozit doku nakillerinde ömür boyu immünbaskılayıcı ilaç kullanma zorunluluğunu doğurmaktadır. Bu ilaçların uzun dönem istenmeyen etkilerinin hayati önem taşıması, hayati olmayan dokular için bu durumun göze alınmasını tartışmaya açık hale getirmektedir¹³. Sinir allogrefti kullanımında, immünbaskılamanın greftin distaline yeterli aksonal rejenerasyon sağlandıktan sonra kesilmesinin mevcut rejenerasyon düzeyini klinik olarak farkedilir düzeyde etkilemediğinin gösterilmesi^{14,15}, sinir allogreftlerini otojen greftlerle karşılaştırılabilir bir seçenek haline getirmiştir.

Geniş sinir harabiyetinin eşlik ettiği kol amputasyonu nedeniyle, replantasyon ve geçici immün baskılama altında sinir allograft nakli ile sekonder periferik sinir onarımı yapılan iki pediatrik olgu sunulacaktır. İki yılı doldurmakta olan bu olgularda, duyuusal ve motor reinervasyon düzeyinin gerçek klinik parametrelerle ölçülmesi iki yıl daha alabilir. Ancak, şu ana kadar olan klinik gözlemlerimizin, bu tedavi seçeneğinin otojen sinir greftleri ile karşılaştırmalı güvenilirliği hususunda yeterince aydınlatıcı olduğunu düşünürüz.

OLGU 1

Ağustos 2003 tarihinde, SDÜ Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne araç içi motorlu taşıt kazasına bağlı kol



Resim 1: Replantasyon öncesi Olgu 1 in görünümü.

amputasyonu nedeniyle getirilen 21 aylık erkek bebek için Plastik Cerrahi konsültasyonu istendi (Resim 1). Sol kol 2-3 cm'lik bir cilt bağlantısı dışında tamamen ayrılmış halde, ayrılma yerinde hem proksimal hem distal sinir ve damar uçları çekilerek kopmuş görünümde, kaslar ve cilt ezilmiş durumda idi. Dirsek grafide humerus ortadan ayrılmış görünüyordu. Servikal yaralanma bulguları ve servikal grafilerde kırık görünümü yoktu. Sağ femurda kapalı üst 1/3 gövde kırığı vardı. Eşlik eden başka bir yaralanmanın bulunmadığı teyid edildikten sonra, kol replantasyonu planıyla hasta ameliyata alındı. Uygun eksternal fiksator temini mümkün olmadığı için kemik tesbiti plak ve vida ile gerçekleştirildi. Arteriel revaskülarizasyon safca ven grefti kullanarak 2.5 saatlik sıcak iskemiyi sonrasında sağlandı. Yine ven grefti kullanarak, konkomitan venler, yüzeysel kübital venler ve sefalik venden deltopektoral oluktaki giriş yerine olmak üzere üç adet ven onarımı yapıldı. Median, ulnar ve radial sinirlerin distal ve proksimal uçları buldukları yerde polipropilen dikiş ile işaretlendiler. Kaslar güvenilir sınıra kadar debride edildiler ve dikilerek yaklaştırıldılar. Deri anastomozlar açıkta kalmayacak şekilde yaklaştırıldı. Ameliyat sonrası olaysız geçti. Fasyotomi gerektirecek boyutta ödem olmadı. El bileği ve parmaklarda pasif hareketlere 2. haftada, dirsek ve omuz hareketlerine 4. haftada başlandı. Bir ay sonra ön aksiler katlantıda defekt ve çekinti nedeniyle lokal flep ve deri grefti uygulandı. Ameliyat sonrası dönemde birinci motor nöron bulguları, Horner sendromu, düşük omuz, boyunda diğer tarafa deviyasyon, baş postüründe buna bağlı bozukluk ve skapulada kanallanma gözlenmedi. Tüm omuz hareketleri ve postürü normaldi. Deltoid, triceps uzun başı, üst ve alt pectoral kas EMG leri normaldi. Ön kol fleksiyonu 2+ ve biceps EMG sinde reinervasyon bulguları görülmüyordu. Aksiller bölgeye yapılan perküsyonlarda elinin acıdığını ifade ederken, boyunda Tinel bulgusu yoktu. Bu bulgularla sinir yaralanmasının proksimal sınırları büyük oranda infraklavikular alanda gibi görünüyordu. Buna rağmen toplam sinir noksanlığının otojen sinir grefti verici alanlardan sağlanamayacak kadar büyük olma olasılığı dikkate alınarak, gerekirse kadavra ya da canlı vericilerden alınan sinir greftlerini geçici immünbaskılama altında kullanmak üzere hazırlıklara başlandı. Ekim 2003'te Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na bu tedaviyi uygulamak üzere izin başvurusu yapıldı. Etik Kurul başvurusunda sinir allogrefti kullanma gereği ve koşulları şu şekilde özetlendi:

- Yüksek seviyeli bu yaralanma sonrası, tüm eklemlerde pasif hareket sınırlarının tam olduğu, ekstremitede dolaşım sorunu bulunmadığı ve kasların reinervasyon potansiyelinin bulunduğu, ancak en azından

koruyucu duyu sağlanamadığı takdirde ekstremitenin ampute edilmesi gerekeceği;

- Sinir tamiri ameliyatına allograft kullanmaya hazırlıklı girileceği, median, ulnar ve radial sinirlerin sağlıklı güdüklere ortaya konduktan sonra otograft veya allograft kullanmaya karar verileceği;

- Greftin görevinin, distaline yeterli aksonal rejenerasyon sağlanınca sona ereceği, bunun için yaklaşık iki yıl süren immünbaskılamanın yeterli olacağı,

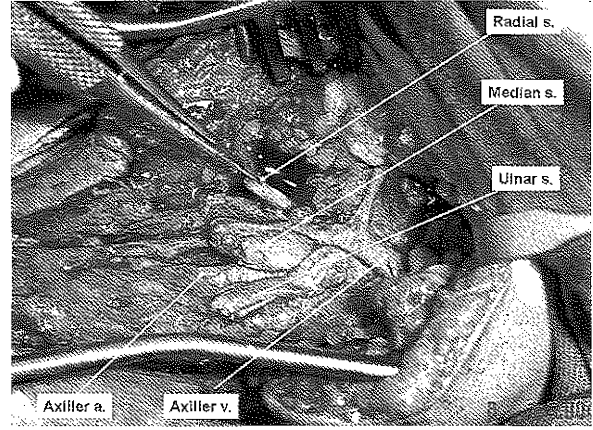
- Hastanın sağlığını tehdit edecek boyutta enfeksiyon ya da ilaçlara bağlı başka bir istenmeyen etki ortaya çıkarsa ve doz azaltarak sorun giderilemezse, sinir rejenerasyonu hangi aşamada olursa olsun immün baskılamanın sonlandırılacağı,

- Hasta ailesinin tam olarak bilgilendirileceği, ilaçların düzenli kullanımı ve takiplere titizlikle devam konusundaki uyum yeteneklerinin bu tedaviye karar vermede dikkate alınacağı.

Etik Kurul izni bu çerçevede alındıktan sonra Akdeniz Üniversitesi Transplantasyon Koordinasyon Merkezi ile temasa geçilerek sadece ABO kan grup uyumu şartı ile alt ekstremiteden periferik sinir talebimiz kendilerine iletildi. Bu arada kadavradan sinir grefti temininin gecikmesi halinde canlı verici seçeneğinin düşünülebileceği aileye iletildi. Verici olmak isteyen ve alıcı ile ABO kan grup uyumlu olan baba ve halanın viral seroloji açısından bir engellerinin olmadığı gösterildi. Alıcıda immünbaskılayıcı tedaviye engel bir durum olmadığı tesbit edildi. Hasta 2 yaşında olmasına rağmen anti CMV IgG pozitif olması iyi bir şans olarak değerlendirildi. Kadavra periferik siniri temin edilememesi üzerine 8 Ocak 2005 tarihinde canlı vericiden allograft transferi planlandı. Ameliyattan 48 saat önce indüksiyon tedavisine başlandı. İndüksiyonda siklosporin A (4-6 mg/kg/gün), prednizolon (60mg/m²/gün) ve azatioprin (1.5 mg/kg/gün) kullanıldı.

Mevcut klinik ve elektrofizyolojik tablonun normal omuz hareketleri, dirsek fleksiyonunda spontan düzelme eğilimi ve infraklavikular alanda sınırlı sinir hasarı göstermesi nedeniyle ameliyat amacı şu şekilde belirlendi: Radial, median ve ulnar inervasyonlu ekstrinsik ve intrinsik kaslara motor inervasyon, ve elde bu sinirlere ait duysal alanlarda koruyucu duyu sağlamak. Bu amaçla, humerus üst 1/3 anteromedialde median, ulnar ve radial sinirlerin lateral, medial ve posterior kordonlardan ayrıldıkları yere ulaşmak üzere uzunlamasına bir insizyon yapıldı. Aksiller ven diseksiyon edilerek askıya alındı. Aksiller arter ön yüzünde proksimale doğru ilerlenerek median sinir bulundu ve distale doğru izlendi. Proksimalde median sinirin medial ve lateral kordondan aldıkları dallar izlenerek ulnar ve muskulokutan sinirler bulundu. Muskulokutan sinir sağlıklı görünüyordu ve dirsek fleksiyon kaybı nöropraksiye bağlandı. Ulnar sinir distale doğru izlendi. Arter askıya alındı ve yana çekilerek posterior kordondan radial sinirin humerus posterioruna gidişi izlendi. Median ve ulnar sinir epinöriyumları çıkışlarından 8-10 cm distalde uzunlamasına insize edilerek skar yapısı görüldü. Bu seviyede her iki sinir de kesilerek kesit yüzleri ameliyat mikroskopu ile incelendi. Kesme işlemine sağlıklı kesit yüzeyi görünene kadar dilim dilim devam edildi. Sağlıklı fasiküler yapı

gösteren uçlar kordonlardan ayrılma yerlerinin hemen 1-2 cm distalinde bulundu. Radial sinir, sağlam fasikül yapısının aynı seviyede bulunacağı varsayımı ile sinir 4-5 cm distalden başlanarak yukarı doğru dilimlendi ve posterior kordondan 2-3 cm distalde sağlıklı fasiküler yapı bulundu (Resim 2A). Distal güdüklere diseksiyonuna geçildi. Median sinirde sağlam fasiküler yapı anterior interosseöz dalın çıkış yerinin distalinde bulundu. Ulnar sinir distali kubital tünelde sağlam bulundu ve sinir tünelden çıkarılarak anteriora transpoze edildi. Radial sinirin supinator kas hizasında posterior interosseöz dalı bulundu,



Resim 2A: Proksimal güdüklere sağlanacak fasiküler anatomi gösteren seviyesi.



Resim 2B: Allogreftlerin ciltaltı tünellerden geçirilişleri.



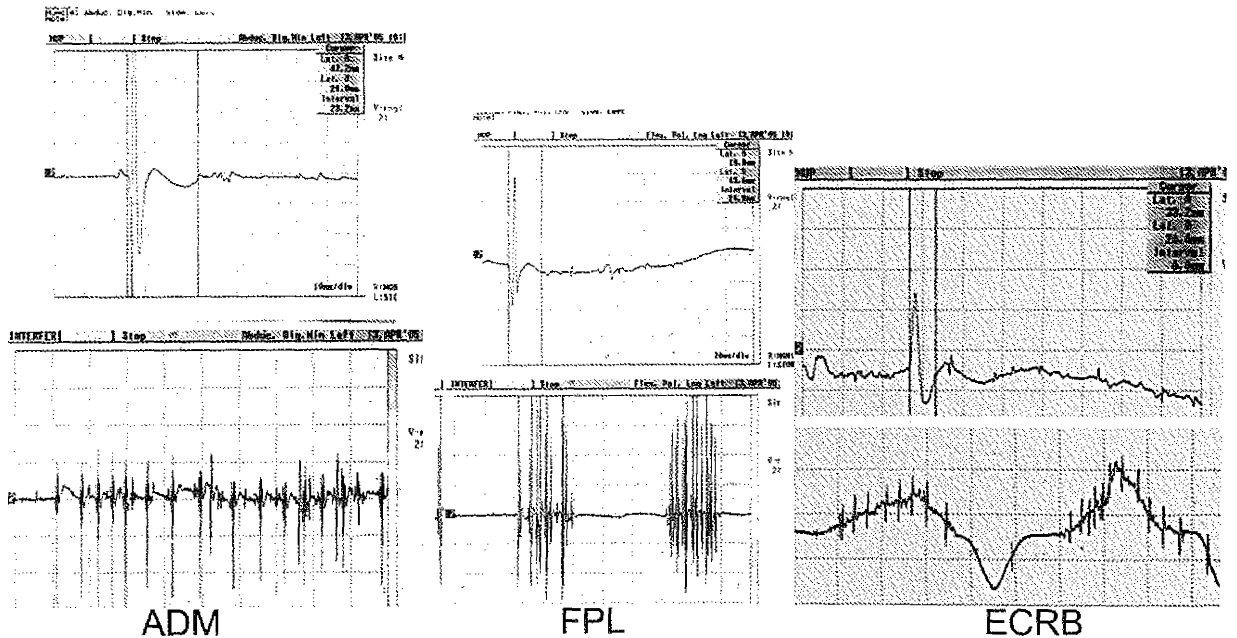
Resim 2C: Proksimal koaptasyonlar.

yüzeysel dala doğrudan önkol orta-distal birleşiminde ulaşıldı. Her sinir noksanlığı en az ikişer kablo ile onarıldığı takdirde toplam 180 cm. civarında sinir greftine ihtiyaç olacağı, bunun otojen dokularla karşılanamayacak boyutta olduğuna karar verilerek canlı vericiler (baba ve hala) den her iki sural sinir alındı. Proksimal ve distal uçlar arasında aspiratör kanülü yardımı ile cilt altı tünelleri açıldı. Sinir greftleri bu tünellerden geçirilerek interpoze edildiler. (Resim 2B ve 2C). Sinir greftleri şu şekilde kullanıldı: Median sinirden median sinire 2 kablo, median sinirden anterior inreosscous sinire 2 kablo, ulnar sinirden ulnar sinire 3 kablo, radial sinirden yüzeysel radial sinire 2 kablo, radial sinirden posterior interosseous sinire 2 kablo. Koaptasyonlar 8/0 nylon ile yapıldı. Ameliyattan sonra sinir greftlerinin revaskülarizasyonunu sağlamak için ekstremité 10 gün süre ile kesin immobilize edildi. İmmünbaskılayıcı ilaçlar 6 hafta süre ile indüksiyon dozunda kullanıldı. Kan Siklosporin düzeyleri günlük ya da günde bir izlenerek normal sınırlarda tutulacak şekilde doz ayarlamaları yapıldı. Hasta ameliyattan 4 hafta sonra taburcu edildi. İdame tedavisinde prednizolon dozu her hafta 30, 15, 12, 9, 7 ve 5 mg/m²/gün şeklinde azaltıldı ve daha sonra 5 mg/m²/güneşarı olarak immünbaskılayıcı tedavi boyunca devam edildi. Kan Siklosporin düzeyi ilk 4 ay 120-220 µg/L, daha sonra 80-180 µg/L arasında tutuldu. Siklosporinin toksik etkilerini azaltmak için birlikte oral verapamil verildi. İlk 6 aylık dönemde ülser profilaksisi için ranitidine, enfeksiyon profilaksisi için oral asiklovir, flukanazol ve trimetoprim-sulfometoksazol verildi. 3 ve 6. ayda Tinell testi ile rejenerasyon olduğu ve ilerlediği görüldü. Dirsekte fleksiyonu 3+ idi. 12. ay takibinde el bileği ve parmaklarda belirgin fleksiyon hakimiyetinin

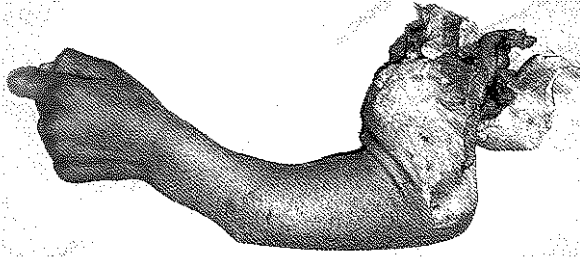
ortaya çıktığı görüldü. Dirsek fleksiyonu 5 düzeyinde görünüyordu. Gündüz kullanmak üzere el bileğini stabilize eden, gece uykuda kullanmak üzere parmakları da ekstansiyonda tutan iki adet splint yapıldı. Ayrıca el bileği stabilize edildiğinde parmakları ekstansiyona zorlayan pasif egzersiz öğretildi. 18. ayda fleksiyon hakimiyeti artmıştı ve el bileği nötralde iken parmak pasif ekstansiyonunda hafif sınırlılık vardı. Bu kontrolde 3.5 yaşında olan hasta ile motor ve duyu muayenesi için yeterli kooperasyon tüm çabalarımıza rağmen kurtulamadı. Ancak, parmaklarda ve el bileğinde tekrarlayan fleksiyon hareketleri gözlenerek FPL, ve diğer fleksör kasların inerve olduğu ve fleksör kas gruplarında el ile kas kuvveti ölçümünün 2 ile 4 arasında değişebileceği (Modified British Medical Research Council Scale¹⁶ 'e göre) düşünüldü. Ekstansiyonlar ve intrinsik kaslarda hiç kontraksiyon gözlemlenmedi. Yine formal bir duyu muayenesi yapılamamakla birlikte uyanırken soğuk ve sıcakta, uykuda iken dokunmaya tepkilerinden parmaklarda S1-S2+ civarında bir duysal inervasyonun sağlandığı (Modified British Medical Research Council Scale¹⁷ 'e göre) düşünüldü. Yapılan elektrofizyolojik incelemede hiç klinik aktivite olmamasına rağmen ekstansörlerde ve intrinsik kaslarda seyrek MUAP ve yetersiz enterferans paterni görüldü (Resim 3). İmmün baskılayıcı tedaviye bağlı önemli bir istenmeyen etki gelişmeyen hastanın ilaç tedavisi Ekim 2005 te sonlandırıldı. Klinik izlemi devam ediyor.

OLGU 2

Ekim 2003 tarihinde, 14 yaşında erkek çocuk sol kolunu yörede "patpat" olarak adlandırılan, su motorundan yapılmış bir taşıtın kayışına kaptırma neticesi üst 1/3



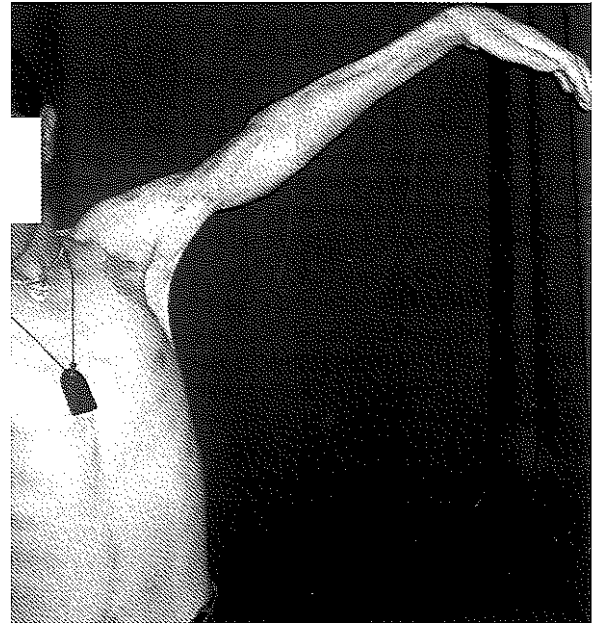
Resim 3: Olgu 1'e ait 18. ay EMG bulguları görülmüyor. Üstte her kas için spontan durumda alınan MUAP lar, altta maksimum kontraksiyonda elde edilen tam olmayan enterferans paternleri izlenmektedir. ADM: Abductor digiti minimi, FPL: Flexor pollicis longus ECRB: Extensor carpi radialis brevis



Resim 4: Replantasyon öncesi Olgu 2'nin görünümü.

seviyede kol amputasyonu nedeniyle SDÜ Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne getirildi (Resim4). Acil serviste şok bulgularının ilerlemesi ve tekrarlayan kan sayımlarında azalan hemoglobin değerleri görülmesi üzerine karın USG yapıldı ve dalak rüptürü tesbit edildi. Hasta splenektomi ve vital bulgular stabilize edildiği takdirde kol replantasyonu planı ile ameliyata alındı. Splenektomi ile eş zamanlı olarak humerus eksternal fiksator ile tespit edildi. Damar tamirleri olgu 1 deki gibi yapıldı. Revascularizasyon 3 saat soğuk ve 2 saat sıcak iskemi sonunda sağlandı. Radius ve ulna kırıkları K teli ile tespit edildi. Ameliyat sonrası birinci gün fasyotomi yapmak gerekti. Damar anastomozlarının örtülebilmesi için 5. gün latissimus-dorsi kas deri flebi kullanıldı. 2 ay sonra aksiller kontraktür nedeniyle lokal flep ve deri grefti işlemi yapıldı. Benzer şekilde pasif eklem hareketlerini erken dönemde başlandı. Ameliyat sonrası nörolojik takiplerinde ilk hastadan farklı olarak triceps uzun başı, supraspinatus ve deltoid EMG lerinde parsiyel, denervasyon bulguları bulunmaktaydı. Omuz abduksiyonu 2 den 3 e doğru tedrici bir düzelmeye gösterdi. Ön kol fleksiyonu 0 ve biceps EMG si total denervasyon ile uyumlu idi. Hasta aksillada clin ulnar ve median inervasyonlu alanlarına yayılan ayrı Tinel işareti traseleri tanımlayabiliyordu. Boyun kökünde, koltuk altından alınanlara göre oldukça zayıf olmakla birlikte ele ve kola yayılan zayıf Tinel pozitifliği bulunmaktaydı. Deafferentasyon ağrıları olmadı. Bu bulgularla proksimal sinir yaralanmasının infraklavikular ve supraklavikular alanda değişik seviyelerde diffüz yayılım gösterdiği düşünüldü. Omuz abduktörleri spontan iyileşme gösterdikleri ve ön kol fleksorlarında ağır kas hasarı nedeniyle iyileşme beklenmediğinden en azından koruyucu el duyası sağlamak üzere allogreft kullanımı planlandı. Motor reinervasyon beklentisi az olmakla birlikte ekstrinsik kaslara yönelik olarak anterior ve posterior interosseous sinirlere de greft interpozisyonu uygun görüldü. Benzer prosedürler bu hastada da takip edildi. Mart 2004'te Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde ABO uyumu olan bir kadavradan bilateral siyatik sinir ve dalları temin edildi. Sinir greftleri Wisconsin solusyonunda +4°C'da hastanemize ulaştırıldı. İndüksiyon tedavisi başlandıktan sonra hasta 2. gün ameliyata alındı. Allogreft siyatik sinir, daha önce tanımlandığı gibi 15 uzunlamasına şeritlere ayrılarak sural sinir kalınlığında greftler elde edildi. Sinir tamiri işlemi ilk hastada olduğu gibi gerçekleştirildi. Greft miktarı daha fazla olduğu için bu olguda en az üçer kablo yerleştirildi. Toplam 350 cm civarında sinir kablosu

kullanıldı. Ameliyat sonrası takipler ilk hastada olduğu gibi gerçekleştirildi. Ocak 2006 itibarı ile (20. ay) hastada hiç motor inervasyon bulgusu tespit edilememekle birlikte her üç sinir seyrine uygun Tinel testi pozitifliği el ve parmaklarda ilerlemekte idi. Bu hastada artık motor iyileşme beklentimiz bulunmamaktadır (Resim5). Tüm eklemlerde pasif hareket sınırları normaldir. Dirsek fleksiyonu öncelikli olmak üzere ekstremiteye motor hareket kazandırmak üzere girişimler planlanmaktadır. Bu hastada da şu ana kadar immünbaskılamaya bağlı hiçbir önemli istenmeyen etki görülmedi ve Mart 2006'da ilaç tedavisinin sonlandırılması planlandı.



Resim 5: Olgu 2'nin sinir allogreft nakli sonrası 1. yılda görünümü. Aktif omuz abduksiyonu kısıtlı, aktif dirsek ve el hareketi yok.

TARTIŞMA

MacKinnon ve arkadaşları daha önce yayınladıkları (1992) ilk olguyu¹⁴ da içeren, 1988-1998 yıllarında sinir allogreft nakli yapılmış 7 olgunun sonuçlarını yayınladılar (2001)¹⁵. Bunlar, uygun proksimal ve distal sinir uçları bulunan ancak aradaki noksanlığın hastanın kendisinden temin edilemeyecek kadar büyük olduğu olgulardı. Hepsinde alternatif tedavilerden biri ekstremitenin amputasyonuydu, 4 tanesi üst, 3 tanesi, alt ekstremitelere rekonstrüksiyonu olgusu idi. Kullanılan toplam kablo uzunluğu 72 ile 350 cm arasında değişiyordu. Üst ekstremitelerde değişik düzeylerde motor reinervasyon bildirildi. Bizim birinci olgumuzda, ulnar ve median inervasyonlu ön kol kaslarında klinik reinervasyon sağlanırken radial inervasyonlu kaslarda olmaması, bu arada radial-yüzeyel radial tamirinde Tinel bulgusunun normal ilerlemesi, radial- posterior interosseous tamirinde bir teknik sorun düşündürmektedir. İkinci olgumuzda hiç klinik motor reinervasyon elde edilememesi ise teknik nedenlerin dışında bir çok nedene bağlanabilir.

Bizim olgularımızda da MacKinnon ve arkadaşlarının serisinde olduğu gibi alıcı ve vericiler arasında sadece ABO kan grubu uyumu arandı. HLA'nın transplantasyon immünitesindeki önemli rolüne rağmen¹⁸, sinir greftlerinin uzun süreli ömrü ile ilgili bir kaygımız olmadığı için ABO kan grubu dışında doku tipi uyununun önemli olmayabilir. MacKinnon ve arkadaşları dencysel olarak, allogreftin soğuk şartlarda 7 güne kadar saklanması, Schwann hücre sayısında bir azalma yapmadan antijeniteyi ve gereken siklosporin dozunu azalttığını göstermişler¹⁹. Biz bunun elektif şartlarda nakil şansı vermesi açısından değerli bir bulgu olduğunu düşünüyoruz. Fakat azalmış antijeniteye uygun daha düşük ve güvenli bir kan siklosporin düzeyi tanımlanmamış olduğundan, biz immünbaskılayıcı tedaviyi solid organ protokolüne göre uygulamayı ve antijeniteyi azaltma kaygısıyla beklemenin bu durumda gereksiz olduğunu düşündük. Mackinnon ve arkadaşları aynı hastada allogreftle birlikte otogreft de kullanmışlardı. Biz, allogrefti tüm planlanan sinir tamirleri için yeterli olduğuna göre, zaten immün baskılayıcı ilaç alan hastada, sinir tamirlerinin bir kısmının otogreftle yapılmasının gereksiz verici alan morbiditesine yol açacağını düşündük.

Siklosporin gibi, kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisi ile T lenfositlerden interlökin 2 salınımını bloke ederek immün baskılayıcı etkinlik gösteren Takrolimusun (FK506) farklı mekanizmalar üzerinden nörorejeneratif bir etkinlik de gösterdiği hem in vivo hem de in vitro dencysel çalışmalarda gösterilmiştir^{20,24}. Biz bu bilgiye rağmen birkaç nedenle takrolimus yerine siklosporin kullanmayı tercih ettik: Takrolimusun nörorejenerasyonu hızlandırdığı ve inervasyonu artırdığını gösteren anekdotal gözlemler^{15,25} dışında klinik çalışma bulunmamaktadır. Nörorejeneratif FK506 etkisi hep akut sinir yaralanması modellerinde gösterilmiş, gecikmiş sinir tamiri modellerinde etkinliğinin azaldığı bulunmuştur^{26,27}. Ülkemizde, kan siklosporin düzeylerine nefroloji kliniği bulunan ve böbrek nakil hastası takip eden bir çok hastanede bakılabilirken, takrolimus düzeylerine sadece organ nakli yapılan sınırlı sayıda hastanede bakılabilmektedir. Takrolimus ile aylık idame tedavisi maliyeti siklosporine göre 2 sene önce 5 kat fazlaydı; bugün bu fark 3 kata kadar gerilemiş durumdadır. Bu nedenlerle takrolimusu ancak kurtarıcı olarak fark edilebilir bir rejeksiyon görülürse kullanmayı planladık.

Solid organ nakillerinde rejeksiyon organ fonksiyonları izlenerek, kompozit doku nakillerinde ise deride görünen belirtileri ile tanılabilmektedir¹³. Sinir allogreftlerinde akut rejeksiyon lokal inflamasyon bulguları ile karşımıza çıkabilir¹⁵. Tinel pozitifliğinin distale ilerleyişinde durma ya da geriye doğru gitme kronik rejeksiyon habercisi olabilir. MacKinnon ve arkadaşları rejeksiyon şüphesi durumunda incelemek üzere cilt altına allogreft parçaları implante etmişler. Biz, karşılaştırmamız histopatolojik görüntünün yorumlanamayacağını ve kafa karıştırıcı olacağını düşünerek bu yolu kullanmamayı tercih ettik.

Solid organ nakillerinde kaydedilen gelişmeler ve kompozit doku nakli arayışlarının artması şüphesiz kullanılan immünbaskılayıcı ilaçların etkinliği sayesinde olmuştur. Ancak bu ilaçların enfeksiyon, tümör ve

kardiyovasküler hastalık riskini artıran metabolik etkiler gibi önemli uzun süreli istenmeyen yan etkileri vardır. Kortikosteroidler 1960 ların başından beri organ naklinde kullanılmaktadır. Uzun süre kullanımları ile enfeksiyon eğilimi, kilo alma, Cushing görünümü, hipertansiyon, hiperlipidemi, ödem, glukoz intoleransı, katarakt, miyopati, osteoporoz, osteonekroz ve büyümenin yavaşlaması gibi etkiler ortaya çıkmakta, ilaç kesildiği zaman hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve glukoz intoleransı düzelmekte, çocuklarda büyüme hızlanmaktadır. Kortikosteroidlerin kesilmesinin böbrek naklinde kronik rejeksiyon riskini artırdığı gösterilmiştir. Siklosporin, 1980 lerde kullanıma girerek böbrek ve diğer solid organların bir yıllık sağkalım oranlarında dramatik artış sağlamıştır. Hirsutizm, dişeti hiperplazisi ve tremora neden olur. Ayrıca hipertansiyon, hiperlipidemi ve glukoz intoleransı yaparak kardiyovasküler hastalık nedeni olmaktadır. Bunların yanı sıra akut ve kronik nefrotoksik etkileri vardır²⁸. Böbrek nakli hastalarında malinite oranı normal popülasyondan dört kat yüksektir. Lenfoma, Kaposi sarkomu ve deri ve alt dudakta epidermoid karsinom normal popülasyondan farklı olarak en sık görülen tümörlerdir²⁹. Bu nedenlerle, her ne kadar kısa süreli bu ilaçları kullanmanın uzun süreli etkileri ile ilgili bir bilgi bulunmuyorsa da sinir allogreft naklinin kısa süreli ilaç kullanımı ile yapılabilmesi çok önemli görünmektedir. Bizim her iki hastamızda da erken dönemde ortaya çıkan Cushing görünümü dozun azaltılmasıyla kayboldu. Hirsutizm başlangıçta her iki hastada da dikkat çekici düzeyde iken ikinci yılda azaldı.

Geçici immünbaskılayıcı ilaç doku transferi, konakçı hücreleri ile işgal edilerek (creeping substitution) tutan (engraftment) kemik allogreftleri için vaskülarize köpek fibula transferi modellerinde denenmiş, ancak tam doku uyumsuzluğu gösteren olgularda ve yeterince uzun immünbaskılayıcı yapılmazsa başarısız olmuş³⁰. Guimbertou ve arkadaşları iki olguda fleksör tendonları fibröz kılıfları ile birlikte vaskülarize şekilde transfer etmiş ve oldukça düşük doz siklosporin kullanmışlar. Muhtemelen tendon düşük antijeniteli bir yapı olduğu için immünbaskılayıcı sonlandırıldıktan sonra sağlanan fonksiyonel iyileşme devam etmiş³¹.

Sinir allogreft naklinin diğer doku transplantasyonlarına göre önemli bir avantajı da kuvvetli immünojenik deri allogreftlerinin aksine zayıf immünojenitesi nedeniyle anti-CD40 Ab kullanımı gibi hafif immünomodülasyonlar yardımı ile başarılı olma potansiyeli göstermesidir³².

SONUÇ

Periferik sinir kayıplarının otojen sinir greftleri ile onarılmayacak kadar fazla olduğu durumlarda sinir allogreftleri ilk seçenektir. Daha kısa süreli, istenmeyen yan etkileri daha az ve genel immünbaskılanmışlık oluşturmayan immünomodülasyonlar ile kullanılabilirdiği takdirde sinir allogreftinin otojen sinir kullanımının mümkün olduğu durumlarda bile ilk seçenek olma potansiyeli vardır.

Dr. Mustafa Asım Aydın
 Modernler 131 cad no 167
 Isparta

KAYNAKLAR

- Millesi H. Peripheral nerve surgery today: turning point or continuous development? *J Hand Surg [Br]* 1990;15:28.
- Millesi H. Progress in peripheral nerve reconstruction. *World J Surg* 1990;14:733-47.
- Millesi H, Meissl G, Berger A. The interfascicular nerve-grafting of the median and ulnar nerve. *J Bone Joint Surg* 1972;54A:727-750.
- Millesi H, Meissl G, Berger A. Further experience with interfascicular grafting of the median, ulnar, and radial nerves. *J Bone Joint Surg* 1976;58A:209-218.
- Millesi H. Nerve grafting. *Clin Plast Surg* 1984;11:105-113.
- Lundborg G. A 25-year perspective of peripheral nerve surgery: evolving neuroscientific concepts and clinical significance. *J Hand Surg [Am]*. 2000;25:391-414.
- Evans GRD. Approaches to tissue engineered peripheral nerve. *Clin Plastic Surg* 30 (2003) 559-563.
- Baron-Van Evercooren A, Kleinman HK, Ohno S, Marangos P, Schwartz JP, Dubois-Dalcq ME. Nerve growth factor, laminin, and fibronectin promote neurite growth in human fetal sensory ganglia cultures. *J Neurosci Res* 1982;8:179-193.
- Lundborg G, Dahlin L, Danielsen N, Zhao Q. Trophism, tropism and specificity in nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg* 1994;10:345-354.
- Gulati AK. Evaluation of acellular and cellular nerve grafts in repair of rat peripheral nerve. *J Neurosurg* 1988;69:117-123.
- Hall SM. The effect of inhibiting Schwann cell mitosis on the re-innervation of acellular autografts in the peripheral nervous system of the mouse. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1986;12:401-414.
- Knight MA, Evans GR. Tissue engineering: progress and challenges. *Plast Reconstr Surg*. 2004;114:26E-37E.
- Llull R. An open proposal for clinical composite tissue allotransplantation. *Transplant Proc*. 1998;30:2692-6; discussion 2697-703.
- Mackinnon SE, Hudson AR. Clinical application of peripheral nerve transplantation. *Plast Reconstr Surg*. 1992;90:695-9.
- Mackinnon SE, Doolabh VB, Novak CB, Trulock EP. Clinical outcome following nerve allograft transplantation. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107:1419-29.
- Brandsma JW, Schreuders TA, Birke JA, Piefer A, Oostendorp R. Manual muscle strength testing: intraobserver and interobserver reliabilities for the intrinsic muscles of the hand. *J Hand Ther*. 1995 8:185-90.
- Jerosch-Herold C. Should sensory function after median nerve injury and repair be quantified using two-point discrimination as the critical measure? *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2000;34:339-43.
- Duquesnoy RJ. Is histocompatibility testing needed for composite tissue transplantation? *Transplant Proc*. 1998;30:2724-8.
- Evans PJ, Mackinnon SE, Levi AD, Wade JA, Hunter DA, Nakao Y, Midha R. Cold preserved nerve allografts: changes in basement membrane, viability, immunogenicity, and regeneration. *Muscle Nerve*. 1998 21(11):1507-22.
- Gold BG, Katoh K, Storm-Dickerson T. The immunosuppressant FK506 increases the rate of axonal regeneration in rat sciatic nerve. *J Neurosci*. 1995;15:7509-16.
- Steiner JP, Hamilton GS, Ross DT, Valentine HL, Guo H, Connolly MA, Liang S, Ramsey C, Li JH, Huang W, Howorth P, Soni R, Fuller M, Sauer H, Nowotnik AC, Suzdak PD. Neurotrophic immunophilin ligands stimulate structural and functional recovery in neurodegenerative animal models. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:2019-24. Wang MS, Zeleny-Pooley M, Gold BG. Comparative dose-dependence study of FK506 and cyclosporin A on the rate of axonal regeneration in the rat sciatic nerve. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;282:1084-93.
- Jost SC, Doolabh VB, Mackinnon SE, Lee M, Hunter D. Acceleration of peripheral nerve regeneration following FK506 administration. *Restor Neurol Neurosci*. 2000;17:39-44.
- Lee M, Doolabh VB, Mackinnon SE, Jost S. FK506 promotes functional recovery in crushed rat sciatic nerve. *Muscle Nerve*. 2000 23:633-40.
- Aydın MA, Urbanek MG, Kuzon WM. Improved early muscle recovery using FK506 in a rat nerve-repair model. *J Reconstr Microsurg*. 2004;20:183-92.
- Owen ER, Dubernard JM, Lanzetta M, Kapila H, Martin X, Dawahra M, Hakim NS. *Peripheral nerve regeneration in human hand transplantation*. *Transplant Proc*. 2001;33:1720-1.
- Brenner MJ, Fox IK, Kawamura DH, Yu VM, Lowe JB 3rd, Hunter DA, Mackinnon SE. Delayed nerve repair is associated with diminished neuroenhancement by FK506. *Laryngoscope*. 2004;114:570-6.
- Sulaiman OA, Voda J, Gold BG, Gordon T. FK506 increases peripheral nerve regeneration after chronic axotomy but not after chronic schwann cell denervation. *Exp Neurol*. 2002;175:127-37.
- Hricik DE. Withdrawal of immunosuppression: implications for composite tissue allograft transplantation. *Transplant Proc*. 1998 Sep;30(6):2721-3.
- Gaston RS. Medical complications of renal transplantation. <http://www.kidneyatlas.org/toc.htm> Volume 5, Chapter 13.
- Burchardt H, Glowczewskie FP, Enneking WF. Short-term immunosuppression with fresh segmental fibular allografts in dogs. *J Bone Joint Surg Am*. 1981;63:411-5.
- Guimberteau JC, Baudet J, Panconi B, Boilcau R, Potaux L. Human allotransplant of a digital flexion system vascularized on the ulnar pedicle: a preliminary report and 1-year follow-up of two cases. *Plast Reconstr Surg*. 1992;89:1135-47.
- Brenner MJ, Jensen JN, Lowe JB 3rd, Myckatyn TM, Fox IK, Hunter DA, Mohanakumar T, Mackinnon SE. Anti-CD40 ligand antibody permits regeneration through peripheral nerve allografts in a nonhuman primate model. *Plast Reconstr Surg*. 2004;114:1802-14; discussion 1815-