

TC

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



MİNOSİKLİNİN RATLARDAKİ TRAVMATİK

FASİYAL SİNİR HASARINA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Buğra ÇÜRÜK

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi Erkan TEZCAN

Çanakkale / 2022

TC

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MİNOSİKLİNİN RATLARDAKİ TRAVMATİK

FASİYAL SİNİR HASARINA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Buğra ÇÜRÜK

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğretim Üyesi Erkan TEZCAN

Bu tez, Ç.O.M.Ü. BAP Koordinasyon Birimi tarafından  
TTU-2020-3470 nolu proje olarak desteklenmiştir.

Çanakkale / 2022



## TEŞEKKÜR

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi uzmanlık eğitimim boyunca bana tüm bilgi ve deneyimlerini aktaran; başta tezimin her aşamasında emeği geçen, hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Dr. Öğretim Üyesi Erkan TEZCAN olmak üzere, anabilim dalı başkanı hocam Prof. Dr. Oğuz GÜÇLÜ'ye , değerli hocam Doç. Dr. Özge ÇAĞLAR ÇİL'e ve uzmanlık eğitimimin başlarında birlikte çalışma fırsatına eriştiğim, üzerimde sonsuz emeği olan, hekimliği kadar hemen her konudaki davranış ve öğretilerini örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. F. Sefa DEREKÖY'e göstermiş oldukları sabır, vermiş oldukları emek ve kıymet için canıgönülden teşekkür ederim.

Tez hazırlama aşamalarımda yardımları dokunan asistan arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Onur Altıntaş, Arş. Gör. Dr. Serhat TONÇ, Arş. Gör. Dr. Begüm Buse ÇAKIR, Arş. Gör. Dr. Bahadır ÇAKIR, Arş. Gör. Dr. Dilan AKARSU ve Arş. Gör. Dr. Mahmut Serdar SOFU'ya ve ayrıca Tıp Eğitimi Anabilim Dalı'ndan hocam Doç. Dr. Çetin TORAMAN'a, Uzm. Dr. Bengü Nehir BUĞDAYCI YALÇIN'a ve Ecz. Hanife Ebru BAL'a tüm yardım ve destekleri için teşekkür ederim.

Uzman doktor ünvanını en az benim kadar hak eden, bugünlere gelmemi sağlayan, uzak da olsak desteklerini ve varlıklarını her daim yanımda hissettiğim canım babam Tuncay ÇÜRÜK, canım annem Hatice ÇÜRÜK, kıymetli abim Yaşar ÇÜRÜK ve değerli kardeşim Melike ÇÜRÜK'e teşekkürlerimi borç bilir, aileme en derin minnetlerimi sunarım.

Dr. Buğra ÇÜRÜK

## ÖZET

**Amaç:** Fasiyal sinirde (FS) travma sonucu oluşan hasarın tedavisinde minosiklin (M) ve metilprednizolonun (MP) etkinliğini araştırmaktır. İkinci kuşak tetrasiklin grubu antibiyotik olan nöroprotektif ve anti-inflamatuar olarak da kullanılan M, fasiyal paralizisi tedavisinde araştırılmamıştır. Çalışmamız bu yönüyle literatürde ilk olma özelliğindedir.

**Yöntem:** Çalışma 250-300 gram ağırlığında 35 adet erkek Wistar albino cinsi rat üzerinde gerçekleştirildi. Denekler rastgele yedişerli beş gruba ayrıldı. Grup 1'de (Sham grubu) FS diseke edildi fakat travmatize edilmedi, deneklere takip süresince ilaç verilmedi. Diğer deneklerin FS bukkal dalları diseke edildikten sonra travmatize edilip Grup 2'ye (Kontrol grubu) intramusküler olarak 3mg/gün serum fizyolojik, Grup 3'e (M grubu) intraperitoneal olarak 90mg/gün M, Grup 4'e (MP grubu) intramusküler olarak 1mg/kg/gün MP, Grup 5'e (M+MP grubu) intraperitoneal olarak 90mg/gün M ve intramusküler olarak 1mg/kg/gün MP tedavileri 14 gün süre ile uygulandı. Elektrofizyolojik testler deneklerin FS'i travmatize edilmeden önce, travma edildikten sonra ve üçüncü haftanın sonunda yapıp sonuçlar kaydedildi. Elektrofizyolojik çalışmaların bitmesinin ardından deneklerin bukkal dallarındaki ilgili sinir kısımları çıkartılıp histopatolojik incelemeye gönderildi.

**Bulgular:** Histopatolojik incelemelerde bakılan aksonal çap ölçümü, miyelin kılıf dejenerasyonu ve mast hücre sayısı parametrelerinde Grup 1 ve Grup 5'te sinir rejenerasyonu yönünden en olumlu sonuçlar gözlenirken Grup 2 bu yönlerden en olumsuz sonuçlara sahipti. Elektrofizyolojik analizlerde üçüncü hafta (tedavi sonrası) ile ilk ölçülen (travma öncesi) NET ve MST değerlerinin arasındaki farklar Grup 1, Grup 4 ve Grup 5'te Grup 2'ye kıyasla anlamlı derecede daha düşük gözlemlendi. Anlamlılık değeri istatistiksel olarak yüksek etki büyüklüğünde tespit edildi.

**Sonuç:** Histopatolojik ve elektrofizyolojik çalışmalarımızın sonuçlarına göre M'in tekli ve MP ile kombine kullanımında sinir lifleri üzerinde olumlu etkileri gözlemlendi.

Literatürde daha önce travmatik FS hasarındaki tedavi etkinliği araştırılmayan M'in bu amaçla insanlarda tedavi olarak kullanılması için daha çeşitli ve ileri düzey karşılaştırmalı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Fasiyal paralizisi, metilprednizolon, minosiklin, elektrofizyoloji



## ABSTRACT

### EFFECT OF MINOCYCLINE ON TRAUMATIC

### FACIAL NERVE INJURY IN RATS

**Objective:** To investigate the efficacy of minocycline (M) and methylprednisolone (MP) in the treatment of trauma to the facial nerve (FN). M, which is a second generation tetracycline group antibiotic and used as neuroprotective and anti-inflammatory, has not been investigated in the treatment of FN paralysis. Our study is the first in the literature in this respect.

**Method:** The study was carried out on 35 male Wistar albino rats weighing 250-300 grams. The subjects were randomly divided into five groups of seven. In group 1 (Sham group), FN was dissected but not traumatized, and the subjects were not given drugs during the follow-up. FN buccal branches of other subjects were dissected and traumatized, and Group 2 (Control group) received 3mg/day saline intramuscularly, Group 3 (M group) intraperitoneally 90mg/day M, Group 4 (MP group) intramuscularly 1mg/kg/day MP, Group 5 (M+MP group) intraperitoneally 90mg/day M and intramuscularly 1mg/kg/day MP treatments were administered for 14 days. Electrophysiological tests were performed before the FN of the subjects were traumatized, after the trauma and at the end of the third week, and the results were recorded. After the electrophysiological studies were completed, the relevant nerve parts in the buccal branches of the subjects were removed and sent for histopathological examination.

**Results:** Axonal diameter, myelin sheath degeneration and mast cell count parameters were examined in histopathological examinations. Group 1 and Group 5 had the most positive results when nerve regeneration was evaluated. Group 2 was the group in which nerve regeneration was evaluated as the worst. In the electrophysiological analyzes, the differences between the third week (post-treatment) and the first measured (pre-traumatic) NET and MST

values were observed to be significantly lower in Group 1, Group 4 and Group 5 compared to Group 2. Significance value was determined statistically at high effect size.

**Conclusion:** According to the results of our histopathological and electrophysiological studies, positive effects on nerve fibers were observed in the use of M alone and in combination with MP. We think that more diverse and advanced comparative studies should be conducted in order to use M as a treatment in humans for this purpose, whose efficacy in traumatic FN injury has not been investigated before in the literature.

**Keywords:** Facial nerve palsy, methylprednisolone, minocycline, electrophysiology



# İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI.....	i
ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT ve KEY WORDS).....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1 Fasiyal Sinir.....	3
2.1.1 Fasiyal Sinir Embriyolojisi.....	3
2.1.2 Fasiyal Sinir Anatomisi.....	5
2.1.3 Fasiyal Sinir Fizyolojisi ve Histolojisi.....	13
2.1.4 Fasiyal Sinir Fizyopatolojisi.....	16
2.2 Fasiyal paralizisi.....	19
2.2.1 Bell Paralizisi.....	21
2.2.2 Travmatik Fasiyal Paralizi.....	26
2.2.3 Enfeksiyöz Hastalıklar.....	28
2.2.4 Tümöral ve Diğer Hastalıklar.....	29
2.2.5 Fasiyal Paralizide Tedavi.....	30
2.3 Fasiyal Sinirin Fonksiyon Testleri.....	38
2.3.1 Sinir Uyarılabilirlik Testi (NET).....	39
2.3.2 Maksimum Uyarı Testi (MST).....	41
2.3.3 Elektronörografi (ENoG).....	42
2.3.4 Elektromiyografi (EMG).....	44

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>45</b>
3.1 Denekler.....	45
3.2 Deneklerin Gruplara Ayrılması.....	45
3.3 Cerrahi Prosedür.....	47
3.4 Elektrofizyolojik Değerlendirme.....	48
3.5 Histopatolojik Değerlendirme.....	49
3.6 İstatistiksel Analiz.....	50
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>51</b>
4.1 Histopatolojik Sonuçlar.....	51
4.2 Elektrofizyolojik Sonuçlar.....	59
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>64</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>74</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>76</b>

## KISALTMALAR VE SİMGELER

FS: Fasiyal Sinir

M: Minosiklin

MP: Metilprednizolon

M+MP: Minosiklin + Metilprednizolon

PFP: Periferik Fasiyal Paralizi

TPFP: Travmatik Periferik Fasiyal Paralizi

NET: Sinir Uyarılabilirlik Testi

MST: Maksimum stimölasyon Testi

ENoG: Elektronörografi

EMG: Elektromiyografi

FN: Facial Nerve

Ç.O.M.Ü. : Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

BAP: Bilimsel Araştırma Projeleri

## ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Fasiyal sinir anatomisi

Şekil 2.2: Fasiyal sinirin parasempatik innervasyonu

Şekil 2.3: Fasiyal sinirin kemik kanal içerisindeki seyri

Şekil 2.4: Periferik sinir hasarında Sunderland sınıflaması

Şekil 2.5: Longitudinal temporal fraktür

Şekil 2.6: Transvers temporal fraktür

Şekil 4.1: Grup 1'deki az sayıdaki mast hücreleri

Şekil 4.2: Grup 2'deki çok sayıdaki mast hücreleri

Şekil 4.3: Normal görünümündeki Grup 1 miyelin sinir kılıfı hücreleri

Şekil 4.4: Grup 2'deki miyelin kılıfta dejenerasyon ve ödem görünümü

Şekil 4.5: Grup 3'teki miyelin kılıfındaki hafif dejenerasyon ve ödem

Şekil 4.6: Grup 4 miyelin kılıfındaki hafif dejenerasyon ve proliferasyon hücreleri

Şekil 4.7: Grup 5'te miyelin kılıftaki hafif dejenerasyon ve rejenerasyon

## TABLolar

Tablo 2.1: House-Brackmann fasiyal paralizi derecelendirme sistemi

Tablo 4.1: Mast hücre sayısı ve aksonal çap ölçümlerinin gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel analizi

Tablo 4.2: Miyelin kılıf dejenerasyonunun karşılaştırılması (Ki-Kare Testi)

Tablo 4.3: Grupların son ölçüm ile ilk ölçüm NET değerleri arasındaki farklarının karşılaştırılması (ANCOVA Test)

Tablo 4.4: Grupların son ölçüm ile ilk ölçüm MST değerleri arasındaki farklarının karşılaştırılması (Kruskal Wallis Testi)

# 1. GİRİŞ

Fasiyal sinir (FS), kraniyal sinirlerin yedinci çifti olup duyuşal, parasempatik ve motor lifler içeren mikst bir yapıya sahiptir. FS'in görevleri arasında motor fonksiyon ile mimik kaslarının innervasyonu, yüzün simetrik görünümü, tükürük salgısı, tat alma, aşırı gürültüden iç kulak yapılarının korunması gibi pek çok fonksiyon sayılabilir (1). Hareketler veya dinlenme sırasında yüzün sağ ve sol yarısının simetrisi estetik için çok önemlidir. FS fonksiyon kaybı nedeniyle her iki taraf arasındaki simetrik yapı bozulduğunda ve yüzün mimik kasları bu işlevi yerine getiremediğinde kişide psikolojik ve kozmetik problemler ortaya çıkabilir (2).

Periferik FS hasarı gelişiminde travma; Bell paralizisinden sonra en sık ikinci nedendir (2, 3). Travma kaynaklı periferik fasiyal paralizi (PFP) özellikle yüz ve temporal kemik travması sonrası görülmekle beraber doğum travması veya iatrojenik nedenlerle de ortaya çıkabilir (4). İatrojenik FS yaralanmaları timpanomastoid cerrahisi, parotis/tükürük bezleri cerrahisi, pontoserebellar açt tümör cerrahisi, vestibüler sinir veya endolenfatik kese cerrahisi gibi operasyonlar sırasında görülebilir (5).

Travmatik periferik fasiyal paralizilerde (TPFP) sinirin tam kesisinden şüpheleniliyorsa en kısa zamanda cerrahi olarak tedavi uygulanmalı ve kaybolan fonksiyonlar geri döndürülmeye çalışılmalıdır (6). Cerrahi seçenekler arasında kesilen sinirin uç uca anastomozu, sinirde doku kaybı olduğunda serbest sinir grefti ile onarım, fasiyal sinirin dekompresyonu gibi yöntemler sayılabilir (7). TPFP patogeneğinde inflamasyona ve ödeme bağılı oluşan kompresyon suçlandığı için Bell's paralizi tedavisinde de oluşu gibi TPFP tedavisinde de anti-inflamatuar ve ödem azaltan etkileri nedeniyle kortikosteroidler en sık kullanılan medikal tedavi ajanlarıdır (8,9). Literatürde yapılan çalışmalar FS hasarı tedavisinde kortikosteroidin faydasını göstermekte ve kortikosteroid standart tedavide günümüzde kullanılmakla birlikte kortikosteroidlerin

TPFP tedavisindeki etkinliği kesin değildir (10-12). Kortikosteroidler TPFP'de bası etkisi oluşturun inflamasyonu azaltsa da sinir liflerinin dejenerasyonunu azaltmak ve rejenerasyonunu sağlamak amacıyla alternatif ve daha etkin tedavi arayışları devam etmektedir. Ayrıca diabetes mellitus, immün sistem zayıflığı, karaciğer yetmezliği gibi komorbid durumları olan hastalarda yan etki profillerinden dolayı kortikosteroidlerin kullanımları sınırlı olup yapılan bazı çalışmalarda da kortikosteroidlerin yara iyileşmesi üzerinde zararlı etkileri bildirmiştir (10).

Minosiklin yarı sentetik ikinci jenerasyon tetrasiklinlerden olup gүнümüzde güvenilir birer antibiyotik olarak sıkça kullanılırlar. alışmalar M'in antimikrobiyal etkilerinden ayrı olarak nöroprotektif ve anti-inflamatuar etkilere de sahip olduklarını ortaya koymuştur. Bunun yanı sıra yakın zaman önce yapılan çalışmalarda özellikle minosiklin global (13) ve fokal beyin iskemisinde (14), Huntington hastalığında (15), amyotrofik lateral skleroz (ALS)da (16), Parkinson hastalığında (17), multiple skleroz (MS)da (18), travmatik beyin hasarı (TBH) (19) ve medulla spinalis zedelenmesinde (20) belirgin nöroprotektif etkinlik göstermiştir. Bu çalışmanın amacı fasiyal sinirin ezilmesi sonucu oluşan TPFP tedavisinde M ve MP'un etkinliğini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Fasiyal Sinir

#### 2.1.1. Fasiyal Sinir Embriyolojisi

Fasiyal sinirin ilk dokusu; embriyo yaklaşık üç mm uzunluğundayken gebeliğin üçüncü haftasında ikinci brankial arkta gelişmeye başlar. Gebeliğin üçüncü ayında FS'in dallanması ve trasesi oluşur fakat FS tam olarak gelişimini ömrün ilk dört yılında tamamlar (21). Embriyo yaklaşık 32. günündeyken korda timpani ve genikulat ganglion yapıları belirir ve sinirler ikinci farengeal ark mezenşiminde sonlanır. Sonlanan yerde mezenşim kalınlaşarak fasiyal siniri oluşturmaya başlar. Korda timpani de bu mezenşimin ön kısmından gelişir (22). Embriyo yaklaşık beşinci, altıncı haftasındayken sinirsel dokular akustikofasiyal premordiuma yakın bir bölgede akustik ve fasiyal olmak üzere iki farklı parçaya ayrılır, FS'in motor çekirdeği bu sırada tanınmaya başlanır. Motor çekirdek ana ve aksesuar olmak üzere iki parçaya bölünür. Bölünen parçalardan önde büyük olan esas çekirdeği, arkada küçük olan ise aksesuar çekirdeği oluşturur (23). FS'in ve N. abduşens'in (VI. kranial sinir) çekirdekleri ponsa birbirlerine çok yakın yerleşimlidir. N. abduşens'in çekirdeği mezensefalonun gelişimi ile yukarı yönde yer değiştirir ve FS çekirdeğinden ayrılır. FS lifleri burada N. abduşens çekirdeği etrafında dolaşmaktadır, bu yapıya iç dirsek (internal genu) adı verilmektedir (23). Ponsdaki FS ve N. abduşens'in çekirdekleri arasındaki bu yakınlığın klinik olarak etkilerini vasküler ve tümoral bozukluklarda, konjenital Mobius sendromu bulgularında görebilmekteyiz (24).



N. intermedius; FS'in duyusal parçasıdır ve beyin sapını FS ile N. abducens arasından terk eder (25). N. intermedius'a aynı zamanda Wrisberg siniri veya Glossopalatine sinir de denilmektedir. N. intermedius FS'in motor liflerinden ayrı olduğu için konjenital fasiyal paralizilerinde motor nükleus kusuruna bağlı mimik kaslarda hareket görülmediği halde tat ve gözyaşı fonksiyonları normaldir. Konjenital fasiyal paralizisinde hasar seviyesini belirlemek amacıyla uygulanan topografik testler bu nedenle çok değerlidir (26).

Fasiyal sinir koklea ile yakın ilişkilidir. Embriyo 44 günlük olduğunda stapes kası ve Reichart kıkırdağı belirmeye başlar, koklea spiralleri yedinci haftada belirginleşmeye başlayan genikulat ganglionun alt kısmında görülmeye başlar. Bu gelişmeler sonucunda trasesi değişen korda timpani konkav yol alır. Embriyo 48 günlük olduğunda koklea spiralleri FS'in önüne geçer, stapes kası ve stapes FS'in derininde belirginleşir. FS'in horizontal kısmının altına ve önüne doğru yer değiştirir. FS'in önünde petrozal sinir dalını verir ve posterior aurikuler dal ortaya çıkar (27). Beyin sapından çıkarak temporal kemik içinde genikulat gangliona ulaşan FS embriyonun altıncı haftasında geriye doğru kıvrılarak dirsek yapar ve kısa bir mesafe horizontal seyrettikten sonra tekrar vertikal seyir gösterir (27).

Fasiyal sinir trasesi membranöz labirent çevresinde kıkırdak otik kapsülün olduğu sekizinci hafta sonunda son şeklini alır. Bu zamanda membranöz labirent erişkin çapına erişir. Kıkırdak iki hafta sonra şekillenmeye başlar ve fasiyal sinir çevresinde bulunan kemik duvar beşinci haftadan sonra oluşur (22).

Fasiyal sinirin intratemporal dallarının embriyolojik gelişimi: Fasiyal sinirin temporal kemik içinde gelişen ilk dalı Korda timpani'dir. Korda timpani embriyolojik hayatın beşinci haftasında belirir ve yedinci haftasının sonunda trigeminal sinirin dalı olan lingual sinir ile birleşir. Embriyolojik hayatın sekizinci haftasında hem stapes kası hem de nervus stapedius gelişir, nervus petrozus da sekizinci haftada belirmeye başlar (28).

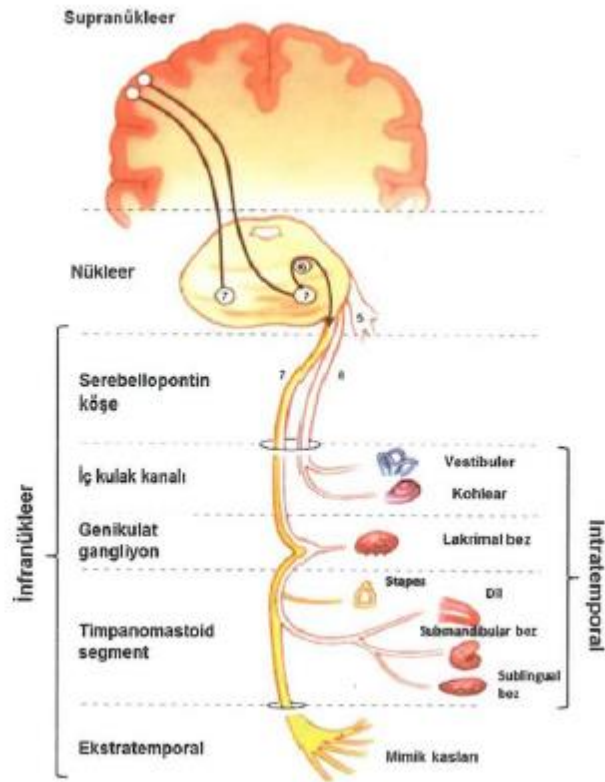
Fasiyal sinirin ekstratemporal dallarının embriyolojik gelişimi: Temporal kemiğe en yakın kısımda FS'in ekstratemporal dallanması başlar. Embriyolojik hayatın yedinci haftasında bu dallanma belirginleşir ve fasiyal sinir ilk önce postarikuler dalı, daha sonra digastrik dalını verir. Bu dallardan sonra sekizinci haftada temporofasiyal ve servikofasiyal dallarını verir. Fasiyal sinir sekizinci hafta sonunda da yüz bölgesinde dallanmaya başlar ve on ikinci hafta sonunda gelişim tamamlanır (24).

Fasiyal sinirin doğumdan sonraki gelişimi: Mastoid kemik doğumda gelişmemiştir ve timpanik halka dardır. FS mastoid çıkışında hemen derinin altındadır ve bu durum 2-4 yaşa kadar devam eder. Çocuklarda miyelinli lif sayısı azdır ve 40 yaşına kadar yaş ile artış gösterir, 40 yaş sonrasında miyelinsiz sinir liflerinde artış gözlenir (27).

### **2.1.2. Fasiyal Sinir Anatomisi**

Fasiyal sinir kompleks, mikst bir yapıya sahiptir. Parasempatik, motor, tat ve duyuşal liflerden oluşturmakta olup embriyolojik olarak ikinci brankial arkta gelişir. FS'in motor çekirdeği ponsta bulunur. Motor çekirdek bir ana çekirdekten ve iki aksesuar çekirdekten oluşmaktadır (28). Ana motor çekirdek

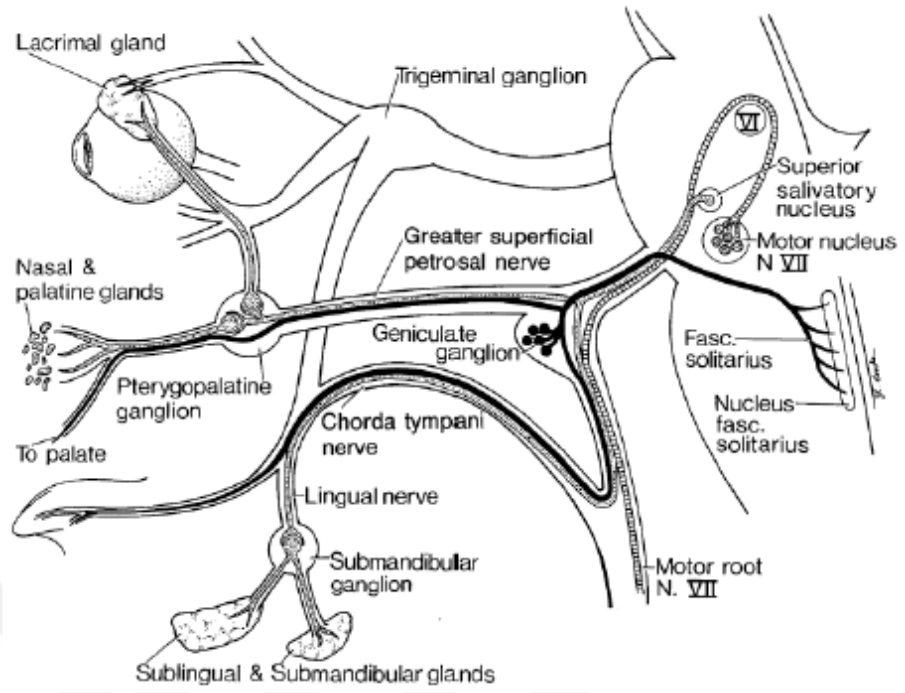
trigeminal sinirin mastikatör çekirdeği ile yukarda, IX ve X. kranial sinirlere ait nükleus ambiguus ile de aşağıda birliktelik gösterir. Ana motor çekirdekte fonksiyonel olarak superior, ventral, dorsal, medial ve inferior olmak üzere beş bölge bulunmaktadır. Medial bölge yanak kaslarını, Ventral bölge orbiküler kasları, intermediyer bölge auriküler ve frontal kasları, dorsal bölge peribukkal kasları innerve eder (29). Aksesuar motor çekirdekler ise ventral ve dorsal olmak üzere iki adettir. Ventral çekirdek olivoprotuberentia ve ana çekirdek medial bölge ile ilişkiliyken dorsal çekirdek, digastrik kas arka karnını innerve eder. Bu bağlantılar bize aksesuar ventral çekirdeğin ossiküler adaptasyonda ve stapes refleksinde rol aldığını göstermektedir (Şekil 2.1) (28).



Şekil 2.1 Fasiyal sinirin anatomisi

Ana çekirdeğin superior, dorsal, medial ve inferior bölümleri kontralateral kortikal innervasyon alırken ventral bölgesi bilateral kortikal innervasyon alır. Bu sebeple klinikte santral etiyolojik faktörlere bağlı FS paralizisi durumunda ana çekirdeğin ventral bölgesinin innerve ettiği frontal kaslar ile orbiküler kaslarda hareket gözlenmeye devam eder. Ana çekirdeğin serebellar trunkuslar ile, ekstrapramidal sistem yolları ile ve fasikülüs genikülata ile de bağlantıları vardır. Bu bağlantılar sayesinde diğer serebral motor merkezlerle senkronize çalışmayı fonksiyonel uyum sağlar (30).

Parasempatik lifler nükleus salivatorius superior ve lakrimomukonazal sistemden köken almaktadır. Lakrimo-muko-nazal sistem üç vejetatif nükleustan oluşmaktadır. Bu sistemden köken alan parasempatik lifler periferde doğru motor sinir lifleri ile birlikte giderler. N. petrosus süperfisiyalis majör ile ganglion genikuli seviyesinde ayrılırlar. Nükleus salivatorius superior'dan köken alan parasempatik lifler N. intermedius içinde periferde doğru ilerler ve korda timpani ile FS'den ayrılırlar (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Fasiyal sinirin parasempatik innervasyonu

Dilin ön 2/3 kısmının tat duyusunu taşıyan sinir lifleri korda timpani içerisinde FS'e ulaşır ve merkeze ilerler (Şekil 2.2). Bu yolda birinci motor nöron ganglion genikulide bulunur. Buradan sonra N. intermedius içinde ilerleyen tat sinir lifleri bulbusta ve ponda traktus solitariusa katılır ve traktus solitaride sonlanır. Bu çekirdekten başlayan ikinci yol kortikal tat merkezlerinde sonlanmaktadır (31).

DKY girişi, heliks, antiheliks, tragus ve lobülün, dış kulak yolu arka duvarı ve duvara yakın timpanik zar bölümünün sensitif uyarılarını taşıyan lifler ganglion genikulide bulunmaktadır. N. intermedius ile merkeze doğru yol alan bu sensitif lifler bulbusta N. İntermedius'a ait olan desenden yola katılır ve bu yol ile ilgili olan çekirdekte sonlanırlar (32).

Beyin sapının çıkışından yüzün mimik kaslarına dağıldığı terminal bölüme kadar olan FS seyri klinik amaçlarla üç bölüme ayrılır (33).

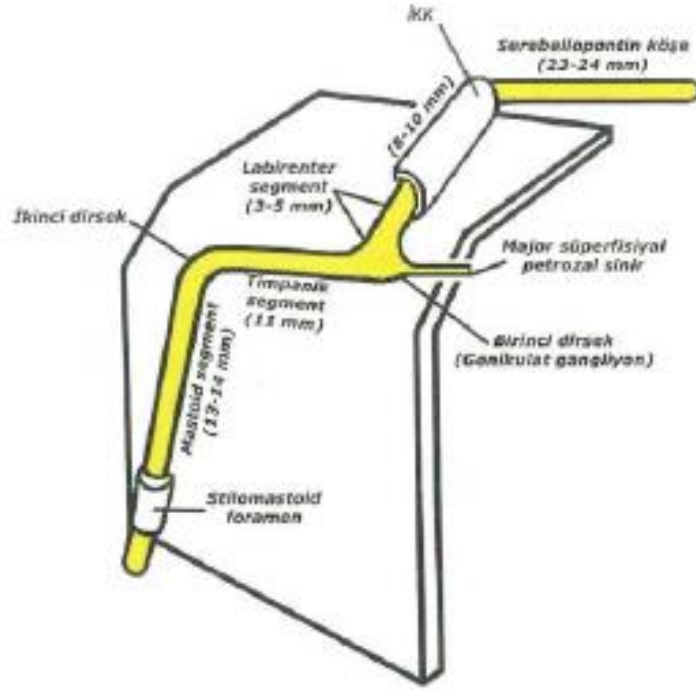
1-İntrakraniyal Bölüm: FS'in beyin sapını terk ettiği sulkustan başlayan ve iç kulak yolu fundusuna kadar devam eden kısmıdır. FS, VIII. kranial sinir, intermediyer sinir (Wrisberg siniri) ve iç kulak yoluna giden damarların tümüne birlikte akustiko-fasital pedikül denir (34). Akustiko-fasiyal pediküle ait her elaman ayrı bir piamater kılıf ile örtülmüştür. Pedinkül pontoserebellar sulkustan çıktıktan sonra, sisterna pontoserebellaris içine girer. Üstte tentorium serebelli ve superior petrozal sinüs, altta ise a. serebellaris posterior inferior, inferior petrozal sinüs ve IX, X ve XI. kranial sinirler yer alır. Ön kısmında fossa angularis (endolenfatik kese yerleşim yeri), endolenfatik kanal fossa angularisin biraz üstünde fossa subarkuata ve arkada ise beyincik yarım küresi bulunur. Sonrasında pedikül meatus akustikus internus (iç kulak yolu)'a girer. İç kulak yolunda yaklaşık 6-8 mm kadar seyrettikten sonra FS iç kulak yolu fundusunun üst ön kısmında intermediyer sinir ile meatal foramenden geçerek Fallop kanalına girer. Sinirler ve sinirlerle birliktelik gösteren damarlar araknoid bir kılıf ile sarılı şekilde iç kulak yolu girişine kadar gelir (34).

2- İntratemporal Bölüm: Fallop kemik kanalının içinde seyredilen bölümdür. FS bu bölümde kıvrımlı bir seyir izler. Bu bölüm labirentin, timpanik ve mastoid olmak üzere üç segmentten ve iki dirsekten oluşur.

Meatus akustikus internusun fundusundan ganglion genikulinin yer aldığı dirseğe kadar olan segment labirent (petröz) segment olarak adlandırılmaktadır. Bu segmentin uzunluğu yaklaşık 3-5 mm'dir. Ganglion genikuli'ye gelindiğinde (birinci dirsekte) "ganglion genikuli loju" olarak isimlendirilen üçgen şeklinde bir genişleme görülür. Beraber girdikleri ganglion genikuli içerisinde fasiyal sinir ve intermediyal sinire ait lifler makroskopik görünümle ayırt edilemez. Lakrimo-mukonazal sisteme ait olan parasempatik lifler petröz sinirleri oluşturarak ganglion genikuliden ayrılırlar (35).

İç kulak yolu fundusu civarında fasiyal kanal periostu daha kalın olduğu için FS bu segmentte daha fazla sıkışmıştır. Bell paralizisi tedavisinde cerrahi olarak labirent segment dekompresyonu yapılacaksa bu bölgedeki periost kesilerek sinirin serbestleştirilmesi gerekmektedir (35).

Fasiyal sinirin Fallop kanalına girişinde üç morfolojik özellik göz önünde bulundurulmalıdır (31). Birincisi iç kulak yolunda sinir lifleri ayrı ayrı birer piameter kılıfı ile sarılmıştır, fasiyal kanala girişte her kılıf araknoid ile devam etmektedir. Normalde bu piamater ilişkisi fundusa kadar uzanır ancak bazen foramende hatta Fallop kanalının içinde bile devam edebilir. İkincisi sinir kanal içinde fizyolojik olarak darlık gösterir (0.68 mm). Bu darlık patolojik olarak değerlendirilmemelidir. Üçüncüsü de sinir ön ve içe doğru bir kavis gösterir ve bu kavsin açısı 132 derecedir.



Şekil 2.3 Fasiyal sinirin kemik kanalı içerisindeki seyri

Birinci dirseğinden sonra FS'in ana eksenine paralel olacak şekilde arkaya doğru kıvrılması ile timpanik segment başlar. Horizontal plan ile yaklaşık 40 derecelik bir açı yaptığı için horizontal segment olarak da adlandırılmakta olan timpanik (horizontal) segmentin uzunluğu yaklaşık 10-12 mm kadardır. FS arkaya, dışa ve biraz aşağı doğru bir seyir izler ve orta kulak ile komşuluk yaptığı kısım da bu kısımdır. Ganglion genikuli'den sonra tuba auditiva ostiumunun hemen arkasında orta kulağın iç duvarının ön ve üstünde yer almaktadır, arada küçük bir kemik lamel bulunmaktadır (35).



Kanalın alt kısmında promontorium, dış tarafında korda timpani, malleus başı ve boynu yer almaktadır. Seyir sırasında kanal arkada processus kohleiformis ile komşuluk yapmaktadır. Tensör timpaninin yaptığı çıkıntının 1-2 mm üstünde FS bulunur. Bu çıkıntı klinik olarak önemlidir ve fasiyal sinirin nirengi noktalarından biridir. Burada fasiyal sinir oval pencerenin ön kenarına gelmiştir. FS tıpkı bir kaş gibi oval pencereyi üstten sınırlayacak şekilde oval pencerenin üstünde lateral semisirküler kanala paralel ve lateral semisirküler kanalın altına girerek seyrine devam etmektedir. FS bu bölgede genellikle çok incedir ve kemik kanalı yoktur, sinir açıkta olabilir. Bu sebeple FS dehisansının en çok görüldüğü segment timpanik segmenttir (27).

Horizontal segmentten sonra FS inkusun kısa kolunun yerleştiği fossa inkudiste 95-125 derecelik açıyla uzunluğu 2-6 mm olacak şekilde ikinci dirseğini yapmaya başlar. Dirseğin açısı bazen dar olabilirken, bazen de geniş açı yaparak üçüncü parçanın orta kısmına kadar devam edebilmektedir. Yenidoğan veya çocukluk döneminde ise bu dirseğin geriye doğru döndüğü görülebilmektedir. Bu pozisyonel değişkenlik yetişkinlerde de görülebilir ve FS seyrinde varyatif bir anomaliyi gösterebilir (35).

İkinci dirsekten stilomastoid foramene kadar olan dikey bölüme ise üçüncü bölüm veya diğer adıyla mastoid (vertikal) segment adı verilmektedir. Mastoid segment en uzun segment olup ortalama uzunluğu yaklaşık 15 mm'dir. Çapı ise stilomastoid foramende azalmakla birlikte bir mm'den biraz büyüktür (35).

3-Ekstratemporal Bölüm: Stilomastoid foramenden çıkan FS parotis bezine kadar horizontal olarak öne ve dışa doğru bir seyir gösterir. Stilo-digastrik üçgende parotis bezine girmesi ile parotis yüzeysel ve derin lob olmak üzere iki loba ayrılır. A. karotis eksternayı çaprazlar ve mandibula ramusu kenarına uyan bölgede temporo-fasiyal ve serviko-fasiyal dallarına ayrılır. Bu dallar kaz ayağı (pes anserinus) denilen bir pleksus yapar. Baş ve boyun üst parçasındaki kaslara dağılır ve m. frontalis, m. procerus, m. corrugator supercili, m. orbikularis okuli, m. nasalis, m. levator labii superior, m. levator anguli oris, m. zigomatikus majör, m. zigomatikus minör ve m. risorius mimik kaslarının innervasyonunu sağlar (36).

### **2.1.3 Fasiyal Sinir Fizyolojisi ve Histolojisi**

Motor, parasempatik ve duyuşal lifler barındıran FS'in ponsa bulunan motor çekirdekten çıkan sinir lifleri yüzün mimik kasları, platisma, postaurikular kas, digastrik kasın arka karnı, stylohyoid kas ve stapedial kası innerve eder.

Superior salivator çekirdekten çıkan parasempatik lifler nervus petrozus major olarak ganglion sfenopalatine gelir. Post-ganglionik lifler palatin bezlerin ve lakrimal bezlerin innervasyonunu sağlar. Parasempatik liflerin bir bölümü de korda timpani aracılığı ile ganglion submandibularede sinaps yapar. Postganglionik lifler sublingual, submandibular ve ağız içerisinde bulunan minör tükürük bezlerine parasempatik innervasyon sağlar (34).

Kranial bölümden çıkarak perifere kadar ulaşan FS'de Epinöryum, Perinöryum ve endonöryum olarak sinirin fonksiyon ve biyomekaniğine destek olan, anatomik olarak farklı yapısı olan üç ayrı bağ dokusu bulunur.

Gevşek alveolar bağ doku yapısında olan epinöryum; perinöryum ve endonöryumdakilere göre daha kalın olan kollajen lifler içerir. Bu kollajen lifler 80 nm çapındadır ve sinir boyunca ilerlerler. Periferik sinirde kalınlık arttıkça Epinöryum kalınlığı da artmaktadır. Epinöryum içerisinde önemli lenfatik, vasküler ve hücreli yapılar barındırmaktadır. Bu yapılar sinirin travma cevabını etkilerler. Sinire olan basının etkileri Epinöryum içerisinde yer alan yağ hücreleri tarafından azaltılır (27).

Perinöryum sinir liflerini fasiküller haline sokacak şekilde sarar. İçerisinde bazal lamina ile birbirlerine bağlı yaklaşık 15 tabaka halinde düzleşmiş poligonal hücreler vardır. Yaşlılık ve diyabetes mellitus bu bazal laminada kalınlaşmaya neden olabilir (32). Perinöryum kollajen liflerinin kalınlıkları yaklaşık 65 nm'dir. Özelleşmiş fibroblastlar olan perinöral hücreler bu kollajen lifler boyunca uzanım gösterirler (34). Perinöryum dış tabakasında yüzeyde endositotik veziküller bulunur ve bunlar derine inildikçe azalır, derin tabakada da sıkı bağlantılı hücreler bulunur. Perinöryum yapısal olarak yarı geçirgen ve yarı elastik morfolojidedir. Perinöryumdaki intrasellüler basınç, epinöryum ve endonöryuma göre daha yüksektir. Endonöryal basınç olarak adlandırılan bu basınç normal durumlarda bile Perinöryum üzerinde bir gerginliğe neden olur. (34). Perinöryum hasarının oluşması ile birlikte de

travma veya başka bir sebepten dolayı, fazla olan intraselüler basınç nedeniyle sinir lifleri defektten dışarıya herniye olur ve iskemiye bağlı demiyelinizasyon gelişir (13). Perinöryum uzun aksında gerginlik olması sinir kesilerinin cerrahisini zorlaştırmaktadır. Sinirler %10'a kadar bir hasar oluşmadan gerdirilebilirler. Gerginliğin %10'u geçmesi durumunda önce Perinöryumun daha sonra da fasiküllerin olumsuz etkilenebileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (27).

Endonöryum; periferik sinirde en içte bulunan bağ dokusudur ve tüm aksonu sarmaktadır. Kollajen lifler ve bağ dokudan yoğun olan histolojik yapısı sayesinde sinir liflerine destek olur ve sinir liflerini dış etkilerden korur. Schwann hücrelerinin bu kollajen liflerini oluşturduğunu gösteren bulgular vardır (38). Endonöral hücrelerin yaklaşık %90'ını oluşturan Schwann hücrelerinin endonöryumdaki hücrelerin sinir fonksiyonlarına önemli katkıları olmaktadır (39).

Schwann hücreleri periferik sinirdeki her bir aksonu miyelin plak yaparak kaplar. Yapılan bu miyelinizasyon sayesinde sinir liflerinin iletim kapasitesi artar. İki Schwann hücresi arasında ekstrasellüler ortamdaki sıvıya karşı uyarılabilir Ranvier boğumu olarak da adlandırılan bir mikrometre açıklık bulunmaktadır. Schwann hücrelerinin etrafında Schwann hücrelerini diğer hücrelerden (makrofajlar, fibroblastlar ve mast hücrelerinden) ayıran bir bazal lamina bulunmaktadır. Sinir lifinde travma veya bir başka sebepten oluşan iskemiler sırasında Schwann hücrelerinde dejenerasyon görülebilir ancak bazal lamina korunur. Bazal lamina ayrıca sinir lifi büyürken yol gösterici rol üstlenir ve sinir lifinin

distalde hedef akson lifini bulmasını sağlar. Schwann hücreleri bazal laminanın aksine endonöryumdaki iskemiye karşı çok hassastır. İskemiye, mekanik basıya veya toksik etkenlere maruz kalması aksonlarda demiyelinizasyona neden olur. Böyle bir durumda yaygın bir hasar meydana gelerek sinir iletimi tam durabileceği gibi sadece fokal olarak Schwann hücre harabiyeti görülebilir. Demiyelinize olmuş olan akson daha sonra Schwann hücresi tarafından miyelinize edilir. Histolojik olarak bu durum normal görünümlü akson üzerinde çok ince miyelin görülmesi ile anlaşılabilir (40). Paralizi gelişmiş FS'de etiyolojik faktör enfeksiyon ise sinirin labirenter segmentinde boydan boya ödem bulunmaktadır, travmatik vakalarda ise retrograd ödem ve enflamasyon bulunmaktadır (41).

#### **2.1.4 Fasiyal Sinirin Fizyopatolojisi**

Fasiyal sinir yaralanmaları fonksiyonel kayıplara neden olabilir. Prognostik önemi olan bu yaralanmalar Sunderland'ın sınıflamasına göre beş başlık altında toplanır (Şekil 2.4) (41). Siniri meydana getiren yapıların yaralanmalarına göre:

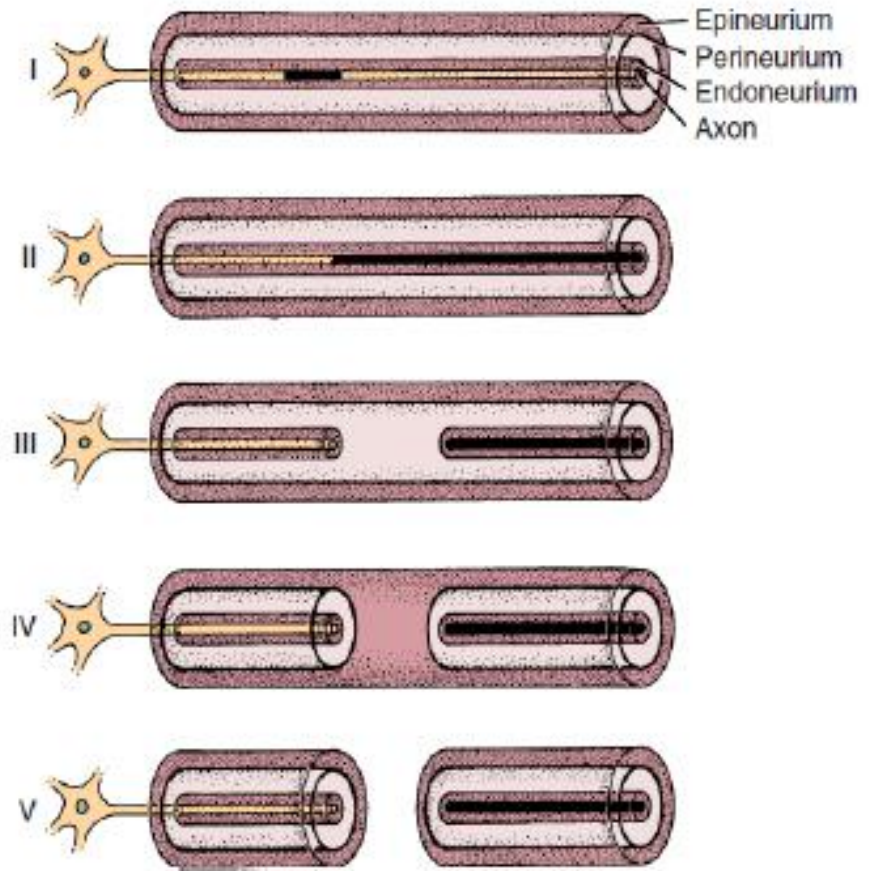
I. Derece yaralanma (Nöropraksi): Genellikle sinire dışarıdan bası olması durumunda gözlenir. İntranöral basıncın artmasına bağlı olarak gelişen fizyolojik blok ile aksonal iletim durur. Neden olan faktör ortadan kalktığında sinir fonksiyonlarında hemen veya en geç üç hafta içerisinde tam geri dönüş olur.

II. Derece yaralanma (Aksonotmezis): Genellikle künt travma sonrası gözlenir. Aksonal hasar vardır. Miyelin kılıf etkilenir fakat Schwann hücreleri endonöryum, perinöryum ve epinöryum sağlamdır. Yaralanma seviyesinden motor son plağa kadar olan bölgede Wallerian dejenerasyon gelişir. Sinir liflerinin rejenerasyonunda büyüme oranı günde yaklaşık bir mm ile iki mm arasındadır. Nöropraksiste olduğu gibi sinir bütünlüğü bozulmamıştır ve etiyolojik faktör ortadan kalkınca normal fonksiyonuna döner.

III. Derece Yaralanma (Endonörotmezis): Sinire dışarıdan şiddetli bası olması sonrasında görülebilir. Nöropraksi ve aksonotmezisteki sinir bütünlüğü bozulmaması durumu burada yoktur, endonöryumda defekt meydana gelmiştir bu nedenle nöropraksi ve aksonotmezisten daha ağır bir yaralanmadır. İyileşme gerçekleşirken akson yanlış endonöryum içine doğru rejenerasyon gösterebilir (misdirection) ve inkomplet iyileşmeler olabilir.

IV. Derece Yaralanma (Perinörotmezis): Sinirin şiddetli künt travmaya maruz kalması durumunda görülebilir. Aksonda endonöryum ve perinöryumda hasarı vardır. Sinir makroskopik olarak sağlam gibidir. Wallerian dejenerasyon görülür. Rejenere olan aksonlar bir fasikülden diğerine gider. Genellikle ağır sekelle iyileşir. Sinirdeki lezyon daha ağırdır ve yanlış iyileşmeler daha sık olarak görülmektedir. Nöroma geliyorsa nöroma eksizyonu ve sinir grefti ile cerrahi onarım yapılır.

V. Derece Yaralanma (Epinörotmezis): Sinirde tam kesi olur. Uç uca birleşme olmadığı takdirde iyileşmez. Uç uca anastamoz edildiğinde dahi tam iyileşme nadir görülür.



Şekil 2.4 Periferik sinir hasarında Sunderland sınıflaması

## 2.2 Fasiyal Paralizi

Fasiyal sinirin hasarı sonucunda innerve ettiği kaslar ve organlarda fonksiyon kaybı yaşanmasıdır. Klinikte karşımıza en çok yüz mimik kasları hareketlerinin kısıtlanması olarak çıkar. Fasiyal paralizi santral hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkabiliyor olsa da genellikle sebep periferik faktörlerdir. Klinikte semptomlar santral fasiyal paralizilerde lezyonun karşı alt yüz yarımında görülürken PFP'de lezyonun olduğu taraftaki yüz yarımının üst ve alt kısımlarında görülür. Fizik muayenede kraniyal sinir muayenesiyle beraber çeşitli topografik ve radyolojik görüntüleme testleri de santral ile PFP farkını araştırmak için kullanılabilir (7). PFP en sık idiyopatik hastalıklar olmak üzere travmatik, enfeksiyöz, tümöral, nörolojik, metabolik ve toksik hastalıklar sebebiyle gelişebilir. PFP'nin klinikte en sık gözlenen formu Bell paralizi olup ikinci sıklıkta travmatik periferik fasiyal paraliziler (TPFP) gözlenmektedir. TPFP'nin en sık nedenleri trafik kazaları, darp ve düşmeler sonucunda gelişen kemik kırıkları olup künt travmalar sonucu gelişen temporal kemik kırıklarında, ateşli silah yaralanmalarında, yüz bölgesinin özellikle parotis bölgesinde olan penetran yaralanmalarında ve mastoid tepe önüne gelen ateşli silah ya da diğer kesici delici silahlarla oluşan travmalarda oldukça sık fasiyal paralizi görülmektedir.

Günümüzde trafik kazaları gün geçtikçe artmakta buna bağlı olarak da kafa travması görülme sıklığı artmaktadır. Literatüre göre kafa travmalarında en çok yaralanan kraniyal sinir N. olfaktorius (%6) olup ikinci sıklıkta fasiyal sinir (%2-3) yaralanır (31). Bunların haricinde



temporal kemik, parotis ve yüz bölgesinin cerrahisi sırasında iatrojenik travmalar da oluşabilir. Cerrahi girişimlere örnek olarak; timpanoplasti, radikal mastoidektomi, mastoid obliterasyon, modifiye radikal mastoidektomi, stapedektomi, endolenfatik kese ve vestibüler sinire yönelik cerrahi girişimler gibi timpano-mastoid cerrahiler, pontoserebellar köşe akustik tümör cerrahisi, arka ve orta kraniyal fossa cerrahisi, parotis ve diğer tükürük bezi tümörleri cerrahileri sayılabilir (27).

Literatüre bakıldığında iatrojenik fasiyal sinir yaralanmalarının en sık nedeni timpanomastoid cerrahidir ve insidansı %1-2 oranındadır (36). İatrojenik hasar oluşum riski anatomik varyasyon olduğu zaman yüksektir. En sık görülen varyasyon dehisanslar olup genellikle oval pencere üzerinde timpanik segmentte gözlenir. İatrojenik fasiyal paralizi postoperatif erken ve geç dönemde ortaya çıkabilmektedir. Fasiyal sinirin intratemporal bölümünün iatrojenik hasarının tedavisi nedene bağlıdır. Fasiyal nörinom gibi fasiyal sinirin kesilmek zorunda olduğu durumlarda mümkünse uç uca anastomoz yapılmalı, uç uca anastomoz mümkün değilse greft ile onarım yapılmalıdır. Fasiyal sinirde hasar %30'un üzerindeyse debride edilmeli ve reanastomoz yapılmalıdır (43). Cerrahisinde preop muayene ve görüntüleme tetkiklerinde fasiyal kanal dehisansı düşünülen ve/veya cerrahi alan açısından FS'e hasar verme konusunda riskli olan hastalarda travmadan sakınmak amacıyla operasyon sırasında nöromonitörizasyon kullanımı önerilmektedir (27).

### 2.2.1 Bell Paralizi

Periferik tip fasiyal paralizilerinin en sık sebebidir. Patogenezi tartışmalı olmakla birlikte, ödem sonucu FS'in kemik kanal içerisinde basıya uğraması ve sıkışması en çok kabul edilen düşüncedir. Sinir ödemi oluşmasında enfeksiyon/enflamasyon ve vasküler iskemi olmak üzere iki farklı mekanizma öne sürülmektedir. Kapiller geçirgenlik artışı sonrası sıvı eksudasyonu, ödem ve sinirin mikrosirkülasyonundaki basınç artışı muhtemel vasküler iskemi mekanizmasıdır. Enflamasyondan birçok viral ajan sorumlu tutulurken en çok Herpes Simplex Virüs 1 (HSV-1) suçlanmaktadır. Bell paralizisinin HSV-1'in neden olduğu kranial polinöritin açık klinik yanıtı olduğu düşünülmektedir (38-42).

Bell paralizi tanısı travmatik, konjenital, enfeksiyöz, immünolojik, otoimmün ve metabolik etyolojilerin dışlanmasıyla konulan bir ekartasyon tanısıdır (33-36). Bell paralizi ani başlangıçlı olup ortalama 72 saatte ortaya çıkar. Genellikle tek taraflıdır. Hiperakuzi, tat alma duyusunda bozukluk ve postaurikular ağrı gibi semptomlar kliniğe eşlik edebilir. Bu şikayetler FS'in duyu, motor ve parasempatik, yani mikst, yapısından kaynaklanmaktadır. Trigeminal sinir ile bağlantısı yüzdeki his değişiklikleri, vestibülokoklear sinirle bağlantısı vestibüler bozukluklar, glossofaringeus ve vagus sinirleri ile olan bağlantıları da hastanın farengeal şikayetlerini açıklayabilir (43). Hastanın sosyal hayat kalitesindeki bozulma, fonksiyon bozukluğunun süresi ve prognoz paralizinin derecesiyle ilişkilidir.

Erkek ve kadınlar Bell paralizisinden eşit oranda etkilemekte olup hastalığın görülme insidansı ileri yaşlarda hafif yükselmektedir. Bell paralizisi 60 yaşın üzerinde ve 15 yaşın altında nadir görülmektedir. Ayrıca hastalığın insidansı populasyonlar arası farklılık göstermektedir ve 11,5 ile 40,2/100000 arasında değişmektedir. Yıllık insidansın İngiltere'de 20,2/100000, Amerika'da 25-30/100000 ve Japonya'da 30/100000 olarak gösterildiği çalışmalar vardır. Soğuk aylarda ve kurak iklimlerde daha yüksek insidansın tespit edildiği epidemiyolojik çalışmalar da mevcuttur (43).

Herpes simplex virüs tip 1(HSV-1) enfeksiyonunun reaktivasyonu sonrasında Fallop kanalı içinde gelişen enflamasyon ve ödeme sekonder ortaya çıktığı görüşü Bell paralizisi gelişimini açıklayan en geçerli teori olarak görülmektedir (39). Bell paralizili hastaların FS'lerinden alınan endonöral sıvının içinde ve sinir biyopsilerinde HSV-1 DNA'sının gösterilmesi, hayvan modellerinde yapılan fasiyal dekompresyon sırasında ekilen primer enfeksiyonun immün modülasyon ile fasiyal paralizisi oluşturması, çalışmaları da bu teoriyi desteklemiştir (39,40). Bu kanıtlara rağmen Bell paralizisinin HSV-1 tarafından oluşan herpes labialis (uçuk) ve genital herpeslere göre davranışı henüz anlaşılmiş değildir. Diğer bir teori de hücre aracılı immün yanıtın Guillan-Barré sendromundaki gibi miyeline karşı yanıt oluşturması sonucunda olduğudur (39).

Bell paralizisi tanısı için hastanın daha önceden geçirmiş olduğu kafa travması, geçirilmiş veya ailede fasiyal paralizisi öyküsü, geçirilmiş

tıbbi ve cerrahi tedaviler ile diabetes mellitus (DM), kalp hastalığı, tiroid fonksiyon bozuklukları, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar ile romatolojik hastalıklar gibi ilişkili olabilecek sistemik hastalıkların varlığı detaylı sorgulanmalıdır. Yaklaşık %25 hastada postariküler ağrı veya boyun ağrısı başlar. Bu sebeple kulak ağrısıyla kliniğe gelen hastaların başvuru anındaki fizik muayene bulguları normal olsa da ilerleyen günlerde Bell paralizi gelişebileceği akılda tutulup hasta bilgilendirilmelidir. Ağrının şiddetiyle hastalığın prognozu arasında korelasyon vardır. Daha şiddetli ağrılarda ise herpes zoster otikus tablosu mutlaka düşünölmelidir. Paralizi geliştikten yaklaşık bir hafta-10 gün sonrasında veya daha uzun sürede progresyon gelişmesi halinde Bell paralizi dışındaki nedenlere yönelmek ve ayırıcı tanı açısından detaylı muayene ile tetkik yapılması gerekmektedir.

Hastada yapılması gereken ilk şey paralizinin santral mi yoksa periferik mi olduğunun ayrımının yapılmasıdır. Bunu için hastanın mimik kasları; alnını kırıştırırken, gözünü kapatırken, yanaklarını şişirip balon yaparken, ısılık çalıyor gibi yaparken, burnunu kıvrırken ve dişlerini gösterirken gibi durumlarda incelenip kasların gücü ve kasılma durumları kontrol edilir.

Santral paralizi olan hastanın mevcut durumu, muhtemel birçok ciddi klinik sorunla birlikte olacağı için fasiyal paralizisinden daha öncelikli tedavi gerektirmektedir. Bu hastaların çoğu yoğun bakım koşullarında bakılan hastalar olduğundan çoğunlukla fasiyal sinir muayenesi bile mümkün olmamaktadır. Bell paralizi hastasının genel sağlık durumu

stabil olup muayenesi rahatlıkla yapılabilmektedir. Hasta muayene edilirken paralizi derecesinin komplet ya da inkomplet olduğu belirlenmelidir. Bell paralizisinde fasiyal sinirin tüm dalları tutulur fakat dallar arasındaki paralizi dereceleri değişkenlik gösterebilir. İzole dal tutulumunda parotis tümörü gibi veya santral lezyon gibi diğer nedenler düşünülmeli ileri tetkik yapılmalıdır.

Yüzün üst kısmındaki mimik kaslarının innervasyonu bilateral motor korteksten gelen lifler ile olur. Santral paralizilerde lezyon tarafındaki yüz yarımına karşı taraf korteksten de motor innervasyon geldiği için frontal ve orbikularis okuli kaslarının fonksiyonları normaldir. Sadece lezyonun karşı tarafındaki alt yüz yarımı etkilenir.

Periferik tip fasiyal paralizide hasar ponstaki motor nükleusun daha distalinde olduğu için lezyonun olduğu olan taraftaki yüzün yarımının hem üst hem de alt kısmındaki mimik kaslarının hareketinde kusur bulunmaktadır.

Fasiyal paralizinin şiddetini skorlamak için Sydney, Yanagihara, Sunnybrook skarlama sistemleri de kullanılabilir de en yaygın kullanılan Hause-Brackmann Skarlama Sistemi'dir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1 House-Brackmann fasiyal paralizi derecelendirme sistemi

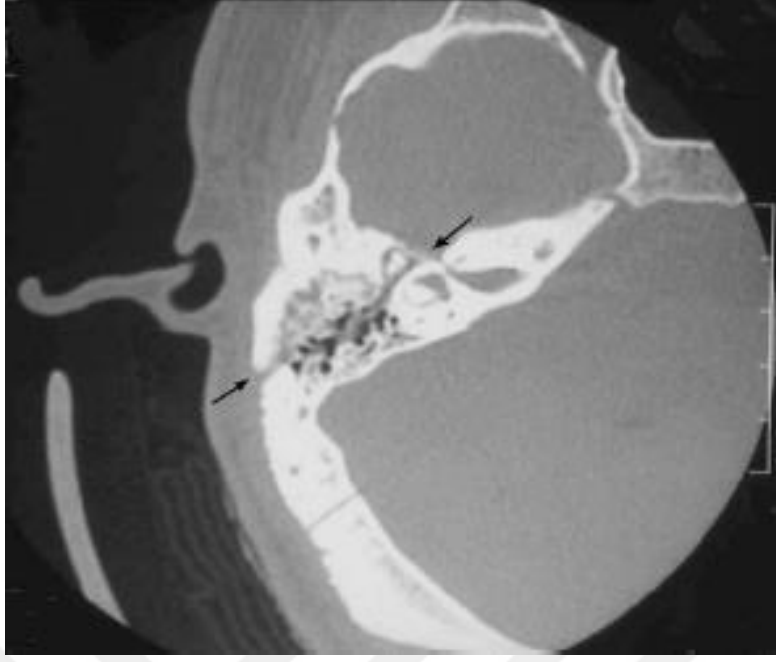
<b>EVRE</b>	<b>KLİNİK</b>
Grade 1	Tüm sahalarda normal, simetrik fonksiyon
Grade 2	Yalnızca yakın inspeksiyonda fark edilebilen hafif güçsüzlük Minimal efor ile göz kapatabilme Maksimal efor ile gülme sırasında hafif asimetri
Grade 3	Disfigürasyona yol açmayan bariz güçsüzlük Kaşını kaldıramayabilir Maksimal efor ile gözünü tam kapatabilir Ağız hareketleri asimettir Bariz ancak disfögarasyona yol açmayan sinkinezis veya spazm olabilir
Grade 4	Bariz ve disfögarasyona yol açan güçsüzlük Kaş kaldırılamaz Maksimal efor ile göz tam kapatılamaz Ağız hareketleri asimettir Şiddetli sinkinezis ve spazm vardır
Grade 5	Zorlukla fark edilebilen hareket Göz tam kapatılamaz Ağız köşesinde hafif hareket vardır Sinkinezisve spazm genellikle yoktur
Grade 6	Tam paralizi, hiç hareket yoktur Tonus kaybı oluşur Sinkinezis, konraktür veya spazm yoktur

### 2.2.2 Travmatik Fasiyal Paralizi

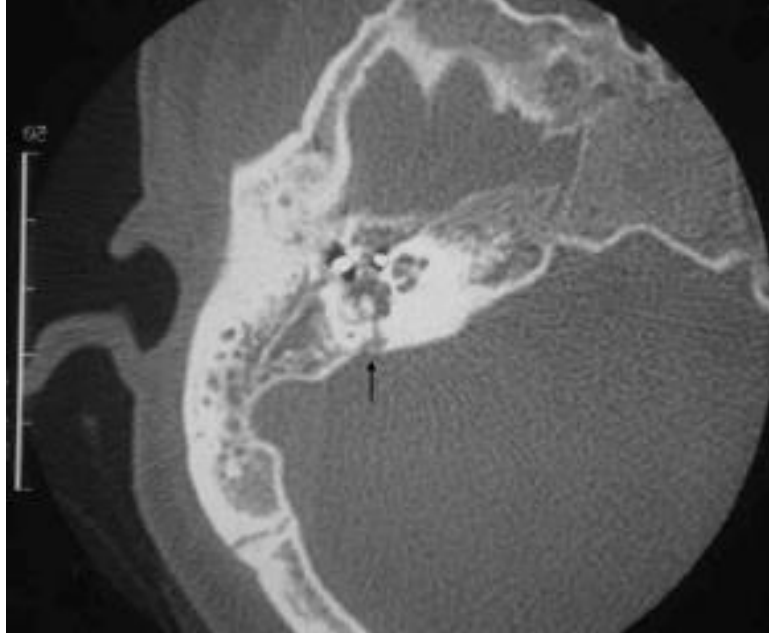
Fasiyal paraliziye yol açan nedenler arasında travmatik nedenler Bell paralizisinden sonra ikinci sırada gelmektedir. Periferik fasiyal paralizi yapan travmatik hastalıklar; cerrahi travmalar, temporal kemik kırıkları, yüz yaralanmaları, doğum travmaları ve barotavma olarak sıralanabilir. Travmatik neden, siniri intrakraniyal, intratemporal veya ekstratemporal bölgelerden birinde etkileyebilir. Sinirin etkilenmesi gerilme, kopma, hematoma ya da kemik spiküllerinin basısı gibi bir nedenle olabilir (44,45).

Kulak burun boğaz hastalıkları, baş boyun cerrahisi ve beyin cerrahisi anabilim dallarının gerçekleştirdiği cerrahilerden sonra periferik tip fasiyal paralizi meydana gelebilir. Bu cerrahi işlemler timpanoplasti, radikal mastoidektomi, mastoid obliterasyon, nodifiye radikal mastoidektomi, stapes cerrahisi, endolenfatik kese cerrahisi, vestibüler sinir cerrahisi, akustik tümör cerrahisi, parotis bezi ve diğer tükürük bezleri cerrahileri olarak sıralanabilir.

İatrojenik sebepler haricinde temporal kemik fraktürleri de TPDFP'ne sebebiyet verebilir. Özellikle trafik kazalarında, yüksekten düşme ve darp vakalarında daha çok gördüğümüz temporal kemik kırıkları, temporal kemiğin petröz parçasının eksenine göre, longitudinal (Şekil 2.5), transvers (Şekil 2.6) ve ikisinin bir arada olduğu mikst tip kırıklar olarak üçe ayrılır.



Şekil 2.5: Longitudinal temporal fraktür



Şekil 2.6 Transvers temporal fraktür



Longitudinal kırıklarda yaklaşık %20 oranında, transvers kırıklarda ise yaklaşık %50 oranında fasiyal paralizi ortaya çıkmaktadır. Transvers tip temporal fraktürlerde PFP'ye ek olarak total sensörinöral işitme kaybı da oldukça sık görülmektedir. Longitudinal kırıklarda fasiyal paralizi büyük oranda hematoma, ödem, gerilme ve kemik spiküllerin (sivri parça) basısı gibi sekonder olaylara bağlı olduğu halde, transvers kırıklarda sinirin tam kopması söz konusu olabilir. Longitudinal kırıklarda, sinir daha çok genikülat ganglion bölgesinde etkilendiği halde, transvers kırıklarda bu alana timpanik segment bölgesi de eklenir (45)

Yüze gelen darbelerde özellikle parotis bezi bölgesine ve mastoid tepe önüne gelen, ateşli silah ve diğer kesici, delici silahlarla yaralanmalarda oldukça sık fasiyal paraliziler görülmektedir

Çok sık olmamakla birlikte özellikle forseps kullanılan doğumlarda, temporal kemik kırıklarına bağlı fasiyal paralizi gelişeceği gibi, daha çok foramen stilomastoideum çıkışında ve pes anserinus bölgesinde bulunan sinirde ciddi yaralanmalara ve ezilmelere bağlı fasiyal paraliziler gelişmektedir (44).

### **2.2.3. Enfeksiyöz Hastalıklar**

Enfeksiyon, PFP sebepleri arasında üçüncü sırayı almaktadır. Birçok enfeksiyon hastalığında fasiyal paralizi gelişebilmekte, bunların bir kısmı bakteriyel, bir kısmı da viral ajanlar olmaktadır.

Fasiyal paraliziye yol açan enfeksiyöz hastalıklara örnek olarak; PFP'nin aynı taraftaki kulak ve çevresinde veziküler lezyonlarıyla

seyreden "Rumsey Hunt Sendromu" olarak da bilinen herpes zoster otikus verilebilir. Bakteriyel ajanların etiolojide olduğu akut ve kronik süpüratif otitis media ile menenjitin bir komplikasyonu olarak da PFP'yi görmekteyiz. Diğer örnekler enfeksiyöz mononükleoz, edinilmiş bağışıklık sendromu (AIDS), Guillain-Barre, poliomyelitis, varisella, Lyme hastalığı (Bannwarth's sendromu), Kawasaki hastalığıdır (44).

#### **2.2.4 Tümöral ve Diğer Hastalıklar**

Fasiyal sinirde paraliziye neden olan tümörler bulunduğu bölgeye göre, pontoserebellar köşe tümörleri, intratemporal tümörler ve parotis tümörleri olarak sınıflandırılabilir.

Pontoserebellar köşe tümörleri içinde en çok akustik nörinom, menenjiom ve metastatik karsinomalar görülmektedir. İntratemporal olarak ise skuamöz hücreli karsinom, glomus jugulare ve fasiyal sinir nörinoması sayılabilir. Parotis tümörlerinden, özellikle malign olanlar fasiyal paraliziye yol açmaktadır. Bu tümörler, mukoepidermoid karsinom, malign mikst tümör, adenokarsinom, adenoid kistik karsinom, skuamöz hücreli karsinomdur. Benign tümörler içinde de en çok schwannom ve pleomorfik adenom (mikst tümör) fasiyal paraliziye neden olur (44).

Periferik fasiyal paraliziye yol açan diğer hastalıklar; Mobius sendromu, Goldenhar's sendromu, vaskülitler (sarkoidoz, wegener granülomatozu, poliarteritis nodoza) ve rekürren fasiyal paraliziye orofasiyal ödemin eşlik ettiği Melkersson-Rosenthal Sendromu olarak sıralanabilir (44).

### 2.2.5 Fasiyal Paralizde Tedavi

Fasiyal paralizinin, etiyojisi kadar tedavisi de tartışmalıdır. Tartışma tedavinin gerekliliğinden, medikal tedavinin içeriğine, suresine ve cerrahi tedavinin gerekliliği ve zamanlamasına kadar geniş bir yelpaze içermektedir. Tedaviye başlama zamanı prognoz açısından önemli faktördür. Genel olarak bilinen öğreti tedaviye erken dönemde başlamaktır. Özellikle ilk 72 saat içerisinde başlayan tedaviler geç başlayanlara göre daha yüz güldürücüdür (43).

Travmadan hemen sonra oluşan tam paralizelerde sinir onarımı için, komplike olan hastalıklarda da sinirin üzerindeki basıyı gidermek için cerrahi tedaviler düşünülüyor olsa da fasiyal paralizinin tedavisinde en yaygın tercih medikal tedavidir (45).

Medikal tedavide tüm dünyada kabul görülen standart ajanlar kortikosteroidlerdir. Sinir kılıfındaki ödemi anti-enflamatuvar etkisiyle azaltma, hasarlı sinirde rejenerasyonu hızlandırma ve kaybolan motor fonksiyonları geri döndürme kortikosteroidlerin başlıca etkileridir. Kortikosteroid kullanımında belirlenmiş net bir konsensus olmamasına rağmen gastrik etkilerinden korunmak için proton pompa inhibitörü ve H2 reseptör antagonisti ile midenin korunması, tok karnına alınması, tuz - şeker kısıtlanması ve uzun süreli kullanımda steroid döngüsünü bozmamak için doz kısıtlanması genel kabul görmüş yöntemlerdir. Klinik uygulamada prednizolon ve metilprednizolon sistemik preparatları olup en çok kullanımda olan steroidlerdir. Metilprednizolon (MP), prednizolona

göre daha az tuz tuttuğu ve plazma yarı ömrü daha kısa olduğu için daha sık tercih edilmektedir. MP uzun etkili sentetik bir glukokortikoiddir, mineralokortikoid etkinliği çok düşüktür. Genel olarak glukokortikoidler karbonhidrat metabolizması üzerinde insüline zıt etkilere sahiptir. Karaciğerde glukoneogenezi artırır, karaciğer hariç diğer dokularda protein sentezini inhibe eder. Altta yatan neden ne olursa olsun suprafizyolojik konsantrasyonlarda enflamasyonun tüm bulgularını ortadan kaldırır. Bu etkiyi başlangıç döneminde nötrofil, bazofil ve makrofajlardan salınan kemotaktik ajanların salınım ve sentezini inhibe ederek, daha sonra makrofaj migrasyonunu önleyerek ve trombosit aktive edici faktörü inhibe edip lizozom membranlarını stabilize ederek sağlar (46-49).

Antiinflatuar ve antialerjik etkileri nedeniyle MP tüm otoimmün hastalıkların tedavisinde, aspirasyon ve kimyasal pnömoni tedavisinde, malign tümörlerin ve birçok hematolojik hastalığın tedavisinde de kullanılan bir ilaçtır. Antioksidan özelliği ve lipit peroksidasyonunu inhibe etme özelliğinden dolayı yüksek dozlarda doku hasarını azaltmaktadır. Yüksek doz metilprednizolon kullanımının spinal kord hasarını azalttığı gösterilmiştir (50, 51).

Özellikle Bell paralizisinin etyolojisinde HSV-1'in suçlanmasıyla beraber hastalığa viral ajanların sebep olabileceğine dair fikirler etkin antiviral ajanların kullanıma sunulmasından sonra gündeme gelmiştir. Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bu ilaçların yan etki profillerinden dolayı kullanımlarına dikkat etmek gerekir. Tek başına kullanımlarının Bell paralizi tedavisinde etkin olduklarına dair henüz bir

çalışma bulunmamaktadır. Kortikosteroid tedavisi ile birlikte verildiğinde faydasının olduğu görüşünden dolayı kombine tedavi tercih edilmektedir.

Minosiklin (M) yarı sentetik ikinci jenerasyon tetrasiklinlerdendir ve günümüzde güvenilir birer antibiyotik olarak sıkça kullanılırlar. Çalışmalar M'in antimikrobiyal etkilerinden ayrı olarak nöroprotektif ve anti-inflamatuar etkilere de sahip olduklarını ortaya koymuştur (52-54). Bunun yanı sıra M omurilikte mikroglia aktivasyonunun azaltılması, mitokondriyal membranların stabilize edilmesi dahil olmak üzere birçok mekanizma yoluyla etki göstererek ikincil yaralanmanın genişlemesini azaltan bir tetrasiklin türevi antibiyotiktir. Yakın zaman önce yapılan çalışmalarda da global ve fokal beyin iskemisinde Huntington hastalığında, amyotrofik lateral skleroz (ALS)da, Parkinson hastalığında, multiple skleroz (MS)da, travmatik beyin hasarı (TBH), medulla spinalis zedelenmesinde ve retinal iskemi-reperfüzyon hasarı üzerinde (54) belirgin nöroprotektif etkinlik göstermiştir.

Fasiyal paralizili hastalarda göz kapağının kapatılamamasına ve göz yaşı salgısına bağlı olarak gözde kuruma oluşmaktadır. Bu durum gözde batma, yanma ve ağrı gibi şikayetlere neden olabilmekte hatta korneal ülserlere neden olabilmektedir. Suni gözyaşı damlalarının kullanılması, topikal ajanların uygulanıp uyku öncesi gözün kapatılması sık kullanılan koruma yöntemleridir. Gözünü uzun süre kapatamayan hastalarda tedavi olarak cerrahi seçenekler de düşünülmektedir.

Medikal tedavinin yetersiz kaldığı ve/veya elektrofizyolojik testlerden sinir uyarılabilir testinde (NET) iki tarafın eşik değerleri arasında 3.5 mA'den fazla fark olması, maksimum uyarı testinde (MST) paralizili tarafta maksimum uyarı ile hareket olmaması ve elektronörografide (ENoG) 14 gün içerisinde sinir liflerinde %90 ve daha fazla dejenerasyon olması durumlarında cerrahi tedavi düşünülür. Cerrahide yapılan işlem basının ortadan kaldırılması olduğu için operasyon dekompresyon cerrahisi olarak isimlendirilir (55).

Seröz otitis mediası, akut/kronik süpüratif otitis mediası olup komplikasyon düşünülen hastalarda, travma sonrası sinirin tam kesisi düşünülen hastalarda da acil cerrahi girişim düşünülebilir (56).

Fallop kanalı ve sinir kılıfının açılması, çıkarılması, reanastomozu ve greft ile tamirine cerrahi esnasında tespit edilen patolojilere göre karar verilmelidir. FS mastoid ve timpanik segmentlerinin yanı sıra sinirin seyri boyunca kemik kanalın en dar çapta olduğu labirentin segmentinin de dekompresyon edilmesiyle daha iyi sonuçlar alınacağı görüşü mevcuttur (55-57). Bu düşüncelerle yola çıkılarak birçok otorite tarafından FS'e ulaşmak için bazı yaklaşımlar belirlenmiştir.

İntratemporal fasiyal sinir yaklaşımları; transmastoid yaklaşım, translabirentin yaklaşım ve transtemporal supralabirentin (Orta kafa çukuru) yaklaşımı içermektedir.

Transmastoid yaklaşımla FS'in genikülat gangliondan stilomastoid foramene kadar olan horizontal ve vertikal kısımları ortaya konulabilir.

Transmastoid yaklaşımın cerrahisi genel anestezi altında postauriküler insizyonla yapılır. İnsizyonu takiben cilt, cilt altı geçilir ve periost mastoid korteksten bir flep halinde eleve edilir. Ortaya mastoid korteks konulduktan sonra cerrahi anatomik landmarklara uyarak basit mastoidektomi yapılır. Horizontal (Lateral) semisirküler kanal, sigmoid sinüs, digastrik ridge ve tegmen ortaya konulana kadar mastoidektomiye devam edilir. Aditus ad antrum açılıp inkusa yapılacak bir travma nörosensöriyal işitme kaybına yola açacağı için inkusu disloke etmemeye özen göstererek fossa inkudis belirlenir. Ardından dış kulak yolu iyice inceltilir ve fasiyal reses açılır. Fasiyal reses; dış kenarını korda timpani, iç kenarını fasiyal sinirin mastoid segmenti ve üst kenarını da fossa inkudisin oluşturduğu üçgen bir alandır. Kemikçik zincir bütünlüğü fasiyal reses açılması sırasında bozulmamalı ve turlama işlemi yapılırken kemikçikler travmadan korunmalıdır. Fallop kanal boyunca kanal duvarı büyük elmas turla turlanır ve kanal inceltilir. Kanal açıldıktan sonra sinirin üstünde kalmış olan kemik lamina küçük bir pik ile kaldırılarak sinir kılıfı açığa çıkartılır. Mikro bistüri ile sinir liflerine paralel olacak şekilde sinir kılıfı kesilerek açılır. Bu esnada sinir liflerine hasar vermemek amacıyla sürekli irrigasyon yapılır ve delikli aspiratör ucu kullanılır. Transmastoid yaklaşımda, inkus dislokasyonu ve rotasyonu yapılarak FS'in labirentin segmentinin 3 mm distaline kadar ulaşılabilir. Bu alanlardaki küçük tümörlerin rezeksiyonu ve genikülat ganglion ile labirentin segmentten geçen temporal kemik frakürlerinin dekompresyonu için transmastoid yol kullanılabilir (55,56).

Translabirentin yaklaşımla FS'in total dekompresyonu yapılabilir fakat labirentin açılması total nörosensöriyal işitme kaybı olan vakalarda yapılabilir. Cerrahi işlem yine transmastoid yaklaşımdaki gibi genel anestezi altında postauriküler insizyon ile yapılır. Basit mastoidektominin ardından horizontal (lateral) semisirküler kanal bulunur. Lateral semisirküler kanalın altında Fallop kanalı belirlenir. Mastoid hücreler labirent segment seviyesine kadar turlanır. Semisirküler kanallarının tamamen turlanması ile labirentektomi tamamlanır. Fasiyal sinirin horizontal ve vertikal segmenti boyunca fasiyal kanal ortaya konur ve açılmamasına dikkat edilerek inceltir. Labirentektomi ile semisirküler kanallar açıldıktan sonra fasiyal kanalın altından geçilerek utrikulus da açılır. N. ampullaris izlenir ve iç kulak yolu girişine kadar turlamaya devam edilebilir. FS'in tüm intratemporal seyri boyunca kanalı açılır ve FS ortaya konur. Travmaya bağlı tinnitus ve vestibüler semptomlar varsa, iç kulak kanalının durası açılarak koklear ve vestibüler dallar kesilebilir. Ayrıca FS'in intrakraniyal segmenti görülmek isteniyorsa posterior fossa durası flep tarzında kaldırılır. Ameliyat bittikten sonra defekt batın ön duvarından alınan yağ dokusu ile oblitere edilir. Cerrahi tekniğe uygun olarak cilt suture edilir (56).

Orta kafa çukuru yaklaşımı transmastoid ve translabirentin yaklaşımlarından farklı olarak postauriküler değil aurikula superiorunda temporal lobun altından uygulanan girişimlerdir. Orta kafa çukuru yaklaşımı ile otik kapsüle zarar vermeden fasiyal sinir, iç kulak yolu, petroz apeks ve klivus lateral yüzeyi ile buradan gelişen tümörlere



yaklaşım mümkün olmuştur. Orta kafa çukurunu da içine alan arka ve ön kafa kaidesi lezyonlarında da kombine yöntemin bir parçası olarak kullanımı daima gündemde olmuştur (57,58)

İntrakraniyal FS yaklaşımı olan retrolabirentin yaklaşım FS'in intrakraniyal segmentine ulaşımı sağlar. Transmastoid ve orta kafa çukuru yaklaşımlarına ek olarak şiddetli kafa travmalarında FS'in intrakraniyal parçasının yaralandığından şüphe ediliyorsa retrolabirentin yaklaşım yapılabilir. Bu gibi vakalarda fasiyal paraliziye ilaveten diğer kraniyal sinirlere ve beyin sapına ait bulgular da vardır. Retrolabirentin yaklaşım, FS cerrahisinde rutin olarak kullanılan bir yaklaşım değildir.

Travmaya bağlı tam kat sinir kesilerinde primer sinir onarımın mümkün olmadığı durumlarda sinir grefti kullanılabilir bir yöntemdir. Segmental sinir defekti varlığında aynı yüz sinir grefti kullanılarak onarım mümkün olabilir. Greft olarak n. suralis, n. auricularis magnus, n. cutaneus antebrachi medialis veya lateralis yaygın olarak kullanılır (59). Kesilen sinirin proksimal dalına ulaşamadığı durumlarda ise karşı yüz sinir grefti kullanılabilir (60).

Karşı yüz sinir greftinin kullanılacağı vakalarda sinir greft donörü olarak genelde n. suralis tercih edilir. Sebebi n. suralis greftinin yeterli uzunlukta ve çapta alınabilmesidir. Karşı yüz sinir grefti uygulamasından sonra dört ile sekiz ay arasında interpozisyonel sinir grefti reinnerve olur. İstemli fasiyal kas aktivitesi birinci ay ile altıncı arasında görülmeye başlar (61).

Sinir grefti ile onarımı mümkün olmayan FS defektleri varlığında sinir transferi ile rekonstrüksiyon kullanılabilir. Bu yöntemdeki sorun FS'in innerve ettiği kasları çalıştırmak için transfer edilen sinirin uyarılmasının gerekmesidir. Hipoglossal sinirden FS'e transfer edilen bir hasta yüz kaslarını çalıştırmak için dilini hareket ettirmeye çalışmalıdır. Bu durumda konuşma, çiğneme ve diğer dil hareketleriyle birlikte yüz kaslarının da hareketi istemsizce olmaktadır (sinkinezi). Ayrıca transfer edilen sinirin innerve ettiği kas bölgesinde de atrofi meydana gelebilir.

Fasiyal sinirin paralizisinin üzerinden bir yıldan fazla süre geçtiğinde geri dönüşümsüz biçimde motor son plak kaybı ve kas atrofisi meydana gelmektedir. Bu hastalarda reinnervasyon sağlansa bile kas hareketleri geri dönmeyeceği için bölgesel veya serbest kas transferi ile rekonstrüksiyon düşünülebilir (61-64).

Reanimasyon cerrahisinin başarısız olup fasiyal kas atrofisi gelişen hastalarda korneanın korunması, fasiyal simetrinin sağlanması ve fonksiyonel yetersizliğin düzeltilmesi için statik tedavi yöntemleri olan kaş kaldırma, blefaroplasti, yüz germe gibi kozmetik amaçlı yöntemler düşünülebilir (65-72).

### 2.3 Fasiyal Sinirin Fonksiyon Testleri

Hastadan alınan anamnez ve fizik muayene bulguları fasiyal paralizde laboratuvar testlerinden çok daha fazla bilgi vermesine rağmen bazı durumlarda FS fonksiyonunu monitörize etmek fayda sağlayabilir. Topografik testler; teorik olarak FS'in temporal kemik içerisindeki seyri sırasında verdiği dalların fonksiyonlarının ve lezyonun seviyesini saptamaya yönelik uygulanan testlerdir. FS'in dallanması anatomik varyasyon gösterdiği ve siniri etkileyen lezyonun tüm lifleri eşit derecede tutmayıp bazı aksonlar fonksiyonel olarak sağlam kalabildiği için Shirmer testi, Tat testi gibi testlerinin günümüzde yapılan araştırmalar sonucunda lezyon düzeyi hakkında yararlı testler olmadığı düşünülmüştür (44,45). Bu sebeple teknolojinin de gelişmesiyle beraber FS lezyonunun lokalizasyonunu belirlemek, hastalığın prognozunu tayin etmek, cerrahi tedavi kararını belirlemek ve operasyon sırasında olası iatrojenik FS hasarlarını tespit etmek için elektrofizyolojik testler kullanılmaya başlanmıştır. FS tarafından innerve edilen kasların intraoperatif olarak monitörize edilmesi en iyi bilinen elektrofizyolojik FS fonksiyon testidir. Elektrofizyolojik Testler (Elektrodiagnostik Testler):

- Sinir Uyarılabilirlik Testi (NET),
- Maksimum Uyarı Testi (MST),
- Elektronörografi (ENoG),
- Elektromyografi (EMG) olarak sıralanır.

### 2.3.1 Sinir Uyarılabilirlik Testi (NET)

"Nerve Excitability Test" (NET) fasiyal sinir hasarını belirlemek için kullanılan en basit ve en iyi bilinen sinir uyarılabilirlik testidir. Sağlam yüz tarafında uyarıcı elektrot stilomastoid foramene veya sinirin periferik dallarının geçtiği herhangi bir yerdeki cilt üzerine yerleştirilirken diğer elektrot ön kol bölgesinde yapıştırılır. Elektrik akımı FS'in innerve ettiği yüz bölgesinde görülebilir bir kasılma olana dek aşamalı bir şekilde yükseltilir. Kaslarda kasılmaya neden olan en düşük akım, uyarım eşiğidir. İşlem hasarlı yüz tarafına da uygulanır ve iki taraf arasındaki eşik değeri "threshold" farkı hesaplanır.

Nöropraksi (Sunderland sınıf I) görülen iletim bloğunda sağlam ve hasarlı taraf arasında fark bulunmayıp hasarlı yüz yarımı sağlam yüz yarımı kadar kolay uyarılabilir. Hasarın daha fazla olduğu, distal aksonlarda aksonotmezis nörotmezis (Sunderland sınıf II-V) olduğu durumlarda ise elektriksel uyarılabilirlik yavaşça ortadan kalkar. Wallerian dejenerasyondan dolayı bu durumun görülmesi sinirin tam kesisi olsa bile üç dört gün sürebilir. Bu nedenle, NET biyolojik olayları birkaç gün geriden takip eder.

Paralizilerinin çoğunda hasar üç haftaya kadar çeşitli derecelerde devam edeceği için sinir hasarını mümkün olduğunca erken dönemde tespit edebilmek adına NET hastaya günlük olarak yapılabilir. Sağlam ve hasarlı tarafın eşik değerleri arasında 3,5 mA veya daha fazla fark olması şiddetli dejenerasyonun güvenilir bir bulgusu ve cerrahi dekompresyon

endikasyonu olarak kabul edilir. Bu kriter ile kısmi veya tam iyileşme %80 doğrulukla tahmin edilebilir.

NET tam paralizinin ilk üç haftasında, tam dejenerasyon ortaya çıkmadan önce faydalıdır. Test; sinirde iletim bloğunun mu olduğunu yoksa uyarılabilirliğin gittikçe kaybolmasıyla kendini gösteren dejenerasyon mu olduğunu anlamamıza yardımcıdır. Bir aydan uzun süren total paralizi uyarılabilirliğin tamamen kaybı ile bağdaşır.

Uyarılabilirliğin kaybolduğu ve bu durumun testlerle doğrulandığı durumlarda daha fazla NET endikasyonu yoktur, çünkü klinik olarak fark edilebilen iyileşme elektriksel uyarılabilirlikle fark edilebilen iyileşmeden önce başlar. Bu çelişkinin nedeni rejenerasyon olan aksonların, lezyon ortaya çıkmadan önceki durumlarına göre daha küçük, daha düzensiz ve daha az olmasıdır. İyileşmenin erken dönemlerinde yapılan elektriksel uyarı genellikle senkronize ve gözle görülebilir seyirmeleri ortaya çıkarmada yetersizdir. Benzer şekilde, dejenerasyon kaydedilmeden önce tam paralizi klinik olarak iyileşmeye başlarsa, iyileşme çabuk ve tam olacağı için tekrar tekrar test yapmak gereksizdir.

Yüzün iki tarafında elde edilen küçük eşik değerlerinin farklarını karşılaştırmada kişiler arasında nispeten büyük farklar olması nedeniyle, NET sonuçlarını mutlak eşik farkı olarak değil de orantısal olarak ele almak daha uygundur (47).

### 2.3.2 Maksimum Uyarı Testi (MST)

Maksimum uyarı "stimülasyon" testi (MST), elektriksel olarak ortaya çıkarılan yüz hareketlerinin görsel olarak değerlendirilmesi yönünden NET ile benzerdir. Bununla birlikte, eşik değeri ölçümü yerine maksimum (en yüksek amplitüdü yüz hareketinin görüldüğü akım seviyesi) veya maksimum üzeri (daha da yüksek akım seviyesi) bir uyarı kullanılır. Elektrot yerleştirilmesi ve sinir uyarı düzeneği NET ile aynıdır. Maksimum hareket görülene dek uyarı akımı artırılır ve paralizisi taraf ile sağlam taraf karşılaştırılır. Tercih edilen uyarı bölgeleri periferik dallardır. Paralizisi taraftaki hareketler sağlam taraf ile karşılaştırılarak yüzde değer olarak (%0, %25, %50, %75, %100) ifade edilir.

MST yanıtı normal olan olguların prognozu çok iyi kabul edilir ve bunların %92 si tamamen düzelirken, MST yanıtlarının olmadığı ya da azaldığı olgularda %86 oranında tam olmayan iyileşme görülmektedir.

MST, bütün sağlam aksonları uyarak dejenere olan liflerin oranının tespit edilmesi prensibine göre yapılır. Bu bilgi NET ile karşılaştırıldığında prognoz ve tedavi açısından daha iyi bir rehberdir. Ne yazık ki, bu düşüncenin doğruluğunun anlaşmasına yardım edecek, aynı hasta grupları kullanılarak elektriksel testlerin karşılaştırıldığı bir çalışma yoktur (47).

### 2.3.3 Elektronörografi (ENoG)

Elektronörografi (ENoG) bipolar elektrotlar kullanılmasına rağmen, FS'in uyarılması stilomastoid foramende trunkustan yapılır. MST'de olduğu gibi yüzün her iki tarafından maksimal elektriksel uyarı ile elde edilen cevaplar karşılaştırılmakla birlikte, farklı olarak nazolabial kıvrıma yerleştirilen bipolar elektrotlardan birinden elektriksel olarak kayıt elde edilir. Sağlıklı kişilerde her iki taraf arasındaki farkın %3 olduğu söylenir. Elektronörografi olarak adlandırılmasına karşın, kaydedilen cevaplar yüz kaslarının kasılması sonucu ortaya çıkan birleşik kas aksiyon potansiyelleridir. Bazı araştırmacılar elektronörografi yerine uyarılmış (evoked) elektromyografi terimini kullanmaktadır. Bu metot elektriksel uyarımla elde edilen yanıtların objektif olarak değerlendirilmesini sağlar ve paralizili taraftaki yanıtın amplitüdünü (milivolt olarak) sağlıklı taraf ile karşılaştırılarak yüzde değeri olarak ortaya çıkarır. Mesela paralizi tarafta elde edilen amplitüd sağlıklı taraftakinin %10'u kadarsa, paralizili taraftaki liflerin %90'ının hasarlı olduğu hesaplanır. Bununla birlikte, sağlıklı sonuçlar elde edebilmek için bu metodun pratiğinde karşılaşılan bazı zorlukların iyi bilinmesi gerekir. Elektrot yerleştirilme işleminin standart olarak yapılmasına karşın %20 oranında hata olabilir. Çoğu araştırmacı, sonuçları anormal olarak yorumlamadan önce %30'dan fazla bir asimetriyi veya zaman içerisindeki değişimi görmek isterler (47).

Kısmi paralizilerde prognozun çok iyi olduğu zaten bilindiği için ENoG kullanımını destekleyen en güvenilir bilgi sadece tam paralizili hastaların dahil edildiği çalışmalardan elde edilebilir EnoG'da latans,

amplitüd, sinir ileti hızı ve zamanı değerlendirilir. Yaş ve cinsiyet değişkenlik gösterdiği için testin uygulanmadan önce standardizasyonu gereklidir. Kas cevabının elektriksel olarak kaydedilmesi, uyarı verilmesiyle cevap elde edilmesi arasında geçen süreyi gösteren latans değerinin ölçmesini mümkün kılar. Sinir iletim hızındaki yavaşlamanın, görüşler çelişkili de olsa, dejenerasyonun erken bir göstergesi olduğu düşünülse de latans değeri fazla ilgi görmemiştir.

ENoG bulgularını değerlendirirken paralizinin başlangıcından itibaren geçen süreyi hesaba katmak gerekir. İki hafta içerisinde %95 den fazla dejenerasyon (amplitüd cevabı sağlıklı tarafın %5'ine eşit) tespit edilen hastaların kötü şekilde iyileşme şansı %50 iken, ENoG amplitüplerinde daha yavaş düşme gösteren hastaların prognozu çok daha iyi olmuştur (47).

ENoG testi Bell paralizisi veya TPFP'de akut fasiyal paralizinin prognozunun erken dönemde anlaşılması için ve dekompresyon cerrahisi yapılacak hastalarının seçimi için kullanılır. Akustik nörinomlu hastalarda ENoG ile sinir tutulumu (klinik olarak fasiyal sinir hareketi normal olmasına rağmen) tespit edilirse, muhtemelen postoperatif fasiyal zayıflık ortaya çıkar. Klinik muayenede herhangi bir parezi bulunmamasına rağmen, ENoG bazı malign parotid tümörlerinde sinir infiltrasyonu olup olmadığı konusunda da bilgi verebilir (47).



### 2.3.4 Elektromyografi (EMG)

Kas içerisine yerleştirilen bipolar elektrodların kasların istemli ve istirahat halindeki kasılmaları sonucunda ortaya çıkan motor ünite aksiyon potansiyellerinin kaydedildiği objektif bir testtir. Nöropraksi, total dejenerasyon veya erken rejenerasyon gibi durumların tümünde EMG testi ile herhangi bir elektriksel aktivite elde edilemeyeceğinden fasiyal paralizinin erken dönemlerinde yararlı değildir (51). Paralizinin sonrasında 2 haftalık süre içinde EMG ile erken istemli kasılmaların saptanması ve sinir kesilerinde istemli kas hareketi çabası ile motor ünite potansiyellerinin saptanması durumunda sinirdeki kesinin tam kat olmadığını göstermesi açısından yararlıdır.

Tam fasiyal paralizinin üçüncü haftasından itibaren EMG ile aktif durumdaki FS motor ünitelerinin bulunduğunun gösterilmesi durumunda prognoz iyidir ve paralizi tam iyileşme ile sonuçlanır. Paralizi başlangıcından en erken dört veya altı hafta sonra görülebilen polifazik reinnervasyon potansiyelleri oldukça faydalıdır. Bunlar klinik iyileşme öncesi ortaya çıkarlar ve iyileşmenin iyi olacağını gösterirler (48).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1 Denekler**

Çanakkale Üniversitesi Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nden ağırlıkları ortalama 250-300'er gram olan 35 adet sağlıklı Wistar albino cinsi erkek sıçan (rat)lar temin edilip çalışma süresince uygun beslenme şartlarında ve özel kafeslerde tutuldu. Deney süresince hayvanlar standart yemle beslendi. Hayvanların sürekli olarak suya ulaşma imkanları oldu, barınma ortamlarının sıcaklığı  $21\pm 2$  °C ve ışık ise 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde ayarlandı. Tüm ratların bakımları Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından hazırlanan "Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Hayvanların Refah ve Korunmasına Dair Yönetmelik" e (13.12.2011-28141) uygun olarak yapıldı.

#### **3.2 Deneklerin Gruplara Ayrılması**

Otuz beş adet sağlıklı Wistar albino cinsi erkek rat rastgele olacak şekilde yedişerli beş gruba ayrıldı. 7 adet sham grubu haricindeki 28 adet deneğe travma oluşturulduktan sonra 14 günlük ilaç uygulaması sonrasında tüm denekler toplam 21 gün süre ile takip edildi. Deneklerin 22. günde elektronörofizyolojik kayıtları alınıp sinirlerinin ilgili bölümü eksize edilerek histopatolojik inceleme amaçlı hazırlandı.

Grup 1 (Sham Grubu): FS açığa çıkarıldıktan sonra travma yapılmadan cilt suture edilip kapatıldı. Takip süresince ilaç uygulanmadı.

Grup 2 (Kontrol Grubu): Deneklerin FS bukkal dallarında ezilme tipi hasar oluşturduktan sonra 3/mg/gün serum fizyolojik tek doz olarak intramusküler enjeksiyon yöntemiyle 14 gün süreyle uygulandı.

Grup 3 [Metilprednizolon (MP) grubu]: Deneklerin FS bukkal dallarında ezilme tipi hasar oluşturduktan sonra 1/mg/kg/gün metilprednizolon (Prednol-L, Mustafa Nevzat İlaç San, Türkiye) tek doz olarak intramusküler enjeksiyon yöntemiyle 14 gün süreyle uygulandı.

Grup 4 [Minosiklin(M) grubu): Deneklerin FS bukkal dallarında ezilme tipi hasar oluşturduktan sonra hemen intraperitoneal yolla 90 mg/kg minocycline hydrochloride (Alfagen Laboratuvar Malzemeleri İç ve Dış Ticaret Ltd. Şti.) yükleme dozu verilip iki hafta boyunca 12 saatte bir 45mg/kg intraperitoneal olarak verildi.

Grup 5 [Minosiklin + Metilprednizolon (M+MP) grubu]: Deneklerin FS bukkal dallarında ezilme tipi hasar oluşturduktan sonrası hemen intraperitoneal yolla 90 mg/kg minocycline hydrochloride yükleme dozu verildikten sonra 12 saatte bir 45mg/kg (İ.P) olarak ve 1/mg/kg/gün metilprednizolon tek doz olarak intramusküler enjeksiyon yöntemiyle 14 gün süreyle verildi.

### 3.3 Cerrahi Prosedür

Aynı cerrah tarafından tüm operasyonlar aynı standart cerrahi prosedürler uygulanarak yapıldı. Deneklere intraperitoneal 5 mg/kg ksilazin hidroklorür (Rompun, Bayer AG, Almanya) ve 80 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı İlaç, Türkiye) ile anestezi yapıldı. Ratların yüzlerinin sağ tarafında FS'in bukkal dalına karşılık gelen bölge tıraş edildikten sonra %70 etanol ve povidon-iyot ile temizlendi sonrasında kurutuldu. Operasyonlar cerrahi mikroskop altında (Olympus, BX51, Japonya) steril olarak yapıldı. Dış kulağın ön kısmından ağzın köşesindeki ilk bıyık seviyesine doğru deriye yaklaşık 2 cm yatay kesi yapıldı. Deri ve deri altı dokular geçildikten nörostimulatör yardımı ile FS'in bukkal dalı diseke edildi. Ardından tüm grupların elektrofizyolojik değerlendirmeyle ilk (bazal) ölçümleri yapıldı. Daha sonra sham grubu dışında tüm ratların belirtilen bukkal dal bölgesi kırk dakika boyunca kapanma basıncı 110 gr/cm<sup>2</sup> olan Atravmatik Bulldog Ven Klempini (Dimeda, Almanya) ile sıkıştırılarak sinirin ezilmesi sağlandı. Travmatize edilen FS segmentini tekrar bulabilmek için travmatize edilen yerin komşuluğundaki subkutan dokuya 5.0 prolen ile suture işaretleme yapıldı. Deneklerin travma sonrası elektrofizyolojik değerlendirmelerinin yapılmasının ardından kesi yeri anatomik katlara uygun şekilde 5.0 prolen suture edildi. Ratlara profilaksi için cerrahi prosedürden bir saat önce ve iki saat sonra 20-40 mg/kg sefalosporin sodium (Sefazol flak, Mustafa Nevzat, Türkiye) antibiyotik verildi. Operasyon sonrası tüm gruplara ilaçları iki hafta boyunca verildi. Üçüncü haftada tüm ratlara

tekrar aynı teknik ile anestezi yapıldı. Daha önce insize edilen deri bölgesinden tekrar insizyon yapıldı ve daha önce işaret için bırakılan 5.0 prolene sütürler yardımı ile hasarlanan sinir segmentinin bulunmasının ardından bulunan sinir segmenti, çevre dokulardan diseke edilerek serbestleştirildi. Serbestleştirilen sinir segmentinde elektrofizyolojik testler tekrar yapıldı. Travmaya uğrayan deneklerde FS bukkal dalı travmatize edilen yerin 5 mm proksimal ve 5mm distal kısmından enblok olarak, sham grubunda da ölçüm yapılan alandan ilgili kısım 10 mm olarak eksize edildi. Örnekler %10'luk tamponlu formaldehit içine histopatolojik incelemeye gönderildi.

### **3.4 Elektrofizyolojik Değerlendirme**

Anestezi sonrası her deneğe elektrofizyolojik analiz yapıldı. Cilt yüzeyi sıcaklığı, gerektiğinde bir ısı lambası kullanılarak 32–36°C'de tutuldu. Deneklere bukkal dalın innervasyon alanında “whisker pad” olarak adlandırılan bıyık bölgesinde üst dudak, alt dudak ve topraklama için sırtına uygulanmak üzere elektrot yerleştirildi. Ratların ameliyat öncesi ve postoperatif üçüncü haftada yüz sinirlerinin ileti çalışmaları Meditronic NIM-response 3.0 marka elektronöromiyografi cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm ratların FS bukkal dallarında 0.02 mA akımdan başlayıp cevap alınana dek akım 0.02 mA arttırılarak uyarı verildi. Cevap alınan ilk akım değeri sinir eşik değeri (NET) olarak kaydedildi. Ardından akım değerleri arttırılarak en yüksek amplitüdü kas hareketinin görüldüğü değer (MST) kayıt altına alındı. Elde edilen bazal değerler ilk ölçüm olarak kaydedildi. Sham grubu haricindeki ratların FS

bukkal dallarında klemp ile bası etkisiyle travma oluşturulduktan sonra travma oluşturulan yerin distalinden tekrar aynı şekilde elektronörofizyolojik çalışma yapılarak NET ve MST skorları travma sonrası ölçümler olarak kaydedildi. Üçüncü hafta sonunda tüm deneklere aynı cerrahi işlem prosedürü uygulanarak sham grubunda hasar verilmeyen bukkal daldan diğer gruplarda ise hasar verilen bukkal sinir dalının bulunmasının ardından lezyon distalinden yine aynı şekilde elektronörofizyolojik çalışma yapıldı. Bukkal sinirlere verilen uyarı sonucu alınan NET ve MST değerleri son ölçüm olarak kaydedildi.

### **3.5 Histopatolojik Değerlendirme**

Üçüncü haftanın sonunda elektronörofizyolojik çalışmaları tamamlanan 35 adet ratın travmatize edilen FS'in bukkal dalında bası oluşturulan yerin 5 mm proksimali ve 5 mm distali enblok olarak eksize edildi. Sham grubunda da ölçüm yapılan sinir bölgesinden yaklaşık 10 mm sinir kesiti eksize edildi. Örnekler %10'luk formaldehit içerisinde histopatolojik incelemeye gönderildi. %10 tamponlu formole alınan numuneler 36 saat bekletildi. Örnekler daha sonra bir otomatik doku işleme ekipmanı (Leica ASP300S, Wetzlar, Almanya) tarafından rutin olarak işlendi ve parafin mumuna gömüldü. Doku kesitleri, döner bir mikrotom (Leica RM2155, Leica Microsystems, Wetzlar, Almanya) ile 4 um kalınlığında kesildi. Daha sonra Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyandı, bir montaj ortamı ile lamel ile kapatıldı. Ayrıca histokimyasal yöntemle Toluidin mavisi, PAS +AB boyaları yapıldı. Preparatlar Nikon Eclips Ni ışık mikroskobu altında incelendi. Mikroskopa bağlı dijital

fotoğraf makinesi (Nikon Y-T TV) ile 100x büyütmede 300 dpi kalitede fotoğraflar çekildi H&E inceleme ile sinir lifinin çapı, PAS+AB, toluidin mavisi ile miyelin kılıf dejenerasyonu değerlendirildi. Miyelin kılıf dejenerasyonu: 0: yok, 1: hafif; 2: orta, 3: belirgin olarak skorlandı. Sinir lifi içindeki mast hücreleri, toluidin mavisi boyası ile, 100x kesitteki görülenin tamamı olarak sayıldı. Akson çapları da ölçülerek tüm bilgiler bilgisayar ortamında kaydedildi.

### **3.6 İstatistiksel Analiz**

Elde edilen elektrofizyolojik ve histopatolojik verilerin istatistiksel analizleri SPSS 22.0 (SPSS Inc., ABD) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edildi. Son ölçüm-ilk ölçüm grupların ortalamaları arasındaki farklılığın anlamlılığını analiz etmek için değerlendirilmesinde normal dağılıma uygun olan verilerde ANCOVA, normal dağılıma uygun olmayan verilerde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arası farklılığı belirlemek amacıyla Post-Hoc testi olarak Bonferonni çoklu karşılaştırma testi kullanıldı.

Histopatolojik verilerden hücrelerin dejenerasyon durumunun gruplar arasındaki farklılığı ki-kare testi ile değerlendirildi. Mast hücre sayısı ve aksonal çap değerlendirilmesinde ise normal dağılıma uygun olan verilerde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Gruplar arası farklılığı belirlemek amacıyla Post-Hoc testi olarak LSD testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Her grupta toplam yedi adet denek olacak şekilde 35 adet rat rastgele beş gruba ayrıldı. Denekler histopatolojik ve elektrofizyolojik sonuçlarla değerlendirildi. İstatistiksel veri incelemesinde sham grubu 1, kontrol grubu 2, MP grubu 3, M grubu 4 ve M+MP grubu 5 olarak numaralandırıldı.

### 4.1 Histopatolojik Sonuçlar

Toluidin mavisi, H&E ve PAS+AB ile boyanıp ışık mikroskobu altında incelenen kesitlerde H&E inceleme ile aksonal çap değerlendirildi. Mast hücreleri toluidin mavisi boyası ile boyanarak ışık mikroskobu altındaki 100x büyütme alanında bulunan kesitteki hücrelerin tamamı olarak sayıldı. PAS+AB ve toluidin mavisi boyası ile de miyelin kılıf dejenerasyonu değerlendirildi. Miyelin kılıf dejenerasyonu: 0: yok, 1: hafif; 2: orta, 3: belirgin olarak skorlandı Tüm veriler Microsof Excel programına işlendi.

Mast hücre sayısı ve aksonal çap değerlerinde normal dağılıma uygun olmayan verilerde Kruskal Wallis analizi normal dağılıma uygun olan verilerde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı (Tablo 4.1).



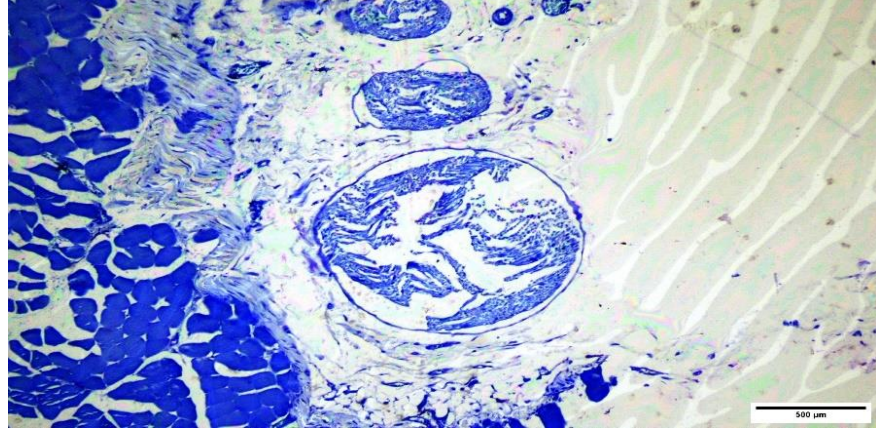
Tablo 4.1 Mast hücre sayısı ve aksonal çap ölçümlerinin gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel analizi

	1-2	1-3	1-4	1-5	2-3	2-4	2-5	3-4	3-5	4-5
Mast hücre sayısı* (p=0,007)	<b>0,010</b>	0,6	0,3	>0,05	>0,05	>0,05	<b>0,046</b>	>0,05	>0,05	0,9
Aksonal çap** (p=0,034)	<b>0,008</b>	<b>0,012</b>	<b>0,02</b>	0,281	0,87	0,70	0,09	0,82	0,12	0,19

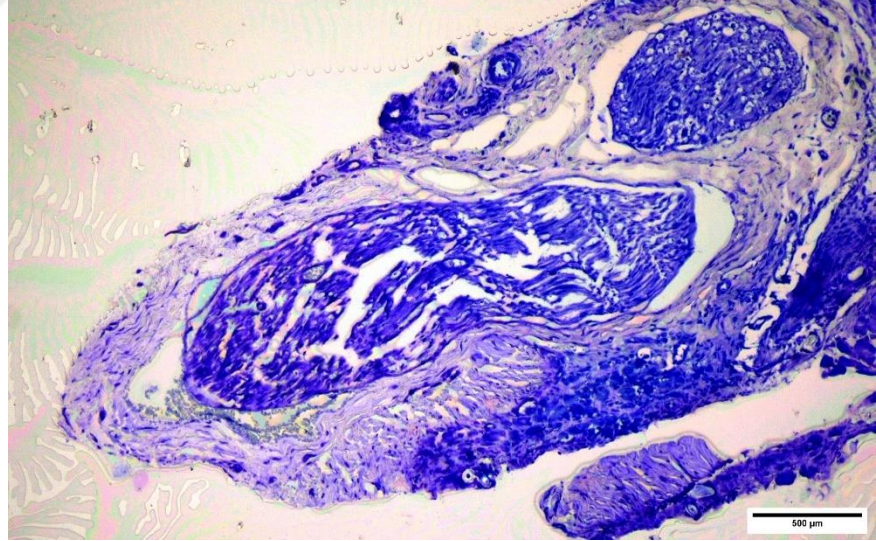
\*Kruskal Wallis analizi

\*\*Anova testi (LSD/Posthoc)

Mast hücre sayısı en az Grup 1'de (şekil 4.1) en fazla sayıda da Grup 2'de görüldü (Şekil 4.2). Grup 5'te, Grup 1'den sonra en az sayıda mast hücresi saptandı. Gruplar arası yapılan Kruskal Wallis analizinde Grup 1 ile Grup 2 arasındaki mast hücre sayısı farkı ve Grup 2 ile Grup 5 arasındaki mast hücre sayısı farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P < 0,05$ ). Grup 3 ve Grup 4'ün mast hücre sayısı Grup 2'ye oranla daha az olsa da bu farklar istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi ( $P > 0,05$ ).

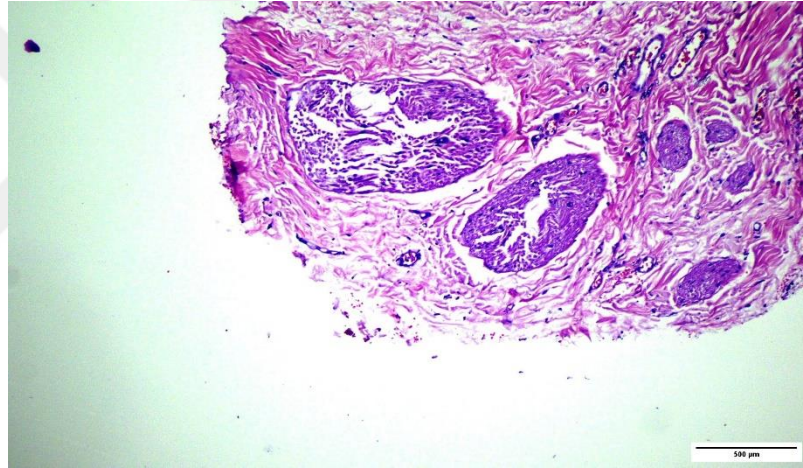


Şekil 4.1 Grup 1'deki az sayıdaki mast hücreleri

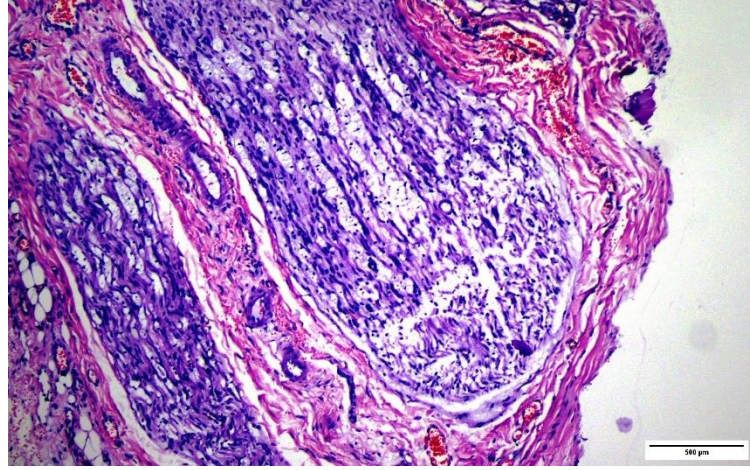


Şekil 4.2 Grup 2'deki çok sayıdaki mast hücreleri

Aksonal ap ölçümünde gruplar arası farkları değerlendiren Anova testinde Grup 1 ile Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 arasındaki farklar anlamlı olarak izlenmiş olup ( $P < 0.05$ ), Grup 1 ve Grup 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p > 0.05$ ). Grup 5 ile Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 arasında farklılıklar olsa da bu farklar istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi ( $p > 0.05$ ).



şekil 4.3 Grup 1'deki miyelin sinir kılıfı hücreleri



Şekil 4.4 Grup 2'deki miyelin kılıfta dejenerasyon ve ödem görünüm

Miyelin kılıfı dejenerasyonu FS bukkal dalı travmatize edilmeyen Grup 1'deki (Şekil 4.3) tüm deneklerde 0 olarak skorlandı. Miyelin kılıfı dejenerasyonu en fazla Grup 2'de (Şekil 4.4) gözlemlendi. Grup 1'den sonra en az dejenerasyon skoru Grup 5'te (Şekil 4.7) görülürken Grup 3 (Şekil 4.5) ve Grup 4 (Şekil 4.6) arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

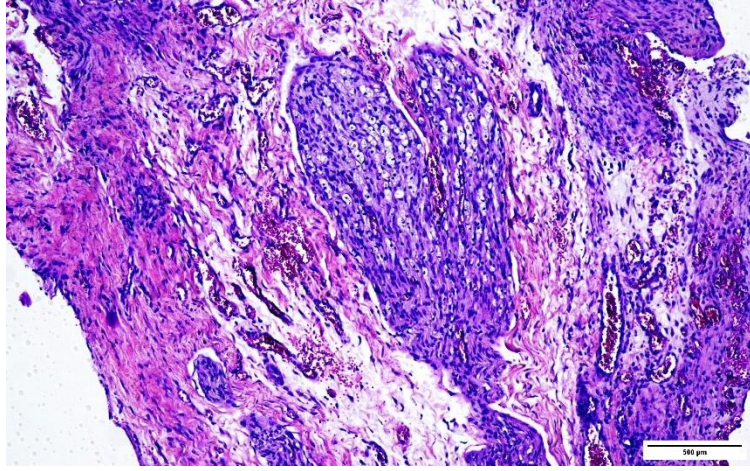
Yapılan 5x4 ki-kare testinde (Tablo 4.2) dejenerasyon skorları ile denek grupları arasında anlamlı ilişki izlendi ( $p < 0.05$ );

-Grup 1'de 0 dejenerasyon, diğer dejenerasyon derecelerine göre anlamlı olarak daha yüksek,

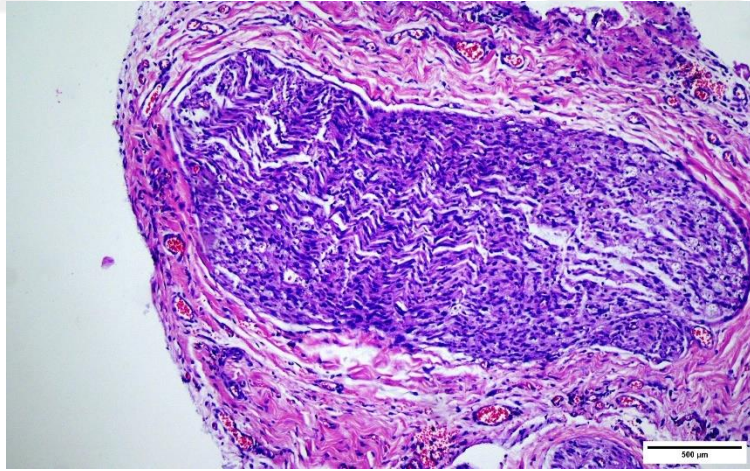
- Grup 2'de 1 ve 3 dejenerasyon dereceleri, 0 dejenerasyona göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Tablo 4.2 Miyelin kılıfı dejenerasyonunun karşılaştırılması (Ki-Kare Testi)

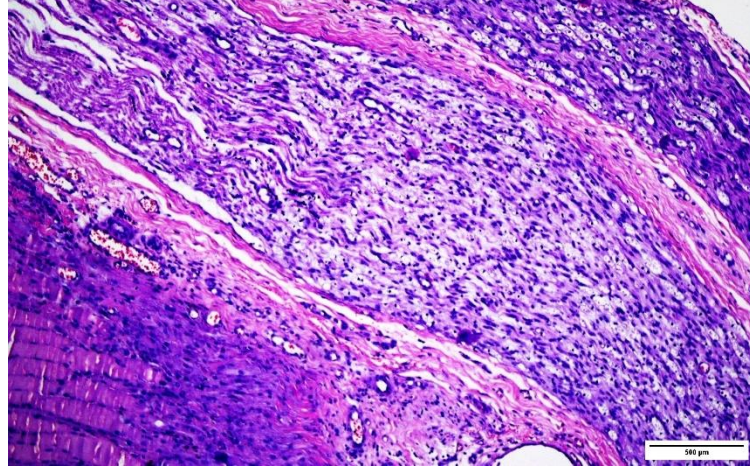
		Dejenerasyon				Toplam	X <sup>2</sup>	p
		0	1	2	3			
GRUP 1 (SHAM)	Frekans	7	0	0	0	7	21,741	0,004
	Denek (%)	100	0	0	0	100		
	Dejenerasyon (%)	<b>41,2</b>	0	0	0	20		
	Toplam (%)	20	0	0	0	20		
GRUP 2 (KONTROL)	Frekans	0	6	0	1	7	21,741	0,004
	Denek (%)	0	85,7	0	14,3	100		
	Dejenerasyon (%)	0	<b>42,9</b>	0	<b>100</b>	20		
	Toplam (%)	0	17,1	0	2,9	20		
GRUP 3 (MP)	Frekans	3	3	1	0	7	21,741	0,004
	Denek (%)	42,9	42,9	14,3	0	100		
	Dejenerasyon (%)	17,6	21,4	33,3	0	20		
	Toplam (%)	8,6	8,6	2,9	0	20		
GRUP 4 (M)	Frekans	3	2	2	0	7	21,741	0,004
	Denek (%)	42,9	28,6	28,6	0	100		
	Dejenerasyon (%)	17,6	14,3	66,7	0	20		
	Toplam (%)	8,6	5,7	5,7	0	20		
GRUP 5 (M+MP)	Frekans	4	3	0	0	7	21,741	0,004
	Denek (%)	57,1	42,9	0	0	100		
	Dejenerasyon (%)	23,5	21,4	0	0	20		
	Toplam (%)	11,4	8,6	0	0	20		



Şekil 4. 5 Grup 3'teki miyelin kılıfındaki hafif dejenerasyon ve ödem



Şekil 4.6 Grup 4 miyelin kılıfındaki hafif dejenerasyon ve proliferere hücreler



Şekil 4.7 Grup 5'te miyelin kılıftaki hafif dejenerasyon ve rejenerasyon

## 4.2 Elektrofizyolojik Sonuçlar

Grup 1 NET sonuçları:

İlk ölçüm: Ortalama  $\pm$ SD değeri  $0,06 \pm 0,01$  mA, Median değeri 0.06 mA ve Min-Max değerler 0.04-0.08 mA olarak ölçüldü.

Son ölçüm: Ortalama  $\pm$ SD değeri  $0,06 \pm 0,01$  mA, Median değeri 0.06 mA ve Min-Max değerler 0.04-0.08 mA olarak ölçüldü.

Son ölçüm ve ilk ölçüm arasındaki fark: Ortalama  $\pm$ SD için  $0,003 \pm 0,01$ , Median değer için 0,01, Min-Max değerlerde -0,01-0,02 hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamsız olarak izlendi ( $p=0,527$ ).

Grup 2 NET sonuçları:

İlk ölçüm: Ortalama  $\pm$ SD değeri  $0,06\pm 0,01$  mA Median değeri, 0.06 mA ve Min-Max değerler 0.04-0.08 mA olarak ölçüldü.

Travma sonrası ölçüm: Ortalama  $\pm$ SD:  $1,11\pm 0,34$  mA, Median değeri 1,2 mA ve Min-Max: 0,6-1,5 mA olarak ölçüldü.

Son ölçüm: Ortalama  $\pm$ SD değeri:  $0,71\pm 0,28$  mA, Median değeri 0,8mA ve Min-Max değerler 0,2-1 mA olarak ölçüldü.

Son ölçüm ve ilk ölçüm arasındaki fark: Ortalama  $\pm$ SD için  $0,71\pm 0,28$ , Median değer için 0,8, Min-Max değerlerde 0,2-1 hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı izlendi ( $p=0,018$ ).

Grup 3 NET sonuçlarında:

İlk ölçüm: Ortalama  $\pm$ SD değeri  $0,05\pm 0,01$  mA, Median değeri 0,05 mA ve Min-Max değerler 0,04-0,07 mA olarak ölçüldü.

Travma sonrası ölçüm: Ortalama  $\pm$ SD:  $0,9\pm 0,26$  mA, Median değeri 0,9 mA ve Min-Max: 0,5-1,2 mA olarak ölçüldü.

Son ölçüm: Ortalama  $\pm$ SD değeri  $0,31\pm 0,13$  mA, Median değeri 0,25 mA ve Min-Max değerler 0,15-0,5 mA olarak ölçüldü.

Son ölçüm ve ilk ölçüm arasındaki fark: Ortalama  $\pm$ SD için  $0,26\pm 0,12$ , Median değer için 0,2, Min-Max değerlerde 0,11-0,5 hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı izlendi ( $p=0,018$ ).



Grup 4 NET sonuçlarında:

İlk ölçüm: Ortalama  $\pm$ SD değeri 0,07  $\pm$ 0,03 mA, Median değeri 0,06 mA ve Min-Max değerler 0,03-0,1 mA olarak ölçüldü.

Travma sonrası ölçüm: Ortalama  $\pm$ SD: 0,48 $\pm$ 0,47 mA, Median değeri 0,25 mA ve Min-Max: 0,2-1,5 mA olarak ölçüldü.

Son ölçüm: Ortalama  $\pm$ SD değeri 0,19 $\pm$ 0,28 mA, Median değeri 0,08 mA ve Min-Max değerler 0,03-0,8 mA olarak ölçüldü.

Son ölçüm ve ilk ölçüm arasındaki fark: Ortalama  $\pm$ SD için 0,13  $\pm$ 0,27, Median değer için 0,02, Min-Max değerlerde -0,04-0,74 hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi (p=0,173).

Grup 5 NET sonuçlarında:

İlk ölçüm: Ortalama  $\pm$ SD değeri 0,09 $\pm$ 0,04 mA, Median değeri 0,09 mA ve Min-Max değerler 0,04-0,15 mA olarak ölçüldü.

Travma sonrası ölçüm: Ortalama  $\pm$ SD: 0,69 $\pm$ 0,54 mA, Median değeri 0,5 mA ve Min-Max: 0,2-1,5 mA olarak ölçüldü.

Son ölçüm: Ortalama  $\pm$ SD değeri: 0,31 $\pm$ 0,25 mA, Median değeri 0,2 mA ve Min-Max değerler 0,09-0,7 mA olarak ölçüldü.

Son ölçüm ve ilk ölçüm arasındaki fark: Ortalama  $\pm$ SD için 0,22 $\pm$ 0,25, Median değer için 0,2, Min-Max değerlerde 0,11-0,5 hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlı izlendi (p=0,028).

Deneklerin yapılan son ölçüm ve ilk ölçüm NET değerlerinde grupların ortalamaları arasındaki farklılığın karşılaştırmalı istatistiksel analizi ANCOVA testi ile yapıldı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Son ölçüm-ilk ölçüm NET değerlerinde grupların ortalamaları arasındaki farklılığın analizi (ANCOVA Test)

Gruplar	N	Ortalama (S. Sapma)	Uyarlanmış Ortalama	F	p	$\eta^2$	Anlamlı Fark
1. Sham	7	0,06(0,01)	0,065				
2. Kontrol	7	0,77(0,28)	0,811				1<2
3. MP	7	0,31(0,13)	0,387	8,703	<0,0001	0,582	2>4
4. M	7	0,19(0,28)	0,192				2>5
5. M+MP	7	0,31(0,25)	0,285				

Uyarlanmış ortalamalar sütununda ilk ölçüm NET değerlerine göre yeniden türetilmiş/uyarlanmış deney sonrası eşik değer ortalamaları görülmektedir. Denek gruplarında bulunan ratların son ölçüm ve ilk ölçüm NET değerleri arasında anlamlı farklılık olduğu belirlendi ( $p<.05$ ). Elde edilen anlamlılık değeri yüksek etki büyüklüğünde tespit edildi ( $\eta^2:0,582$ ). Hangi grup ya da gruplar arasında anlamlı farklılık olduğunu belirlemek için Bonferroni çoklu karşılaştırma testi uygulandı. Çoklu karşılaştırma testi sonucu;

- Grup 1'in son ölçüm – ilk ölçüm arasındaki NET değerleri farkının ortalaması Grup 2'den,
- Grup 4'ün son ölçüm – ilk ölçüm arasındaki NET değerleri farkının ortalaması Grup 2'den,
- Grup 5'in son ölçüm – ilk ölçüm arasındaki NET değerleri farkının ortalaması Grup 2'den daha düşüktür.

Deneklerin yapılan son ölçüm ve ilk ölçüm MST değerlerinde gruplar arasındaki farklılığın karşılaştırmalı istatistiksel analizi ise Kruskal Wallis testi ile yapıldı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Son ölçüm-ilk ölçüm MST değerlerinde grupların arasındaki farklılığın analizi (Kruskal Wallis Test)

Grup		İlk Ölçüm	Travma Sonrası	Son Ölçüm	Son Ölçüm – İlk Ölçüm	Son Ölçüm – İlk Ölçüm (p)
Sham	Ort±SS	0,6±0,12		0,66±0,13	0,06±0,08	0,103 <sup>a</sup>
	Medyan	0,6		0,7	0	
	Min-Maks	0,5-0,8		0,5-0,8	0-0,2	
K	Ort±SS	0,66±0,08	1,36±0,16	1±0,17	0,34±0,13	<b>0,017<sup>b</sup></b>
	Medyan	0,6	1,4	1	0,4	
	Min-Maks	0,6-0,8	1,1-1,5	0,7-1,2	0,1-0,5	
MP	Ort±SS	0,76±0,21	1,17±0,21	1,03±0,24	0,27±0,17	<b>0,026<sup>b</sup></b>
	Medyan	0,8	1,2	1,2	0,2	
	Min-Maks	0,4-1	0,8-1,4	0,6-1,2	0-0,5	
M	Ort±SS	0,71±0,2	1,23±0,24	0,89±0,2	0,17±0,08	<b>0,001<sup>a</sup></b>
	Medyan	0,8	1,2	0,8	0,2	
	Min-Maks	0,4-1	0,8-1,5	0,6-1,2	0-0,2	
M+MP	Ort±SS	0,81±0,3	1,4±0,1	0,91±0,25	0,1±0,1	<b>0,038<sup>a</sup></b>
	Medyan	0,8	1,4	0,9	0,1	
	Min-Maks	0,4-1,2	1,3-1,5	0,6-1,3	0-0,3	
		0,297 <sup>c</sup>	0,088 <sup>c</sup>	0,025 <sup>c</sup> 1-2 (p=0,048) 1-3 (p=0,032)	0,002 <sup>c</sup> <b>1-2 (p=0,005)</b> <b>2-5 (p=0,035)</b>	

a: Paired T test, b: Wilcoxon Rank test, c: Kruskal Wallis test

Grup 1 haricindeki tüm denek gruplarında son ölçüm ve ilk ölçüm MST değerleri farkı anlamlı olarak izlendi. Denek gruplarının son ölçüm ve ilk ölçüm MST değerleri farkları birbirleriyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlendi ( $p < 0.05$ ). Çoklu karşılaştırma testi sonucu;

- Grup 1'in son ölçüm – ilk ölçüm arasındaki MST değerleri farkı Grup 2'ye kıyasla anlamlı biçimde düşüktür.
- Grup 5'in son ölçüm – ilk ölçüm arasındaki MST değerleri farkı Grup 2'ye kıyasla anlamlı biçimde düşüktür.

olarak bulundu.

## 5. TARTIŞMA

Fasiyal sinir (FS), kraniyal sinirlerin yedinci çifti olup duyuşal, parasempatik ve motor lifler içeren mikst bir yapıya sahiptir. FS ana çekirdeğinden çıkan motor lifler yüzün mimik kasları, platisma, postaurikular kas, digastrik kasın arka karnı, stylohyoid kas ve stapedial kası innerve eder. Superior salivator çekirdekten çıkan parasempatik lifler nervus petrozus major olarak palatin bezlerin ve lakrimal bezlerin innervasyonunu sağlar. Parasempatik liflerin bir bölümü de korda timpani aracılığı ile ganglion submandibulare'de sinaps yapar. Fasiyal sinirin görevleri arasında motor fonksiyon ile mimik kaslarının innervasyonu, yüzün simetrik görünümü, tükürük salgısı, tat alma, aşırı gürültüden iç kulak yapılarının korunması gibi pek çok fonksiyon sayılabilir (1).

Hareketler veya dinlenme sırasında yüzün sağ ve sol yarısının simetrisi estetik görünüm ve sosyal hayat için çok önemlidir. Fasiyal paralizi FS'in innerve ettiği kas ve organlarda güçsüzlük, yanıt alınamaması durumudur. Fonksiyon kaybı nedeniyle yüzün her iki tarafı arasındaki simetrik yapı bozulduğunda ve yüzün mimik kasları bu işlevi yerine getiremediğinde kişide kozmetik ve buna sekonder psikolojik problemler ortaya çıkabilir. Santral ve periferik olarak ikiye ayrılan fasiyal paralizinin en sık görülen durumu periferik tip fasiyal paralizidir (2).

Periferik fasiyal paralizisi (PFP) gelişiminde travma; Bell paralizisinden sonra en sık ikinci nedendir (2, 3). TFPF özellikle yüz ve temporal kemik travması sonrası görülmekle beraber doğum travması

veya iatrojenik nedenlerle de ortaya çıkabilir (4). İatrojenik FS yaralanmaları sıklıkla kulak (timpanomastoid) cerrahisi, parotis/tükürük bezleri cerrahisi, pontoserebellar açığı tümör cerrahisi, vestibüler sinir veya endolenfatik kese cerrahisi sırasında görülür (5). Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Baş ve Boyun Cerrahisi'nde sık yapılan ameliyatlardan biri de kulak cerrahisi olan "Timpanoplasti"dir. Timpanoplasti cerrahisinde fasiyal sinirin kulak içerisindeki yerleşimine bağlı olarak iatrojenik FS hasarı gerçekleşebilecek bir komplikasyondur. Bu komplikasyon düşünülerek konjenital fasiyal kanal açıklığını araştıran bir çalışmada, çalışmaya alınan 535 temporal kemikte fasiyal kanal dehisansı görülme oranı %55 olarak saptanmıştır. Fasiyal kanal dehisansı %91 oranında fasiyal sinirin horizontal (timpanik) segmentinde, %9 oranında da vertikal (mastoid) segmentinde görülmüştür (74).

Kranial sinirler arasında en sık fonksiyon kaybı gelişen sinir FS'dir (27). Diğer kranial sinirlere nazaran daha dar ve uzun bir kemik kanal olan fallopian kanalda kıvrımlı bir seyir göstermesi fasiyal sinirin sık fonksiyon kaybı yaşamasının başlıca sebebi olarak gösterilir (74). Keza PFP'lerinin çok büyük bir bölümü fallopian kanal içerisindeki patolojilere bağlıdır. Fasiyal sinir liflerinin seyir boyunca labirentin segment gibi kemik kanalın çok dar kısımlarında neredeyse tamamını dolduracak şekilde yerleşmiş olması fallopian kanal içerisinde gelişen ödeme bağlı olarak bası etkisiyle sinir liflerinde blok ya da dejenerasyon oluşması kolay hale gelmektedir (74).

Travmatik periferik fasiyal paralizlerinde (TPFP) sinirin tam kesisinden şüpheleniliyorsa en kısa zamanda cerrahi olarak tedavi uygulanmalı ve kaybolan fonksiyonlar geri döndürülmeye çalışılmalıdır (7). Cerrahi seçenekler arasında kesilen sinirin uç uca anastomozu, sinirde doku kaybı olduğunda serbest sinir grefti ile onarım, fasiyal sinirin dekompresyonu gibi yöntemler sayılabilir (8). TPFP'de travmaya sekonder olarak fasiyal sinirdeki enflamasyonun ve ardından gelişen ödemin perinöryum içindeki sinir liflerine oluşturduğu baskı etkisiyle akson hasarına yol açtığı düşünülmektedir. Bu sebeple Bell paralizisinde ve TPFP'nde en sık kullanılan medikal tedavi ajanların kortikosteroidler olmasının altında yatan sebep antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkileridir (74, 75, 76). Medikal tedavide en yaygın kullanılan ajanlar kortikosteroidlerdir fakat kortikosteroidlerin diabetes mellitus, karaciğer yetmezliği, immun sistem bozuklukları gibi komorbid durumları olan hastalardaki kısıtlı kullanımları, yan etkileri ve doz yoksunluk sendromları gibi dezavantajları olması sebebiyle alternatif tedavi ajanlarına ihtiyaç duyulmuştur. Bu amaçla birçok ajan kullanılmasına rağmen, bu tür tedavilerden sonra fonksiyonel sonuçlar her zaman tatmin edici olmamıştır (6,7). Bu nedenle, daha iyi fonksiyonel ve kozmetik iyileşme için alternatif tedavi yöntemleri hakkında ek çalışmalar devam etmektedir.

Kortikosteroidlerin fonksiyonel yara iyileşmesinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup (77), bunun aksini gösteren çalışmalar da vardır (78). Ratlar üzerinde üç tip kortikosteroid kullanarak yaptıkları çalışmada cerrahi yara modeli oluşturulmuş ardından deneklere

deksametazon sodyum fosfat, betamezon sodyum fosfat ve betamezon sodyum fosfat-asetat tedavileri verilmiştir. Çalışma sonucunda tüm kortikosteroid türlerinde lökosit sayısının %50 oranında azalması ve erken dönem iyileşmenin azaldığı saptanmıştır (78). Daha önceki çalışmalarda FS hasarı tedavisinde steroid tedavisinin faydası gösterilmekte ve standart tedavide günümüzde kullanılmakla birlikte, alternatif ve daha etkin tedavi arayışları devam etmektedir. Bu amaçla ginkgo biloba (79), hiperbarik oksijen (80), n-asetil sistein (81), nimodipine (82) ve timokinon (83) gibi ajanlar üzerinde çalışmalar yapılmıştır.

Minosiklin (M) yarı sentetik ikinci jenerasyon tetrasiklinlerdendir ve günümüzde güvenilir birer antibiyotik olarak sıkça kullanılırlar. Çalışmalar M'in antimikrobiyal etkilerinden ayrı olarak nöroprotektif ve anti-inflamatuar etkilere de sahip olduklarını ortaya koymuştur. Bunun yanı sıra yakın zaman önce yapılan çalışmalarda global (13) ve fokal beyin iskemisinde (14), Huntington hastalığında (15), amyotrofik lateral skleroz (ALS)da (16), Parkinson hastalığında (17), multiple skleroz (MS)da (18), travmatik beyin hasarı (TBH) (19) ve medulla spinalis zedelenmesinde (20) belirgin nöroprotektif etkinlik göstermiştir.

Hye-Sun Kim ve ark (84)'nın yaptığı çalışmada M'in nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmada M'in mikroglia, immun hücre aktivasyonunu ve sitokinlerin, kemokinlerin, enflamasyonun lipid aracılarının salınımını, matris metalloproteazı



(MMP'ler) ve nitrik oksit (NO) salınımını modüle ederek anti-inflamatuar etkilerini gösterdiği görülmüştür.

Chul Ho Jang ve ark. (79)'nın yaptıkları çalışmada FS hasarı oluşturulan rat modelinde ginkgo biloba ekstresini medikal tedavi olarak kullanıp sonuçları kontrol grubuyla kıyaslamışlardır. 20 adet Sprague-Dawley cinsi, ağırlığı 250–300 gram olan ratlarla yapılan çalışmada klinik olarak bıyık hareketine ve elektrofizyolojik sonuçlara bakılmıştır. FS'e mikrovasküler klemp ile bir dakika bası etkisi oluşturularak Dört hafta boyunca klinik takip ardından da elektrofizyolojik çalışma yapılmış. Hasar öncesi ve tedavi sonrası monopolar elektrotla ölçülen uyarılmış kas potansiyeli ölçülerek eşik değerleri hesaplanmış. Tedavi sonrası ve travma öncesi uyarılma eşiği farkı Ginkgo Biloba grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuş. Biz de çalışmamızda M ve kontrol grubu oluşturduk. Bunun yanı sıra var FS diseksiyonunun FS'e verebileceği hasarı değerlendirmek amacıyla sham grubu, en yaygın klasik medikal tedaviyi ajanını uyguladığımız MP grubu ve etkinliğini ölçmek istediğimiz ajanın var olan klasik tedaviyle kombinasyonunu uyguladığımız M+MP gruplarını da oluşturduk. Bu çalışmaya benzer şekilde FS'e travmatik ven klempiyile bası etkisi oluşturularak hasar verdik. Elektrofizyolojik değerlendirmeye beraber aksonal çap ölçümü, miyelin kılıf dejenerasyon derecesi ve mast hücre sayısı parametrelerini içeren histopatolojik inceleme yaptık.

Endonöryumda fibroblastların dışında mast hücreleri ve diğer bağ dokusu hücrelerine de rastlanır. Schwann hücreleri dejenerasyon sonrası, akson ve miyelin artıklarını ortadan kaldırır. Periferik kandan göç eden makrofajlar ile Schwann hücreleri, fagositoz yaparak, yaralanma bölgesini bir haftadan birkaç aya ulaşan bir sürede temizler. Bu süreçte, endonöryumda bulunan mast hücrelerinin de önemli rollere sahip oldukları bilinmektedir (85). Bu hücreler yaralanmadan sonra ilk iki hafta içinde çoğalırlar, makrofaj göçünü kolaylaştıran ve kapiller permeabiliteyi arttıran histamin ve serotonin salgırlar. Sinir yaralanmasında artan kapiller permeabilite; mast hücre proliferasyonu, ödem ve takip eden makrofaj infiltrasyonu sonucu oluşmaktadır (86). İnflamasyon göstergesi olan mast hücrelerini çalışmamızdaki deneklerin fasiyal sinir histopatolojik incelemesinde araştırarak MP'un M'in tekli ve kombine kullanımlarının inflamasyon üzerindeki etkisini araştırdık. Histopatolojik sonuçlarımızda hiç hasar almayan sham grubunda (Grup 1) en az sayıda mast hücrelerinin gözlenmesi, hasar alıp M ve MP verilmeyen kontrol grubunda (Grup 2) ise en fazla sayıda mast hücrelerinin gözlenmesi, mast hücrelerinin inflamasyonda rol oynadığı bilgisiyle; Grup 3, Grup 4 ve Grup 5'teki ratlarda Grup 2'ye kıyasla daha az sayıda mast hücrelerinin gözlenmesi de kullandığımız ajanların anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğu bilgileriyle doğru orantılıdır (81). Kortikosteroidlerin bilinen anti-inflamatuar özelliklerinin yanında bir tetrasiklin grubu antibiyotik olan M'in de anti-inflamatuar özelliğinin bakıldığı çalışmamız bu yönden literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Hasar verilen aksonda lezyonun distalinde Schwann hücreleri ve makrofajlar tarafından fagositoz gerçekleşir. Ardından sinir lifinde tam kopma durumu söz konusu değilse lezyonun olduğu yerde büyüme konisi oluşur ve rejenerasyon hedef organa doğru devam eder. Aksonun rejenerasyondaki çapı, kalınlığı lezyonun olduğu yerden hedef organa doğru artarak devam eder (6). Biz de hasar verilen fasiyal sinir lifinde aksonal çapa bakarak özellikle nöroprotektif özelliğinden dolayı seçtiğimiz M olmak üzere medikal ajanların rejenerasyona etkisini ölçmeyi hedefledik. Histopatolojik sonuçlarda sham grubunun ve M + MP grubunun kontrol grubuna oranla aksonal çapları anlamlı olarak farklı izlendi. Fakat MP grubunun ve M grubunun kontrol grubuna oranla aksonal çaplarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Aksonlarda travma sonrası lezyonun distalinde Wallerian dejenerasyon gerçekleşir. Aksonun etrafını saran miyelin kılıfı oluşturan Schwann hücreleri bu histopatolojik olayda ana etkindir. Distalde dejenerasyona uğrayan miyelin kılıfı fagosite ettikten sonra proksimalden distale doğru yeni miyelin kılıf oluşumunda rol oynarlar (8). Çalışmamızda grupların ilgili sinir lifi alanlarını üçüncü haftada miyelin kılıf dejenerasyonunu ölçmek için histopatolojik olarak inceledik. Miyelin kılıf dejenerasyonu olmayan kesitler 0, Hafif olanlar +, Orta olanlar ++, Ağır olanlar +++ olarak skorlandı. Sham grubundaki yedi denekte de miyelin kılıf denejerasyonu 0 olarak görüldü. FS'in diseksiyonunda verilebilecek hasar değerlendirilmesi için ayrı tuttuğumuz bu grupta gelen sonuçla sinire hasar vermediğimiz ve sinir liflerinin bu durumdan

etkilenmediği sonucuna ulaştık. Grup 3 ve Grup 4'teki miyelin kılıf dejenerasyonu Grup 2'ye göre daha az olmasına rağmen bu farklar istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi. Grup 5'teki miyelin kılıf dejenerasyonu ise Grup 2'ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az olarak izlendi. Miyelin kılıfı dejenerasyonu ve aksonal rejenerasyon sürecinde M'in tek başına kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde etkisi görülmemiş olsa da MP ile kombine kullanımında aksonal rejenerasyonu arttırdığı ve miyelin kılıftaki dejenerasyonu azalttığı gözlenmiş olup çalışmamız bu yönüyle literatürde M'in nöroprotektif etkinliğini ölçmek için yapılan çalışmalarla benzer özellik göstermektedir.

Andrew Rivera ve ark. (81)'nin yaptıkları çalışmada FS'e verilen hasar sonrası N-Asetil Sistein'in iyileşmedeki etkisi araştırılmış 24 adet Wistar cinsi erkek rat iki gruba ayrılıp kontrol grubuna subkutan serum fizyolojik verilirken diğer gruba 50/ mg/kg/gün dozunda N-Asetil Sistein verilmiş. Fonksiyonel ve elektromiyografik iyileşme postoperatif ikinci ve dördüncü haftalarda kaydedilmiştir. N-Asetil Sistein grubunda göz kırpma ve bıyık hareketlerinde ikinci haftada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bariz bir şekilde iyileşme gözlenmiş. Elektrofizyolojik testte supra-maksimal uyarılar verilerek pik amplitüdün olduğu seviye kaydedilmiştir. Her postoperatif test, başlangıç amplitüdü ile karşılaştırıp bu ölçümler sonraki kayıtların karşılaştırılabileceği bir temel olarak kullanılmış. Tüm ezilme yaralanmaları elektriksel iletkenlik kaybına neden olmuş, dördüncü haftada amplitüd iyileşmesinde ve bıyık hareketlerinde tedavi grubuyla kontrol grubu arasında önemli fark saptanmıştır. Göz kırpma

refleksindeki fark ise iki grup arasında anlamlı olarak izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda ratlara maksimum uyarı testi ile beraber eşik değeri ölçümü için de test yapılmıştır. Bu çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da travmatize edilen her deneğin travma sonrasındaki bakılan NET ve MST değerlerinde sinirsel iletkenlik bozulduğu için artma gözlenmiştir. Sham grubunda elektrofizyolojik sonuç olarak ilk bakılan değer ile üçüncü hafta sonunda bakılan değerler arasında fark gözlenmemiştir. Gruplardaki tedavi sonrası-travma öncesi NET değerleri farklarının ortalaması kıyaslandığında Sham grubundaki, M grubundaki ve M+MP grubundaki farkların ortalamasının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha az olduğu izlenmiştir. Çalışmamız elektrofizyolojik çalışmalardaki değerler göz önüne alındığında M'in literatürde yapılan nöroprotektif etkisini değerlendiren çalışmalarla benzer şekilde olumlu olarak sonuçlanmıştır.

Tavşanlarda yapılan fasiyal sinir hasarında Timokinon ve MP'un histopatolojik ve elektrofizyolojik etkisini araştıran çalışmada Murat Sereflican ve ark. (83) 24 adet tavşanı rastgele kontrol grubu sham grubu Timokinon grubu ve MP grubu olmak üzere gruplandırmışlardır. Timokinon grubuna 5 mg/kg/ gün timokinon, MP grubuna 1 mg/kg/gün MP uygulanmıştır. İlk elektrofizyolojik değerlendirme tüm hayvanlara yapıldıktan sonra fasiyal sinirin bukkal dalı klipslenip travmatik bir yüz felci modeli oluşturulduktan sonra ilaçlar iki hafta boyunca günde bir kez uygulanmıştır. İkinci ayın sonunda elektrofizyolojik değerlendirmeler

yapılmış ve travmatize FS'in distal kısmı diseke edilip ışık mikroskobu altında incelenmiş. Histopatolojik bulgularda en iyi sinir rejenerasyonu Timokinon grubunda görülmüş olup Timokinon grubunda, postoperatif amplitüd, akson çapı ve miyelin kılıf kalınlığı değerlerine bağlı olarak MP'a kıyasla sinir rejenerasyonunu önemli ölçüde daha fazla arttırdığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda benzer materyal metod yöntemi ratlar üzerinde kullanılmıştır. Aynı şekilde FS'in bukkal dalı klemp ile bası etkisi oluşturularak hasarlanıp histopatolojik ve elektrofizyolojik çalışmalar yapılmıştır. Çalışmamızda NET değerlerinde sham, M ve M+MP gruplarının, MST değerlerinde de sham ve M+MP gruplarının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde üstün etkinliği görülmüştür. Bakılan elektrofizyolojik ve histopatolojik parametrelerde M ve M+MP gruplarının MP grubuna (Grup 3) istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü saptanmamıştır. M+MP (Grup 5) grubunun histopatolojik incelemede bakılan parametrelerde kontrol grubuna (Grup 2) kıyasla istatistiksel anlamlı farklar izlenmiştir. M'in sinir üzerine olumlu etkileri spontan iyileşmeye göre daha olumlu bulunmuş olup, M'in MP'a bariz üstünlüğü görülmemiştir. M, MP ile kombine edildiğinde daha da iyi sonuçlar gözlenmiştir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Çalışmamızda yapılan histopatolojik değerlendirmeler sonucunda ratlarda oluşan travmatik FS hasarında bakılan parametrelerde sham (Grup 1) ve M+MP grubu (Grup 5), kontrol grubuna (Grup 2) kıyasla daha başarılı sonuçlar vermiştir.
- Çalışmamızda yapılan elektrofizyolojik testler sonucunda sham (Grup 1), M (Grup 4) ve M+MP grubu (Grup 5), kontrol grubuna (Grup 2) kıyasla daha başarılı sonuçlar vermiştir.
- Histopatolojik ve elektrofizyolojik değerlendirmeler sonucunda MP grubu (Grup 3) kontrol grubuna (Grup 2) göre daha iyi sonuçlar vermiş olsa da bu farklar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermemiştir.

Çalışmanın limitasyonları; denek sayısının her bir grup için az sayıda olması, deney çalışma ve ajanları uygulama sürelerinin kısa olması, histopatolojik anlamda sadece ışık mikroskopunda çalışılmış olup elektron mikroskopunun dahil edilmemesi, miyelin kılıf kalınlığına bakılmaması, Schwann hücrelerinin sayımının yapılmaması, elektrofizyolojik testlerin üçüncü, yedinci, onuncu gün gibi ara zamanlarda da uygulanmamış olması kabul edilebilir.

Literatürde daha önce travmatik FS hasarı tedavisinde M ve MP etkinliklerinin karşılaştırıldığı, değerlendirildiği bir çalışma olmadığı için çalışmamız bu yönüyle ilk olma özelliğini taşımaktadır. M'in insanlarda oluşan travmatik FS hasarlarında kullanılabilmesi için daha fazla sayıda,

daha geniş kapsamlı, daha çok parametreyi içeren çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.





## 7. KAYNAKLAR

1. Proctor B, Nager GT. The facial canal: normal anatomy, variations and anomalies. I. Normal anatomy and facial canal. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1982; 97: 33-44
2. Roob G, Fazekas F, Hartung HP. Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment. *Eur Neurol* 1999; 41: 3-9.
3. Davis RE, Telischi FF. Traumatic facial nerve injuries: review of diagnosis and treatment. *J Craniomaxillofac Trauma* 1995; 45: 30-41.
4. Green JD Jr, Shelton C, Brackman DE. Surgical management of iatrogenic facial nerve injuries. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111: 606-610.
5. Katz AD, Catalano P. The clinical significance of the various anastomotic branches of the facial nerve. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 959-962.
6. Wagner R, Heckman HM, Myers RR. Wallerian degeneration and hyperalgesia after peripheral nerve injury are glutathione-dependent. *Pain* 1998; 77:173-9.
7. Çelik O. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Hastalıkları. İzmir: Asya Tıp Kitabevi, 2007: 283-290.
8. Makvana M, Raivich G. Molecular mechanisms in successful peripheral regeneration. *Febs J* 2005; 272: 2628-2638.

9. Sevuk L, Vayisoğlu Y, Korlu S, et al. The effects of methylprednisolone and vitamin a on the healing of traumatic peripheral nerve paralysis. *J Int Adv Otol* 2014;10: 275– 80.
10. Uhler TA, Frim DM, Pakzaban P, Isacson O. The effects of megadose methylprednisolone and U-78517F on toxicity mediated by glutamate receptors in the rat neostriatum. *Neurosurgery* 1994; 34: 122-127
11. Wicke C, Halliday B, Allen D, et al. Effects of steroids and retinoids on wound healing. *Arch Surg* 2000;135:1265–70.
12. Lagalla G, Logullo F, Di Bella P, et al. Influence of early high-dose steroid treatment on Bell's palsy evolution. *Neurol Sci* 2002; 23:107–12.
13. Yrjanheikki J, Keinanen R, Pellikka M, Hokfelt T, Koistinaho J. Tetracyclines inhibit microglial activation and are neuroprotective in global brain ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(26):15769-74.
14. Yrjanheikki J, Tikka T, Keinanen R, Goldsteins G, Chan PH, Koistinaho J. A tetracycline derivative, minocycline, reduces inflammation and protects against focal cerebral ischemia with a wide therapeutic window. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(23):13496-500.
15. Chen M, Ona VO, Li M, Ferrante RJ, Fink KB, Zhu S et al. Minocycline inhibits caspase-1 and caspase-3 expression and delays mortality in a transgenic mouse model of Huntingtons disease. *Nat Med* 2000;6(7):797-801.
16. Zhu S, Stavrovskaya IG, Drozda M, Kim BY, Ona V, Li M et al. Minocycline

inhibits cytochrom-c release and delays progression of amyotrophic lateral sclerosis in mice. *Nature* 2002; 417(6884):74-8.

17. He Y, Appel S, Le W. Minocycline inhibits microglial activation and protects nigral cells after 6-hydroxydopamine injection into mouse striatum. *Brain Res* 2001; 909(1-2):187-93.

18. Popovic N, Schubart A, Goetz BD, Zhang SC, Linington C, Duncan ID. Inhibition of autoimmune encephalomyelitis by a tetracycline. *Ann Neurol* 2002; 51(2):215-23.

19. Sanchez Mejia RO, Ona VO, Li M, Friedlander RM. Minocycline reduces traumatic brain injury-mediated caspase-1 activation, tissue damage, and neurological dysfunction. *Neurosurgery* 2001; 48(6):1393-9.

20. Wells EAJ, Hulbert RJ, Fehlings MG, Yong VW. Neuroprotection by minocycline facilitates significant recovery from spinal cord injury in mice. *Brain* 2003; 126:1628-37

21. Sataloff RT, Selber JC. Phylogeny and embryology of the facial nerve and related structures. Part II: Embryology *Ear Nose Throat J* 2003; 82: 764-774.

22. Gasser RF, Shigihara S, Shimada K. Three-dimensional development of the facial nerve path through the ear region in human embryos. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 395-403. 84 85

23. Weiglein AH. Postnatal development of the facial canal. An investigation based on cadaver dissections and computed tomography. *Surg Radiol Anat* 1996; 18: 115-123.

24. Eshraghi AA, Buchman CA, Telischi FF. Sensory auricular branch of the facial nerve. *Otol Neurotol* 2002; 23: 393-396.
25. Barnes G, Liang JN, Michaels L, Wright A, Hall S, Gleeson M. Development of the fallopian canal in humans: a morphologic and radiologic study. *Otol Neurotol*. 2001 ;22(6):931-7.
26. Akyıldız N. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002; 215-332.
27. Fisch U, Esslen E. Total intratemporal exposure of the facial nerve. Pathologic findings in Bell's palsy. *Arch Otolaryngol*. 1972;95(4):335-41.
28. Guinan JJ Jr, Joseph MP, Norris BE. Brainstem facial-motor pathways from two distinct groups of stapedius motoneurons in the cat. *J Comp Neurol*. 1989;287(1):134-44.
29. May M. Anatomy for the clinician. In: May M, Schaitkin BM, editors. *The Facial Nerve*. New York: Theime; 2000:19-56.
30. Salame K, Ouaknine GE, Arensburg B, Rochkind S. Microsurgical anatomy of the facial nerve trunk. *Clin Anat* 2002; 15: 93-99.
31. Diamond M, Wartmann CT, Tubbs RS, et al. Peripheral facial nerve communications and their clinical implications. *Clin Anat* 2011;24:10–18.
32. Adour KK, Byl FM, Hilsinger RL Jr, et al. The true nature of Bell's palsy: analysis of 1,000 consecutive patients. *Laryngoscope* 1978;88:787–801.

33. Kennedy PG. Herpes simplex virus type 1 and Bell's palsy—a current assessment of the controversy. *J Neurovirol* 2010;16:1–5.
34. Ballenger JJ, Snow JB. Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Şenocak D (Çeviren) s. 1153-1165, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2000. 86
35. Greco A, Gallo A, Fusconi M, et al. Bell's palsy and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2012;12:323–8.
36. Salame K, Ouaknine GE, Arensburg B, Rochkind S. Microsurgical anatomy of the facial nerve trunk. *Clin Anat* 2002; 15: 93-99.
37. Myers RR. Anatomy and microanatomy of peripheral nerve. *Neurosurg Clin N Am* 1991; 2: 1-20.
38. Campbell KE, Brundage JF. Effects of climate, latitude, and season on the incidence of Bell's palsy in the US Armed Forces, October 1997 to September 1999. *Am J Epidemiol* 2002;156:32–9.
39. Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Doi T, Hato N, Yanagihara N. Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. *Ann Intern Med.* 1996;124(1 Pt 1):27-30
40. Gates GA. Facial paralysis. *Otolaryngol Clin North Am.* 1987 Feb;20(1):11331.
41. Sunderland S. The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle Nerve* 1990; 13: 785-784.

42. McCormick DP. Herpes-simplex virus as cause of Bell's palsy. *Lancet* 1972;299:937–9.
43. Hohman MH, Hadlock TA. Etiology, diagnosis, and management of facial palsy:2000 patients at a facial nerve center. *Laryngoscope* 2014;124:E283–93.
44. Mattox DE. *Clinical Disorders of the Facial Nerve*. Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Robbins KT, J. Regan Thomas JR, Lesperance MM editors. 2010,16/B978-0-323-05283-2.00171-3.
45. Selesnick SH, Patwardhan A. Acute facial paralysis: evaluation and early management. *Am J Otolaryngol*. 1994;15(6):387-408.
46. Green JD Jr, Shelton C, Brackmann DE. Surgical management of iatrogenic facial nerve injuries. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994 Nov;111(5):606-10.
47. Diaz RC, Dobie RA. Tests of Facial Nerve Function. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Robbins KT, J. Regan Thomas JR, Lesperance MM editors. *Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery, 5th Edition*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010.
48. Esslen E. *The Acute Facial Palsies: Investigations on the Localization and Pathogenesis of Meato-Labyrinthine Facial Palsies*. Berlin, Springer-Verlag; 1976.
49. Kayaalp O. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Feryal Matbacılık 1993; 2566-2626.

50. Uhler TA, Frim DM, Pakzaban P, Isacson O. The effects of megadose methylprednisolone and U-78517F on toxicity mediated by glutamate receptors in the rat neostriatum. *Neurosurgery* 1994; 34: 122-127.
51. Hilton G, Frei J. High-dose methylprednisolone in the treatment of spinal cord injuries. *Hear Lung* 1991; 20: 675-680.
52. Teng, Y.D., Choi, H., Onario, R.C., Zhu, S., Desilets, F.C., Lan, S., Woodard, E.J., Snyder, E.Y., Eichler, M.E., and Friedlander, R.M. (2004). Minocycline inhibits contusion-triggered mitochondrial cytochrome c release and mitigates functional deficits after spinal cord injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101, 3071–6.
53. Stirling, D.P. (2004). Minocycline Treatment Reduces Delayed Oligodendrocyte Death, Attenuates Axonal Dieback, and Improves Functional Outcome after Spinal Cord Injury. *J. Neurosci.* 24, 2182–2190.
54. Neuroprotective effect of minocycline on rat retinal ischemia-reperfusion injury *Mol Vis.* 2021 Jul 8;27:438-456. eCollection 2021
55. K lahlı İ, Tekalan Ő,  nl  Y, YiđitbaŐ OG, Cemiloğlu R, C reoğlu S, Haghghi H. Fasiyal sinir dekompresyonu; 50 hastadaki Sonuğlarımız. *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi.* 1993;Cilt: I Sayı: 4.
56. Gantz BJ, Rubinstein JT, Samy RN, Gubbels SP. Intratemporal Facial Nerve Surgery. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Robbins KT, J. Regan Thomas

57. Özgirgin ON. Temporal Kemik ve Serebellopontin Köşeye Orta Kafa Çukuru Yaklaşımı. Otokop. 2000;3:135-143.
58. Angeli S. Middle fossa approach: indications, technique, and results. Otolaryngol Clin North Am. 2012 Apr;45(2):417-38.
59. Myckatyn TM, Mackinnon SE. The surgical management of facial nerve injury. Clin Plastic Surg 2003; 30: 307 - 318.
60. Fisch U. Facial nerve grafting. Otolaryngol Clin North Am 1974; 7: 517 - 529.
61. Anderl H. Cross-face nerve transplant. Clin Plast Surg. 1979; 6: 433 - 449.
62. Scaramella LF. On the repair of the injured facial nerve. Ear Nose Throat J. 1979; 58: 127 - 133. Ridet JL, Malhotra SK, Privat A, Gage FH. Reactive astrocytes: cellular and molecular cues to biological function. TINS 1997; 20: 570-577.
63. Baker DC, Conley J. Facial nerve grafting: a thirty year retrospective review. Clin Plast Surg 1979; 6: 343-360.
64. Mackinnon SE, Dellon AL, Hunter DA. Histological assessment of the effects of 50 the distal nerve in determining regeneration across a nerve graft. Microsurgery 1988; 9: 46 - 51.
65. Anderson RG. Facial nerve disorders and surgery. SRPS. 2006; 10; 1 – 41.
66. Endo T, Hata J, Nakayama Y. Variations on the "baby-sitter" procedure for reconstruction of facial paralysis. J Reconstr Microsurg 2000; 16: 37 - 43.



67. Aviv JE, Urken ML. Management of the paralyzed face with microvascular free muscle transfer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 909 - 912.
68. Rubin LR. The anatomy of a smile: its importance in the treatment of facial paralysis. *Plast Reconstr Surg* 1974; 53: 384 - 387.
69. Frey M, Giovanoli P, Tzou CH, Kropf N, Friedl S. Dynamic reconstruction of eye closure by muscle transposition or functional muscle transplantation in facial palsy. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114: 865 - 875.
70. Baker DC, Conley J. Regional muscle transposition for rehabilitation of the paralyzed face. *Clin Plast Surg* 1979; 6: 317 - 331.
71. Tate JR, Tollefson TT. Advances in facial reanimation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 14: 242 - 248.
72. Brushart, T.J.G.s.o.h.s., Nerve repair and grafting. 1999. 2: p. 1384-1403
73. Borin A, Toledo RN, de Faria SD, Testa JRG, Cruz OLMJBjoo. Behavioral and histologic experimental model of facial nerve regeneration in rats. 2006;72(6):85.
74. Baxter A. Dehiscence of the fallopian canal. *J Laryngol Otol* 1971; 85: 587-594.
75. Hazama H, Tamaki H, Nomura A, Furukawa Y, Utsuka H. Compression of the facial nerve. *Arch Otolaryngol* 1972; 95: 346-349.

76. Prescott CA. Idiopathic facial nerve palsy: the effect of treatment with steroids. *J Laryngol Otol* 1988; 102: 403-407.
77. Lieberman DM, Jan TA, Ahmad SO, Most SP. Effects of corticosteroids on functional recovery and neuron survival after facial nerve injury in mice. *Arch Facial Plast Surg* 2011; 13: 117-124.
78. Nguyen H, Lim J, Dresner ML, Nixon B. Effect of local corticosteroids on early inflammatory function in surgical wound of rats. *J Foot Ankle Surg* 1998; 37: 313-318.
79. Jang CH. Effect of ginkgo biloba extract on recovery after facial nerve crush injury in the rat. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 76 (2012) 1823–1826
80. Toros SZ. Hyperbaric oxygen versus steroid in facial nerve injury: An experimental animal study. *American Journal of Otolaryngology- Head and Neck Medicine and Surgery* 34 (2013) 530-536
81. Riwera A, The Effect of N-Acetyl-Cysteine on Recovery of the Facial Nerve After Crush Injury Andrew Rivera. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2017 Apr 10;2(3):109-112.
82. Tang YD. Nimodipine-mediated re-miyelination after facial nerve crush injury in rats. *Journal of Clinical Neuroscience* 22 (2015) 1661–1668
83. Sereflican M. The histopathological and electrophysiological effects of thymoquinone and methylprednisolone in a rabbit traumatic facial nerve

paralysis model. American Journal of Otolaryngology- Head and Neck Medicine and Surgery 37 (2016) 407-415 84. 89

84. Hye-Sun Kima,b, Yoo-Hun Suha, Minocycline and neurodegenerative diseases Behavioural Brain Research 196 (2009) 168–179

85. Hirata Kazuho and Kawabuchi Masaru. Myelin phagocytosis by macrophages and nonmacrophages during wallerian degeneration. Microscopy Research and Technique, 2002; 57:541-547.

86. Sencar L. Deneysel siyatik sinir yaralanmasında betametezon ve sinir büyüme faktörünün sinir rejenerasyonuna ultrastüktürel etkileri. Uzmanlık tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, Histoloji - Embriyoloji Anabilim Dalı, 2007