



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK, BURUN VE BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TRAVMATİK FASİYAL PARALİZİDE METİLPREDNİZOLON,
ADRENOMEDULLİN VE TAMOKSİFENİN ETKİLERİNİN RATLARDA
ARAŞTIRILMASI**

**DR. ABDULLAH ARSLAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
YARD. DOC. DR. NAGİHAN BİLAL**

KAHRAMANMARAŞ-2017

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Abdullah ARSLAN tarafından hazırlanan “Travmatik Fasiyal Paralizde Metilprednizolon, Adrenomedüllin ve Tamoksifenin Etkilerinin Ratlarda Araştırılması” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık Tezi olarak uygun olduğunu onaylım.




Yrd. Doç. Dr. Nagihan BİLAL

Danışman



Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak .../.../2017 tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:

		İmza:	
Başkan	Doç. Dr. İsrail ORHAN	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları A.D. Başkanı	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Nagihan BİLAL	Kulak Burun Boğaz Hast. A. D. Öğretim Üyesi	
Üye	Doç. Dr. Elif BAYSAL	İnönü Üniv. Tıp Fak Kulak Burun Boğaz Hastalıkları A.D. Öğretim Üyesi	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

Tarih : ... / ... / 2017

Prof. Dr. Tufan MERT

Dekan V.

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜR

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları eğitimim boyunca kendime örnek aldığım, deneyimlerimden yararlandığım ve mesleğimin kalan dönemleri için bir vizyon oluşturan hocamız ve Anabilim Dalı başkanımız Doç. Dr. İsrail ORHAN' a şükranlarımı sunarım.

Tez konumu belirlemede, tezimin ilerlemesinde ve tamamlanmasında büyük emeği geçen, destek ve yardımlarını esirgemeyen Yard. Doç. Dr. Nagihan BİLAL' e, ayrıca cerrahi eğitimimize, hasta yaklaşımımıza büyük katkılar sağlayan bölüm hocalarımız Yard. Doç. Dr. Selman Sarıca ve Yard. Doç. Dr. Saime Sağıroğlu'na teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması aşamasında Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda görevli Yard. Doç. Dr. A. Yasir BAHAR, Biyofizik Anabilim Dalı'nda görevli Yard. Doç. Dr. Selma YAMAN ve Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda görevli Yard. Doç. Dr. Adem Doğaner'e katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Bu geçirdiğim 4 yıl boyunca birlikte çalıştığımız, kıdemlilerim Uz. Dr. Ali OKUR' a ve birlikte iyi ve kötü çok zamanlar geçirdiğim bir abi kardeş gibi olduğumuz Uz. Dr. Mustafa ÇELİK' e, uzmanlık eğitimimin son dönemlerinde tanıştığım ve çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Mehmet Ali KARSAVUL' a, ayrıca birlikte çalıştığımız KBB Servis ekibine, KBB Ameliyathane ekibine, Odyoloji ekibine eğitimime katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tüm asistanlığım boyunca ve tez çalışmamı hazırlama ve sunma evrelerinin tamamında, bu yoğun çalışma temposunda emeğini, sevgisini ve desteğini hep arkamda hissettiğim sevgili eşim Betül ARSLAN' a, bana babalık duygusunu yaşatan ancak benim onunla yeterli zaman geçiremeyerek üzüldüğüm sevgili kızım Elif Ece ARSLAN' a, bugüne ulaşmamda büyük katkıları olan gerek fakülte hayatımda gerekse uzmanlık eğitimim esnasında kazandığım tüm başarılarımda ve zor zamanlarımda her zaman yanımda olan sevgili anne ve babama minnettarım.

TRAVMATİK FASİYAL PARALİZİDE METİLPREDNİZOLON, ADRENOMEDULLİN VE TAMOKSİFENİN ETKİLERİNİN RATLARDA ARAŞTIRILMASI

Dr. Abdullah Arslan

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

2017

ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı yaygın görülen travmatik fasiyal paralizide daha önce denenmemiş olan adrenomedullin ve tamoksifenin etkilerini elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak araştırmaktır.

Çalışmamızda 40 adet Wistar Albino cinsi erkek rat kullanıldı. Bu ratlar 5 gruba ayrıldı. Grup 1: Metil prednizolon verilen grubu, Grup 2: Adrenomedullin verilen grup, Grup 3: Tamoksifen verilen grup, Grup 4: Gliserol asetik asit verilen grup, Grup 5: Kontrol grubu olup serum fizyolojik verilen gruptu. Adrenomedullin intraperitoneal verilmek üzere hazırlanma aşamasında gliserol asetik asitle çözüldüğünden ikinci bir kontrol grubu olarak hazırlandı. Tüm ratlarda anestezi altında fasiyal sinir bukkal dalı diseksiyonla bulundu ve klemp ile travmatize edildi. Sinirin klemplenme öncesi ve sonrasında EMG ile sinir iletim hızları değerlendirildi. Ayrıca haftalık EMG ölçümleri alındı, 4. haftanın sonunda histopatolojik inceleme için örnekler alındı. EMG ölçümlerinden amplitüd, latans ve pik latans değerleri ölçülerek analiz edildi. Histopatolojik olarak kollajen lif artışı, makrofaj hücre sayısı, ödem ve Schwan hücre sayıları değerlendirildi.

Bulgular: Elektrofizyolojik değerler incelendiğinde amplitüd ve pik latans değerleri gruplar arasında anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($p<0,05$), latans değerlerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Schwan hücre sayısı artışı metil prednizolon grubunda en fazla olup, bunu adrenomedullin ve tamoksifen grupları takip etmektedir. Anti inflamatuvar etkiler açısından değerlendirilecek olursak makrofaj hücre sayısının en az olduğu grup tamoksifen grubu olup bunu metilprednizolon, glisero asetik asit ve adrenomedullin takip etmektedir. Tüm gruptaki değerler anlamlı derecede serum fizyolojiktan düşüktür.

Sonuç: Çalışmamızda adrenomedullin ve tamoksifenin travmatik fasiyal paralizde nöral iyileşmeyi artırdığı ancak metilprednizolon karşısında üstünlük elde edemediğini söyleyebiliriz. Ancak gruplar arasındaki farklılığın artırılması amacıyla daha geniş çalışma grupları ve daha uzun takip süresiyle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Adrenomedullin, EMG, fasiyal paralizi, metilprednizolon, rat

Sayfa Adedi:

Danışman: Yard. Doç. Dr. Nagihan BİLAL



INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF METHYLPREDNISOLONE, ADRENOMEDULLINE AND TAMOXYPHENINE IN TRAUMATIC FACIAL PARALYSIS

Dr. Abdullah Arslan

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

2017

ABSTRACT

Background And Aim: The aim of this study was to investigate the effects of adrenomedullin and tamoxifen, which have not been tried before in common traumatic facial paralysis, electrophysiologically and histopathologically.

40 Wistar Albino male rats were used in our study. These rats were divided into 5 groups. Group 1: Methylprednisolone group, Group 2: Adrenomedullin group, Group 3: Tamoxifen group, Group 4: Glycerol acetic acid group, Group 5: physiological saline solution control group. Adrenomedullin was prepared as a second control group because glycerol was dissolved in acetic acid during the preparation phase for intraperitoneal administration. In all rats, under the anesthesia, the buccal ramus of the facial nerve was found by dissection and traumatized with clamp. Nerve conduction velocities were evaluated with EMG before and after nerve clamping. In addition, weekly EMG measurements were taken and samples were taken for histopathological examination at the end of the 4th week. EMG measurements were analyzed by measuring amplitude, latency and peak latency values. Histopathological evaluation of collagen fiber increase, macrophage cell count, edema and Schwan cell counts were evaluated.

Results: When electrophysiological values were examined, amplitude and peak latency values were significantly different between groups ($p < 0,05$), and latency values were not significantly different.

The number of Schwan cells was highest in the methyl prednisolone group, followed by adrenomedullin and tamoxifen groups. The group with the least number of macrophage cells to be evaluated for anti inflammatory effects is the group of tamoxifen, followed by methylprednisolone, glycerolacetic acid and adrenomedullin. The values in all groups are significantly lower than the normal saline group.

Conclusion: In our study, we can say that adrenomedullin and tamoxifen increase neural recovery in traumatic facial paralysis but not superior to methylprednisolone. However, there is a need for broader working groups and longer follow-up studies to increase the disparity between the groups.

Keywords: Adrenomedulline, EMG, Facial paralysis, methylprednisolone, rat

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KABUL VE ONAY.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
İNGİLİZCE ÖZET.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGE VE KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Fasiyal Sinir.....	1
1.1.1. Fasiyal Sinir Embriyolojisi.....	1
1.1.2. Fasiyal Sinir Anatomisi.....	3
1.1.3. Rat Fasiyal Sinir Anatomisi.....	13
1.1.4. Fasiyal Sinir Fizyolojisi.....	15
1.1.5. Periferik Sinirlerin Bağ dokuları.....	17
1.1.6. Fasiyal sinir paralizilerinin histopatolojik ve klinik sınıflandırılması.....	18
1.2. Fasiyal Paralizi.....	20
1.2.1. Periferik fasiyal paralizi nedenleri.....	23
1.3. Fasiyal Sinir Paralizisinde Kullanılan Testler.....	27
1.3.1. Fasiyal Sinir Paralizisinde Kullanılan Topografik Testler .	27
1.3.2. Fasiyal Sinir Paralizisinde Kullanılan Elektrodiagnostik Testler.....	28
1.4. Nöroprotektif Ajanlar ve Etkileri.....	30
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	36
2.1. Denekler.....	36
2.2. Ratların Gruplara Ayrılması.....	37
2.3. Cerrahi İşlem.....	37
2.4. EMG ile Değerlendirme.....	40
2.5. Histopatolojik Değerlendirme.....	41
3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	42
4. BULGULAR.....	42
4.1. EMG Bulguları.....	42
4.2. Histopatolojik Bulgular.....	48

5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇLAR.....	65
7. KAYNAKLAR.....	67
8. ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ.....	76
9. TABLOLAR DİZİNİ.....	78
10. ÖZGEÇMİŞ.....	79



SİMGELER VE KISALTMALAR

a.: arter
aa: aminoasit
ADM: Adrenomedullin
AIDS: Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu
ALS: Amyotrofik Lateral Skleroz
AMB-1: Adrenomedullin Bağlayıcı Protein-1
ark.: arkadaşları
BAP: Birleşik aksiyon potansiyelleri
BKAP: Birleşik kas aksiyon potansiyeli
cAMP: Siklik adenozin monofosfat
CGRP: Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
cm: santimetre
DKY: Dış kulak yolu
EJV: Eksternal juguler ven
EMG: Elektromiyografi
ENoG: Elektronörografi
EOM: Effüzyonlu otitis media
FDA: Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi
For.: Foramen
FS: Fasiyal sinir
GAP-43: Büyüme İlişkili Protein-43
GFAP: Glial Fibriller Asit Protein
gr: gram
HADYEK: Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu
H&E: Hematoksilen-Eozin
HIV: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü
kg: kilogram
KOM: Kronik otitis media
KSÜ: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
m.: musculus
mA: miliamper
mg: miligram
mm: milimetre
msn: milisaniye
MST: Maksimal stimülasyon testi
MÜP: Motor ünit potansiyeli
n.: nervus
nm: nanometre
NTS: Nükleus Traktus Solitarius
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
pH: Bir çözeltinin asitlik veya bazlık derecesini tarif eden ölçü birimini
r.: ramus
ROS: Reaktif Oksijen Radikalleri
SET: Sinir eksitabilite testi
SERM: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü
Ss: Standart Sapma
µM: mikromol
µV: mikrovolt

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Yüzün estetik görünümünü, göz kapanması ve ağız hareketlerini sağlayan kasları uyaran en önemli sinir n. facialis'tir. Tat alma ve iç kulağı akustik travmalardan koruma fonksiyonları n. facialis tarafından sağlanmaktadır (1). Bir insanın mizacının dışa vurumu, onun fiziksel ve kalıtsal özelliklerini yansıtır, bu özelliklerin büyük kısmı da fasiyal sinir innervasyonu ile sağlanır (1,2).

Baş boyun bölgesine alınan yaralanmalarda en sık yaralanana sinir n. facialis'tir (3). Asimetrik yüz görünümü ve yüz hareketlerinin gerçekleştirilemeyişi ile sonuçlanan fasiyal sinir hasarı kişiyi psikolojik olarak etkilerken, yapılan medikal harcamalar da ekonomik kayba yol açar (4). Bunun yanı sıra hasarlanan fasiyal sinir neticesinde göz kapanmamasına bağlı gözde enfeksiyon gelişimi ve ağız köşesinin hareket azlığına bağlı olarak sıvı gıda alımında güçlük oluşabilmektedir. Tüm bu nedenlerle fasiyal sinire yakın yapılacak tüm cerrahi müdahalelerde azami dikkat gösterilmelidir (1).

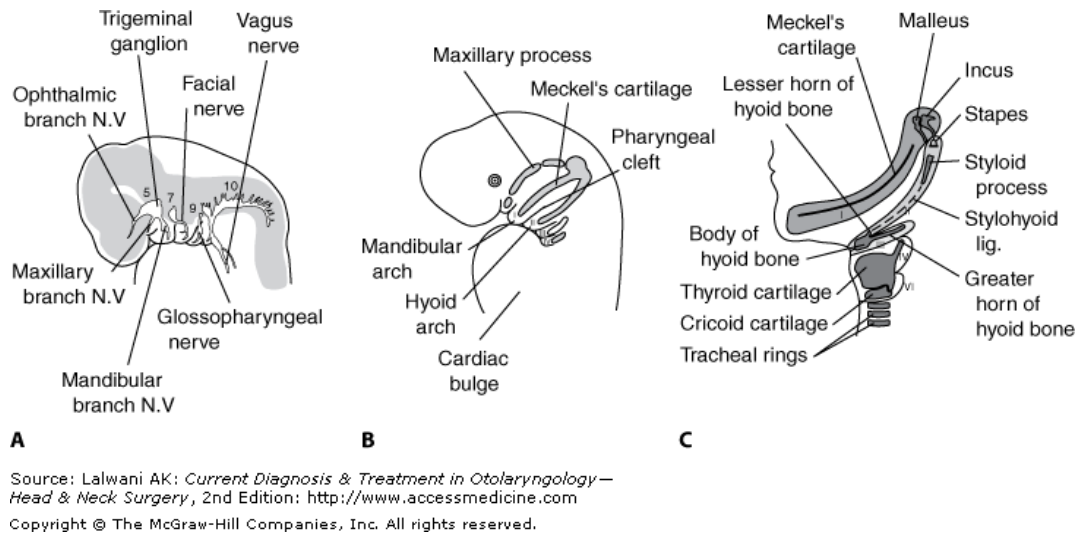
Çalışmayı yapmaktaki amacımız görüldüğü zaman hastanın hayat kalitesini bozan, ciddi sağlık sorunlarına neden olan travmatik fasiyal paralizde daha önce kullanılmamış nöroprotektif ajanları klinik kullanımda olan metil prednizolonla karşılaştırmak idi.

1.1. Fasiyal Sinir

1.1.1. Fasiyal Sinir Embriyolojisi

Gestasyonel yaşamın ilk 12 haftasında n. facialis'in seyri dallanması ve bağlantıları oluşmaktadır (5). N. facialis, ikinci brankialden gelişir ve buradaki kasları inerve eder (yüz mimik kasları, Platysma, Stapedial kas gibi) (6). Embriyon 3 mm büyüklüğünde iken gebeliğin ilk 3 haftasında fasiyal sinire ait ilk dokular nöral krest rombensefalonun arka ve yanında belirir, otik kapsülün önündedir. Bu hücre topluluğundan n. vestibulocochlearis (VIII. Kafa çifti) orjin alır. Bu birliktelik 4. hafta sonunda belirgin hale gelecektir ve akustikofasiyal primordiyum olarak isimlendirilecektir (7). Dördüncü hafta sonunda embriyo 13,4mm'dir. Fasiyal sinir ektodermin kalınlaşmış dış kısmı ile ilişkilidir ve akustikofasiyal primordiyumun dış tarafındadır. Kalınlaşmış ektoderme "placode" denilir. Genikulat gangliyon ve korda timpani embriyo 32 günlük olunca belirir ve sinirler ikinci faringeal ark mezenşimine ulaşır. Mezenşimin anteriorundan korda timpani gelişir. (8).

Fasiyal ve akustik parçalar olmak üzere akustikofasiyal primordiyum iki parçaya ayrılır. Fasiyal sinir motor çekirdeği 5. hafta sonuna doğru belirginleşir ve iki parçaya ayrılır. Posteriordaki n. accesorius nukleusu olurken anteriordaki büyük olan esas nukleusu oluşturur. Ponsta 6. kafa çifti (n. abducens) ve 7. kafa çifti (n. facialis) çekirdekleri yakın yerleşimlidirler. Mezensefalunun gelişi ile n. abducens çekirdeği fasiyal sinir çekirdeğinden ayrılır ve süperiyora kayar. Fasiyal sinir n. abducens çekirdeğinin etrafından dolanarak internal genuyu oluşturur. Bu iki nukleusun birlikteliği bazı konjenital bozukluklarda, serebral kitlelerde birlikte symptom vermesine yol açar (Örneğin; Mobius Sendromu) (9).



Şekil 1: Fasiyal sinir embriyolojisine ilişkin şematik görüntü (A. Gelişen embriyoda baş ve boyun bölgesinde diğer önemli sinirler ile birlikte primitif fasiyal sinirin yerinin gösterilmesi. B. Fasiyal sinir ana gövdesinin çıkış yeri olan ikinci brankial arkın yeri ve diğer brankial arklarla ilişkisi gösterimi C. İkinci brankial arkın farklı görünümü olup fasiyal sinirin kompleks innervasyonunu açıklayacak şekilde gösterimi) (10).

Gebeliğin 7. haftasında genikulat gangliyon belirginleşmiştir. Fasiyal sinir genikulat gangliyonun süperiyor ve inferiyorundan geçen iki fasiküle ayrılır (11). N. intermedius bir duyu dalıdır, fasiyal sinir ve glossofaringeal sinir arasından beyin sapını terk eder (11). N. intermediusun bu seyriden dolayı topografik testler lezyon yerini belirlemede önemlidir, konjenital fasiyal paralizide sadece fasiyal sinirin motor dallarında kusur olması sonucu tat ve göz yaşı fonksiyonları normaldir, yüz kaslarında hareket kusuru vardır (12). Fasiyal sinir intrauterin altıncı haftasında sırasıyla geriye

dirsek yapar, yataybir hal alır ve sonrasında dikey seyir gösterir (13). İntrauterin 44. günde koklea spiralleri genikulat gangliyonun inferiyorundadır, m. stapedius ve Reichart kıkırdağı da bu dönemde ortaya çıkan yapılardandır (1). Embriyonun 48. gününde petrozal sinirve posterior auriküler dal oluşur, stapes kası ve stapes belirgin hale gelir (1). Membranöz labirentin erişkin çapa ulaştığı ve fasiyal sinirin son şeklini aldığı 8. hafta sonunda otik kapsül oluşmaya başlar. Bu süreden 2 hafta sonra kartilaj kapsül, 5 hafta sonra ise kemik cidarı oluşmuştur (7).

Fasiyal sinir intratemporal dallarının embriyolojisi: N. facialis'in intratemporal dalları n. stapedius, n. petrozus süperficialis ve korda timpanidir (1). İlk dalı olan korda timpani intauterin 5. haftada belirir, 7. haftanın sonunda n. lingualis ile birleşir, bundan 1 hafta sonra ise n. stapedius ve m. stapedius gelişir. Yine bu 8. haftada n. petrozus superficilis de oluşur (11).

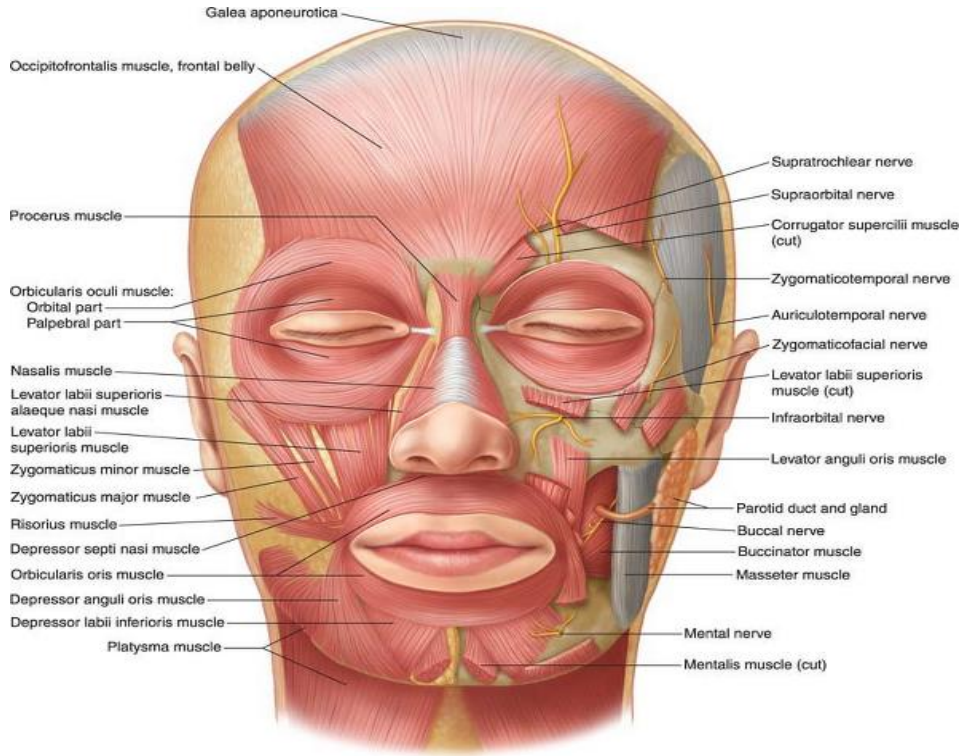
Fasiyal sinirin ekstratemporal dallarının embriyolojisi: Fasiyal sinirin ekstratemporal gelişimi 7. ve 8. haftada başlar, 12. haftanın sonunda tamamlanır. İlk olarak temporal kemiğe yakın yerlerden dallanmalar başlar (ilk postauriküler, sonra digastrik dalı verir). Sonrasında mimik kaslarına giden temporofasiyal ve servikofasiyal dalları verir, yüzdeki tam dallanmasını 12. haftanın sonunda tamamlar (14).

Fasiyal sinirin postnatal dönemdeki gelişimi: Mastoid kemik doğumda tam gelişmemiştir. Sinir 2-4 yaşa kadar derinin hemen altındadır. Özellikle pediatrik yaş grubundaki kulak cerrahilerinde postauriküler insizyona inferiorda dikkat edilmelidir. Timpanik halka doğumda dardır. Miyelinli liflerinin sayısı önce azdır, 40 yaşından sonra myelinsiz liflerin sayısı artış gösterir (13).

1.1.2. Fasiyal Sinir Anatomisi

Motor, duyu ve parasempatik komponentleri bulunan fasiyal sinir mikst bir yapıya sahiptir. İkinci brankial ark siniridir. Bir ana ve iki aksesuar çekirdekten oluşan motor nükleus ponsta yerleşiktir. Yaklaşık 10.000 fibrili mevcut olan sinirin 7.000 fibrili motor fonksiyon 3.000 fibrilinin duyu ve parasempatik fonksiyonlara katıldığı düşünülmektedir. %70 kadarı miyelinli, %30 kadarı miyelinsiz liflerden oluşur. Motor lifler mimik kaslarının yanı sıra ikinci brankial arkustan kaynaklı m. stapedius, digastrik posteriyor karnı, stilohiyoid, stiloglossus, platizma ve kulak kepçesi kaslarını uyarır (15).

Fasiyal sinir ana motor çekirdeğinde 5 bölge bulunmaktadır, bunlar süperiyor, inferiyor, ventral, dorsal, medial bölgelerdir. Bu ana motor çekirdek ayrıca süperiyorda 5. kafa çiftine ait olan massikatör çekirdekle, inferiyorda nucleus ambiguus (9. ve 10. kafa çiftine ait olan) ile komşuluk gösterir. Ana motor çekirdeğin belli kısımları belli yerleri innerve etmektedirler, ventral bölge orbiküler kasları, intermedier bölgeaurikula kasları ve frontal kasları, dorsal bölge peribukkal kasları, medial bölge çoğunlukla yanak kaslarını uyarır (16). Ana motor çekirdeğin ventral kısmının innervasyonu klinik açıdan önemlidir. Ventral bölge bilateral kortikal innervasyon alırken diğer bölümler karşı taraf korteksten innervasyon almaktadır. Ayrıca korteks dışında serebellar sistemden, ekstapiradimal sistemden ve fasikulus genikulatadan bağlantıları mevcuttur. Bunların etkileri senkronizasyon ve sensitif uyarılar uyumlu çalışmayı sağlamalarıdır (17). Fasiyal sinirin parasempatik lifleri lakrimo-muko-nazal sistem ve nükleus salivatorius pontis olmak üzere iki bölgeden oluşur. Lakrimo-muko-nazal sistemden köken alan parasempatik lifler motor liflerle birlikte gangliyon genikuli seviyesine kadar ilerler, gangliyon genikuli seviyesinde n. petrozus süperfacialis majör olarak ayrılır. Nucleus salivatorius pontis kökenli lifler n. intermedius (Wrisberg siniri) içinde periferiye yol alıp korda timpani ile n. facialisten ayrılırlar (1).



Şekil 2: Yüz mimik kaslarına ilişkin diseksiyonun şematik görüntüsü (kadavra sağ taraf yüzeysel diseksiyon, sol taraf derin diseksiyon) (18).

Gangliyon genikulide DKY (Dış Kulak Yolu) arka duvarı, eksternaldeki timpanik membran kısmı, DKY girişi, tragus, konka, lobülün bir kısmı, antiheliks ve helikse ait duyuşal lifler bulunur. N. İntermedius ile santrale taşınan bu duyuşal lifler desenden yola katılırlar ve ilgili nukleusta sonlanırlar (17).

Dilin 2/3 ön bölgesinin tat duyuşunu taşıyanlifler korda timpani aracılığı ile önce fasiyal sinire ardından santrale ilerletilir. Bu duyunun ilk nöronu gangliyon genikulide ardından bulbus ve ponstaki nucleus traktus solitariusta sonlanır. Buradan başlayan ikinci nöron korteksteki tat merkezine duyuşu taşır (19).

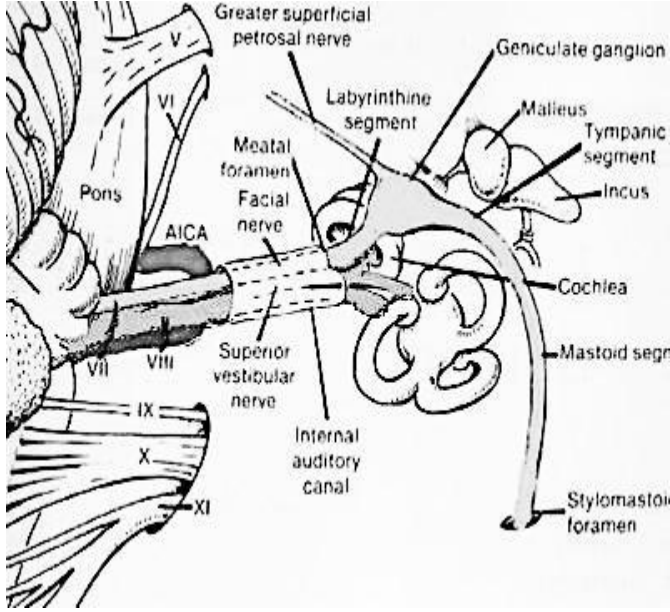
N. fasiyalis' in sensöryel dalları üçe ayrılır:

1. Özel visseral efferent lifler: Fasiyal sinir motor nukleusundan çıkan bu lifler aynı sinir içerisinde yüz mimik kaslarına, platizmaya, digastrik kas arka karnına, skalpa ve stiloid kasa ulaşarak innerve ederler.

2. Özel visseral afferent lifler: genikulat gangliyondan ayrılan nöronlar korda timpani ve n. lingualis aracılığıyla ilerler. Dil 2/3 ön kısım tat duyuşu alırlar. Santrale doğru iletim ise önce n. intermedius sonrasında ise traktus solitarius aracılığıyla nukleus traktus solitariusta sonlanırlar.

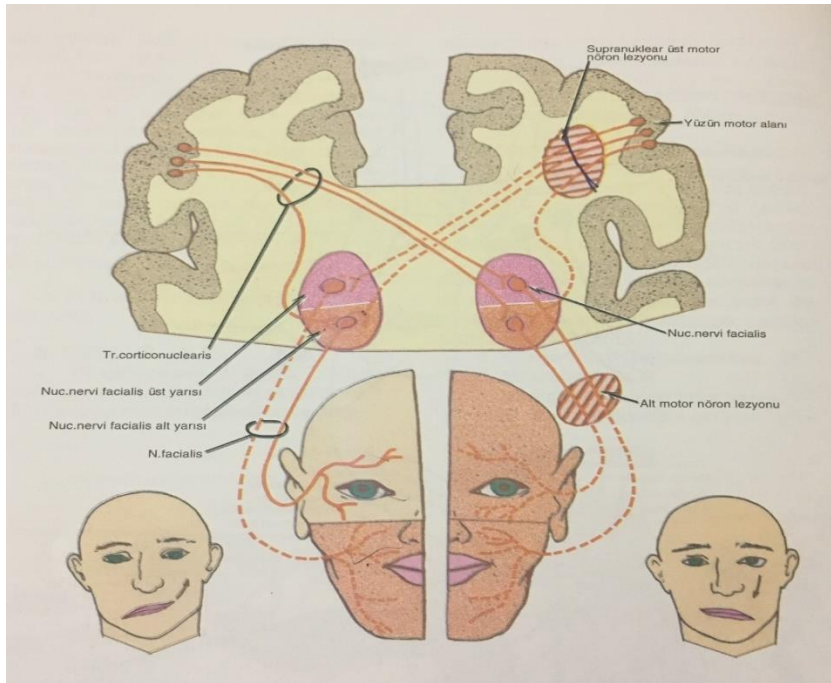
3. Genel visseral efferent lifler: Ponsta yerleşik bulunan fasiyal nukleus yakınındaki nukleus salivatör süperiyordan orjin alan parasempatik sektetuvar liflerdir. Sekresyon yapabilen dokulara ulaşmadan önce N. trigeminus dalları ile anastomoz yaparlar. Bazı lifler n. süperfisiyalis majör ile sfenopalatin gangliyona ulaşır, sonrasında palatin ve lakrimal glandlara ulaşır. Diğer bir kısım lifler n. petrozus süperfisiyalis majör ile gangliyon otikuma gelir ve N. glossofaringeus ile birlikte parotise ulaşır. Bir kısım lifler de korda timpani aracılığıyla glandula sublingualis ve glandula submandibularis innervasyonunu sağlar (20).

Fasiyal sinir supranükleer, nukleer ve infranükleer olarak 3 kısımda incelenir. Supranükleer parça, korteks ile ponstaki fasiyal nukleus arasındaki bölümdedir. Nükleer parça, nukleusun olduğu bölümdür. İnftranükleer parça, nukleustan başlayıp terminal dallara kadar olan kısımdır(21). Fasiyal sinir uzun ve dolambaçlı seyrinin bir sonucu olarak infranükleer parçası klinik ve anatomik olarak 3 kısımda incelenir. Bunlar intrakraniyal, intratemporal ve ekstratemporaldir (1).



Şekil 3: Fasiyal sinirin ponstan stilomastoid foramene kadar seyri (22).

1.1.2.1 Supranükleer Fasiyal Sinir Anatomisi: Fasiyal nükleusun santral bağlantıları piramidal traktusun kortikobulber lifleri ile sağlanır. Bu kortikobulber liflerin seyri farklılık gösterir. Kortikobulber yolağın tek taraflı zedelenmesi yüzün alt yarısında paralizisi oluştururken, yüzün üst yarısı aldığı bilateral innervasyon ile paraliziden kurtulmuştur (21).



Şekil 4: Fasiyal nükleusun supranükleer, nükleer ve infranükleer innervasyonu şematik gösterimi (23).

1.1.2.2 Nükleer Fasiyal Sinir Anatomisi: Fasiyal sinir motor nükleusu ponsa yerleşiktir. Çevresinde X. kranial sinir nükleusu olan nükleus ambiguus bulunur ve 4. ventrikül tabanıdadır (21). Burdan ayrılan fasiyal sinire ait motor lifler nervus abducentis ait olan nükleusun çevresinden dolaşarak ponsu terkeder (21). 10000 kadar fasiyal sinir lifinin %70'i motor, %30'u duyu (24). Duyu liflerinin çekirdeği olan salivator çekirdek motor nükleusun medial ve superiorundadır (25).

Tükürük ve gözyaşı salgılanmasında fasiyal sinire ait parasempatik lifler katılır (3). Gözyaşı ve tükürük salgılanmasında ponsdaki superior salivator nükleus yer alır (3). Superior salivator nükleustan çıkan lifler fasiyal sinir ve vestibulokoklear sinir arasında bulunan n. intermedius içinde ilerler ve ardından motor liflerle birlikte ponsu terkeder (3).

1.1.2.3 İnfranükleer Fasiyal Sinir Anatomisi: Ponsu pons ve medulla oblongata arasındaki yarıktan terkeder. Sonraki seyri klinik ve anatomik olarak 3 kısımda incelenir; bunlar intrakranial, intratemporal ve ekstratemporaldir.

1) İntrakraniyal bölüm:

Beyin sapını terk eden fasiyal sinirin internal akustik meatus fundusuna kadar olan kısmını içine alır. Fasiyal sinirin bu seyrine a. labirinti, vestibulokoklear sinir ve n. intermedius eşlik eder. Bu eşlik eden damar sinir paketine akustikofasiyal pedikül denilmektedir (26). Pedikül içerisinde bulunanların her biri ayrı bir piamater ile ancak tek bir araknoid membran ile sarılıdır. Pedikülün komşulukları üstte tentorium serebelli ve sinüs petrosus superior, altta a. bazillaristen çıkan a. serebellaris posterior inferior ile sinüs petrosus inferior, inferolateralde 9., 10. ve 11. kafa çifleri ile, anterolateralde fossa angularis (endolenfatik kesenin yerleştiği oluk) ve bununda inferiorunda endolenfatik kanal ile komşudur (2).

2) İntratemporal bölüm:

Fasiyal sinirin içinde bulunduğu kanal olan fallop kanalı içerisinde 2 dirsek fasiyal siniri 3 segmente ayırır (19). Fallop kanalı toplamda 28-30mm uzunluktadır. Sinir içerisinde Z şeklinde ilerler. Bu kanal içerisinde ayrıca bir gangliyon barındırır (3).

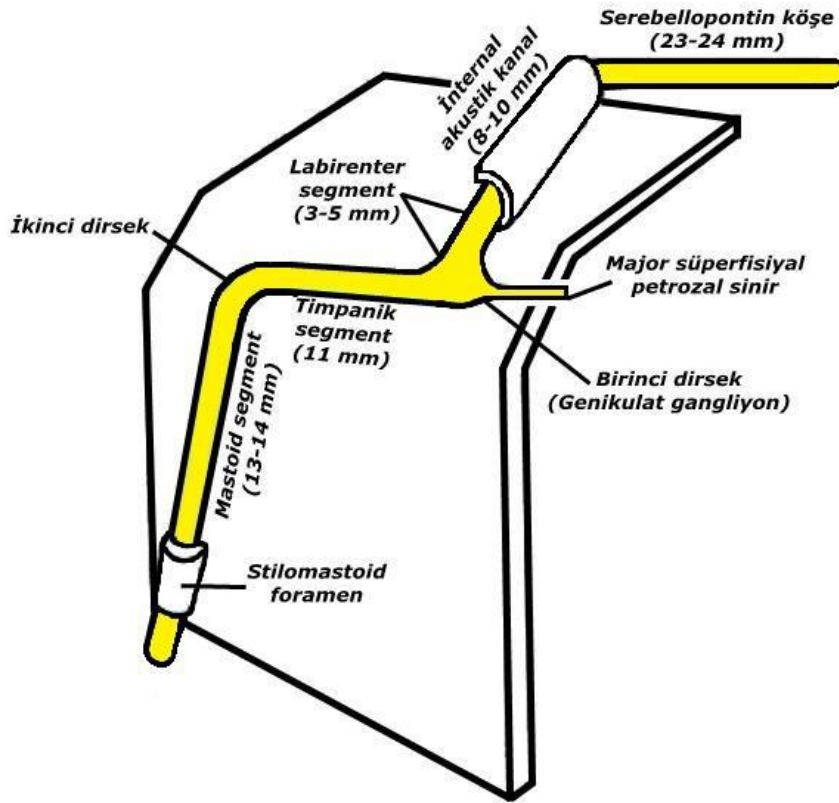
a. Labirenter segment (Petröz segment): Fasiyal sinirin koklea ve lateral semisirküler kanala olan yakın ilişkisi nedeni ile labirenter segment simi ile anılır. İnternal akustik meadan gangliyon genikuliye kadar olan 3-5 mm.lik kısımdır (3). Labirenter segment kemik kanalın en kısa ve en dar (0,68 mm) olan segmentidir. Genikulat gangliyonun olduğu bölgede posterolaterale doğru 75 derecelik açı oluşturur (27). Gangliyon genikulinin olduğu kısımda fasiyal sinir ilk dirseğini oluşturur. “Gangliyon genikuli loju” denilen bölgede fallop kanalı üçgen şeklinde genişler (1). Nervus petrozus süperficialis majör fasiyal sinirin genikulat gangliyondan çıkan ilk dalıdır, ikinci dal ise eksternal petrozal sinirdir ki bu sempatik daldır (3). Eksternal petrozal sinir sempatik liflerini orta meningeal artere taşır (3). Üçüncü dalı ise n. petrozus süperficialis minördür ve N. glossofaringeus’a katılarak parotise sektetüvar lifler taşır (3).Petrozus süperfisiyalis majör siniri hiyatus kanalis fasiyalisten geçer, sulkus nervi petrozus süperfisiyalis majoriste ilerler. N. petrozus profundus ile birleşerek n. kanalis pterigoideiyi (Vidian siniri) oluşturur. Vidian siniri aynı isimli kanaldan geçerek ganliyon pterigopalatinuma ulaşır (2) (28).

Fallop kanalı iç kulak yolu başlangıcında daralmıştır. Bu darlığın nedeni vertikal krest de denilen Bill’s bar’dır. Fasiyal kanal içerisine kıyasla fasiyal sinir burada daha fazla sıkışıktır. Bells paralizide petröz segment dekompresyonu uygulanması planlanıyorsa buradaki kalınlaşmış periyost kesilerek baskı azaltılmalıdır (29).

b. Timpanik segment: Gangliyon genikuliden başlayıp 2.fasiyal sinir dirseğine kadar uzanan 8-10 mm.lik kısımdır. Burada fasiyal sinir orta kulak mediyal duvarındadır (27). Bu mediyal duvarın anterosüperiyorunda ve östaki tüpünün posteriyorundadır (2). Horizontal segment olarak ta anılmasına karşın bu eksenle 35-40 derece açı yapmıştır (1). Seyri posteriyor, lateral ve inferiyora doğrudur (3). Sinir

seyrinde kohleiform prosesin 1-2 mm süperiyorundan, horizontal semisirküler kanalın inferiyorunda ve oval pencerenin süperiyorunda seyrederek. Bu bölgede fasiyal kemik kanalı çok incedir hatta açıkta dahi olabilir, cerrahi sırasında önem verilmelidir (2).

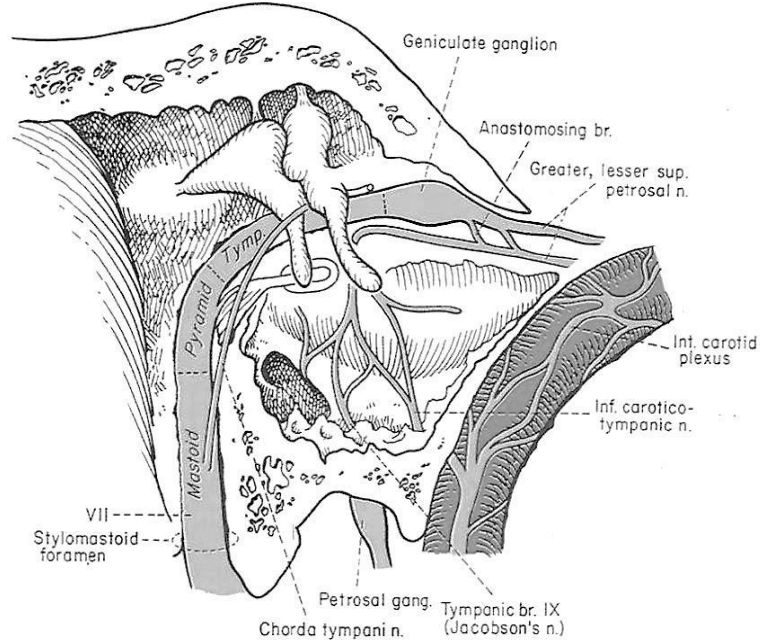
Fasiyal sinirin 2. dirseği fossa inkudis bölgesindedir. Bu dirsek geniş açılı veya keskin dönüşlü olabilir. Dirseğin uzunluğu 2-6 mm olup 95-125 derecelik bir açı oluşturur (1).



Şekil 5: Fasiyal sinirin fasiyal kanal içerisindeki seyri şematik olarak gösterilmiştir (3).

- c. Mastoid segment (Vertikal Segment): Fasiyal sinirin vertikal seyir gösterdiği bu bölümün uzunluğu yaklaşık 15mm kadardır. İkinci dirsek ve stilomastoid foramen arasında uzanır. Kanal bu segmentte distale doğru daralma gösterir ve sonuna doğru 1 mm.'ye kadar daralır (1). N. stapedius bu bölümde cavum timpaninin posteriyorunda fasiyal sinirden ayrılır, aynı isimli kası uyarır (22). Korda timpani fasiyal sinir stilomastoid foramenden çıkmadan 4mm kadar önce dallanır.

Manibrium mallei ve inkus uzun kolu arasından ilerler ve glasser yarığında geçer. Fossa infratemporaliste lingual sinir ile birleşir. Dilin 2/3 ön kısım tat duyusunu alır (22, 30).



Şekil 6: Fasiyal sinirin timpanik ve mastoid segmenti (31)

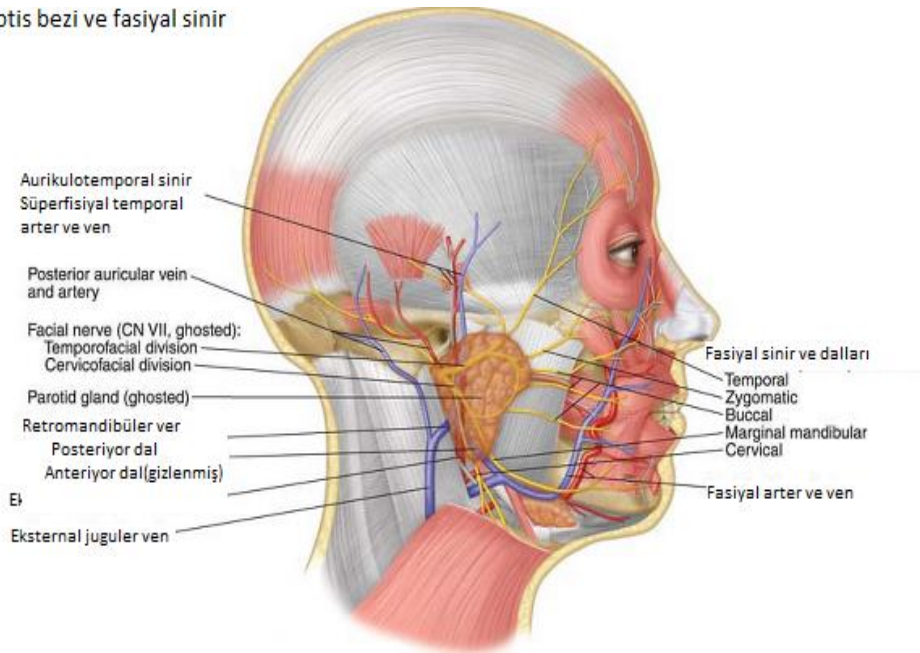
3) Ekstratemporal bölüm:

Stilomastoid foramenden çıkan fasiyal sinir anterior, inferior ve laterale ilerler. İki yaşına kadar hemen cilt altında olan fasiyal sinir mastoid çıkıntı ve timpanik halka geliştikçe 5 cm.ye kadar derinleşebilir (3). Stilomastoid foramenden sonra intraparotideal dallanmalarını yapmadan hemen önce m. digastrikus venter posterior, m. stylohyoideus ve postauriküler kaslara innervasyon sağlar (32). N. aurikularis posterior, fasiyal sinirin temporal kemiği terk ettikten sonraki ilk dalıdır. R. aurikularis ve r. oksipitalis olarak 2 dala ayrılır. Kulak dış kasları ve oksipitofrontal kaslara innervasyon sağlar (33) (1). Fasiyal sinir mandibula ramus posteriorundan stilodigastrik üçgenden parotis içerisine girer (17). Fasiyal sinir mastoid apeks, dış kulak yolu kartilajı ve digastrik kas posterior karnı üst hizasının birleşim noktasındadır (17). Parotis bezine ilerleyen fasiyal sinir öncelikle eksternal karotis arteri çaprazlar ve mandibula ramusuna yetişmeden 2 dala ayrılır, bunlar servikofasiyal ve temporofasiyal dallardır (17). Parotis bezine giren fasiyal sinir

bezi süperfisiyal ve derin lob olarak ikiye ayırır (17). Temporofasiyal ve servikofasiyal dallar parotis bezinin içerisinde pes anserinus (kaz ayağı veya parotid pleksus) denilen yüz mimik kaslarına ve üst boyun bölgelerine innervasyon sağlayan dallarına ayrılır (17). Fasiyal sinirin dallanma şekli birtakım farklılıklar gösterir. Temporofasiyal daldan temporal, zigomatik ve bukkal dallar ayrılırken, servikofasiyal daldan servikal dallar ve marjinal mandibüler dal ayrılır (17).

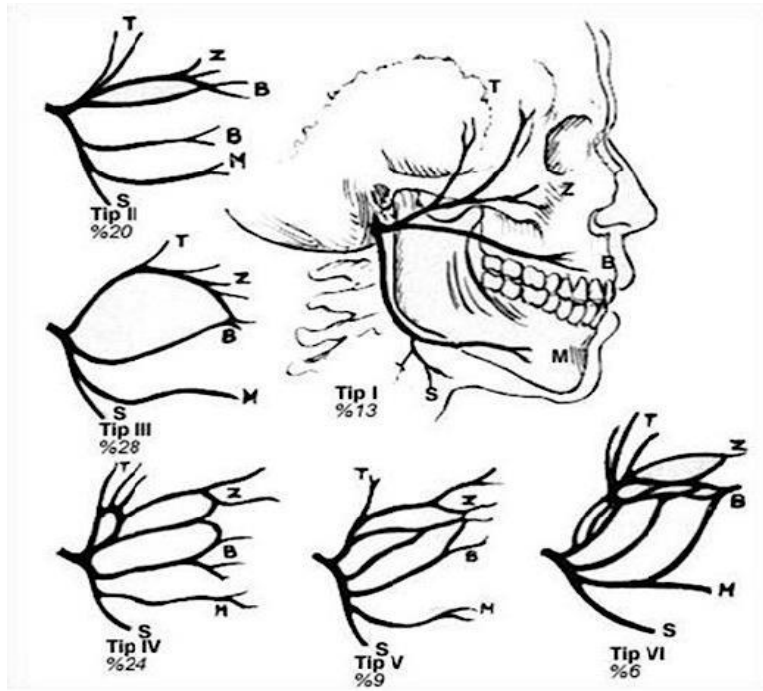
Olguların %70 ila 90'ında üst ve alt ana dallar arasında anastomozlar mevcuttur (3). Lateal kantustan inferiyora uzanan hattın anteriorundaki oluşan yaralanmalarda anastomozlar sebebiyle hemen hemen her vakada sekelsiz iyileşir (3). Periferik dalların en kalını zigomatik daldır, süperiyor ve inferiyorundaki fasiyal sinir dallarına yoğun anastomozlar ile bağlıdır (3). Kraniyum dışı yapılan cerrahilerde marjinal mandibüler diğer dallara oranla daha sık yaralanmaktadır (3). Mandübülünün 1-2 cm altına inebilmekte olup, tanındığı kısım angulus mandibula anteriorundadır. Servikal dal ile birlikte platizmanın derininde fasiyal arter ve venin yüzeysel kısmındadır. Frontal ve marjinal mandibüler sinirlerde görülen az anastomoz miktarı buradaki paralizilerin geç ve tam olmayan iyileşmeleriyle sonuçlanmaktadır (3).

Parotis bezi ve fasiyal sinir



Şekil 7: Fasiyal sinir ekstraparotid dalları ve komşulukları (18)

- Fasiyal sinirden ayrılan terminal dallar ve innervasyonları,
 - Temporal dal: M. auricularis anterior ve süperior, M. frontalis, M. corrugator süpercilii
 - Zigomatik dal: M. orbikularis oculi ve bukkal dala verilen anastomoz
 - Bukkal dal: M. procerus, M. orbicularis oculi, M. zigomaticus, M. levator anguli oris, M. levator labii süperioris, M. buccinator, M. nasalis, M. depressor septi, yüz orta kısım kasları
 - Marjinal mandibüler dal: M. depressor anguli oris, M. orbicularis oris, M. depressor labii inferioris, M. mentalis, M. risorius
 - Servikal dal: M. platysma (34) (22).



Şekil 8: Fasiyal sinir ekstratemporal dallanmalarının varyasyonları (22)

Fasiyal sinirin uç dallarından ayrı bir şekilde bulunan ve işlevsel önemi olan bazı dalları da bulunmaktadır (35) (36).

1-Akustiko-Fasiyal anastomoz: İç kulak yolundaki vestibüler sinir ve intermediyer sinir arasında olan bu anastomoz iç kulak nörovegetatif dengesinin ayarlanmasında önemlidir.

2- Parotis süperfisiyalis majör: Burun boşluğu otonom innervasyonunu ve lakrimal sekresyonunu regüle eder. Bunlar pregangliyoner

parasempatik lifler olan pterigopalatin gangliyona giden liflerdir. Petrozus profundus majör siniri ve karotis çevresi sempatik lifleriyle birleşmesinin ardından vidian sinirini oluşturur. Canalis pterigoidei'den geçerek pterigopalatin gangliyona ulaşır.

3- Petrozis süperfisiyalis minör: Petrozus süperfisiyalis majör sinirine paralel bir yol izler. N. petrozis profundus ile birleşerek gangliyon otikuma ulaşacak olan sinir öncesinde orta kulak mukozasını inerve edecek bir dal verir.

4-N. Stapedius: Stapes kasını uyaran bu sinir fasiyal sinirden mastoid segmentte ayrılır. Motor fonksiyonu vardır.

5- Korda Timpani: Fasiyal sinirden temporal kemiği terketmeden stilomastoid foramenin proksimalinden dallanır. Fissura petrotimpanikadan geçer ve n. lingualis ile birleşir, submandibüler ve sublingual bezlere ulaşır. İpsilateral dil 2/3 ön kısım duyusunu alır.

6- Dış kulak yolu duyu dalı: Dış kulak yolu kıkırdağından geçerek aurikula dış kulak yolu cildinin duyusunu alır. Bu innervasyon bölgesine "Ramsey Hunt Bölgesi" denilmektedir. Bu bölgeye dağılan dal fasiyal sinir stilomastoid foramenden çıkmasının ardından ayrılır.

1.1.3. Rat Fasiyal Sinirinin Anatomisi

Rat fasiyal siniri dış kulak kanalının posterosüperiyorida ve rat kafatasının inferolateralinde bulunan stilomastoid foramenden temporal kemiği terkeder (37). Fasiyal sinir 2 bölgeye ayrılır, proksimalde posteriyor auriküler dal, distalde ise periferik uç dallar bölgesidir (37). Stilomastoid foramenden çıkan fasiyal sinirden ayrılan posteriyor auriküler sinir posterosüperiyora doğru ilerler (37).

Fasiyal sinir gövdesi postauriküler kası ikiye ayırdığı bölgede bulunabilir. Periferik dallara ayrılmadan önce 75-80 derecelik bir açı yaparak dış kulak yolu ile trapezius kası arasından anteroinferiyora ilerler (38, 39).

Fasiyal sinir ilk 2 mm'si trapezius altındadır ve bu kas lateralize yapılan insizyonla ortaya konulabilir (38, 39). Sinirin posteriyorida Sternokleidomastoideus kası, inferiyorida digastrik kasın posteriyor karnı mevcuttur (38, 39).

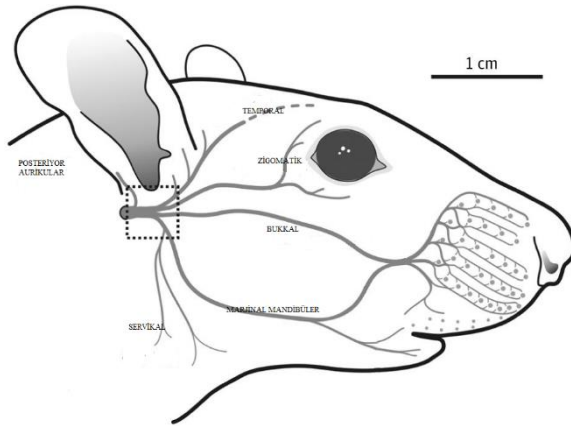
Mikroskopsuz dahi tümüyle ortaya konulabilen fasiyal sinirin toplan uzunluğu 4-6 mm'dir (38, 39).

Stilomastoid foramenden çıkışının ardından yatay bir seyir izleyen fasiyal sinir 6 uç dala ayrılır. Fasiyal sinir gövdesi parotis bezinin altında seyrederek, insan anatomisinde durum farklıdır (38, 39).

Fasiyal sinirin posteriyor servikal dalı eksternal juguler venin lateralindedir, diğer tüm dalları ise eksternal jugulerin mediyalindedir (38, 37).Ratlarda internal juguler ven olmayıp başın ana venöz akışını eksternal juguler ven sağlar. Eksternal jugulerin bağlanması halinde vertebrobaziller sistem telafi meknizmasında devreye girer (38, 37).

Periferik dallar

Fasiyal kasların yüzeyinde ilerlerler. Fasiyal kasların süperfisiyal fasyasının altındadır (40). Cilt kesisi ve flep elevasyonunda kolaylıkla zarar görebilir (37, 38, 39).



Şekil 9: Ratlarda ekstratemporal bölge fasiyal sinir dalları şematik gösterimi (41)

Rat fasiyal sinirine ait periferik dallar;

- Posteriyor auriküler dal: Stilomastoid foramenden çıkan fasiyal sinirden ayrılan daldır. Posteriyor auriküler kası inerve eder.
- Posteriyor servikal dal: Eksternal jugulerin (EJV) lateralindeki tek dal olup periferik dallanmadaki ilk parçadır.
- Servikal dal: Marjinal mandibülerden ayrılan bu dal en posteroinferiyordadır (37).
- Marjinal mandibüler dal: Masseter kasının üzerinde ortaya kolaylıkla konulabilen bu dal fasiyal sinirin en belirgin dalıdır. Yaklaşık 1 cm kadra

horizontal olarak ilerler. Bu dalın periferik son uçları alt ve üst dudağa ait kaslara ulaşır.

- Bukkal dal: Alt ve üst dudağa giden bu sinir dalları burna doğru gözün altından ilerler. Temporal ve masseter kasları arasında gider.
- Temporal ve zigomatik dallar: Fasiyal sinir ana trunkustan veya bukkal dal ayrımından sonra da dallanabilir. Göze ve eksternal juguler vene yakınlıkları nedeniyle ortaya konulmaları zorluklar barındırır.

1.1.4. Fasiyal Sinir Fizyolojisi

Duyu motor ve parasempatik lifler içeren fasiyal sinir kafa çiftlerinden yedincisidir. Motor fonksiyona yapan miyelinize 7000 liften ve 3000 kadar miyelinize olmayan duysal ve sekretuvar fonksiyonlarda rol alan toplamda 10000 liften oluşur (42)

Fasiyal sinir motor lifleri yüz mimik kaslarını (m. levator palpebra superior hariç), platisma kası, postauriküler kas, diğastrik kas arka karnı, stapedius kası, stilohiyoideus kası, oksipito-frontal kası uyarmaktadır. Fasiyal sinir motor nükleusu dorsal bölümü her iki korteksten innervasyon alırken, diğer bölümü karşı korteksten tek innervasyon alır. Bu durum dorsal bölüm tarafından inerve edilen orbikularis oris kası ve frontal kaslarının santral hadiselerde etkilenmeyebileceğini akla getirir (43).

Fasiyal sinir nükleusunun duysal uyarılara karşı fonksiyonel ve emosyonel uyumu sağlayan ve diğer serebral motor merkezlerle uyumlu çalışmasını sağlayan ekstrapiramidal sistem, serebral ve serebellar yolaklarla bağlantıları vardır. Ana nükleusun ventral aksesuar nükleusunun stapes refleksinde ve kemikçiklerin adaptasyonunda rol oynadığını düşündüren olivo-protuberantia ile bağlantıları vardır (43).

Korda timpani dil 2/3 ön kısımdaki fungiform papillaları inerve eder. En yoğun olarak dilin uç kısmında bulunan fungiform papillalar, orta hatta bulunmaz. Dilin arka 1/3 teki tat tomurcukları glossofaringeus tarafından inerve edilir. Bu bölgedeki tat tomurcukları sirkumvallat papillaların duvarlarında veya dil arka lateralindeki foliate papillaların iç kıvrımlarında bulunur. Sirkumvallat papillalarda tat tomurcuklarının 2400 adedi, foliate papillalarda ise 1300 adedi bulunur. Bir diğer tat reseptörü grubu ise farenks ve larenkste bulunur. Yaklaşık sayıları 2400 adettir. Tomurcuk morfolojisi dildekilerle aynı olup, bu tomurcuklarda ayrı papillalar tespit edilmez. Farenksteki tat

tomurcukları glossofaringeus ile inerve olurken, larenstekiler vagus ile inerve olur. Tat tomurcuklarının küçük bir grubu da petrozus süperficialis majör ile inerve edilen yumuşak damaktaki tat tomurcuklarıdır. Bu grupta papillalar görülmez (44).

Dil ucundaki tat reseptörleri yemek ilk ağza girdiğinde uyarılırlar. Tatı ve tuzlu tatları için dilin uç kısmı en düşük uyarıcı eşiğine sahipken, acı tatlar dilin arka kısımlarına doğru daha fazla hissedilir. Ekşi uyaran foliate papillalarda daha düşük eşik değerde uyarıya neden olur. Dil yan kısımlarında ekşiye karşı ekstra bir duyarlılık olması dışında dilin uç kısmı tüm duyulara en duyarlı bölgedir. Son yapılan çalışmalar dilin tat alabilen her bölgesinin her tadı alabileceğini, tatlara özgü bölgeler olmadığını bildirmişlerdir (44).

Nukleus traktus solitarius (NTS)'a 7., 8. ve 10. sinire ait afferent lifler gelir. Bu bölgeden önce talamusa gelen tat bilgileri ardından korteksteki insulanun operkulum bölgesine gelir. Bu bölgede primer gustatuar korteks ve orbitofrontal korteksin hemen önünde sekonder gustatuar korteks bulunur. Sekonder gustatuar korteksten ventral önbeyinin hipotalamus ve amigdalanında olduğu alanlara bağlantıları vardır (45).

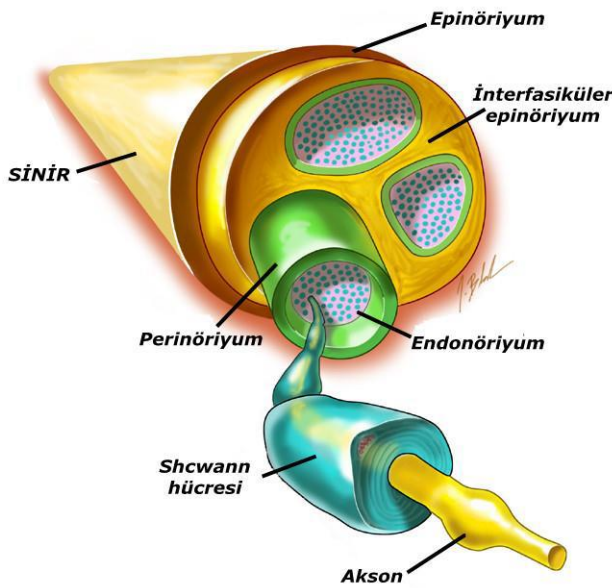
Nükleus salivatorius süperiyör ve inferiyör tükürük salgılanmasının refleks merkezidir. Buraya gelen afferentler lingual sinir ve korda timpani, glossofaringeal sinir, bukkal sinir ve palatin sinirdir. Efferent yollar ise otonom sinir sistemine ait olan sempatik ve parasempatik liflerdir. Otonom sinir sisteminden parasempatiklerin uyarılması sonucu tükürük salgısında artış oluşur, sempatik innervasyon artışında tükürük salgısında azalma gözlenir. Parasempatiklerin etkisi daha baskın olup sempatik sinirlerin denervasyonunda belirgin değişiklik gözlenmez iken parasempatik denervasyon ile tükürük bezleri atrofiye uğrar (45).

Tükürük salivasyonunu sağlamak için fasiyal sinirden submandibüler ve sublingual bezlere parasempatik innervasyonlar gider. Salgılanma mekanizmaları sefalik faz, bukkal faz ve gastrointestinal faz olarak 3 fazda gerçekleşir. Sefalik fazda, tükürük sekresyonu koku veya düşünce sonucu beyinden çıkan uyarılarla salgılanmanın gerçekleşmesiyle oluşur. Bukkal fazda ağızda doğrudan tadın algılanması sonucu oluşur. Gastrointestinal fazda ise mideden kalkan uyarılar sonucu tükürüğün salgılanmasıdır (45).

Nukleus salivator süperiyordan çıkan n. petrozus süperfacialis majör sfenopalatin gangliyona pregangliyonik lifler olarak gider. Lakrimal ve palatin bezlerin innervasyonuna postgangliyonik lifler olarak katılırlar (46).

1.1.5. Periferik Sinirlerin Bağ dokuları

Periferik sinirlerin çevresinde endonöryum, perinöryum ve epinöryum olarak adlandırılan sinire desteklik sağlayan 3 ayrı bağ doku kılıfı mevcuttur (47).



Şekil 10: Sinir çevresindeki bağ doku yapıları

(http://www.backpainguide.com/Chapter_Fig_folders/Ch10_Recover_Folder/Ch10-1_NerveStruct.html)

Endonöryumdaki hücrelerin yaklaşık %90'ını oluşturan hücreler schwan hücreleri olup sinir fonksiyonlarına önemli katkıları bulunmaktadır (35). Schwan hücreleri aksonları sararlar. Miyelin kılıfı oluşturan schwan hücreleri sinir iletim hızını artırılır. Schwan hücreleri arasında Ranvier boğumu olarak adlandırılan boşluklar bulunur. Schwan hücrelerinin etrafında onları bağ dokusu elemanları olan makrofaj, fibroblast ve mast hücrelerinden ayıran bazal lamina bulunur. Sinir büyümesinde klavuz rolü üstlenen bazal lamina iskemi gibi durumlarda distal uca ulaşmasını sağlar. Schwan hücreleri iskemiye endonöryumdaki en hassas hücreler olup iskemi distalinde Wallerian dejenerasyon oluşur. Schwan hücrelerinin iskemisi sonucu aksonal demiyelinizasyon olur, bu durum lokal olabileceği gibi sinir iletimini tamamen durdurabilecek şekilde de olabilir. Demiyelinize aksonun remiyelinizasyonu akson üzerinde ince bir miyelin oluşmasıyla görülür ve schwan hücrelerinin aksonu sarması sonucu oluşur (48).

Perinöroyumu oluşturan hücreler fibroblastların özelleşmiş halleridir. Perinöryumun iç kısımlarındaki hücrelerde tight junction denilen sıkı bağlantılı hücreler bulunurken dış tabakalarında endositik veziküller bulunur. Perinöral hücrelerin boyutları 65nm.dir. (49). Siniri sararak onları fasiküller haline getiren 15 tabaka poligonal hücrelerden oluşan bağ dokusu kılıfıdır. Bu hücreler bazal lamina ile bağlıdır (50). Perinöryum yarı elastik ve yarı geçirgen morfolojidedir (51). İntraselüler basıncı diğer dokulara kıyasla daha yüksektir. Perinöryum üzerindeki gerginlik nedeni ile oluşan bu basınca endönöral sıvı basıncı denilir. Bu basınçtan dolayı perinöroyum hasarında sinir lifleri dışarı çıkarak lokal iskemiye neden olurlar ve demiyelinizasyon oluşur. Perinöryumdaki gerginlik sinir aksı boyuncadır ve sinirin cerrahi hasarındaki onarımı güçleştirir. Periferal sinirler bir lezyon olmaksızın %10 kadar gerdirilebilirler (48).

Epinöryumdaki kollajen lifler endonöryum ve epinöryumdakilere oranla daha kalındır ve 80 nm çapındadır. Epinöryum gevşek areolar bağ doku yapısında olup, buradaki kollajenler sinir boyunca ilerler. Epinöryum kalınlığı sinir çapıyla orantılıdır. Epinöryum içerisinde hücre sel, damarsal ve lenfatik yapılar barındırır. Sinire gelen travmalar içerisindeki yağ hücrelerince tamponlanır (47).

1.1.6. Fasiyal sinir paralizilerinin histopatolojik ve klinik sınıflandırılması

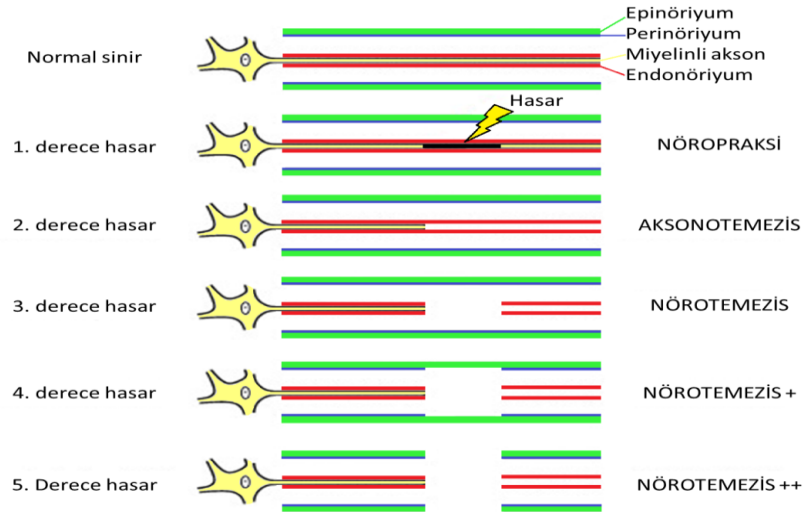
Birçok şekilde hasarlanabilen periferik sinirlerin iyileşmesi oluşan hasarın derecesiyle yakından ilişkilidir. Birçok şekilde sınıflandırılabilen hasarlanmaların ilki 1943'te Seddon tarafından ortaya konulmuştur (52).

- 1- Nöropraksi: Sinirin geçici fonksiyon bozukluğu olup aksonal bütünlük tamdır. Rejenerasyon yaklaşık 2-4 haftada olup, aksonal bütünlük korunduğu için tamdır (27).
- 2- Aksonotmezis: Endonöryum sağlamdır. Aksonal bütünlük bozulmuş olup distal kısımda Wallerian dejenerasyon olur. İyileşme nöropraksi kadar olmasa da 1-2 ay süren iyi düzeyde iyileşme olur (53).
- 3- Nörotmezis: Aksonal bütünlük tamamen bozulmuş olup, sinirde kopma mevcuttur. Endonöryumda hasar mevcuttur. Doğrudan nörotmezis oluşabileceği gibi uzun süren aksonotmezis patolojileri de nörotmezis ile sonuçlanır. Wallerian dejenerasyon gözlenir. Oluşan

rejenerasyon aksonal bütünlük olmadığından yanlış tubuluslara doğru ilerlemeler gözlenir. Yanlış kas uyarımı gibi sekeller görülebilir (54).

Bu sınıflandırma 1951 yılında Sunderland tarafından geliştirilmiş ve 5 gruba ayrılmasının ardından Mackinnon 1988 yılında 6. grubu eklemiştir (55, 56).

- 1- Birinci derece hasar (Nöropraksi): Nöropraksi ile uyumlu olan bu grupta aksonal akım durmuştur. Segmental demiyelinizasyon mevcut olup aksonal bütünlük tam olduğundan rejenerasyon gerekmez. Sinir fonksiyonları 12 hafta içerisinde tam olarak döner.
- 2- İkinci derece hasar (Aksonotmezis): Nöropraksiye neden olan faktörün uzamış zarar vermesi ile oluşmuş hasar halidir (57). Yaralanmanın daha distalinde dejenerasyonun gerçekleştiği aksonal kopma vardır. Yaralanmaya neden olan faktörün etkisinin geçmesiyle iyileşme görülür (55, 56). Uzun süren iyileşme olmasına karşın endonöral tüp intakt olduğundan iyileşme tamdır. İyileşme 1mm/gün olup genellikle 3-8 hafta içerisinde olur (21).
- 3- Üçüncü derece hasar (Endonörotmezis): Ağır bir yaralanma olup, bu tip yaralanmada endonöryum da hasarlıdır (55, 56). Nörotmezis olarakta adlandırılır. En sık travma sonrasında görülür. Kendiliğinden iyileşme çok geç olup 4 aya kadar uzayabilir (21). Sinir iyileşirken yanlış ilerleme sonucu tam olmayan iyileşme gözlenir (55, 56).
- 4- Dördüncü derece hasar (Perinörotmezis): Epinöroyumun devamlılığını koruduğu bu hasar şeklinde perinöroyum hasarı mevcuttur. Yanlış iyileşme miktarı 3. derece hasar olan endonörotmezisten daha fazladır (55, 56).
- 5- Beşinci derece hasar (Epinörotmezis): Sinirde tam bir kopmanın gerçekleştiği bu hasar türünde endonöroyum, perinöroyum ve epinöroyumun tamamında hasar olup kopan uçların cerrahi olarak onarılması halinde iyileşme gerçekleşmeyecektir. Cerrahi onarımın yapılabildiği durumlarda dahi rejenerasyon inkomplettir (55, 56).
- 6- Altıncı derece hasar (Kombine): Bahsi geçen 1-5 derecelerde sinirin birçok noktasında hasarın birlikte görüldüğü yaralanma şeklidir. İyileşme yaralanma şekillerinin oranına ve şekline bağlıdır (55, 56).



Şekil 11: Sinir hasarında Sudden ve Sunderland karşılaştırması (55).

1.2. Fasiyal Paralizi

Fasiyal paralizi, sinir fonksiyonlarını sinir seyri sırasında etkileyen bir faktörün olması sonucu oluşan tablodur. Fasiyal paralizi hadisesinde öncelikle santral ve periferik fasiyal paralizi ayrımı öykü ve fizik inceleme ile yapılmalıdır. Periferik fasiyal paralizide yüzün o yarımına ait yüz mimik kaslarının çalışması, tad duyusu, göz yaşı miktarı, stapes adale refleksi etkilenirken, santral fasiyal paralizide genellikle frontal kas fonksiyonları korunmaktadır (1).

Birçok etyolojik faktör fasiyal paraliziye neden olabilecek olup, bunlardan bazıları travma, enfeksiyonlar, malign/benign kitleler, metabolik hastalıkları, nörolojik hadiseler, diğer hastalıkları ve idiyopatik olabilir (1).

Fasiyal paralizinin %70'le en sık sebebi idiyopatik fasiyal paralizi olan Bell paralizisidir (58). Periferik fasiyal paralizi nedenlerini 1900-1990 yılları arasındaki literatürleri derleyerek etyolojileri May ve Shambaugh (1991) saptamışlardır (21).

Periferik fasiyal paralizide öykü, fizik inceleme ve gerekli ayrıntılı tanısal incelemeler yapılarak neden araştırılması yapılması tedavi edilebilir nedenlerin tespiti açısından önemlidir (59).

Hemifasiyal spazm da periferik fasiyal paralizi ile karışabilmesine ve periferik fasiyal paraliziden sonra da görülebilir. Rozaryus ve orbikularis okulinin kontraksiyonu sonucu göz kısmı de olsa kapatılabilmektedir ve ağız köşesi yukarıya kaymıştır (60)

Tablo 1: Fasiyal paralizi etyolojisi (61)

KONJENİTAL	Möbius Sendromu	ENFEKSİYON	Bell paralizi (Herpes Simpleks mononöriti)	
	İdiyopatik		Ramsey-Hunt Sendromu (Herpes Zoster otiti)	
	Yenidoğan bası hasarı		Enfeksiyöz mononükleoz	
	Alt dudak parazisi		AIDS (Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu)	
	Tekrarlayan fasiyal paralizi		Lyme hastalığı	
	Melkerson-Rosenthal Sendromu		Effüzyonlu otitis media (EOM)	
TRAVMATİK	İyatrojenik sinir hasarı		Mastoidit	
	Temporal Fraktürler		Kronik otitis media (KOM)	
	Doğum travması		Malign otitis eksterna	
	Temporal kemiğe ve yüz bölgesine penetran yaralanmalar		Tüberküloz	
NEOPLAZİ	Primer veya metastazik kitleler		METABOLİK YA DA SİSTEMİK	Süpüratif parotit
	Fasiyal sinir nöroması			Gullain-Barre Sendromu
	9-10-11. kafa çiflerine ait nörinomlar	Otoimmün hastalıklar		
	Kolesteatom	Sarkoidoz		
	Menenjiyom			
	Lösemi			
	Histiyositoz-X			
	Rabdomiyosarkom			
Vestibüler Schwannom	Gebelik			

Fasiyal paralizinin tedavi takibinde, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde mevcut durumunu kaydetmek ve şiddetini derecelendirmek önemlidir. Bunun için House-Breakmann derecelendirme sistemi kullanılmaktadır (62).

Tablo 2: House Breakman Evrelemesi (63).

Disfonksiyon düzeyi	Paralizinin derecesi	Tanım
Normal	Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> Fasiyal fonksiyonun yüzün tüm noktalarında eşit olması
Hafif derecede disfonksiyon	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> Fizik incelemedeki inspeksiyonda saptanabilen hafif kas zayıflığı Minimal eforla gözü tamamen kapatır, Eforla gülümsemede hafif asimetri Sinkinezi ve spazm yoktur veya çok hafif sinkinezi
Orta derecede disfonksiyon	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> Belirgin kas zayıflığı, istirahatte fasiyal simetri mevcut Kaşını kaldıramayabilir Efor ile gözünü tam kapatabilir Efor ile ağız köşesinde asimetric hareket var Farkına varılabilen fakat disfonksiyon yaratmayan sinkinezi veya kas spazmları bulunabilir
Orta-Ağır derecede disfonksiyon	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> Belirgin asimetri yapan kas zayıflığı Kaşını kaldıramaz Efor ile gözünü tam kapatamaz Efor ile ağız köşesinde asimetri vardır İleri düzey sinkinezi veya kas spazmları bulunabilir
Ağır derecede disfonksiyon	Grade 5	<ul style="list-style-type: none"> Zorlukla fark edilebilen hareket Göz kapağında çok zayıf hareket vardır, ancak gözünü tamamen kapatamaz Ağız köşesinde çok zayıf hareket vardır Sinkinezi, kontraktür veya spazm yoktur
Total paralizi	Grade 6	<ul style="list-style-type: none"> Yüz mimik kaslarında hareket olmayıp, istirahat tonusu kaybolmuştur. Sinkinezi, kontraktür, spazm yoktur.

1.2.1. Periferik fasiyal paralizi nedenleri

i) İdiyopatik fasiyal paralizi (Bell paralizisi)

İdiyopatik fasiyal paralizi tüm periferik fasiyal paralizilerin $\frac{3}{4}$ ünü oluşturmakta olup yıllık insidansı 15-40/100000'dır. Yaşamın herhangi bir döneminde görülebilmemesine karşın en sık 3. dekattadır. Yüzün sağ ve sol yanını eşit oranda etkileyen Bell paralizisi, cinsiyet ve ırk ayrımı gözetmeden dağılım gösterir. Hastaların %10-12'sinde tekrarlayan periferik fasiyal paralizi olgularında ailede daha önce periferik fasiyal paralizi geçirenlerin oranları %14'dür (58).

İdiyopatik olarak anılan Bell paralizisinin etyolojisinde birçok faktör suçlanmaktadır. İskemik nöronit, viral enfeksiyonlar, polinöropatiler, sıkışma nöropatisi en yaygın teorilerdendir (58). Viral enfeksiyon teorisi son yıllarda baskınlık kazanmakta olup polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi tekniklerle yapılan yeni incelemeler bu veriyi desteklemektedir. Fasiyal sinirden alınan sıvıya yönelik yapılan incelemeler sonucunda endönöral sıvıda Herpes Simplex Virüse ait viral DNA Makurami ve arkadaşlarının incelediği 14 Bell paralizili olguda gösterilmiştir (64).

Orjinalinde 1821 yılında Bell tarafından tanımlanmış olan idiyopatik fasiyal paralizi tanımı uzun zaman bu şekilde anılmıştır. Klinik bulgulara dayanan May ve arkadaşlarının tanımlanan minimum tanı kriterleri

- 1- Yüzün tek yarımındaki kasların tamamını tutan paralizi ve parezi
- 2- Aniden başlaması
- 3- Kulak, serebellopontin köşe hastalıkları veya santral sinir sistemi hastalıklarına ait bulguların olmamasıdır (58).

Periferik fasiyal paraliziye sahip 2500 hastayı inceleyen Erik Peitersen ve arkadaşları bu hastalarda periferik fasiyal paraliziye ek olarak göz yaşının anormal ve istem dışı olarak akması (%67), postauriküler ağrı (%52), tat duyusunda bozulma (%34), hiperakuzi (%14), göz kuruluğu (%4) bulunmakta olduğunu ortaya koydular. Göz yaşının istem dışı olarak akmasının nedeni orbikularis okulinin işlevini yerine getirememesi sonucu göz yaşının keseye iletilememesidir (64).

ii) Travmatik Fasiyal paraliziler

Bell paralizisinden sonra en sık etyolojik nedenli oluştururlar. En sık nedenleri arasında trafik kazaları, darp ve düşme olup diğer nedenleri künt temporal kemik fraktürleri, ateşli silahlarla olan yaralanmalar, iyatrojenik olarak yüz bölgesi ve

temporal kemik cerrahisi sonrasında görülebilmektedir (1). Kafa travmalarının etyolojik neden olduğu fasiyal paralizi sıklığı %2-3 olarak görülmektedir. Kafa travmalarına bağlı en sık yaralanan kafa çifti olfaktor sinir olup ikincisi fasiyal sinirdir (1).

1- Temporal kemik kırıklarına bağlı fasiyal paralizi:

Trafik kazaları ve yüksekte düşmeler temporal kemik fraktürlerinin sıklıkla nedenleridir. Petröz kemiğin aksına göre yapılan sınıflandırmaya göre longitudinal, transvers, mikst tip olarak sınıflandırılır. Longitudinal fraktürlerde petröz kemik aksına paralel bir kırık hattı mevcuttur. Transvers kırıklarda ise temporal kemik aksına dik bir kırık hattı vardır. Temporal kemik kırıklarının %70-80'i longitudinal ve %10-30'u transvers kırıklardır. Longitudinal kırıkların %10-20'sinde fasiyal paralizi gözlenirken, transvers kırıklarda bu oran %50'ye kadar çıkmaktadır. Temporal kemik kırıklarında gelişen fasiyal paralizi nedenlerine bakıldığında sinirin doğrudan kesilmesi, intranöral hematomun baskı yapması veya kemik parçacıkları sayılabilir. Paralizinin nedenini ortaya koymada fasiyal paralizinin ortaya çıkış zamanı kritiktir. Örneğin travmadan hemen sonra başlayan paralizde sinir kesisi düşünülebilecekken daha geç başlayan bir paralizde hematom ve ödem lehine yorumlanır. Longitudinal fraktürlerde kulak zarında perforasyon mevcutken, transvers kırıklarda sensörinöronal işitme kaybı, otoskopik incelemede hemotimpanum, bulantı, kusma görülebilir. Tanıda yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi büyük önem taşır (58, 65).

2- İyatrojenik fasiyal paraliziler

Fasiyal sinir yaralanması mastoid ve orta kulak cerrahisinde yaklaşık %1 oranında görülür. Timpanik segment fasiyal sinirin iyatrojenik olarak en sık yaralandığı bölgedir (58). Yoğun granülasyon dokusunun olması, polipli kronik otitler, konjenital fasiyal sinir dehisanslarının olması, körner septumunun olması, revizyon vakalar paralizi riskini artıran faktörlerdir. Vaka esnasında sinir hasarı oluşması halinde tamir edilmektedir. Problem yaratan durum ameliyat sonrası açığa çıkan fasiyal paralizi olgularıdır. Örneğin lidokain gibi lokal anestezipler geçici fasiyal paraliziye neden olabilirler ve bu vakalarda beklemek önemlidir paralizi devamı halinde baskı yapabilen fasiyal sinirin üzeri açık olabilen bir kısmında bası oluşturabilen mastoid sargı açılmalıdır. Bu tip postoperatif fasiyal paralizi vakalarında

cerrahın kendine güveni önemlidir. Sinirin operasyon esnasında görülemediği durumlarda ve sinir hasarı şüphesi olan durumlarda hemen sinir eksplore edilerek onarım sağlanmalıdır. Eğer cerrahi sinirin intakt olduğundan emin ise elektrofizyolojik testlerle izlem yeterli ve güvenlidir (58).

3- Barotravmaya bağlı fasiyal paraliziler:

Fasiyal paraliziye ani gelişen basınç değişiklikleri, orta kulakta oluşturduğu basınç değişimlerinin fasiyal sinirin dehisans gösterdiği alanları etkilemesi sonucu gelişebildiği bildirilmiştir. Dalgıçların 5 tanesinde periferik fasiyal paralizi geçirdiği olgu olarak bildirilmiştir (65).

iii) Ramsey Hunt Sendromu

Periferik fasiyal paralizinin nedenlerinden en sık 3. etkindir. Etken Herpes Zoster virüsüdür. İleri yaşlarda hücre aracılı bağışıklık yanıtının azalmasına bağlı olarak insidansı 60 yaşından sonra artmaktadır. Hastalığın fizyopatolojisi araştırıldığında reenfeksiyondan ziyade latent virüs aktivasyonu ile olmaktadır. Bell paralizisinden ayırımında birlikte görülen bulgulara bakılmaktadır, bunlar veziküler döküntüler, şiddetli kulak ağrısı, sensörinöronal işitme kaybı, vertigo ve tinnitustur. Fasiyal paraliziye ek olarak veziküler döküntünün görüldüğü klinik tablo Ramsey Hunt Sendromu olarak tanımlanır. Varisella Zoster virüsüne cevap olarak verilen immun cevaba ait antikorların gösterilmesi ile tanı doğrulanabilir. Sinir dejenerasyonu Bell paralizisi ile karşılaştırıldığında daha fazla olup, prognoz da daha kötüdür (58).

iv) Bakteriyel enfeksiyonlar

Akut süperatif otitis media, kronik otitis media, mastoidit ve malign otitis eksterna gibi kulağın etkileyen akut ve kronik enfeksiyonlar fasiyal siniri etkileyerek paralizi nedeni olabilirler. Genelde 2-3 günde gelişen fasiyal paralizi şiddetli kulak ağrısı ile olan otore veya otore olmaksızın birlikte görülür. Akut otit tedavisinde mevcut etkenler yönelik antibiyotereapi ile orta kulak drenajı açısından miringotomiye gerektirir. Akut otit ilişkili fasiyal paralizilerin prognozu sinir dekompresyonu yapılmadan dahi iyi bir iyileşme gösterir. Kronik orta kulak inflamasyonuna bağlı sinir paralizileri fasiyal sinirin timpanik ve mastoid segmentindeki inflamasyona bağlıdır. Sinir paralizisi sinirin bu bölgele baskısına bağlı da oluşabilir. Kronik otitis media da fasiyal paralizi gelişmesi halinde tedavi cerrahi olup, dekompresyon yapılarak mastoidektomi veya dekompresyon yapılmaksızın mastoidektomidir. Cerrahi tedaviye ek olarak geniş spektrumlu antipsödomonal antibiyotikler kullanılmaktadır (58).

v) Pediyatrik Fasiyal Paraliziler

Her 1000 canlı doğumun 23'ünde görülen fasiyal paralizinin $\frac{3}{4}$ ü doğum travmasına bağlıdır (65). Bu doğumların yaklaşık %50'si forseps ile doğumlardır. Diğer kalanları konjenital fasiyal paralizilerdir. En sık bilineni Mobius Sendromu'dur ve bu sendromda abduzens ve fasiyal sinir paralizileri birlikte (65). Mobius sendromu ve depressör anguli oris kasının yokluğu en sık yüz kaslarının gelişim anomalisidir (58).

Fasiyal paralizisi bulunan yenidoğanda ayrıntılı bir fizik inceleme ve ilk 3 günde elektrofizyolojik testler yapılması konjenital ve travmatik sebeplerin ayırımında önemlidir (65).

vi) Lyme Hastalığı

Hastalığın etkeni bir spiroket olan *Borrelia burgdorferi*'dir. Kenelerce taşınan bu hastalığa Bannwarth sendromu da denilmektedir (65). Lyme hastalığının en sık nörolojik bulgusu olup, fasiyal sinir paralizisi enfekte kişilerin %10'unda görülür (58). Tipik lezyonu olan eritema kronikum migrans ve nezle benzeri semptomların eşlik etmesiyle Bell paralizisinden ayrılır. Fasiyal paralizinin prognozu hemen hemen tamamen iyileşmesiyle mükemmeldir. Enfeksiyona ait geç dönemde geliebilecek komplikasyonları engellemek amacıyla 1 ay doksisisiklin tedavisi önemlidir (58).

vii) Sistemik Hastalıkları

Vasküler sistem hasarı oluşturan diyabetes mellitus periferik ve santral sinir sistemi hasarına neden olabilir. Diyabette gelişen paralizi genellikle rekürren olup tek taraflı etkiler. 2500 vakalık Erik Peitersen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 76 diyabet hastası olup, bu vakalarda iyileşme Bell paralizisi kadara olmayıp %25'tir (64).

Fasiyal paralizie genel güçsüzlük, otonomik disfonksiyon ve merkezi sinir sistemi bulguları eşlik ediyorsa Gullain Barre Sendromu akla gelmelidir (58).

Heerford's hastalığı uveoparotid ateş olarakta anılmakta olup bilateral fasiyal paralizie ek olarak sarkoidozun eşlik etmesidir (58). HIV enfeksiyonun herhangi bir evresinde fasiyal paralizi gelişebilmekte olup, sık görülmemektedir. Sinirin direk virüsle etkilenmesine veya immun depresyona sekonder de gelişebilmektedir. Prognozu Bell paralizi ile benzer olup iyi bir iyileşme sürecine sahiptir (58).

viii) Melkerson-Rosenthal Sendromu

Fissürlü dil (*lingua plicata*), tekrarlayan fasiyal paralizi, tekrarlayan orofasiyal ödem ile karakterizedir (58) (65). Orofasiyal granülomatozis, keilitis granülomatozis, Scheuermann glossitis granülomatozis, Miescher cheilitis olarak ta anılmaktadır. Etyolojisi net olarak ortaya konulamamıştır (58). Hastaların yaklaşık %25'inde triadın

tamamı birlikte gözlenebilirken, yaşamın ikinci dekadında ortaya çıkar. Bell paralizi gibi ani başlangıç gösterir (66). Tedavide fasiyal paralizi ve ödeme yönelik olup konservatif yaklaşımlar uygulanmaktadır, steroidler ve fasiyal sinir dekompresyonunun başarısı sınırlıdır (58).

ix) Enfeksiyöz Mononükleozis

Ateş, boğaz ağrısı, boyunda lenfadenopati ile karakterize hastalığın etkeni Epstein-Barr virüsüdür. Vakaların %50'sinde damakta peteşiler izlenmekte olup tanıda periferik yaymada atipik lenfositlerin görülmesi ve heterofil antikorların tespiti ile konulur (65).

1.3. Fasiyal Sinir Paralizisinde Kullanılan Testler

1.3.1. Fasiyal Sinir Paralizisinde Kullanılan Topografik Testler

Tedavi planında ve prognozu belirlemede güvenilir kabul edilmeyen bu testler, fasiyal sinir hasarının intratemporal lokalizasyonun tespiti amacıyla tanımlanmışlardır. Bu testlerin temeli fasiyal sinirin intratemporal olarak verdiği dalların fonksiyonlarının ve ayrılış yerlerine göre lezyon lokalizasyonu tespitine dayanır (1).

- 1- **Schirmer testi:** Petrozus süperfisiyalis sinirinin fonksiyonu test edilir. Alt göz kapağına yerleştirilen 0,5-1x5 cm boyutlarında kurutma kağıdındaki ıslaklık miktarı ölçülür. 5 dakikada sağ ve sol göz arasında farkın %25ten fazla olması anlamlı kabul edilir. Azalmış taraftaki sinir lezyonunun genikulat gangliyon veya proksimalde olduğu düşünülür Ador'un yaptığı çalışmada lakrimasyonun güvenilir ve prognostik bir test olmadığı ileri sürülse de May'in tam olmayan iyileşmelerde lakrimasyon ve salivasyonun doğru fikir verdiği belirtilmektedir (67)
- 2- **Stapes refleksi:** Kulağa gelen gürültü ile stapes kası kasılır (58). Stapes sinir fonksiyonunun stapes adale refleksinin empedans odyometri ile ölçülmesiyle belirlenir. Pozitif testin normal olduğu ve sinir disfonksiyonunda negatif olarak sonuç verir. Önceleri prognostik olarak kullanılmasına karşın şu anda prognozdaki yeri şüphelidir (68). Bilgisayarlı tomografi ve Manyetik Rezonans görüntüleme lezyon lokalizasyonunu belirlemede öne geçmiştir (58).
- 3- **Tat testi (gustometri ve elektrogustometri):** Korda timpani ile alınan bölge olan dilin 2/3 ön kısmının tat duyusu test edilir. Objektif ve subjektif olarak 2 şekilde yapılabilir. Subjektif yapılan testte 4 farklı tadın 3 farklı

yoğunlukta verilmesi ile uygulanır. Daha güvenilir olan objektif testte ise dilin sağ ve sol yarımına bağlanan elektrodların uyarılması ve dilde metalik bir tadın hissedilme eşikleri karşılaştırılır. Eşiklerde farklılık tespit edildiğinde test anlamlı kabul edilir ve lezyonun korda timpaninin fasiyal sinirden ayrıldığı düzeyin daha proksimalinde olduğu kanaatine varılır (13) (69).

- 4- **Tükürük (Blatt) Akım Testi:** Korda timpaninin parasempatik liflerinin ölçüldüğü bu test sağ ve sol submandibüler beze ait Wharton kanalı kataterize edilerek stimülasyon ile akan tükürük miktarı ölçülür. Sağlam tarafa göre %25 veya daha fazla azalması anlamlıdır. Test pozitif olması halinde lezyonun korda timpaninin ayrılış noktasının daha proksimalinde olduğunu gösterir. (13) (30).
- 5- **Tükürük pH ölçümü:** Tükürük pH değerinin ölçümü de önerilir ve normalde 6,4'ün üzerinde olması beklenen değer 6,1 ve daha altına olması patolojiktir. Tükürük akımının arttıkça pH'nın arttığı izlenir. Korda timpaninin bilateral disfonksiyonunda dahi salgının azalmayabileceği prognostik değerini sınırlı kılar (68).

1.3.2. Fasiyal Sinir Paralizisinde Kullanılan Elektrodiagnostik Testler

Periferik fasiyal sinir paralizilerinde travmatik fasiyal paraliziler başta olmak üzere mikst bir lezyon olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Özellikle sadece nöropraksi seviyesinde olan vakaları aksonotmezis ve nörotmezis düzeyinde olan vakalardan ayırımında elektrodiagnostik testler faydalıdır. Ameliyat sonuçlarıyla karşılaştırılmalı yapılan değerlendirmelerde aksonotmezis ve nörotmeziste olguların yarısında güvenilir olduğu ortaya konulmuştur. Bu testlerden beklenen cevap sinir liflerinin etkilenme seviyesi ve çevre bağ dokuda olan hasarın tespitinde faydalı olmasıdır (1).

1- Sinir iletim hızı ölçümü:

Fasiyal sinirin temporal kemik dışındaki bir noktadan uyarılması sonrası kasta uyar oluşmasına kadar geçen zamanı tanımlar. Sinir latans testi olarak anılan bu testte geçen zaman milisaniye (msn) olarak ölçülür. Sağlam ve hasarlı sinir arasında 4 msn veya daha fazla fark vardır (70). Fasiyal sinirde tam denervasyon olduğunda 1-2. günde, kısmi denervasyonlarda 5. günde hızda yavaşlama görülür (71).

2- Sinir uyarılabilirlik testi (NET):

Bir elektrodun stilomastoid foramen üzeri cilde bir diğeri ise ön kola yerleştirilerek elektriksel uyarının sağlam taraftan başlanarak artırılması ve yüzde uyarı oluşturan en küçük akım eşik olarak kabul edilir. 3,5 miliamper (mA)'den fazla fark olması prognozun ve iyileşmenin kötü olacağını gösterir (70, 72). Objektif olmaması, eşik uyarı olarak düşük olmasından kaynaklı geniş miyelinli liflerin uyarılması, bilateral paralizilerde kullanılmaması, ilk 3 günde ve 2-3 haftadan sonra kullanılmaması en belirgin dezavantajlarıdır. İyileşmeyi belirlemede kullanışlı bir test değildir (73).

3- Maksimal uyarı testi (MST):

Sinir uyarılabilirlik testinin aksine kullanılan minimum uyarı yerine sinir liflerinin tamamını uyararak amacıyla maksimum uyarı verilir (73, 74). Dejenere lif oranı tüm aksonların uyarılmasıyla belirlenmeye çalışılır. Uyarı 1 mA'den başlanarak 5 mA'den başlanarak artırılır ve göz, alın, dudak, boyundan elde edilen kas kontraksiyonlarına sağlam tarafta kıyaslanarak bakılır. Yorum olarak eşit, azalmış, cevap yok şeklindedir. Testin dezavantajları, kantitatif olmaması, rekürrens gösteren veya bilateral vakalarda kullanılmaması, kooperasyonu olmayan hastalarda kullanılmamasıdır. Prognostik değeri yüksek, ucuz olması testin avantajlı yönleridir (67).

4- Elektronörografi (ENoG):

İlk defa Esslen tarafından kullanılan bu test Fish tarafından ileriye taşınmıştır (75, 76). Testin yapılışı MST'ye benzer olup uyarılmış birleşik aksiyon potansiyellerin kaydedilmesine dayanır. Kas hareketleri elektromiyografa kaydedilir. Stilomastoid foramen civarından uyarılan fasiyal sinir nazolabial sulkus veya alar kartilaj bölgesinden kayıt alınır (59). En büyük BAP oluşana dek uyarı artırılır, tüm fibrillerin uyarımı sağlanır. Bu uyarı 1,5-2 msn kadar uygulanır. Oluşan BAP dejenerasyon derecesi ile orantılıdır. Yüzün bir yarımındaki BAP karşı tarafın BAP'den %10'unun altına düşerse %90 üzerinde dejenerasyon vardır ve kötü prognostik faktördür. ENoG prognozu ortaya koymada diğer testlerden daha iyidir. Klinik tecrübe gerekliliği pahalı oluşu yaygınlaşmasını engellemektedir (76, 77, 78). ENoG'a göre %90 üzerinde dejenerasyon tespitinde cerrahi dekompresyonun gerekliliği genel görüştür. İlk 2 haftadaki Bell paralizisinde %95 üzerindeki dejenerasyon görülürse kötü prognozdur. Klinik olarak anlamlı olması 3-14. günler arası kullanılması halinde olur (58)

5- Elektromiyografi (EMG):

Motor ünite potansiyelleri (MÜP)'nin kas içerisindeki elektrotlarla kaydedildiği testtir. Objektif bir test olup paralizinin erken döneminde yapılması sonuç vermez. Erken dönemde kullanıldığı 2 durumdan ilki, paralizi sonrası 14 günde EMG ile istemli kas kasılmaları esnasında motor ünite potansiyellerinin görülmesi ile sinir kesisinin tam kat olmadığını gösterir (70, 72).

EMG' de normal istirahat potansiyelleri, fibrilasyon potansiyelleri, istemli MÜP, polifazik reinnervasyon potansiyelleri (sinir iyileşmesi esnasında kasın tekrar sinir ile uyarılabilirliğini gösterir) şeklinde yanıtlar elde edilir. Fibrilasyon potansiyelleri hasardan 2-3 hafta sonra ortaya çıktığından akut evredeki fasiyal paralizde kullanışlı değildir (65).

EMG'nin kullanım alanları arasında fasiyal paralizinin konjenital veya travmatik ayrımının yapılmasının yanı sıra cerrahi onarım yapılan sinirde polifazik reinnervasyon potansiyellerinin 15 ay sonraki EMG de görülmemesi başarısız cerrahi olduğunu gösterir (66).

Polifazik MÜP'ler hasardan 4-6 hafta sonra çıkar ve sinirde rejenerasyonun göstergesidir (28, 70, 72).

6- Fasiyal sinir manyetik stimülasyonu:

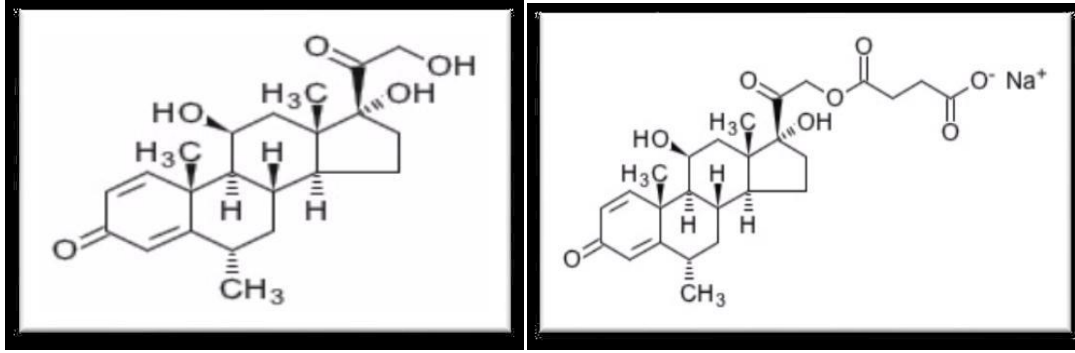
Sinirin intrakraniyal ve intratemporal bölümleri gibi zor ulaşılan bölümlerinin invaziv olmayan yöntemle bütünlüğünün test edilmesi prensibine dayanır. Sinir manyetik alanla proksimalden uyarılır ve kastaki elektrot aracılığıyla kayıt yapılır. İnvaziv olmaması, intratemporal ve intrakraniyal bölgelerin uyarılabilmesi, ağrı ya da rahatsızlık vermeden maksimal uyarı oluşturması avantajlarıdır (70).

1.4. Nöroprotektif ajanlar ve etkileri

i. Metilprednizolon

Kortikosteroidler adrenal korteks tarafından salınan antiinflamatuvar, antialerjik ve immünosüpresif etkileri olan ve bu etkilerinden klinikte sık yararlanılan hormonal preparatlardır. 1940'lı yıllarda başlanan kullanımları günümüzde daha az etkili olanlarının kullanıma girmesiyle artmıştır. Steroidlerin ana çatısı siklopentanoperhidrofenantrendir. Bu temel yapının üzerine çeşitli metil ve etil grupları eklenerek kortikosteroidler, östrojenler, androjenler ve sentetik türevleri üretilir.

Kortikosteroidlerin tamamı 21 karbonlu pregnan içerirler (79, 80).



Şekil 12: Metil prednizolon ve sodyum süksinat ester şekli (81)

Adrenal medullanın zona gromeruloza tabakasında deoksikortikosteron ve aldosteron gibi mineralokortikoidler, zona fasikulata ve retikularis tabakalarında kortizol ve diğer glukokortikoidler kolesterolden sentezlenirler (82).

Sentetik glukokortidlerin sentezlenme amacı doğal olanlarından farklı olarak istenmeyen su ve tuz tutucu yan etkilerinin azaltılmasıdır (83).

Doğal bir kortikosteroid olan hidrokortizonun sentetik hali olup mineralokortikoid etkinliği düşüktür. Dokulara yayılımı fazla olup kan beyin bariyerini geçebilir. Oral kullanımda dahi santral sinir sistemine büyük oranda ulaşır. Parenteral formuna fosfat veya süksinat esterleri eklenmiştir. Dolaşımında 12-36 saat arasında kalıp, orta etki süresine sahiptir (81, 84). Klinikte sık kullanılan glukokortikoidler prednizon, prednizolon, flunisonid, budesonid, beklametazon, betametazon, triamsolon, deksametazondur (85, 86).

İnsüline zıt etkili olan glukokortikoidler karaciğerde glukoneogenezi artırıp, karaciğer dışı dokularda protein sentezini inhibe ederler (84).

Mikroorganizma, kimyasal ve mekanik etkiler, ısı gibi değişik uyaranlar sonucu oluşan akut ve kronik inflamasyonu engellerler. Antiinflamatuvar etkilerini inflamasyonun erken belirtileri olan kapiller vazodilatasyon, lokal ödem, lökosit migrasyonunu ve geç belirtileri olan fibrozis, kapiller proliferasyon ve fibrozis gibi bulguların tamamını inhibe ederek gösterirler. Sitokin üretimi, lenfosit proliferasyonu, aktivasyonu ve farklılaşması, makrofaj ve lenfositlerin inflamasyon bölgesine göçünü inhibe ederler (79).

Nükleer faktör kappa B yolağının baskılanması ile antiinflamatuvar etki gösterirler. Sinir kan akımını artırarak aksonal dejenerasyonu azaltır. Sinir çevresi ödem ve lipid peroksidasyonu azaltılır. Serbest oksijen radikalleri azaltılır (87, 88).

Antiinflamatuvar ve antialerjik etkilerinden dolayı otoimmün hastalıkların, aspirasyon ve kimyasal pnömoninin, tümörlerin ve hematolojik hastalıkların tedavisinde kullanılabilirler. Antioksidan özelliklerinden dolayı doku hasarını azaltmaktadırlar. Spinal kord hasarı yüksek doz metilprednizolonla azaldığı gösterilmiştir (89).

İdiyopatik fasiyal paralizde en sık kullanılan ilaç grubu olup antiinflamatuvar ve anti ödem etkilerinden yararlanır. Standart tedavide 1 mg/kg/gün başlanarak 6 gün boyunca devam ettirilir. Sonraki 4 günde azaltılarak tedavi sonlandırılır (90).

Hipotalamus- hipofiz aks fizyolojisini en az etkilemek için;

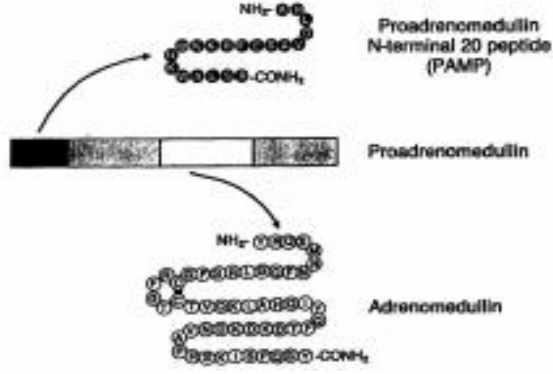
- i) Oral steroidlerin her gün yerine gün aşırı uygulanması
- ii) Gereken dozun minimum şekilde hesaplanması
- iii) ACTH salınımının en fazla olduğu sabah saatlerinde verilmelidir.
- iv) Bir ayı geçen tedavilerde doz basamaklı şekilde düşülmelidir, her basamakta 3-7 gün kalınmalıdır
- v) Günde 10mg verilinceye dek günlük dozlar hızlı azaltılabilir.
- vi) Kronik otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda; minör strese 25 mg, orta derece streslerde 50-75 mg, majör stres faktörlerinde ise 100-150 mg steroidler minimum 1-3 gün verilebilir (79, 87).

ii. Adrenomedullin (ADM)

Adrenomedulline, yapısal olarak Kalsitonin Gen İlişkili Peptid (CGRP) ile benzerlik göstermiş olup 1993 yılında insan feokromasitomasi tespit edilmiş olan 52 amino asitlik (aa) peptittir (91).

Bu keşfin ardından yapılan birçok çalışmada adrenomedullinin potent immünomedülatör, antioksidan, vazodilatör ve vazodilatör etkileri olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (93). İlk tanımlandığı yıllarda cAMP seviyelerini yükselten etkileriyle bilirse de feokromasitoma hücrelerindeki fazla miktarda bulunuşu nedeniyle adrenomedullin ismi verilmiştir (91).

Şekil 13: Adrenomedullin aminoasit dizilimi (92).



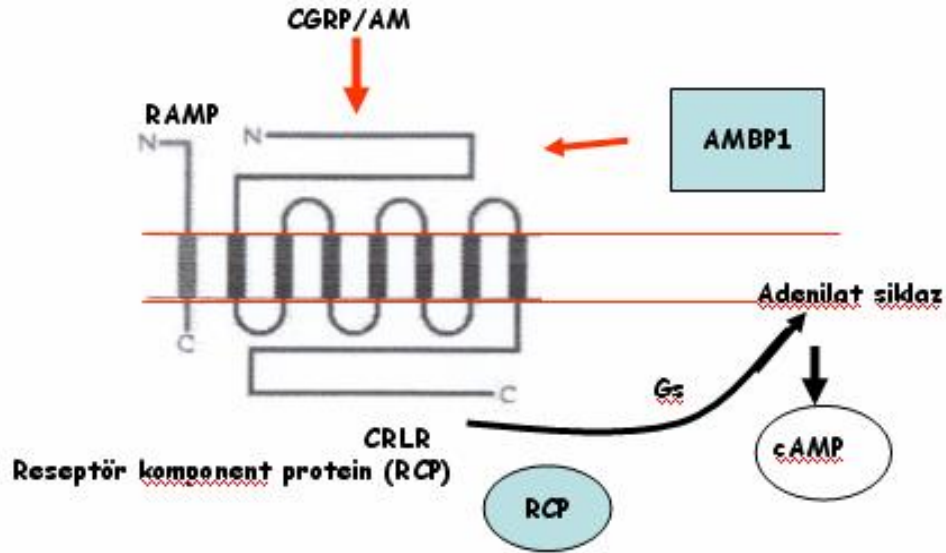
Unutulmamalıdır ki adrenomedullinin sistemik ve lokal dolaşım üzerine etkileri, kardiyovasküler sistemin dengesi ve diğer hormonal sekresyonlar üzerlerine etkileri de ortaya konulmuştur (94). Yapılan çalışmalara göre adrenomedullinin intravasküler uygulanması sonucu güçlü vazodilatasyon ve uzun süreli hipotansiyon oluşturmuştur (95).

Kimyasal yapısı; adrenomedullin 6 amino asitlik rezidü ve CGRP ile benzerlik gösteren C- terminal yapısı içerir. Prepro-adrenomedullinden sentezlenir (92). İnsanda bu prepro-adrenomedullin(185 aa) önce pro-adrenomedulline (164 aa) ardından adrenomedulline (52 aa) dönüşür (96).

Plazmada adrenomedullin bağlayıcı protein-1 (AMBP-1) tarafından taşınır. Kompleman faktör H olarak da anılan bu proteinin seviyesi ADM seviyesi çalışmalarda ölçülmek istendiğinde değerlendirme için önemlidir (97). Plazma yarı ömrü yaklaşık 20 dakika olup metabolizması hızlıdır (98).

İmmünite üzerine etkileri; ADM antimikrobiyal etkilerini solunumsal mukozadaki epitelde, Gastrointestinal sistem, üriner sistem, oral kavite ve deride göstermektedir (100). Antimikrobiyal olarak Gram (+) ve Gram (-) bakterilere etkili olup tükürük ve gingivadaki seviyeleri sırasıyla plazmanın 8 ve 20000 kat yüksektir. Periodontit olanlar kişilerde bu seviye sağlıklı kişilere göre 3 kat daha düşük olması bu hastalıktan koruyucu rolü olduğunu düşündürmektedir (101).

ADM proinflamatuvar sitokinleri inhibe edip, inflamatuvar sitokinleri aktive eder. Bunun dışında reaktif oksijenleri artırarak, endotoksinleri ve sitokinlerin endotel geçirgenliğini azaltması ile inflamatuvar eksuda oluşumunu azaltmaktadır (102).



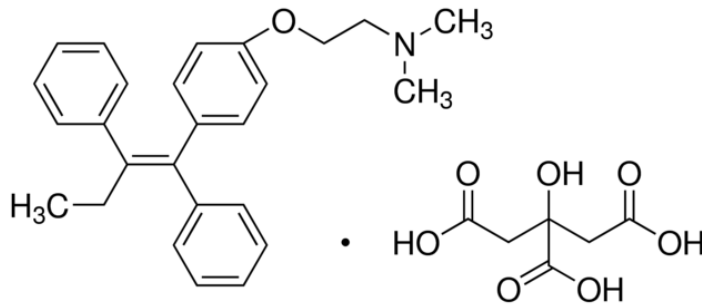
Şekil 14: Adrenomedullin reseptör kompleksi (Reseptör komponent protein, 146 aminoasitten oluşur ve CGRP reseptör potansiyeline sahip sitoplazmik moloküdür. ADM işlevsel reseptörleri CRLR, RAMP ve RCF proteinleridir.) (99)

Sepsis ve septik şoktaki yükselişi bakterisidal, antiinflamatuvar, inotropik etkileri ve vazodilatatör etkileri ile periferik dokuların hipoksik hasarını sınırlandırır ve sepsiste yararlı olabilir (103).

iii. Tamoksifen

Östrojenin etkisini hedef hücrelerde reseptörlerini bloke ederek antagonize eder. Parsiyel agonisttir. Karaciğerdeki metaboliti 50-100 kat daha aktif olup, tamoksifenin agonsitik etkinliği kemik ve lipoprotein metabolizmasında etkindir (104).

Tamoksifen selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olup, östrojen reseptörleri ile etkileşime giren östrojenik ve antiöstrojenik etkiler oluşturan FDA onaylı bir ilaçtır (106).



Şekil 15: Tamoksifen sitrat molekülü (105)

Tamoksiden karaciğerde CYP2D6 ile aktif metabolitleri olan 4-hidroksitamoksifen, N-desmetil tamoksifen ve endoksifene metabolize olur. SERM ve metabolitleri arasındaki tamoksifenin agonistik ve antagonistik etkileri ko-aktivatör ve ko-reseptörlerin hedef hücrelerdeki ekspresyonuna bağlıdır (107).

Temel etki mekanizması hipotalamustaki östrojen reseptör blokajının ardından GnRH ve hipofizden gonadotropin salınımının artmasıdır (104).

Östrojene bağımlı pre ve postmenapozal dönemdeki metastazlı meme kanseri olgularının palyatif tedavisi ve mastektomiden sonra adjuvant olarak kullanılır (104). Tamoksifen, lipoprotein metabolizması üzerine olumlu etkilerinden dolayı (parsiyel agonist, yani östrojen gibi) koroner kalp hastalığı insidansını %20 kadar azaltır, osteoporozu yavaşlatır (104).

Bu etkilerinin yanında tamoksifen Amyotrofik lateral skleroz(ALS), spinal kord hasarı ve iskemik beyin hasarında nöroprotektif etkileri kullanılmaktadır. Tamoksifen erişkin ratlarda oluşan spinal kord hasarı sonrası oluşan ödemi azaltır ve bir miktar lokomotor iyileşme oluşturur. Bu bileşik, kan beyin bariyerini aşar ve reaktif oksijen türlerinin, iltihap moleküllerinin oluşumu veya reaktif astrosit oluşumu ile ilgili birçok moleküler / hücresel mekanizmanın azaltılması yoluyla bazı davranışsal iyileşme sağlayabilir. Tamoksifen ile tedavi edilen overiektomi olmuş olan dişi ratlarda fonksiyonel lokomotor iyileşme gözlemlenmiştir. Tamoksifenin lokomotor iyileştirmesinde beyaz mater miktarında artış ve süperoksit aktivitenin azalmasıyla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Estradiol veya tamoksifen, glutatyon ve / veya süperoksit dismutaz proteinlerinin ekspresyonunu artırabilir. Bu çok aktif bileşikler, spinal korda travmadan sonra reaktif oksijen türlerini azaltmak için serbest radikal temizleyicisi olarak rol oynayabilir. Tedavi sonrası deneyimlemede tamoksifenin diğer iyileştirici etkileri korunmuş doku miktarında artış, lezyon merkezinin kaudalinde nörofilaman immünreaktivitesinde artış ve reaktif glioziste azalma olarak görülür. Spinal kord hasarı sonrası uygulanan tamoksifenin lokomotor iyileşmedeki etkileri, ödem azaltılması, apoptozisin azalması, TNF-alfa ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimindeki düşüş ve miyelin kaybında azalma ile açıklanabilir (106).

Tablo 3: Tamoksifenin etkileri

NÖROPROTEKSİYON	NÖROREJENERASYON
<ul style="list-style-type: none">• Reaktif oksijen radikallerinde azalma (süperoksit aktivitede azalma)• Apoptoziste azalma (Proapoptotik gen ekspresyonunda azalma, Antiapoptotik gen ekspresyonunda artış)• İnflamasyonda azalma (Mikroglial aktivitede azalma, sitokin üretiminde azalma)• Ödem formasyonunda azalma (Akuaporin-4 ekspresyonunda azama)	<ul style="list-style-type: none">• Aksonal büyüme (Nöroflaman, GAP-43, Serotonin boyanmasında artış)• Reaktif astrosit formasyonunda azalma (GFAP boyanmasında artış)• İtici protein formasyonunda artış (NOGO, MAG, Omgp)

ROS: Reaktif oksijen radikalleri, GAP-43: Büyüme İlişkili Protein-43 (Growth associated protein-43), GFAP: Glial Fibriller Asit protein (106).

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (KSÜ Tıp HADYEK)’ndan 10.08.2016 tarihli 2016/08 oturum numaralı ve 02 karar numaralı onayı alınarak KSÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı’nda gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmaya herhangi bir dış destek sağlanmamış olup tarafımızca finanse edilmiştir.

2.1. Denekler

Çalışmamızda KSÜ Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı’ndan temin edilen 40 adet, 16-18 haftalık, ortalama 360 (250-550) gram ağırlığında olan Winstar albino türü erkek ratlar kullanılmıştır.

Araştırmamızda “Hayvanları Koruma Kanunu” ve Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı’nın deney hayvanları ve bilimsel amaçlar için kullanımları ile ilgili

maddelerine uygun şekilde laboratuvar ortamında gerçekleştirildi. Hayvanların bulunduğu ortam ısısı 20-22 °C de tutulmuştur. Aydınlık/karanlık dönüşü 12saat/12 saat şeklinde ayarlanmıştır. Ortamın bağıl nemi %55-65 olarak tutulmuştur. Her 4 adet rat için bir adet kafes olacak şekilde gruplandırmalar gerçekleştirilmiştir. Bu ratlara su içimi ve hazır pellet tüketimi açısından beslenmeleri serbest bırakılmıştır. Günlük olacak şekilde kafes temizlikleri sağlanmıştır.

Sıçanlar yaklaşık 14 gün boyunca operasyon yapılmadan önce laboratuvar ortamında ele alıştırmaya, insana alıştırmaya sağlanmıştır. Bu süre sonunda ek bir stres faktörü oluşturmadığından emin olunmuştur.

Tüm ratlar çalışma öncesi fasiyal sinir fonksiyonları açısından değerlendirildi. Sağ ve sol bıyıkların eşit şekilde hareketliliği, gözde korneanın hava ile irritasyonu ile kapamanın gerçekleştirilip gerçekleştirilememesi şeklinde muayeneleri gerçekleştirilmiştir. Fasiyal sinir fonksiyonları normal olanlar çalışma gruplarına dahil edilmiştir.

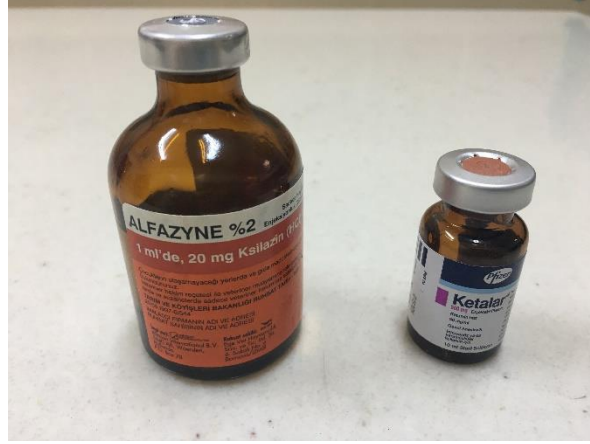
2.2. Ratların gruplara ayrılması

- i) Grup 1: Grupta 8 adet rat olup 5 gün süreyle 1mg/kg dozdan metilprednizolon (Prednol-L ® 40mg flakon, Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş., İstanbul, Türkiye) intraperitoneal olarak verildi
- ii) Grup 2: Grupta 8 adet rat olup 5 gün süreyle 12 mikrogram/kg dozdan adrenomedullin (adrenomedullin 11-50 rat 0,5 mg Sigma-Aldrich Kimya Ltd. ABD) intraperitoneal olarak verildi.
- iii) Grup 3: Grupta 8 adet rat olup 5 gün süreyle 5 mg/kg dozdan tamoksifen verilmiştir.
- iv) Grup 4: Grupta 8 adet rat olup 5 gün süreyle 1 cc/gün olacak şekilde Gliserol asetik asit intraperitoneal olarak verilmiştir.
- v) Grup 5: Grupta 8 adet rat olup 5 gün süreyle 1 cc/gün den fizyolojik serum intraperitoneal olarak uygulandı.

2.3. Cerrahi işlem

Cerrahi işlem 40 adet ratın tamamına aynı cerrah tarafından standart yöntemle uygulanmıştır. Ratlarda anestezi Ketamin hidroklorid (Ketalar® 50mg/ml flakon Pfizer İlaçları Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye) 40 mg/kg dozunda ve Xylazine (Alfazyne® %2, 20

mg/ml, Alfasan) 5 mg/kg dozunda kullanılmak suretiyle sağlanmıştır. EMG çekimleri ve her cerrahi prosedürde anestezi uygulandı.



Resim 1: Ratlara anestezi amaçlı verilen Alfazine ve Ketalar

Fasiyal sinir diseksiyonu amacıyla ratların tamamında sağ fasiyal sinirin bukkal dalı kullanılmıştır. Tüm ratların cerrahi uygulanacak fasiyal sinir trasesine uyan bölgesi traş edildi. Etanol ve povidon iyot (Poviodeks® 1000cc antiseptik solüsyon Kim-Pa İlaç Lab. Tic. Ltd. Şti. İstanbul/Türkiye) kullanılarak cerrahi alan temizliği sağlandı. Operasyon steril şartlarda ve mikroskop kullanılarak gerçekleştirildi. Lokal anestezi sinir iletim hızını etkilememesi amacıyla kullanılmadı.



Resim 2: Operasyon alanı ve mikroskopun görüntüsü



Resim 3: Cerrahi işlem aşamalarının gösterimesi (İşlemler sırası ile; cerrahi alanın traşlanması, insizyon, bukkal dalın ortaya konması, bukkal dalın klempenmesi, kesi alanının sütürasyonu ve Povidon iyot ile silinmesi)

Aurikula inferiyorundan başlayan insizyon hattı bıyık bölgesine kadar uzatılarak yaklaşık 1,5 cm boyunca fasiyal sinir trasesi ortaya konuldu. Parotis bezi korundu. Bukkal dal yaklaşık orta noktası bir klemp yardımıyla yaklaşık 30 dk. kadar klemlendi. Postoperatif EMG testi yapılarak akımın kesildiği izlendi. Postoperatif yapılan muayenede cerrahi uygulanan tarafta bıyık hareketlerinin olmadığı gözlenerek fasiyal sinir zedelenmesi tamamlandı. Cilt sütürasyonunda 4/0 prolene sütür kullanıldı. Antibiyoterapi cerrahi işlem öncesi ve sonrası kullanılmadı.

Tüm gruplara standart cerrahi işlem uygulandı. Ameliyat günü 1. Gün kabul edilerek 5 gün boyunca 1. gruba Metilprednizolon (intraperitoneal), 2. gruba adrenomedullin (intraperitoneal), 3. gruba tamoksifen (gavaj ile), 4. gruba Gliserol asetik asit (intraperitoneal) ve 5. gruba serum fizyolojik (intraperitoneal) tedavileri verildi. 1. hafta sonunda EMG değerlendirilmesi sinir diseksiyonu ile yapıldı. Herhangi bir tedavi verilmeden yapılan takiplerde 2., 3. ve 4. hafta sonunda da EMG ile değerlendirilmesi yapıldı. EMG değerlendirilmesi Ketamin hidroklorür ve Xylazine anestezisi altında uygulandı. Her EMG değerlendirilmesi öncesinde anestezi altına almadan beslenme ile bıyık hareketleri değerlendirildi.

Deneyin tamamlanmasının ardından 4. hafta sonunda tüm ratlar yüksek doz anestezi ve servikal dislokasyonla sakrifiye edildi. Önceki yapılan cilt insizyonundan girilerek fasiyal sinir ana gövde proksimalinden başlanarak diseke edilerek bukkal dalı da içerecek şekilde çıkarıldı. %10'luk formaldehit içerisinde fikse edildi.

2.4. EMG ile Değerlendirme

Ratlar fasiyal sinir bukkal dalının diseksiyonu sonrasında akut hasarlanma öncesi ve hasarlanma sonrası 7., 14., 21. ve 28. günlerde tekrarlayan EMG ölçümleri yapıldı. EMG cihazı olarak Biopac Student Lab MP-36 kullanıldı. EMG işlemleri öncesinde önceki insizyondan girilerek tekrardan fasiyal sinir diseksiyonu yapıldı. Sinir üzerinden EMG cihazının uyarıcı ve kayıtlayıcı elektrotlarının ratlara uygun şekilde uyarlanmasıyla kayıtlar elde edildi. Uyarıcı elektrot sinir trasesi üzerinde hasar proksimalinden uyarı verirken, kayıtlayıcı elektrot üst dudak kasları içerisine yerleştirildi. Topraklama elektrodu ön ayağa yerleştirildi.

Uyaran eşiği 0 mA seviyesinden başlanarak maksimal uyarı alınmasına kadar artırıldı, BKAP oluşturana dek uyarın artırıldı. Uyarın olarak 0,1 msn süreli kare uyarın kullanıldı. EMG sonuçları Amplitüd, Latans ve pik latans olarak değerlendirildi.



Resim 4: EMG yapımında kullanılan uyarıcı ve kayıtlayıcı elektrotlar



Resim 5: EMG cihazı (Biopac Systems, Inc, MP 36)

2.5. Histopatolojik Değerlendirme

Dördüncü haftanın sonunda elde edilen doku örnekleri 24 saat fiksatif solüsyonda tespitinin ardından Cacodylate tampon solüsyonunda 24 saat bekletildi. Sonrasında parafin ile bloklandı.

Kesit kalınlığı 5 μ m olacak şekilde alınarak boyamaya hazır hale getirilmiştir. Hematoksilen-Eosin ile boyanan biyopsiler ışık mikroskopisinde (Olympus BX-50, Japonya) incelendi. Kesitler miyelinizasyon, akson yapısı, rejenerasyon ve dejenerasyon

bulguları açısından değerlendirildi. Gruplar 40x objektifte 400 büyük büyütme alanında değerlendirildi. Her gruptaki denekler için 4 alandaki Schwann hücre sayısı, miyelinizasyon ve makrofaj sayısı değerlendirildi.

3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizinde, ölçümle elde edilmiş nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma uygunluk gösteren testlerin karşılaştırmalarında, tekrarlı ölçümler arasındaki farklılıkların karşılaştırılmasında, tekrarlı ölçümlerde varyans analizi, ikili karşılaştırmalarında ise Bonferroni testi uygulanmıştır. Verilerin küresellik testi için Macuhly's Sphericity testi uygulanmıştır. Küreselliğin sağlandığı durumlar için Sphericity varsayımı, küreselliğin sağlanmadığı durumlarda ise Greenhouse-Geisser testi uygulanmıştır. Bağımsız grupların karşılaştırmalarında ise tek yönlü varyans analizi testi uygulanmıştır. Çoklu karşılaştırma testlerindenn Tukey testi ve Dunnett testi kullanılmıştır. İstatistiksel değerler Mean± SEM (Ortalama± ortalamanın standart hatası) olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS paket programı versiyon 22 kullanılmıştır

4. BULGULAR

4.1. EMG Bulguları

Elektrofizyolojik değerlendirme tüm ratlara uygulandı. EMG incelemesi Travma öncesi, 1. hafta, 2. hafta, 3. hafta ve 4. Hafta olarak yapıldı ve latans (msn) ve amplitüd (μV) değerlendirilmesi yapıldı.

Tablo 4: Travma öncesi (Preklemp) amplitüd(μV) değerleri

PREDNOL	ADRENOMEDULLİN	TAMOKSİFEN	GLİSEROLASETİK ASİT	KONTROL
3,771	2,495	3,347	2,154	2,315
3,445	1,618	4,218	1,754	3,154
1,292	3,298	1,121	2,251	2,786
2,205	2,656	2,34	2,514	1,157
1,234	3,151	2,458	3,164	2,482
3,076	1,912	2,474	1,976	2,914
2,288	2,436	2,798	2,452	2,554
2,245	2,846	2,601	2,614	2,438

Tablo 5: Travma sonrası amplitüd (μV) değerleri

		Metilprednizolon	Adrenomedullin	Tamoksifen	Gliserolasetikasit	Kontrol
1. ölçüm	1. rat	1,671	0,954	0,978	0,621	2,541
	2. rat	1,136	0,654	1,078	1,112	0,974
	3. rat	1,122	2,375	0,741	2,413	2,412
	4. rat	1,685	1,679	1,212	1,124	2,124
	5. rat	0,93	2,156	1,077	1,521	0,981
	6. rat	1,206	1,551	0,349	1,245	0,512
	7. rat	1,946	1,887	1,403	1,254	2,641
	8. rat	1,648	1,645	1,935	0,954	2,743
2. ölçüm	1. rat	1,523	1,114	2,982	0,774	3,789
	2. rat	1,213	0,837	4,122	1,462	1,248
	3. rat	1,176	1,314	1,699	2,968	3,31
	4. rat	2,112	4,179	0,878	2,067	2,934
	5. rat	1,049	2,304	1,045	2,052	1,357
	6. rat	4,149	1,768	2,488	1,876	0,783
	7. rat	1,612	2,452	1,102	1,859	3,278
	8. rat	1,426	1,929	2,887	1,3998	3,2
3. ölçüm	1. rat	2,054	1,361	0,885	1,493	1,134
	2. rat	2,197	1,337	1,517	2,4	3,5
	3. rat	2,448	1,527	2,234	2,229	0,752
	4. rat	1,885	1,452	2,127	2,449	1,938
	5. rat	2,211	1,412	3,104	2,041	1,623
	6. rat	3,336	2,173	4,736	0,442	2,925
	7. rat	2,044	1,613	2,433	0,265	1,402
	8. rat	2,038	0,191	0,901	1,01	4,436
4. ölçüm	1. rat	3,182	1,053	1,745	0,562	0,675
	2. rat	1,609	1,457	0,827	0,656	3,358
	3. rat	1,329	3,018	2,815	2,192	0,919
	4. rat	2,011	2,128	1,589	1,516	0,04
	5. rat	1,157	2,814	2,3	0,999	6,011
	6. rat	3,028	3,318	1,335	1,958	1,285
	7. rat	2,528	2,214	1,954	0,523	3,095
	8. rat	2,569	2,316	1,369	0,828	1,306

Travma öncesi ve travma sonrası amplitüd değerleri kıyaslandığında anlamlı şekilde azalma gözlenmiştir.

Tablo 6: Travma öncesi(Preklemp) latans (msn) değerleri

Prednol	Adrenomedullin	Tamoksifen	Gliserol Asetik asit	Kontrol
0,00148	0,0022	0,00156	0,00214	0,00184
0,00212	0,00336	0,0024	0,00181	0,00192
0,00192	0,00168	0,0016	0,0017	0,00164
0,00188	0,0204	0,00156	0,00144	0,00172
0,002	0,00151	0,00164	0,00124	0,00138
0,00186	0,00163	0,00172	0,00138	0,00156
0,00168	0,00241	0,00156	0,00176	0,00128
0,00169	0,00251	0,00176	0,00157	0,0015

Tablo 7: Travma sonrası latans (msn) değerleri

	Metil prednizolon	Adrenomedullin	Tamoksifen	Gliserol asetik asit	Kontrol	
1. ölçüm	1. rat	0,00196	0,00197	0,00152	0,00145	0,00158
	2. rat	0,0018	0,0022	0,0018	0,00124	0,00221
	3. rat	0,00184	0,00212	0,00201	0,00118	0,00141
	4. rat	0,00188	0,00276	0,00236	0,00214	0,00124
	5. rat	0,0018	0,00128	0,0016	0,00171	0,00171
	6. rat	0,00256	0,00285	0,00228	0,00181	0,00121
	7. rat	0,00212	0,00212	0,00288	0,00176	0,0011
	8. rat	0,00192	0,00256	0,0018	0,00182	0,00128
2. ölçüm	1. rat	0,00176	0,00156	0,00188	0,00108	0,002
	2. rat	0,00212	0,00164	0,00172	0,00188	0,00216
	3. rat	0,002	0,00184	0,00208	0,00168	0,00236
	4. rat	0,00144	0,00192	0,0024	0,00156	0,00152
	5. rat	0,00168	0,00136	0,00244	0,00204	0,00184
	6. rat	0,00184	0,0016	0,00216	0,00168	0,00204
	7. rat	0,00212	0,00196	0,00172	0,00196	0,00236
	8. rat	0,00204	0,00168	0,00176	0,00192	0,00208
3. ölçüm	1. rat	0,00164	0,00116	0,00208	0,00236	0,00208
	2. rat	0,00152	0,00168	0,00204	0,00168	0,00228
	3. rat	0,00196	0,00272	0,00238	0,00164	0,00188
	4. rat	0,002	0,00196	0,00204	0,00224	0,00304
	5. rat	0,002	0,00228	0,00176	0,00236	0,00196
	6. rat	0,00176	0,00128	0,002	0,00264	0,00172
	7. rat	0,00192	0,00156	0,00212	0,00308	0,00188
	8. rat	0,00164	0,00152	0,0024	0,00208	0,00144
4. ölçüm	1. rat	0,00172	0,00232	0,00184	0,00232	0,0048
	2. rat	0,00168	0,00228	0,00172	0,0032	0,00268
	3. rat	0,00208	0,00276	0,00164	0,00168	0,00256
	4. rat	0,00156	0,00256	0,00216	0,00152	0,00248
	5. rat	0,00164	0,00176	0,00204	0,00164	0,00164
	6. rat	0,00192	0,00212	0,00208	0,00208	0,00204
	7. rat	0,00204	0,0022	0,00108	0,00264	0,0014
	8. rat	0,00204	0,00208	0,00212	0,002	0,00172

Tablo 8: Travma öncesi pik latans (msn) değerleri

Prednol	Adrenomedullin	Tamoksifen	Gliserol asetik asit	Kontrol
0,00196	0,00264	0,00184	0,00227	0,00211
0,0034	0,00368	0,00392	0,00221	0,00224
0,00296	0,00212	0,00268	0,00195	0,0018
0,00308	0,00264	0,00232	0,00161	0,00196
0,0032	0,00172	0,00304	0,00144	0,0015
0,00296	0,00181	0,0022	0,0016	0,00176
0,00288	0,0028	0,00308	0,00196	0,00148
0,00328	0,00276	0,003	0,0018	0,0017

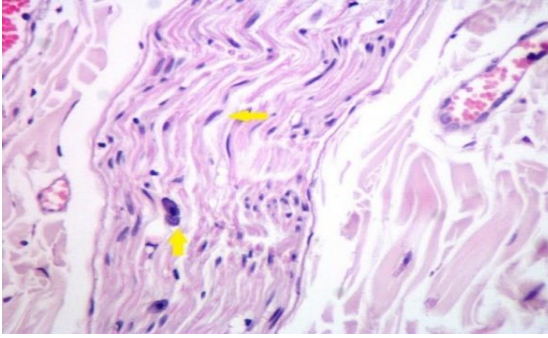
Tablo 9: Travma sonrası pik latans (msn) değerleri

		Metilprednizolon	Adrenomedullin	Tamoksifen	Gliserolasetik asit	Kontrol
1. ölçüm	1. rat	0,00364	0,00214	0,00264	0,00161	0,00184
	2. rat	0,00284	0,0028	0,003	0,00132	0,0023
	3. rat	0,00388	0,00292	0,0036	0,00128	0,00156
	4. rat	0,0026	0,00336	0,00284	0,00234	0,00144
	5. rat	0,00344	0,00196	0,0022	0,00214	0,00196
	6. rat	0,00364	0,00347	0,00312	0,00224	0,00159
	7. rat	0,00364	0,00247	0,00364	0,00196	0,00131
	8. rat	0,00364	0,00334	0,0028	0,00223	0,00154
2. ölçüm	1. rat	0,00302	0,00216	0,0032	0,00124	0,00252
	2. rat	0,00252	0,00204	0,0026	0,00328	0,00404
	3. rat	0,00256	0,00224	0,00348	0,00216	0,00316
	4. rat	0,00204	0,0024	0,0036	0,002	0,003
	5. rat	0,00272	0,002	0,003	0,00252	0,0026
	6. rat	0,0032	0,00224	0,00328	0,00284	0,00336
	7. rat	0,00372	0,00236	0,0034	0,00292	0,00268
	8. rat	0,00364	0,0028	0,00212	0,00272	0,00336
3. ölçüm	1. rat	0,0034	0,0016	0,00324	0,00392	0,00268
	2. rat	0,00236	0,00208	0,00332	0,00252	0,0028
	3. rat	0,00304	0,00384	0,00356	0,00264	0,00312
	4. rat	0,00312	0,00224	0,00368	0,00296	0,0034
	5. rat	0,00288	0,00256	0,00328	0,00344	0,0024
	6. rat	0,00248	0,00168	0,00336	0,00324	0,00224
	7. rat	0,00288	0,00192	0,00356	0,00384	0,00316
	8. rat	0,00212	0,00184	0,00344	0,0024	0,00188
4. ölçüm	1. rat	0,00312	0,00348	0,00324	0,00276	0,00536
	2. rat	0,00344	0,00412	0,00232	0,00392	0,00428
	3. rat	0,00344	0,0032	0,00204	0,0028	0,00488
	4. rat	0,00272	0,0032	0,00372	0,0024	0,0046
	5. rat	0,00248	0,00304	0,00348	0,0076	0,00216
	6. rat	0,00316	0,00328	0,00332	0,00312	0,00424
	7. rat	0,00328	0,00404	0,0024	0,00352	0,0018
	8. rat	0,0034	0,00384	0,00272	0,00368	0,00248

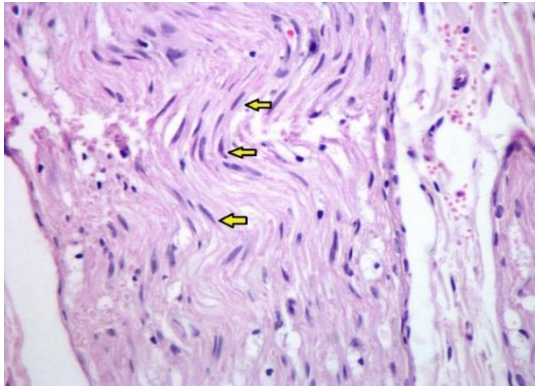
4.2.HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Grup 1 (metilprednizolon), Grup 2 (Adrenomedullin+Gliserol asetik asit), Grup 3 (tamoksifen), Grup 4 (Gliserol asetik asit-kontrol) ve Grup 5 (serum fizyolojik-kontrol) olarak 5 grup histopatolojik açıdan incelendi. Deney sonunda Grup 4 teki gliserol asetik asit verilen grupta gelişen 2 ölüm dışında hiçbir ratta ölüm görülmemiş olup deney 38 rat ile sonlandırılmıştır. Her grup ayrı ayrı değerlendirilmiş olup patologlar tarafından grup isimleri bilinmeden kör olarak değerlendirilmiştir.

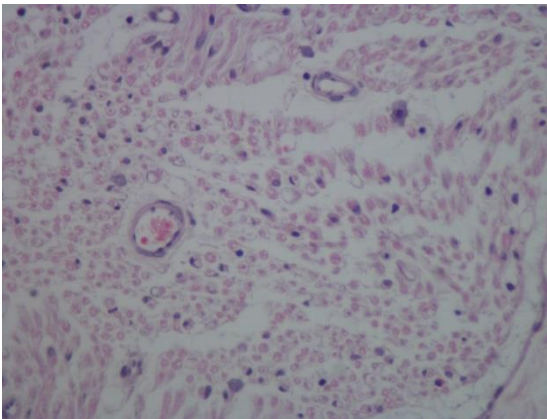
Dokularda Schwann hücre proliferasyonu, ödem ve kollajen lif artışınaçısından değerlendirilmiştir. Olympus ışık mikroskobunda 1x1mm karede sayımlar gerçekleştirilmiştir. Her denek için 4 adet alan sayılmış ve ortalamaları alınmıştır.



Şekil 16: Adrenomedullin grubundan bir kesit (yatay ok: schwann hücresi, dikey ok: makrofaj)



Şekil 17: Prednol grubunda schwann hücrelerinin artışı gösteren bir kesit (yatay ok: schwann hücreleri)



Şekil 18: Tamoksifen grubunda yoğun ödemin izlendiği kısmen schwann hücreleri ve makrofajların görüldüğü kesit

Schwann hücre proliferasyonu:

Tablo 10: Schwann hücre sayıları

GRUP RATLAR	Metilprednizolon	Adrenomedullin	Tamoksifen	Gliserol Asetik asit	Serum Fizyolojik
1	160	161	112	111	82
2	172	152	116	109	86
3	173	162	114	102	89
4	193	145	108	93	93
5	186	135	106	84	77
6	177	138	117	96	76
7	185	149	113	Ø	84
8	172	141	111	Ø	81

Yok: - Hafif:+ Orta:++ Şiddetli:+++

a. Makrofaj hücre sayıları:

Tablo 11: Makrofaj hücre sayıları

GRUP RATLAR	Metilprednizolon	Adrenomedullin	Tamoksifen	Gliserol Asetik asit	Serum Fizyolojik
1	5	5	2	6	11
2	4	6	3	5	9
3	3	5	2	5	7
4	4	3	3	6	6
5	3	4	3	3	9
6	4	3	3	4	10
7	3	4	2	Ø	8
8	4	5	4	Ø	7

Yok: - Hafif:+ Orta:++ Şiddetli:+++

b. Ödem:

Tablo 12: Gruplar arasında ödem miktarları

GRUP RATLAR	Metilprednizolon	Adrenomedullin	Tamoksifen	Gliserol Asetik asit	Serum Fizyolojik
1	+++	+	++	+++	++
2	+	+++	+	++	+++
3	++	+++	++	+++	+
4	++	++	++	+++	++
5	+	++	+++	+	+++

6	+++	+++	++	++	+++
7	+	+	+	Ø	++
8	++	++	++	Ø	+++

Yok: - Hafif:+ Orta:++ Şiddetli:+++

c. Kollajen lif artışı:

Tablo 13: Kollajen lif artışları

GRUP RATLA R	Metilprednizolo n	Adrenomedulli n	Tamoksife n	Glisero l Asetik asit	Serum Fizyoloji k
1	+++	++	++	++	+++
2	+	+	++	++	++
3	++	+	+	+++	+++
4	++	++	+++	+	++
5	+	+	+	++	++
6	++	++	++	+++	+
7	++	++	+	Ø	++
8	+	+	+	Ø	+++

Yok: - Hafif:+ Orta:++ Şiddetli:+++

Tablo 14: Gruplar arasında ölçümlerin ortalaması amplitüd değerleri ve grafiksel görüntüsü

Amplitud		Mean	SEM	p
Karşılaştırılan Gruplar: Ölçümler				p<0,001*
Metilprednizolon	Preklemp ^{d,e}	2,4445	0,3294	
	1.Olcum ^{a,c}	1,4180	0,1280	
	2.Olcum ^b	1,7825	0,3576	
	3.olcum ^a	2,2766	0,1624	
	4.Olcum ^a	2,1766	0,2713	
Adrenomedullin	Preklemp ^{b,d,e}	2,5515	0,2032	
	1.Olcum ^{a,c}	1,6126	0,2033	
	2.Olcum ^b	1,9871	0,3711	
	3.olcum ^a	1,3833	0,1949	
	4.Olcum ^a	2,2898	0,2712	

Tamoksifen	Preklemp ^{b,d,e}	2,6696	0,3125
	1.Olcum ^{a,c}	1,0966	0,1642
	2.Olcum ^b	2,1504	0,4092
	3.olcum ^a	2,2421	0,4468
	4.Olcum ^a	1,7417	0,2185
Gliserol asetikasit	Preklemp ^{b,d,e}	2,3599	0,1531
	1.Olcum ^{a,c}	1,2805	0,1860
	2.Olcum ^b	1,8072	0,2250
	3.olcum ^a	1,5411	0,3107
	4.Olcum ^a	1,1543	0,2308
Kontrol	Preklemp ^{b,d,e}	2,4750	0,2122
	1.Olcum ^{a,c}	1,8660	0,3163
	2.Olcum ^b	2,4874	0,4102
	3.olcum ^a	2,2138	0,4529
	4.Olcum ^a	2,0861	0,6922

Repeated Measurement variance analysis; α :0,05; Post-hoc: Bonferroni test; Sphericity assumed; SEM:Standart error of mean

*Ölçümler arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı

^aPreklemp ile arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

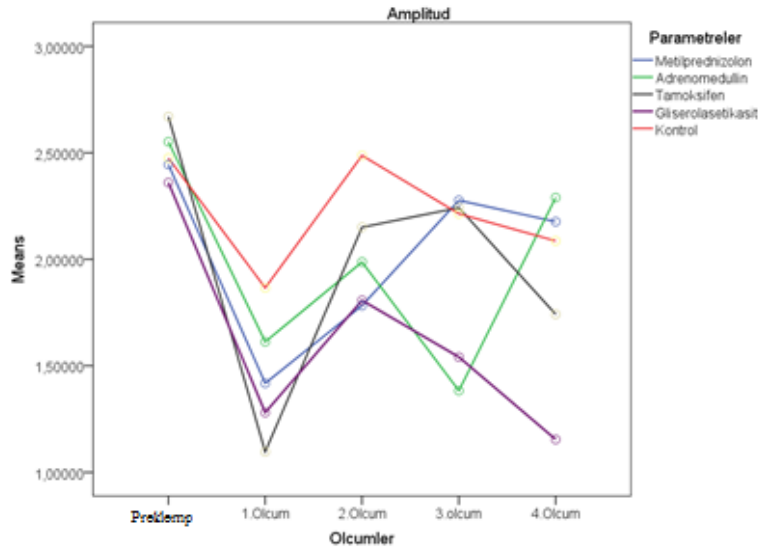
^b1.ölçüm ile arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

^c2.ölçüm ile arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

^d3.ölçüm ile arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

^e4.ölçüm ile arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

Yapılan analize göre Amplitud değerleri açısından Preklemp değerleri ile 1. Ölçüm değerleri, preklemp değerleri ile 3.ölçüm değerleri, preklemp değerleri ile 4. Ölçüm değerleri, 1.ölçüm değerleri ile 2. Ölçüm değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p < 0,05$).

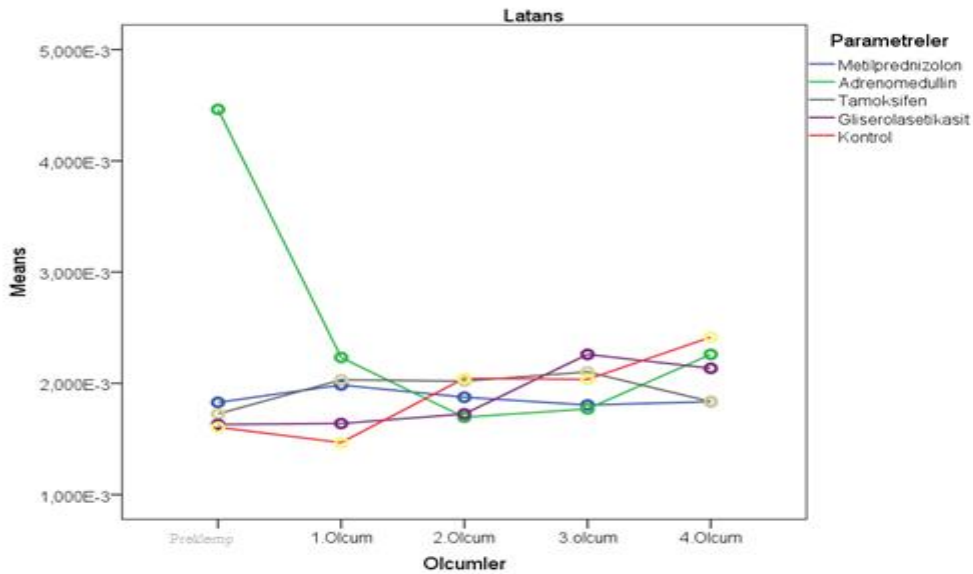


Tablo 15: Gruplar arasında ölçümlerin ortalaması latans değerleri ve grafiksel görüntüsü

Latans Karşılaştırılan Gruplar: Ölçümler		Mean	SEM	p
				0,491
Metilprednizolon	Preklemp	0,00183	0,00007	
	1.Olcum	0,00199	0,00009	
	2.Olcum	0,00188	0,00008	
	3.olcum	0,00181	0,00007	
	4.Olcum	0,00184	0,00007	
Adrenomedullin	Preklemp	0,00446	0,00229	
	1.Olcum	0,00223	0,00018	
	2.Olcum	0,00170	0,00007	
	3.olcum	0,00177	0,00019	
	4.Olcum	0,00226	0,00011	
Tamoksifen	Preklemp	0,00173	0,00010	
	1.Olcum	0,00203	0,00016	
	2.Olcum	0,00202	0,00010	
	3.olcum	0,00210	0,00007	
	4.Olcum	0,00184	0,00013	
gliserolasetikasit	Preklemp	0,00163	0,00010	
	1.Olcum	0,00164	0,00011	
	2.Olcum	0,00173	0,00011	
	3.olcum	0,00226	0,00017	
	4.Olcum	0,00213	0,00020	
Kontrol	Preklemp	0,00161	0,00008	
	1.Olcum	0,00147	0,00013	
	2.Olcum	0,00205	0,00010	
	3.olcum	0,00204	0,00017	
	4.Olcum	0,00242	0,00038	

Repeated Measurement variance analysis; α :0,05; Post-hoc: Bonferroni test; Sphericity assumed; SEM:Standart error of mean

Ölçümler arasında farklılık saptanmamıştır.



Tablo 16: Gruplar arasında ölçümlerin ortalaması pik latans değerleri ve grafiksel görüntüsü

Pik Latans		Mean	SEM	p
Karşılaştırılan Gruplar: Ölçümler				p<0,001*
Metilprednizolon	Preklemp ^e	0,00297	0,00016	
	1.Olcum ^e	0,00342	0,00016	
	2.Olcum ^e	0,00293	0,00020	
	3.olcum	0,00278	0,00015	
	4.Olcum ^{a,b,c}	0,00313	0,00013	
Adrenomedullin	Preklemp ^e	0,00252	0,00022	
	1.Olcum ^e	0,00281	0,00020	
	2.Olcum ^e	0,00228	0,00009	
	3.olcum	0,00222	0,00026	
	4.Olcum ^{a,b,c}	0,00353	0,00015	
Tamoksifen	Preklemp ^e	0,00276	0,00023	
	1.Olcum ^e	0,00298	0,00017	
	2.Olcum ^e	0,00309	0,00018	
	3.olcum	0,00343	0,00006	
	4.Olcum ^{a,b,c}	0,00291	0,00022	
Gliserol asetikasit	Preklemp ^e	0,00185	0,00011	
	1.Olcum ^e	0,00189	0,00015	
	2.Olcum ^e	0,00246	0,00023	
	3.olcum	0,00312	0,00021	
	4.Olcum ^{a,b,c}	0,00373	0,00058	
Kontrol	Preklemp ^e	0,00182	0,00010	
	1.Olcum ^e	0,00169	0,00011	
	2.Olcum ^e	0,00309	0,00018	
	3.olcum	0,00271	0,00018	
	4.Olcum ^{a,b,c}	0,00372	0,00048	

Repeated Measurement variance analysis; $\alpha:0,05$; Post-hoc: Bonferroni test; Sphericity assumed; SEM:Standart error of mean

*Ölçümler arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı

**Parametreler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

^aPreklemp ile arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

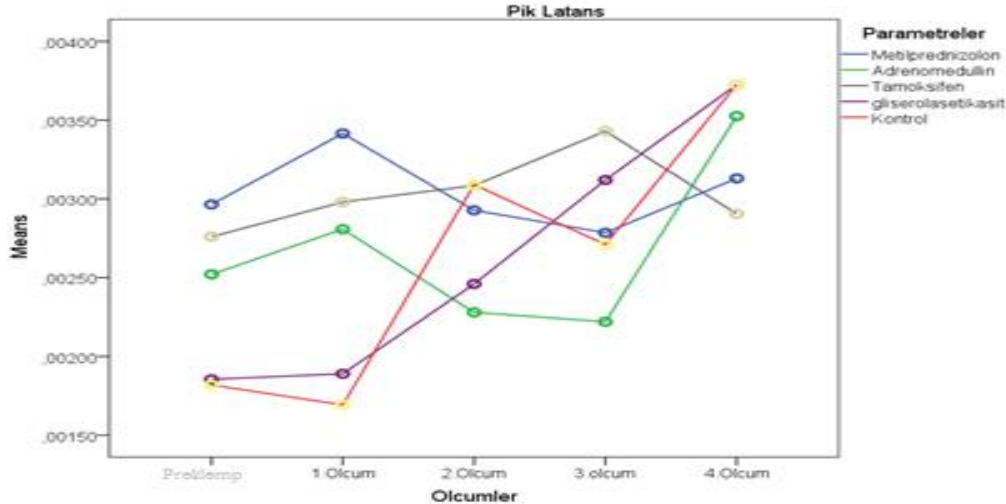
^b1.ölçüm ile arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

^c2.ölçüm ile arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

^d3.ölçüm ile arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

^e4.ölçüm ile arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

Yapılan analize göre Pik latans değerleri açısından preklemp ile 4. Ölçüm değerleri, 1. Ölçüm değerleri ile 4.ölçüm değerleri ve 2.ölçüm değerleri ile 4.ölçüm değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0,05$)

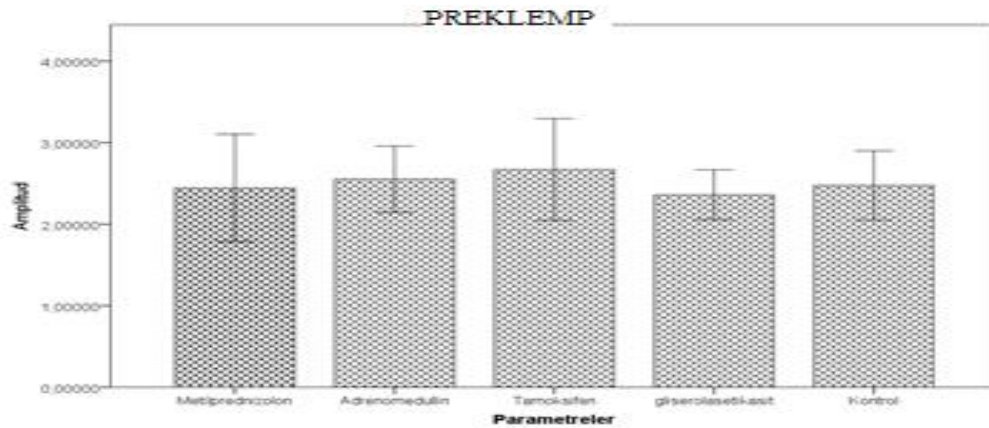


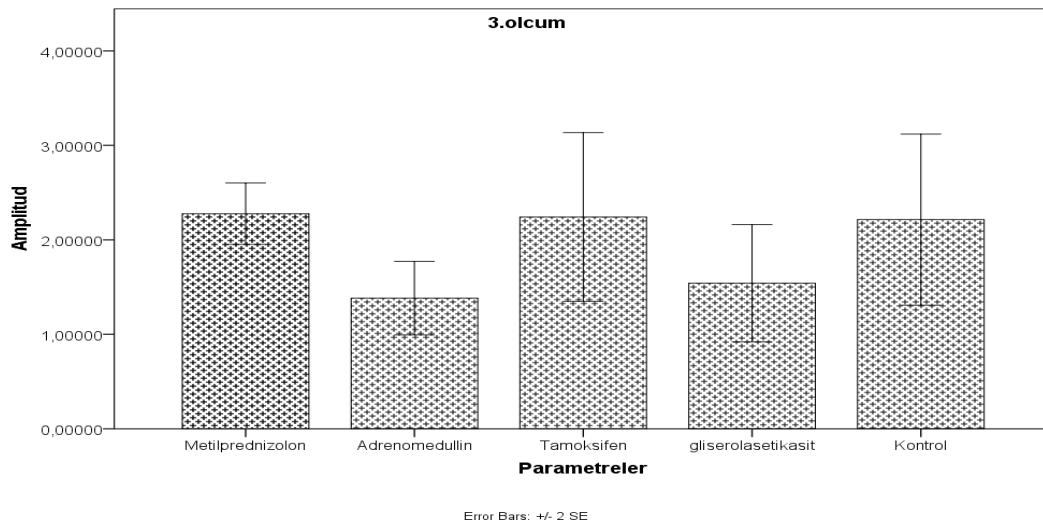
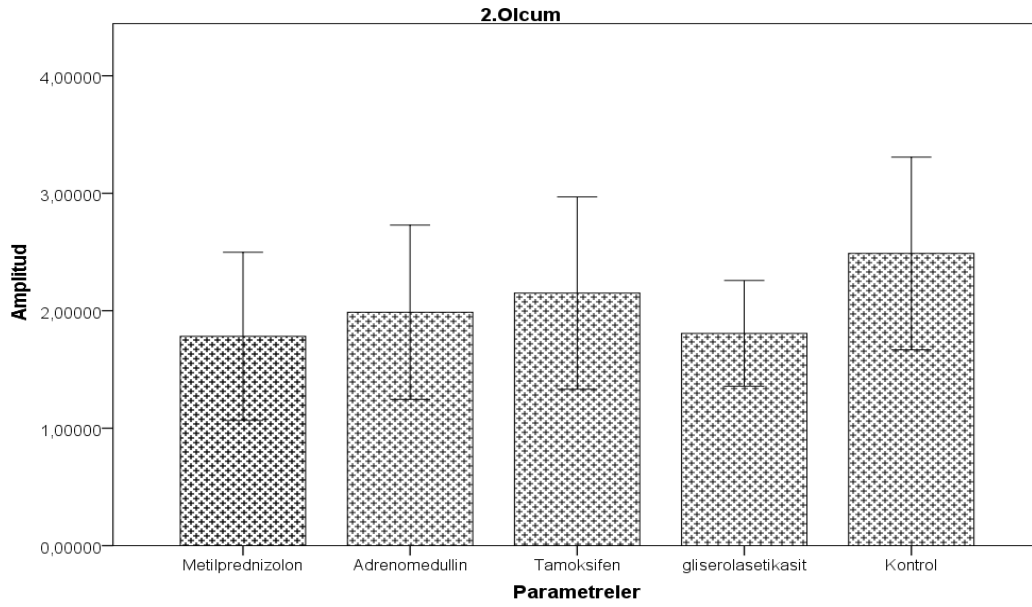
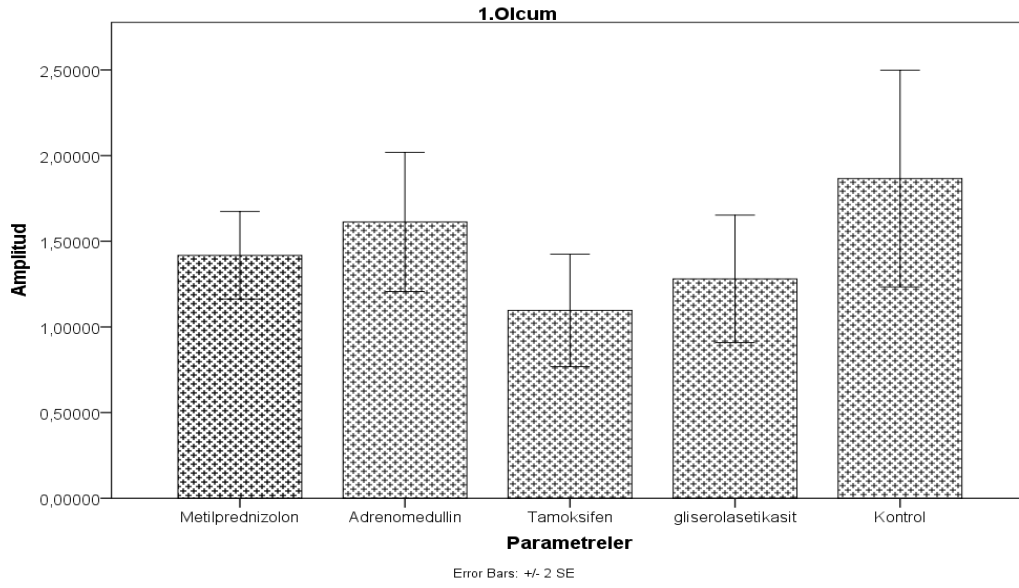
Tablo 17: Ardışık ölçümlerde amplitüd değerlerinin grupların ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve grafiksel analizi

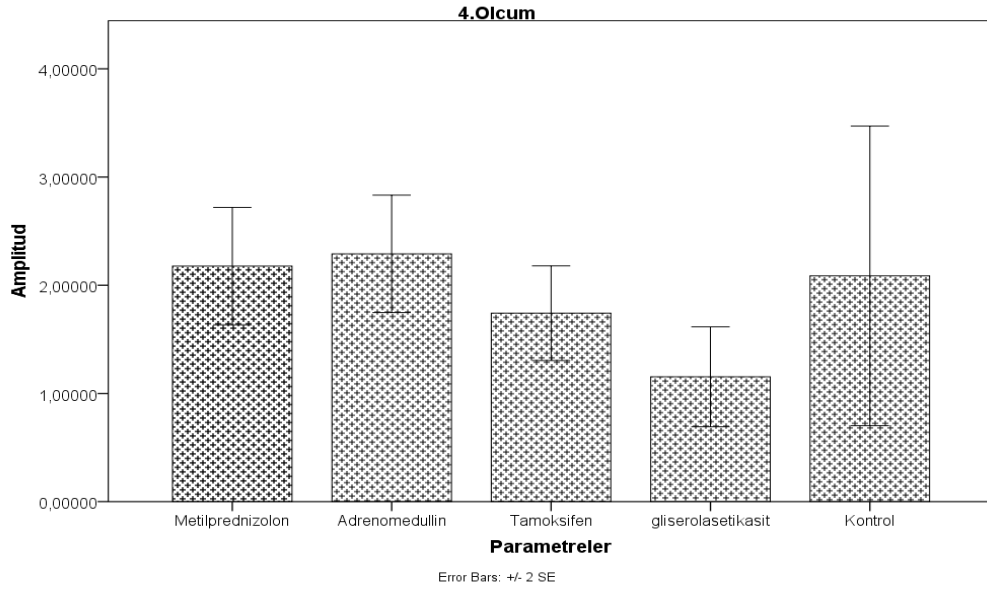
Amplitud		Mean	Std. Error	F	p
Preklemp ^a	Metilprednizolon	2,4445000	0,32935581	0,217	0,927
	Adrenomedullin	2,5515000	0,20315494		
	Tamoksifen	2,6696250	0,31246251		
	Gliserol asetikasit	2,3598750	0,15307100		
	Kontrol	2,4750000	0,21216848		
1.Olcum ^a	Metilprednizolon	1,4180000	0,12797949	2,018	0,113
	Adrenomedullin	1,6126250	0,20326592		
	Tamoksifen	1,0966250	0,16422251		
	Gliserol asetikasit	1,2805000	0,18597168		
	Kontrol	1,8660000	0,31629168		
2.Olcum ^a	Metilprednizolon	1,7825000	0,35763584	0,643	0,635
	Adrenomedullin	1,9871250	0,37106172		
	Tamoksifen	2,1503750	0,40924874		
	Gliserol asetikasit	1,8072250	0,22499748		
	Kontrol	2,4873750	0,41018349		
3.olcum ^a	Metilprednizolon	2,2766250	0,16236422	1,654	0,183
	Adrenomedullin	1,3832500	0,19488098		
	Tamoksifen	2,2421250	0,44677825		
	Gliserol asetikasit	1,5411250	0,31069998		
	Kontrol	2,2137500	0,45287269		
4.Olcum ^a	Metilprednizolon	2,1766250	0,27126601	1,450	0,238
	Adrenomedullin	2,2897500	0,27117790		
	Tamoksifen	1,7417500	0,21847922		
	Gliserol asetikasit	1,1542500	0,23075317		
	Kontrol	2,0861250	0,69218362		

^aTek Yönlü Varyans Analizi; Post-hoc; Tukey test, Dunnett test $\alpha:0,05$;
SEM:Standart error of mean

Amplitud değerleri açısından metilprednizolon, adrenomedulin, tamoksifen, gliserolasetikasit ve kontrol grupları arasında farklılık saptanmamıştır.







Tablo 18: Ardışık ölçümlerde latans değerlerinin grupların ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve grafiksel analizi

Latans		Mean	Std. Error	F	p
Preklemp**	Metilprednizolon	0,0018288	0,00007185	1,461	0,235
	Adrenomedullin	0,0044625	0,00228679		
	Tamoksifen	0,0017250	0,00010012		
	gliserolasetikasıit	0,0016300	0,00010076		
	Kontrol	0,0016050	0,00007771		
1.Olcum**	Metilprednizolon	0,0019850	0,00009006	5,079	0,002*
	Adrenomedullin ^{d,e}	0,0022325	0,00017775		
	Tamoksifen ^e	0,0020313	0,00016064		
	Gliserolasetikasıit ^b	0,0016388	0,00011482		
	Kontrol ^{b,c}	0,0014675	0,00012778		
2.Olcum**	Metilprednizolon	0,0018750	0,00008500	2,938	0,034*
	Adrenomedullin	0,0016950	0,00007129		
	Tamoksifen	0,0020200	0,00010447		
	gliserolasetikasıit	0,0017250	0,00010887		
	Kontrol	0,0020450	0,00009752		
3.olcum**	Metilprednizolon	0,0018050	0,00006695	2,108	0,101
	Adrenomedullin	0,0017700	0,00018543		
	Tamoksifen	0,0021025	0,00007343		
	gliserolasetikasıit	0,0022600	0,00016852		
	Kontrol	0,0020350	0,00016792		

4.Olcum**	Metilprednizolon	0,0018350	0,00007346	1,532	0,214
	Adrenomedullin	0,0022600	0,00010770		
	Tamoksifen	0,0018350	0,00012749		
	gliserolasetikasıit	0,0021350	0,00020156		
	Kontrol	0,0024150	0,00037887		

**Tek Yönlü Varyans Analizi; α :0,05; Post-hoc; Tukey test, Dunnett test * Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; SEM:Standart error of mean

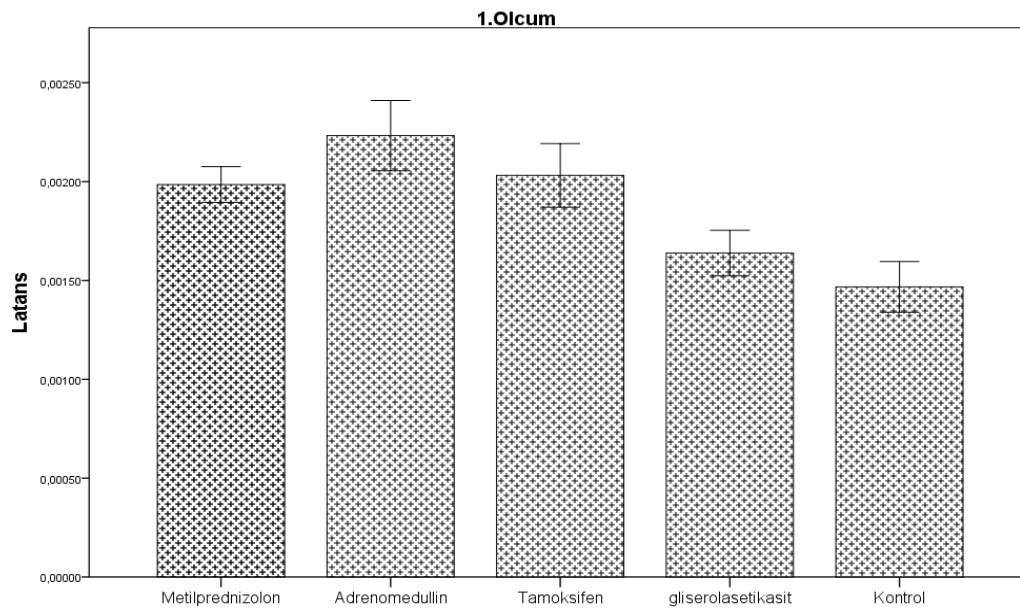
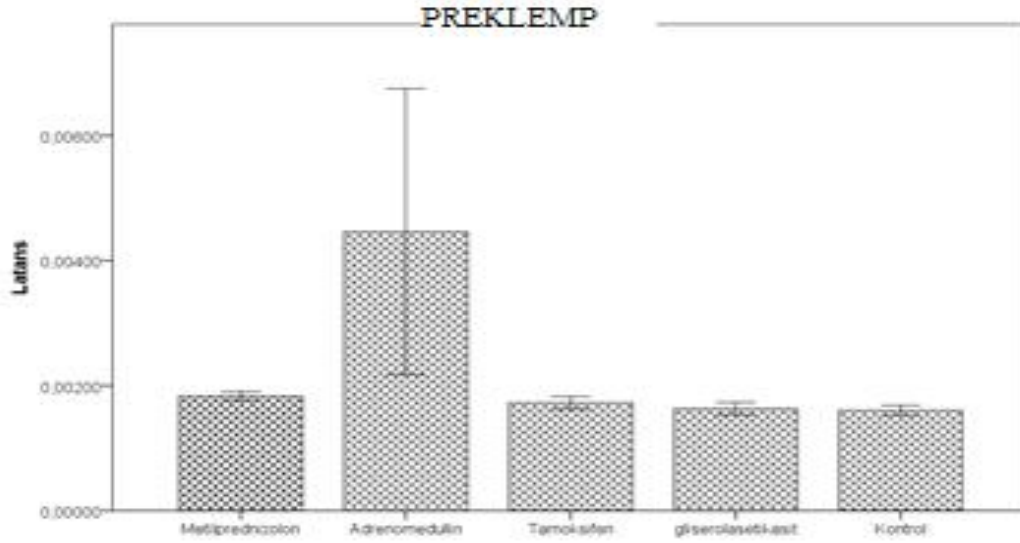
^aMetilprednizolon ile aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

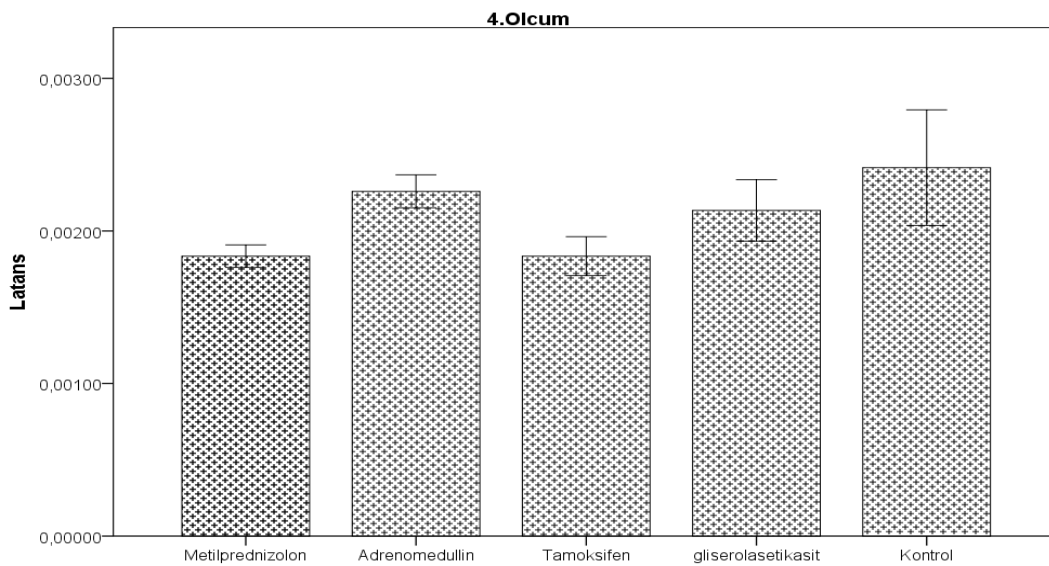
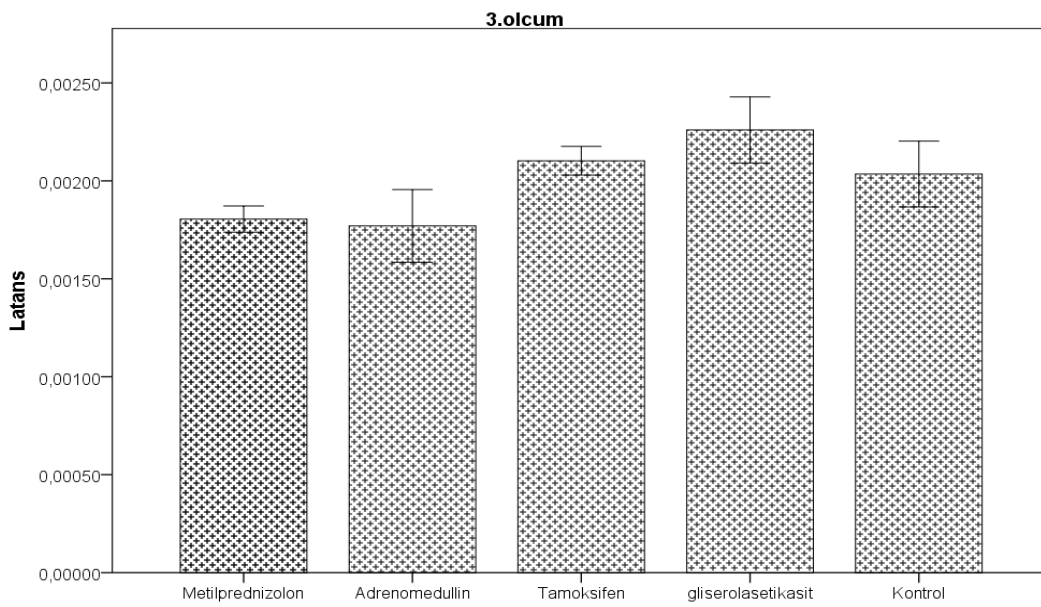
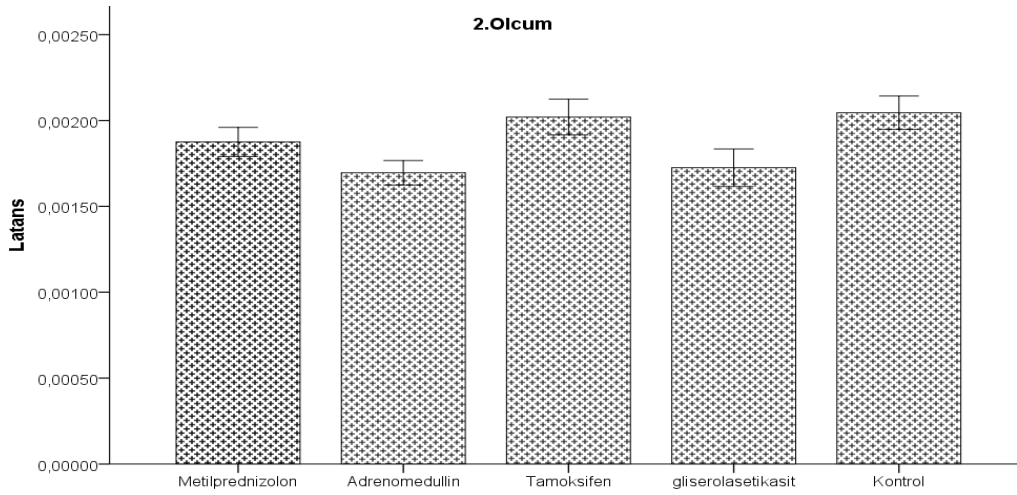
^bAdrenomedullin ile aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

^cTamoksifen ile aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

^dGliserolasetikasıit ile aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

^eKontrol ile aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı





Tablo 19: Ardışık ölçümlerde pik latans değerlerinin grupların ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve grafiksel analizi

Pik Latans					
		Mean	Std. Error	F	p
Preklemp**	Metilprednizolon ^d ,e	0,0029650	0,00015665	9,289	p<0,001*
	Adrenomedullin ^e	0,0025212	0,00022418		
	Tamoksifen ^{d,e}	0,0027600	0,00022928		
	Gliserolasetikası ^a ,c	0,0018550	0,00010510		
	Kontrol ^{a,b,c}	0,0018187	0,00009604		
1.Olcum**	Metilprednizolon ^d ,e	0,0034150	0,00015891	20,682	p<0,001*
	Adrenomedullin ^d e	0,0028075	0,00020346		
	Tamoksifen ^{d,e}	0,0029800	0,00016987		
	Gliserolasetikası ^a ,b,c	0,0018900	0,00015139		
	Kontrol ^{a,b,c}	0,0016925	0,00011368		
2.Olcum**	Metilprednizolon	0,0029275	0,00020487	4,269	0,006*
	Adrenomedullin ^{c,e}	0,0022800	0,00008912		
	Tamoksifen ^b	0,0030850	0,00017654		
	gliserolasetikası	0,0024600	0,00022716		
	Kontrol ^b	0,0030900	0,00017901		
3.olcum**	Metilprednizolon	0,0027850	0,00015174	6,179	p<0,001*
	Adrenomedullin ^c d	0,0022200	0,00025601		
	Tamoksifen ^b	0,0034300	0,00005542		
	Gliserolasetikası ^b	0,0031200	0,00020743		
	Kontrol	0,0027100	0,00018233		
4.Olcum**	Metilprednizolon	0,0031300	0,00012530	1,036	0,403
	Adrenomedullin	0,0035250	0,00014802		
	Tamoksifen	0,0029050	0,00021790		
	gliserolasetikası	0,0037250	0,00058258		
	Kontrol	0,0037250	0,00048276		

**Tek Yönlü Varyans Analizi; Post-hoc; Tukey test, Dunnett test $\alpha:0,05$;* Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; SEM:Standart error of mean

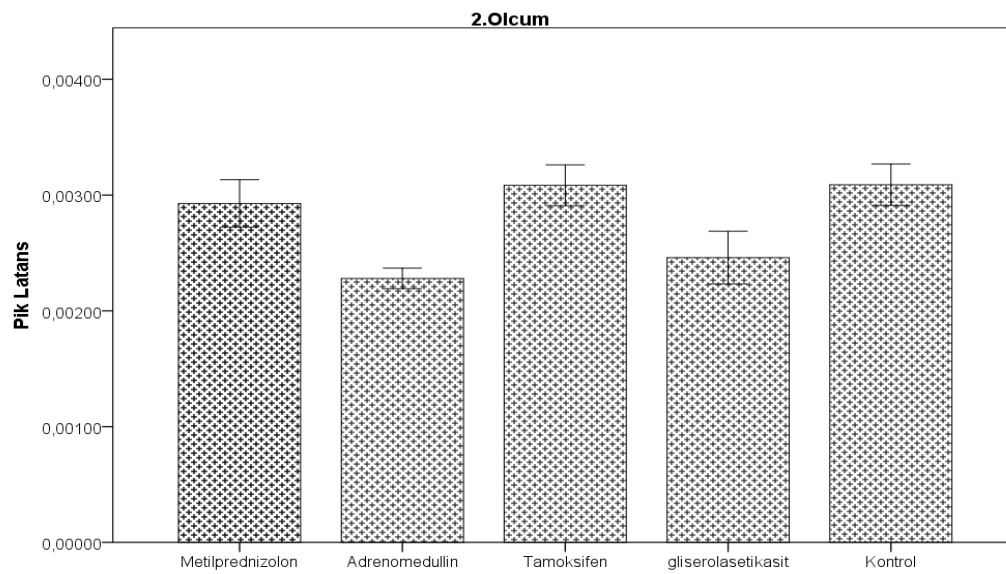
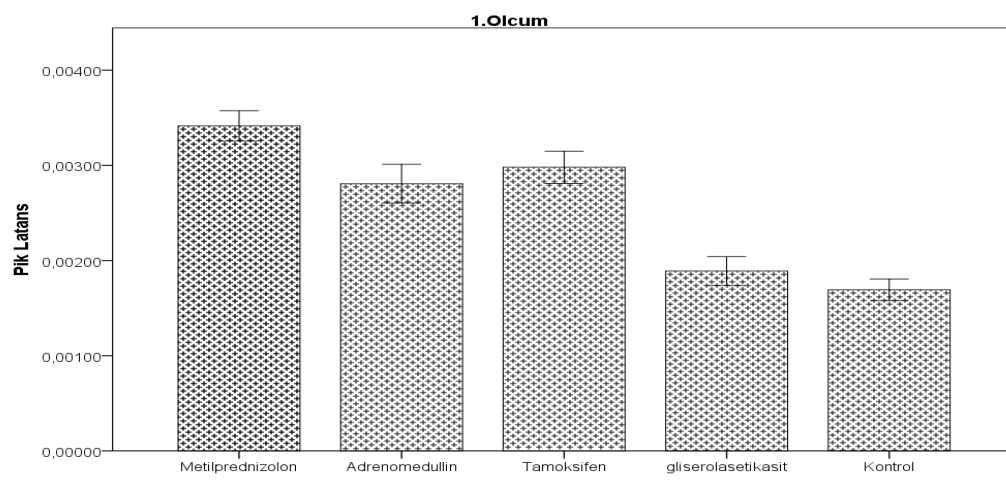
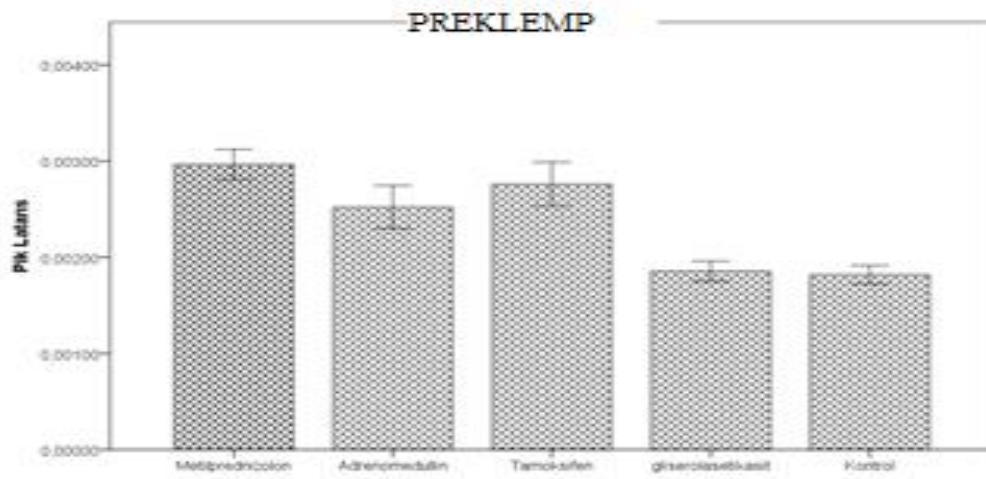
^aMetilprednizolon ile aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

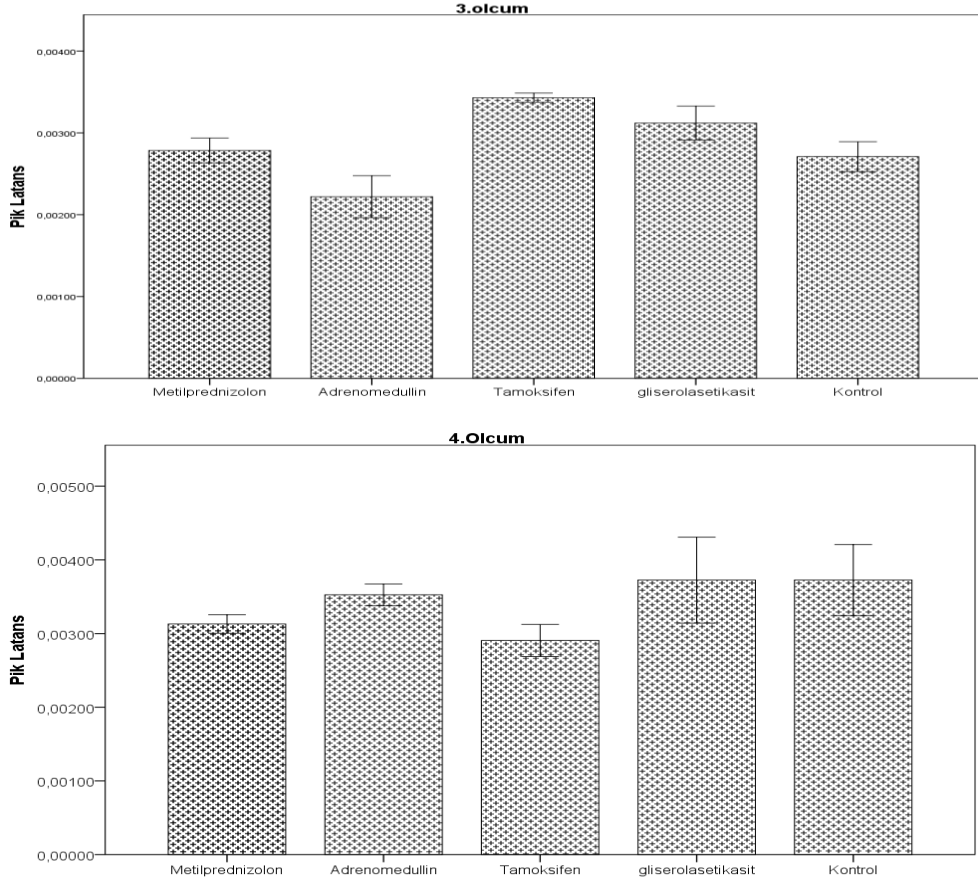
^bAdrenomedullin ile aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

^cTamoksifen ile aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

^dGliserolasetikası ile aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

^eKontrol ile aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı





Tablo 20: Histopatolojik değerler açısından grupların birbirleri ile karşılaştırılması ve grafiksel analizi

		Mean	SEM	F	p
Kollajen Lif Artisi	Metilprednizolon	1,7500	,25000	1,058	0,392
	Adrenomedullin	1,5000	,18898		
	Tamoksifen	1,6250	,26305		
	Gliserol Asetik asit	1,6250	,41993		
	Serum Fizyolojik	2,2500	,25000		
Makrofaj Hucre Sayisi	Metilprednizolon ^e	3,7500	,25000	17,717	p<0,001*
	Adrenomedullin ^e	4,3750	,37500		
	Tamoksifen ^e	2,7500	,25000		
	Gliserol Asetik asit ^e	3,6250	,86474		
	Serum Fizyolojik ^{a,b,c,d}	8,3750	,59574		
Odem	Metilprednizolon	1,8750	,29505	0,625	0,648
	Adrenomedullin	2,1250	,29505		
	Tamoksifen	1,8750	,22658		
	Gliserol Asetik asit	1,7500	,45316		
	Serum Fizyolojik	2,3750	,26305		
Schwan Hucre Sayisi	Metilprednizolon ^{c,d,e}	177,2500	3,67302	30,859	p<0,001*
	Adrenomedullin ^{c,d,e}	147,8750	3,55788		
	Tamoksifen ^{a,b,d}	112,1250	1,32877		
	Gliserol Asetik asit ^{a,b,c}	74,3750	16,51508		
	Serum Fizyolojik ^{a,b}	83,5000	2,04416		

^aTek yönlü varyans analizi; Post-hoc; Tukey test ; $\alpha:0,05$; *Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı; SEM:Standart error of mean

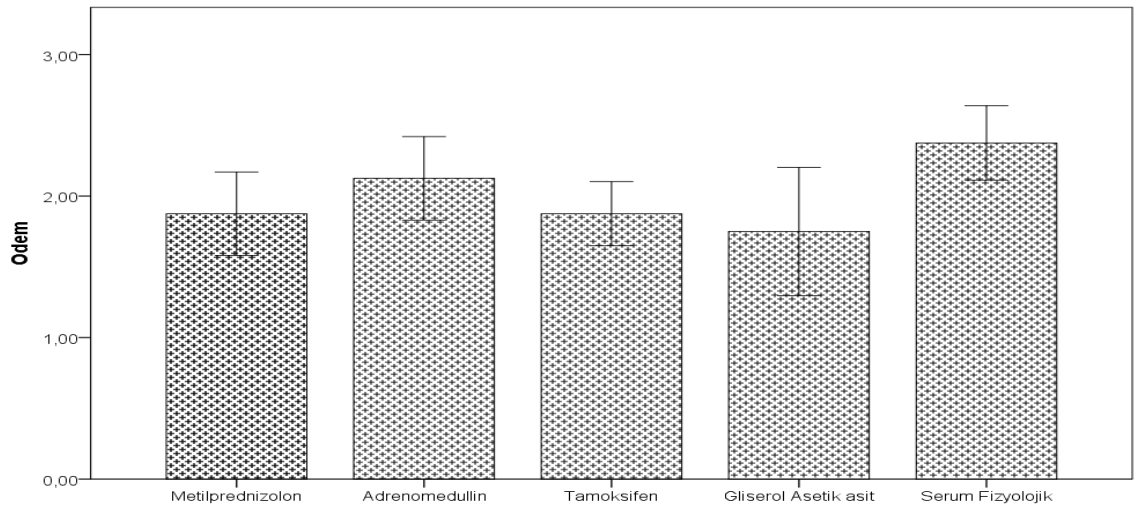
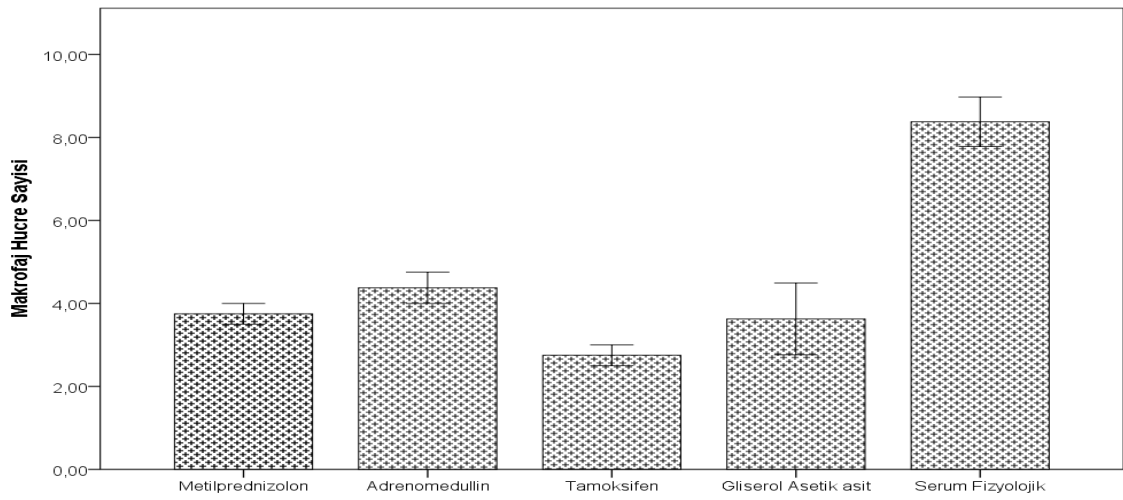
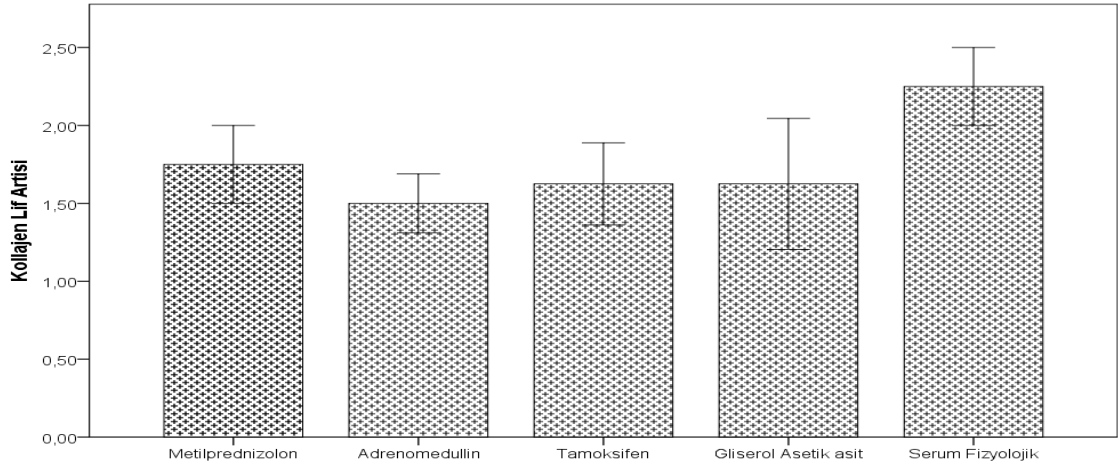
^aMetilprednizolon ile aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

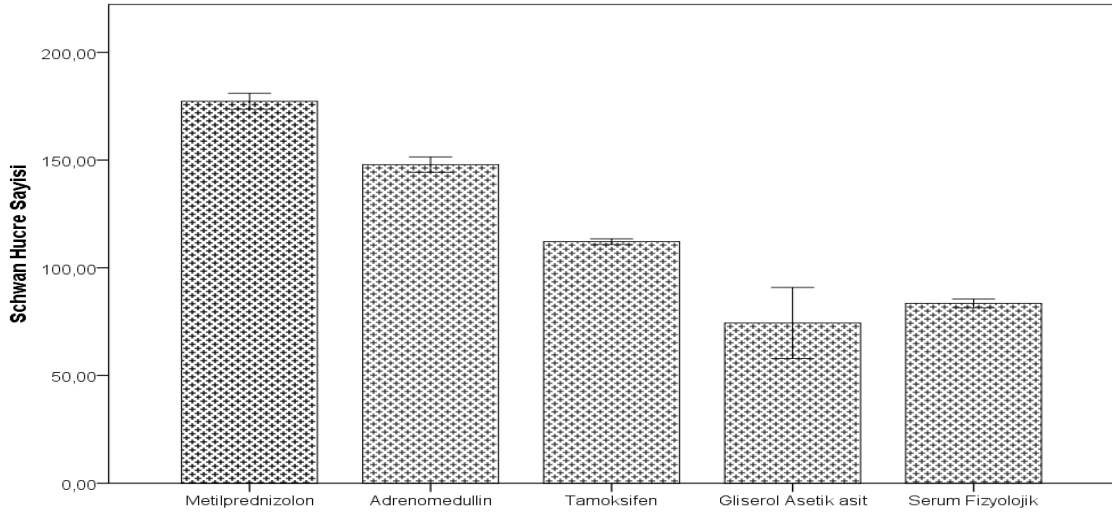
^bAdrenomedullin ile aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

^cTamoksifen ile aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

^dGliserolasetikasit ile aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı

^eserum fizyolojik ile aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı





5. TARTIŞMA

Fasiyal sinir paralizilerinde spesfik bir ajan belirlenememiş olmasıyla birlikte klinikte yaygın kullanımı bulunan metilprednizolon ile farklı ajanlar araştırılmaya devam etmektedir. Biz çalışmamızda nöroprotektif ve anti inflamatuvar etkileri farklı çalışmalarla ortaya konmuş ancak fasiyal sinirde henüz kullanılmamış olan adrenomedullin ve tamoksifenin etkilerini metilprednizolonla karşılaştırmalı olarak inceledik. Metilprednizolon kadar schwann hücre artışı sağlamamalarına rağmen serum fizyolojiktan anlamlı olarak farklı şekilde artırma gerçekleştirmişlerdir. EMG deki latans değerlerindeki iyileşmeleride metilprednizolona yakın değerlerde izlenmiştir.

Gabriel fallopius fasiyal sinir yapısını ve anatomik seyrini ilk olarak tanımlamıştır (22).

Mikst bir yapıda olan fasiyal sinir liflerinin %70 i miyelinli olmak üzere 10000 fibril içermektedir. Motor lifler miyelinize olup, miyelinsiz lifler ise duysal ve sekresyon aracılıklı işlerde rol oynar. Motor lifler yüz mimik kasları, platizma, stilomastoid kas, digastrik kas arka uyarır. Duyu lifi olarak dil 2/3 ön kısım tat duysunu alırken, submandibuler bez, sublingual beze sekretuar lifler gönderir (1).

Fasiyal paralizisi, fasiyal sinirin seyri boyunca oluşan travma, cerrahi hasar, tümöral kitleler, enfeksiyöz hadiseler veya basıya bağlı etkilenerek normal fonksiyonunu gösterememesi durumudur. Hasarlanma bölgesine göre yapılan sınıflandırılmaya göre santral yada periferik olarak sınıflandırılabilir. Klinik yansımasına bakıldığında kabaca santral fasiyal paralizide etkilenen tarafta yüzün üst yarımı korunurken, periferik fasiyal paralizide etkilenen tarafta yüz mimik kasları

işlevini yerine getiremezler. Bu olayın fizyopatolojisinde fasiyal sinir motor çekirdeğin innervasyonu önem kazanmaktadır. Yüzün üst ¼ lük kısmını inerve eden nükleus bölgesi korteksten bilateral innervasyon alırken, yüzün alt ¼ lük bölgesi kontrlatel ve tek korteksten innervasyon almaktadır (57).

Fasiyal sinir fasiyal kanal içinde uzun ve kompleks seyriden dolayı fonksiyonu en sık bozulan kranial sinirdir (108). İdiyopatik ve travmatik fasiyal paraliziler en sık fasiyal paralizi nedenleridir (109) (22) (28) (110). Eksternal travmaya bağlı May ve ark. (30) rapor ettiği 100 fasiyal sinir yaralanmasının 82 tanesinin trafik kazaları sonucu oluşan temporal fraktürler sonucu olduğunu göstermişlerdir (30). Fasiyal sinirde kesi oluştuğunu düşündüren bulgular varlığında en kısa sürede cerrahi eksplorasyon endikasyonu bulunmaktadır (111) (112) (113). Fasiyal paralizide tedavinin gecikmesi kas atrofisi ve fibrozis ile sonuçlanır. Anında cerrahi müdahale ile fasiyal sinire onarım yapılan ratlarla 4 hafta sonra anastomoz yapılan ratlar karşılaştırılmış olup, hemen yapılan onarımda aksonal iyileşme artmış görülmüş, geç onarım yapılanlarda ise irreversible hasarlar ortaya çıkmıştır (111).

Yüz mimik kaslarının en önemli uyararı olan fasiyal sinirin paralizisi sonrası iletişim güçlüğü, göz kapanmasında bozukluk, konuşma güçlüğü gibi hastanın hayata kalitesini ciddi ölçüde etkileyen problemler oluşabilmektedir. Hasta ile tedaviyi sürdüren hekim arasında iyi bir iletişim olmalı ve tedavi sürecinin hastaya ayrıntılı biçimde açıklanması komplikasyonlar açısından bilgilendirilmesi gerekmektedir (114).

Hekim ve hasta açısından olumsuz bir durum olan iyatrojenik periferik fasiyal paralizi insidansı %1'dir (115). Katz ve Catalano (116) parotis bezi ve fasiyal sinir arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır ve 5 anatomik sınıfa ayırmışlardır. Fasiyal sinirin parotis içerisindeki varyasyonları ülkemizdeki bu çalışma ışığında tekrar incelenmiştir. 25 kadavrada yapılan incelemede tip 1-5 e kadar sırasıyla sıklıkları %16, %8, %20, %44, %2 olarak belirlenmiştir. Kadavralarda sağ ve sol fasiyal sinir seyri açısından farklılık izlenmemiştir (117). Kulak cerrahilerinden timpanoplasti sırasında oluşabilecek fasiyal kanal dehisansı incelenmiş olup ve dehisans oranı %55 olarak belirlenmiştir. Bu dehisanslar %91 gibi baskın yüzdeyle timpanik segmentte, kalan %9'u ise mastoid segmentte görülmüştür (118).

Komplet travmatik fasiyal paralizide hastanın genel durumu imkan veriyorsa onarım hemen gerçekleştirilmelidir. Hasar sonrasında 3 gün içinde bu hasar tanınabilir. Onarım gerçekleştirilemediyse 3. hafta en uygun zamandır (119). Travma anında oluşmayıp daha sonra gelişen fasiyal paralizide tedavi sinir ödemeine bağlı disfonksiyon

olduğu düşünülerek tedavi Bell paralizi gibi uygulanır (13). Fasiyal sinirde fonksiyonun kazanılması için travmadan sonra gereken süre 9-21 gün olarak tespit edilmiştir (120).

Mikroskop yardımı olmaksızın diseksiyonunun gerçekleştirilebilmesi, sinir dallarının insanlara benzemesi rat fasiyal sinirini uygun bir deneysel model kılmaktadır. Bizde bu nedenle rat kullandık. Bizim çalışmamızda rat modelinde oluşturduğumuz fasiyal paralizisi sonrasında etkisi klinik olarak ortaya konmuş olan metilprednizolon, nöroprotektif ve antioksidan etkileri bulunan adrenomedullin ve tamoksifen kullandık. Adrenomedullin Gliserol asetik asit içerisinde çözüldüğünden ikinci bir kontrol olarak Gliserol asetik asit kullanıldı. Bu ajanların etkileri fonksiyonel olarak değerlendirildi, elektrofizyolojik ve histolojik olarak metilprednizolon ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Sinir iyileşmesinin objektif olarak ortaya konmasını sağlayan testlerden birtanesi de EMG'dir. Çalışmamızda tüm gruplara hasar öncesi ve sonrasında ölçümler yapılmıştır. Yapılan ölçümlerde birleşik kas aksiyon potansiyeli kayıtlanmıştır. Bu aksiyon potansiyellerinde amplitüd, latans ve tepeden tepeye amplitüd değerleri kayıtlanmıştır. Latans, uyarının ardından aksiyon potansiyelinin başlamasına kadar geçen süredir. Sinir rejenerasyonu açısından önemli bir kriterdir.

Jang ve ark. (121) travmatik fasiyal paralizisi oluşturdukları ratlarda topikal deksametazon kullanımı sonrası fasiyal sinir fonksiyonlarını fonksiyonel, elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak incelemişlerdir ve topikal deksametazonun travmatik fasiyal paralizide iyileşmeyi hızlandırdığını ortaya koymuşlardır. Bizde çalışmamızda metilprednizolonun aynı şekilde schwann hücre sayısını artırarak iyileşmeyi hızlandırdığı latansı kısalttığını ortaya koyduk.

Toros ve ark. (122) ratlardaki travmatik fasiyal paralizide hiperbarik oksijen, metilprednizolon ve her iki tedavinin kombinasyonunu araştırmışlardır. Kombinasyon tedavisinin diğer tedavilerin tek başına verilmesine kıyasla fasiyal sinir iyileşmesine daha fazla faydalı olduğunu göstermişlerdir.

Salgado ve ark. (123) spinal kord hasarı sonrası tamoksifen ve src kinaz inhibitörlerinin nöroprotektif etkilerini deneysel olarak incelemişlerdir. Tamoksifen ve Src kinaz inhibitörlerinin ratlarda aksonal büyümeyi uyardığını, fonksiyonel iyileşmeyi ve beyaz maddenin artışını uyardığını ortaya koymuşlardır. Bu ajanların muhtemel spinal kord hasarında nöroprotektif ve nörorejeneratif etkileri olabileceğini önermişlerdir. Bizim çalışmamız da da tamoksifen metil prednizolon ve adrenomedullin

kadar olmasa da nöral iyileşmenin bulguları olarak gösterilen latans süresini anlamlı kısaltmıştır. Histopatolojik olarak Schwan hücre sayısında artış gözlenmiştir. Ancak makrofaj hücre akümülyasyonunu sağlayamamıştır.

Sekiya ve ark. (124) kohlear sinirin serebellopontin köşede baskı ile hasarlanması sonrası metil prednizolonun etkilerini incelemişlerdir. Kohlear sinirin steroid ile iyileşebileceğini göstermişlerdir. Bu etkinin verilen steroidin ödem azaltıcı etkisine bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda da metil prednizolon grupta en fazla olmakla birlikte bunu adrenomedullin+ gliserol asetik asit grubu almaktadır. Bunun ardından tamoksifen ve kontrol grubu gelmektedir.

Tanyeri ve ark. (125) fasiyal sinir travmasının ardından dexametazon, oksitosin ve resveratrol uygulanmasının etkilerini incelemişlerdir ve bu ajanların tüm ajanların iyileşmeyi artırıcı etkisi olarak birlikte resveratrolün oksitosin ve deksametazona göre daha iyi sonuçlar verdiğini göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda özellikle adrenomedullin olmak üzere tamoksifenin de metil prednizolona yakın latans değerleri, schwan hücre artışı ve antiödem değerleri elde edilmiştir.

Yanılmaz ve ark. (126) 32 Yeni Zellenda Tavşanında yaptıkları çalışmada aminoguanidin, metilprednizolon ve melatoninin periferik fasiyal sinir yaralanmalarında etkilerini incelemişlerdir. On haftalık yapılan gözlemlerde birleştirilen sinir segmenti mikroskopik olarak incelendi. Sonuç olarak aminoguanidin ve melatonin sinir iyileşmesini artırmıştır, fakat metilprednizolon artırmamıştır. En iyi iyileşme aminoguanidin grubunda tespit edilmiştir

Lieberman ve ark. (127) yetişkin ve yavru farelerde fasiyal sinir motor nükleusunun hasarlanmasının ardından fonksiyonel ve hücre yaşamına kortikosteroidlerin etkilerini incelemişlerdir. Sonuç olarak kortikosteroid tedavisi fonksiyonel iyileşmeyi yavaşlatır ve erişkin farelerde yüz sinir ezilme yaralanmasını takiben nöronun sağkalımını engeller. Genç farelerde, ezilme yaralanması fasiyal motor nükleusta kötü işlevsel düzelme ve derin hücre kaybı ile sonuçlanır. Düşük doz kortikosteroid tedavisi ile, bu farelerde yaralanma sonrasında anlamlı derecede gelişmiş bir fonksiyonel iyileşme olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda amplitüd ve latans değerlerinde grupların birbirleri ile karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır, ancak pik latans değerleri anlamlı şekilde farklı bulunmuştur. Latans değerleri incelendiğinde grupların kendi içerisinde 1. ölçümden 4. ölçüme kadar tüm gruplarda anlamlı olarak farklılık

bulunmuştur. Pik latans değerleri de yine ölçümler arasında anlamlı şekilde farklılık arz etmiştir.

Çalışmamızda hasar sonrasında literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olacak şekilde amplitüd değerlerinde düşme gözlenmiştir.

Histopatolojik olarak incelendiğinde sinir liflerinin tamamında nöronun aksonal hasara uygun verdiği cevaplar izlenmiştir. Miyelin kılıf yapısı bozulmuş, lamellerinde ayrılma, ödem ve kollajen lif birikimi izlenmiştir. Tüm gruplarda belli miktarda makrofaj birikimi hasara cevap olarak gözlenmiştir. Kollajen lif artışı, makrofaj hücre sayısı, ödem ve schwan hücre sayıları gruplarda karşılaştırıldığında tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Bunlara göre metilprednizolonun, adrenomedullin+gliserol asetik asit, tamoksifen ve gliserol asetik asitin tamamının iyileşme üzerine olumlu etkiler oluşturabileceğini göstermişlerdir. Adrenomedullin+ gliserol asetik asitin iyileşme üzerine histopatolojik olarak etkileri diğerleri ile karşılaştırıldığında metilprednizolona yakın bulgular vermiştir.

Bizin çalışmamızda daha önceki çalışmalarla kıyaslandığında metilprednizolon önceki çalışmalarla uyumlu olacak şekilde bulgular vermiştir. Ancak steroidlerin iyileşmeyi yavaşlatıcı etkileri olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (128).

6. SONUÇLAR

Kollajen lif artışı en az olan gruplar adrenomedullin ve tamoksifen olarak izlenmiştir, bunları metilprednizolon grubu takip etmiştir, en fazla olan grup serum fizyolojik verilen gruptu.

Schwan hücre sayısında artış en fazla metilprednizolon grubunda görülmüş olup bunu adrenomedullin ve tamoksifen verilen gruplarda izlendi. En az izlenen gruplar sırasıyla gliserol asetik asit ve serum fizyolojik grupları idi.

Anti inflamatuvar etkiler açısından değerlendirilecek olursak makrofaj hücre sayısının en az olduğu grup tamoksifen grubu olup bunu metilprednizolon, gliserol asetik asit ve adrenomedullin takip etmektedir. Tüm gruplardaki değerler anlamlı derecede serum fizyolojiktan düşüktür.

Çalışmamız daha önce farklı çalışmalarda nöroprotektif etkileri gösterilmiş ancak fasiyal sinirde kullanılmamış olan adrenomedullin ve tamoksifenin etkilerinin fasiyal sinirde kullanımış olması açısından önemlidir. Fasiyal sinirde de nöroprotektif

etkileri gösterilmiştir. Ancak literatürde etkinliğinin ortaya konması açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tedaviler sonucunda takibin 1 ay olması nedeniyle gruplar arasında net bir şekilde ayırım oluşmamıştır. Adrenomedullin ve tamoksifenin etkilerinin daha iyi ayrıştırılabilmesi açısından daha uzun bir takip süresi ve rat sayısında geniş gruplarla yapılacak çalışmalar gereklidir.

7. KAYNAKLAR

1. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi.1. Baskı. Ankara : Bilimsel Tıp Yayın Evi, 2002, s. 215-332.
2. Proctor B, Nager GT. *The facial canal: normal anatomy, variations and anomalies. I. Normal anatomy of the facial canal.* 1982, Ann Otol Rhinol Laryngol, s. 97 (Suppl):33-44.
3. May M. Anatomy for the clinician. M. and B.M. Schaitkin May. *The facial nerve. Second ed.* New York : Thieme., 2000., s. 19-56.
4. Miehke, A. *Reconstruction of function in vocal cord paralysis. Round table discussion.* 1986., Laryngol Rhinol Otol (Stuttg), s. 65(1): p. 1-4.
5. Sulli A, Maestroni GJ, Villaggio B, Hertens E, Craviotto C, Pizzorni C, et al. *Melatonin serum levels in rheumatoid arthritis.* 2002, Ann N Y Acad Sci, s. 966:276-283.
6. Sataloff RT, Selber JC. *Phylogeny and embryology of the facial nerve and related.* 2003. s. 82:704-710. Cilt Part I: Phylogeny. Ear Nose Throat J.
7. Sataloff RT, Selber JC. Phylogeny and embryology of the facial nerve and related structures. Part II: Embryology. Ear Nose Throat J. 2003, Cilt Part II: Embryology. Ear Nose Throat J, s. 82:764-774.
8. Sataloff RT. *Embryology of the facial nerve and its clinical applications.* 1990, Laryngoscope, s. 100:969-984.
9. Prescott CA. *Idiopathic facial nerve palsy (the effect of treatment with steroids).* 1988, J Laryngol Otol, s. 102:403-407.
10. Lalwani Anil K. Anatomy, Physiology, & Testing of the Facial Nerve. *Current Diagnosis & Treatment Otolaryngology Head and Neck Surgery 2. Edition.* New York : The McGraw-Hill Companies, 2007.
11. Eshraghi AA, Buchman CA, Telischi FF. *Sensory auricular branch of the facial nerve.* 2002, Otol Neurotol, s. 23: 393-396.
12. Farrior JB, Santini H. *Facial nerve identification in children.* 1985;, Otolaryngol Head Neck Surg, s. 93: 173-176.
13. Akyıldız N. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. Ankara : Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002, s. 215-332.
14. Weiglein AH. *Postnatal development of the facial canal. An investigation based on cadaver dissections and computed tomography.* 1996, Surg Radiol Anat, s. 18:115-123.
15. Mutlu C. Periferik Fasiyal Paralizi. Çelik O. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi.* İzmir : Asya Tıp Kitabevi, 2007,, s. 269-83.

16. Jackson CG, Von Doersten PG. *The facial nerve. Current trends in diagnosis, treatment, and rehabilitation.* 1999, Med Clin North Am, s. 83: 179-195.
17. Salame K, Ouaknine GE, Arensburg B, Rochkind S. *Microsurgical anatomy of the facial nerve trunk.* 2002, Clin Anat, s. 15: 93-99.
18. Patrick W Tank. ve, Thomas RGest. *Lippincott Williams & Wilkins Atlas of Anatomy, 1st Edition.* s.l. : Walters Kluwer, 2009.
19. WetmoreSJ. *Surgical landmarks for the facial nerve.* 1991, Otolaryngol Clin North Am, s. 24: 505-530.
20. Berthold CH, Carlstedt T, Corneliuson O (editors). Microscopic anatomy of the peripheral nervous system. Thomas PK. Dyck PJ. *Peripheral Neuropathy. 1. Baskı.* Philadelphia : WB Saunders, 1993; 28-92., s. 28-92.
21. May M. Facial Nerve Paralysis. Shumrick DA. (eds) In Paparella MM. *Otolaryngology.* Philadelphia : WB Saunders Co., 1991, s. s. 1097-1136.
22. Paparella MM, Shumrick DA. (eds). Facial Nevre Paralysis. Shambaugh GE. May M. *Otolaryngology.* Philadelphia : WB Saunders Co, 1991, s. 1097-1136.
23. Dere F. Beyin Sapına Bağlı Kafa Çiftlerinin Merkezi Bağlantılarının ve Lezyonlarının Kavranılması. *Nöroanatomi Fonksiyonel Nöroloji Atlası ve Ders Kitabı 3. Baskı.* Adana : Nobel Tıp Kitabevi, 2000, s. 260.
24. Fish U. *Maximal nerve excitability testing vs electroneuronography.* 1980, Arch Otolaryngol, s. 106: 352-357.
25. Akyıldız N. *Kulak Hastalıkları ve Mikroşirürjisi.* Ankara : Ongun Kardeşler Matbaacılık Sanayii, 1980, s. 587-598.
26. Wetmore SJ. *Surgical landmarks for the facial nerve.* 1991, Otolaryngol Clin North Am, s. 24: 505-530.
27. Akyıldız N. Fasiyal sinir klinik ve cerrahi anatomisi. *Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi Cilt 2.* Ankara : Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002, s. 215-53.
28. Roob G, Fazekas F, Hartung HP. *Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment.* 1999, Eur Neurol, s. 41: 3-9.
29. Barnes G, Liang JN, Michaels L, Wright A, Hall S, Gleeson M. *Development of the fallopian canal in humans: a morphologic and radiologic study.* 2001, Otol Neurotol, s. 22:931-937.
30. May M, Klein SR. *Differential diagnosis of facial nerve palsy.* 1991, Otolaryngol Clin North Am, s. 24: 613-45.

31. Saraç S. Facial.ppt. *Fasiyal Sinir Paralizileri*. [Çevrimiçi] 02 02 2014. www.kbb.hacettepe.edu.tr / ekler / ppt / facial.ppt.
32. Salame K, Ouaknine GE, Arensburg B, Rochkind S. *Microsurgical anatomy of the facial nerve trunk*. 2002, Clin Anat , s. 15:93-99.
33. Lee KJ. Facial Nerve Paralysis. *Essential Otolaryngology Head & Neck Surgery*. 9. edition. Connecticut : The McGraw-Hill Com, 2008, s. 198-223.
34. House JW. *Iatrogenic facial paralysis*. 1996, ENTJ, s. 75: 220-1.
35. Haftek J. *Stretch injury of peripheral nerve. Acute effects of stretching on rabbit nerve*. 1970, J Bone Joint Surg Br, s. 52: 354-365.
36. Çelik O. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Hastalıkları. İzmir : Asya Tıp Kitabevi, 2007, s. 283-290.
37. Mattox DE, Felix H. *Surgical anatomy of the rat facial nerve*. 1987;, Am J Otol., s. 8(1): 43-7.
38. Borin A, Toledo RN, Faria SD, Testa JR, Cruz OL. *Behavioral and histologic experimental model of facial nerve regeneration in rats*. 2006, Braz J Otorhinolaryngol., s. Nov-Dec; 72(6): 775-84.
39. Greenece EC. *Anatomy of the rat. (Reprint of Transactions of the American Philosophical Society, Vol 27)*. New York : Hafner Publishing Co, 1955.
40. Mattox DE, Felix H. *Surgical anatomy of the rat facial nerve*. s.l. : Am J Otol., 1987, Cilt Jan;8(1):43-7.
41. Hohman MH., Kleiss IJ., Knox CJ., Weinberg JS., Heaton JT., Hadlock TA. *Functional Recovery After Facial Nerve Cable Grafting in a Rodent Model*. 2014, JAMA Facial Plast Surg., s. 16(1): 20-4.
42. Çelik O. Periferik Fasiyal Paralizi. *Kulak, Burun, Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*., İzmir : Asya Tıp Kitabevi, 2007, s. Sf: 283-290.
43. Morecraft RJ. et al. *The Motor Cortex and Facial Expression: New Insights From Neuroscience*., 2004, The Neurologist, s. 10: 235–249.
44. Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJ, Zuker CS. *The receptors and cells for mammalian taste. Review*. 2006 Nov, Nature., s. 16;444(7117):288-94.
45. Travers B. J., Travers P.S. Physiology of the Oral Cavity. Bruce H. Haughey, Paul W. Flint, Lee A. Harker Charles W. Cummings. *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery Vol II*. s.l. : Elsevier Mosby, 2004, s. p:1420-1431.

46. Ballenger JJ, Snow JB. Şenocak D(Çeviren). Snow JB. Ballenger JJ. *Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi*. İstanbul : Nobel Tıp Kitabevi, 2000, s. s. 1153-1165,.
47. Yanılmaz M. *Travmatik fasiyal paralizilerinde, sinir iyileşmesi üzerine aminoguanidin, melatonin ve metilprednizolonun etkileri. Uzmanlık tezi*. Elazığ : Elazığ Fırat Üniversitesi, Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Kliniği,, 2009.
48. Yoshimura M, Amaya S, Tyujo M. *Experimental studies on the tractioninjury of peripheral nerves*. 1989, Neuro Orthop, s. 7: 1-7.
49. Myers RR. *Anatomy and microanatomy of peripheral nerve*. 1991, Neurosurgery Clinics of North America, s. 2:1-20.
50. Johnson PC, Brendel K, Meezan E. *Human diabetic perineurial cell basement membrane thickening*. 1981, Lab Invest, s. 44: 265-70.
51. Nielsen ELK, Wormald J. *Facial nerve palsy in mastoid surgery*. 1997, J . Laryngol Otol, s. 111: 113-116.
52. Seddon H. *Three types of nerve injury*. 1943, Brain, s. 66,237-288.
53. Asbury AK, Johnson PC. *Pathology of peripheral nerve. Major Problems in Pathology*. Philadelphia : W.B. Saunders Co., 1978;, s. 9: 1311.
54. Becker KW, Kienecker EW, Andrea I. *Effect of locally applied corticoids on the morphology of peripheral nerves following neurotmesis and microsurgical suture*. 1978, Neurochirurgia , s. 30: 161-7.
55. Sunderland S. *A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function*. 1951, Brain , s. 74:491-516.
56. Mackinon SE. *New directions in peripheral nerve surgery*. 1989, Ann Plast Surg, s. 22:257-273.
57. Gates GA. *Facial paralysis*. 1987, Otolaryngol Clin North Am, s. 20: 113-131.
58. Lee, K.J. Fasiyal sinir paralizisi. K.J. (M.Önerci, H.Korkmaz editörler) Lee. *Essential Otolaringology Baş ve Boyun Cerrahisi 9. Baskı*. Ankara : Güneş Tıp Kitabevi, 2012, s. 198-223.
59. Schaitkin BM, May M, Klein SR. *Topognostic, otovestibular, and electrical testing: diagnosis and prognosis*. Schaitkin BM (editors). May M. *The Facial Nerve. 2. Baskı*,. New York : Thime, 2000, s. 179-212.
60. Gilden Donald H. *Bell's palsy*. 2004, New Engl J Med. , s. 351;13: 1323-1331,.
61. Jeffrey T. Vrabc, Nawton J. Coker. Fasiyal Sinirin Akut Paralizisi. Jonas T. Johnson, Shawn D. Newlands (Nazım Korkut editör) Byron J. Bailey. *Baş & Boyun*

Cerrahisi Otolarengoloji 4. Baskı Cilt 2. Ankara : Güneş Tıp Kitabevleri, 2011, s. 2139-2154.

62. Ikeda M, Nakazato H, Hiroshige K, Abiko Y, Sugiura M. *To what extent do evaluations of facial paralysis by physicians coincide with self-evaluations by patients: comparison of the Yanagihara method, the House-Brackmann method, and self- self evaluation.* 2003, Otol Neurotol, s. 24: 334-338.

63. House JW, Brackmann DE. *Fasiyal Sinir Evreleme Sistemi.* 1985, Otolaringol Head Neck Surg, s. 93: 146-147.

64. Erik Peitersen *Bell's Palsy: The spontaneous course of 2500 Peripheral Facial Nerve Palsies of Different Etiologies.* 2002, Acta Otolaryngol, s. 549: 4-30,.

65. Akyıldız N. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi 2.Cilt.* Ankara, : Bilimsel Tıp, Ocak 2002, s. s.215-261.

66. Cummings C. W, Fredrickson J. M, Harker L. A, Krause C. *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery Vol.IV.* s.l. : Mosby, 1998, s. p.2767-2783.

67. Uslu S. *İdiopatik fasiyal paralizide prognostik faktörler.* 1991, KBB Postası, s. 4: 18-21.

68. Hughes GB. *Prognostic tests in acute facial palsy.* 1989, Am J Otolology , s. 10: 304-311.

69. Roob G, Fazekas F, Hartung HP. *Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment.* 1999, Eur Neurol, s. 41: 3-9.

70. Akyüz G. Periferik sinir yaralanmaları. *Elektrodiagnoz.* Ankara : Güneş Tıp Kitapevi, 2003, s. 181-7.

71. Hughes GB, Josey AF, Glasscock EM, Jackson CG. *Clinical electroneurography: Statistical analysis of controlled measurements in twenty-two normal subjects.* 1981, Laryngoscope, s. 91: 1834-1846.

72. Fish U. *Prognostic value of electrical tests in acute facial paralysis.* 1984, Am J Otol, s. 5 (6): 494-8.

73. Cramer HB, Kartush JM. *Testing facial nerve function.* 1991, Otolaryngol Clin North Am, s. 24: 555-570.

74. May M, Harvey JE, Marovitz WF, Stroud M. *The prognostic accuracy of the maximal stimulation test compared with that of the nerve excitability test in Bell's palsy.* 1971, Laryngoscope, s. 81: 931-938.

75. Esselen E. Electromyography and electroneurography. Fish U (editor). *Facial Nerve Surgery. 1. Baskı.* Birmingham : Aesculapius Publishing, 1977;, s. 93-100.

76. Fish U. *Maximal nerve excitability testing vs electroneuronography*. 1980, Arch Otolaryngol, s. 106: 352-357.
77. Kartush JM, Lilly DJ, Kemink JL. *Facial electroneurography: clinical and experimental investigations*. 1985, Otolaryngol Head Neck Surg, s. 93: 516-526.
78. Gantz BJ, Gmuer AA, Holliday M, Fish U. *Electroneurographic evaluation of the facial nerve: Method and technical problems*. 1984, Ann Otol Rhinol Laryngol, s. 93: 394-398.
79. Chang T, Riffisy MT, Gunaratne PS. *Hashimoto encephalopathy: clinical and MRI improvement following high-dose corticosteroid therapy*. 2010, Neurologist, s. 16:394-6.
80. Lagalla G, Logullo F, Di Bella P, Provinciali L, Ceravolo MG. *Influence of early high-dose steroid treatment on Bell's palsy evolution*. 2002, Neurol Sci, s. 23:107-12.
81. Kayaalp O. Kortikosteroidler, Kortikosteroid antagonistleri ve ACTH. *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 11. Baskı*. Ankara : Hacettepe Taş Kitabevi. , 2005, s. 1079-107.
82. Alexander TH, Weisman MH, Derebery JM et al. *Safety of high-dose corticosteroids for the treatment of autoimmune inner ear disease*. 2009, Otol Neurotol, s. 30:443-8.
83. Keh D, Sprung CL. *Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: an evidence-based review*. 2004, Crit Care Med, s. 32:527-33.
84. Kayaalp O. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Ankara : Feryal Matbacılık, 1993, s. 2566-626.
85. Steinsapir KD. *Treatment of traumatic optic neuropathy with high-dose corticosteroid*. 2006, J Neuroophthalmol, s. 26:65-7.
86. Rosenfeld MR, Culpepper L, Doyle KJ, et al. *Clinical practice guideline: Otitis media with effusion*. 2004, Otolaryngol Head Neck Surg, s. 130: 95-115.
87. Lamberts SWJ, Bruining HA, De Long FH. *Corticosteroid therapy in severe illness*. 1997, N Engl Med, s. 337:1285-97.
88. Cheng H, Cano Y, Olsan L. *Spinal cord repair in adult paraplegic rats: partial restoration of limb function*. 1996, Science, s. 273: 510-13.
89. Hilton G, Frei J. *High-dose methylprednisolone in the treatment of spinal cord injuries*. 1991, Hear Lung, s. 20: 675-80.
90. Grogan PM, Gronseth GS. *Practice parameter: Steroids, acyclovir and surgery for Bell's palsy*. 2001, Neurology, s. 56: 830-836.

91. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H., et al. *Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma*. 1993, *Biochem Biophys Res Commun*, s. 192:553-60.
92. Kitamura K, Sakata J, Kangawa K. *Cloning and Characterization of cDNA Encoding a Precursor for Human Adrenomedullin*. 1993, *Biochem Biophys Res Commun*, s. 194:720-5.
93. Salih Inal, Eyüp Koc, Gülay Ulusall-Okyay, Özge T. Pasaoglu, Ipek Isik-Gönül, Eser Öz-Oyar, Hatice Pasaoglu, Galip Güz. *Protective effect of adrenomedullin on contrast induced nephropathy in rats*. 2014, *Nefrologia*, s. 34(6):724-31.
94. Hinson JP, Kapas S, Smith DM. *Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide*. 2000, *Endocr Rev*, s. 21:138-67.
95. Ishiama Y, Kitamura K, Ichiki Y. *Hemodynamic effects of a novel hypotensive peptide, human adrenomedullin, in rats*. 1993, *Eur J Pharmacol* ; , s. 241: 271-3.
96. Ishimitsu T, Kojima M, Kangawa K. *Genomic Structure of Human Adrenomedullin Gene*. *Biochem*. 1994, *Biophys Res Commun*, s. 203: 631-9.
97. Pio R, Martinez A, Unsworth EJ, et al. *Complement factor H is a serumbinding protein for adrenomedullin and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners*. 2001, *J Biol Chem*, s. 276:12292–300.
98. Hirayama N, Kitamura K, Imamura T, et al. *Secretion and clearance of the mature form of adrenomedullin in humans*. 1999, *Life Sci*, s. 64:2505–9.
99. Debbie LH, David MS. *ADM receptors: molecular identity and function*. 2001, *Peptides*, s. 22:1753-63.
100. Allaker RP, Zihni C, Kapas S. *An investigation into the antimicrobial effects of adrenomedullin on members of the skin, oral, respiratory tract and gut microflora*. 1999, *FEMS Immunol Med Microbiol*, s. 23:289-93.
101. Allaker RP, Kapas S. *Adrenomedullin and mucosal defence: interaction between host and microorganism*. 2003, *Regul Pept*, s. 112:147–52.
102. Hippenstiel S, Witzernath M, Schmeck B, et al. *Adrenomedullin reduces endothelial hyperpermeability*. 2002, *Circ Res*, s. 91(7):618–25.
103. Yang S, Zhou M, Fowler DE, Wang P. *Mechanisms of the beneficial effect of adrenomedullin and adrenomedullin binding protein- 1 in sepsis: down-regulation of proinflammatory cytokines*. 2002, *Crit Care Med*, s. 30:2729–35.
104. Kayaalp O. *Estrojen, Projestinler ve Antagonistleri. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 11. Baskı*. Ankara : Hacettepe-Taş Kitapçılık, 2005, s. 1164-1188.

105. SIGMA-ALDRICH. Tamoxifen citrate. *SIGMA-ALDRICH*. [Çevrimiçi] 25 02 2017.
<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/t0014000?lang=en®ion=TR>.
106. Iris K. Salgado, Aranza I. Torrado, Jose M. Santiago, and Jorge D. Miranda. *Tamoxifen and Src kinase inhibitors as neuroprotective/neuroregenerative drugs after spinal cord injury*. 2015, *Neural Regen Res.*, s. 10(3): 385–390.
107. Jennifer M. Colón, Jorge D. Miranda. *Tamoxifen: an FDA approved drug with neuroprotective effects for spinal cord injury recovery*. 2016 , *Neural Regen Res.*, s. 11(8): 1208–1211.
108. Saito H, Takeda T, Kishimoto S. *Facial nerve to facial canal cross-sectional area ratio in children*. 1992, *Laryngoscope*, s. 102: 1172-1176.
109. Akyıldız N. Periferik fasiyal paralizileri. *Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi*. Cilt 2. Ankara : Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002, s. 261-328.
110. Toros SZ, Karaca ÇT, Güneş P, Oysu Ç, Ertugay ÇK, Naiboğlu B, Elbüken E, Egeli E. *Hyperbaric oxygen versus steroid in facial nerve injury: an experimental animal study*. 2013, *Am J Otolaryngol.*, s. Sep-Oct; 34(5): 530-6.
111. Constantinidis J, Akbarian A, Steinhart H, Iro H, Mautes A. *Effects of immediate and delayed facial-facial nerve suture on rat facial muscle*. 2003, *Acta Otolaryngol.*, s. 123 (8): 998-1003.
112. May M. Trauma to the facial nerve. *The Facial Nerve*. New York : Thieme , 1986, s. 192-224.
113. Gren JD, Shelton C, Brackmann DE. *Surgical management of iatrogenic facial nerve injuries*. 1994, *Otolaryngol Head Neck Surg*, s. 111: 606-10.
114. Briggs R, Mattox DE. *Management of facial nerve in skull base surgery*. 1991, *Otolaryngol Clin North Am*, s. 653-657.
115. Dahiya R. *Temporal bone fractures: otic capsule sparing versus otic capsule violating clinical and radiographic considerations*. 1999, *J Trauma*, s. 47: 1079-1086.
116. Katz AD, Catalano P. *The clinical significance of the various anastomotic branches of the facial nerve*. 1987, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, s. 113: 959-962.
117. Alkan S, Seven H, Şan B, Turgut S. *Erişkinlerde fasiyal sinirin parotis bezi içindeki dallanma paterni ve retromandibuler venle ilişkisinin incelenmesi*. 2002, *Türk Arch Otolaryngol*, s. 40: 48-52.
118. Baxter A. *Dehiscence of the fallopian canal*. 1971, *J Laryngol Otol*, s. 85: 587-594.
119. May M. Surgical rehabilitation of facial palsy: Total approach. *The Facial Nerve*. New York : Thieme, 1986, s. 248-278.

120. Toledo RN ve ark. *The action of topical basic fibroblast growth factor in facial nerve regeneration*. 2010, Otol Neurotol., s. Apr;31(3):498-505.
121. Chul Ho Jang, Yong Beom Cho, Cheol Hee Choi, Yoon Seok Jang, Won-Kyo Jung. *Effect of topical dexametasone in reducing dysfunction after facial nerve crush injury in the rat*. 2014, International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, s. 960-963.
122. Sema Zer Toros ve ark. *Hyperbaric oxygen versus steroid in facial nerve injury: An experimental animal study*. 2013, American Journal of Otolaryngology- Head and Neck Medicine and Surgery, s. 530-536.
123. Iris K. Salgado, Aranza I. Torrado, Jose M. Santiago, Jorge D. Miranda. *Tamoxifen and Src kinase inhibitors as neuroprotective/neuroregenerative drugs after spinal cord injury*. 2015, Neural Regeneration Research, s. 385-390.
124. Sekiya T, Shimamura N, Suzuki S, Hatayama T. *Methylprednisolone ameliorates cochlear nerve degeneration following mechanical injury*. 2001, Hear Res., s. Jan;151(1-2):125-132.
125. Gokce Tanyeri, et al. *The Effectiveness of Different Neuroprotective Agents in Facial Nerve Injury: An Experimental Study*. 2015, The Laryngoscope, s. 125:356–364.
126. Muhammed Yanilmaz, Davut Akduman, Ömer Faik Sagun, Mehmet Haksever, Osman Yazicilar, Israfil Orhan, Nusret Akpolat, Uzeyir Gök. *The Effects of Aminoguanidine, Methylprednisolone, and Melatonin on Nerve Recovery in Peripheral Facial Nerve Neuroorrhaphy*. 2015, The Journal of Craniofacial Surgery, s. 26: 667–672.
127. Lieberman DM, Jan TA, Ahmad SO, Most SP. *Effects of corticosteroids on functional recovery and neuron survival after facial nerve injury in mice*. 2011, Arch Facial Plast Surg., s. 13(2):117-24.
128. Nguyen H, Lim J, Dresner ML, Nixon B. *Effect of local corticosteroids on early inflammatory function in surgical wound of rats*. 1998, J Foot Ankle Surg, s. 37: 313-318.
129. Gren JD, Shelton C, Brackmann DE. *Surgical management of iatrogenic facial nerve injuries*. 1994, Otolaryngol Head Neck Surg, s. 111: 606-10.
130. May M. Trauma to the facial nerve. *The Facial Nerve*. New York : Thieme, 192-224., s. 1986.

8. ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ

ŞEKİLLER	<u>SAYFA NO</u>
Şekil 1: Fasiyal sinir embriyolojisine ilişkin Şematik görüntü.....	2
Şekil 2: Yüz mimik kaslarına ilişkin diseksiyonun Şematik görüntüsü.....	4
Şekil 3: Fasiyal sinirin ponstan stilomastoid foramene kadar seyri.....	6
Şekil 4: Fasiyal nükleusun supranükleer, nükleer ve infranükleer innervasyonu Şematik gösterimi.....	6
Şekil 5: Fasiyal sinirin fasiyal kanal içerisindeki seyrinin Şematik görünümü.....	9
Şekil 6: Fasiyal sinirin timpanik ve mastoid segmenti.....	10
Şekil 7: Fasiyal sinir ekstratemporal dalları ve komşulukları.....	11
Şekil 8: Fasiyal sinir ekstratemporal dallanmalarının varyasyonları.....	12
Şekil 9: Ratlarda ekstratemporal bölge fasiyal sinir dalları Şematik gösterimi.....	14
Şekil 10: Sinir çevresindeki bağ doku yapıları.....	17
Şekil 11: Sinir hasarında Sudden ve Sunderland karşılaştırması.....	20
Şekil 12: Metil prednizolon ve sodyum süksinat ester Şekli.....	31
Şekil 13: Adrenomedullin aminoasit dizilimi.....	33
Şekil 14: Adrenomedullin reseptör kompleksi.....	34
Şekil 15: Tamoksifen sitrat molekülü.....	34
Şekil 16: Adrenomedullin grubundan bir kesit.....	46
Şekil 17: Prednol grubunda schwan hücrelerinin artışını gösteren bir kesit	46
Şekil 18: Tamoksifen grubunda yoğun ödemin izlendiği kısmen schwan hücreleri ve makrofajların grldĞi kesit.....	46

RESİMLER	<u>SAYFA NO</u>
Resim 1: Ratlara anestezi amaçlı verilen Alfazine ve Ketalar.....	38
Resim 2: Operasyon alanı ve mikroskopun görüntüsü.....	38
Resim 3: Cerrahi işlem aşamalarının gösterimesi.....	39
Resim 4: EMG yapımında kullanılan uyarıcı ve kayıtlayıcı elektrotlar	41
Resim 5: EMG cihazı (Biopac Systems, Inc, MP 36)	41

9. TABLOLAR DİZİNİ

TABLO	<u>SAYFA NO</u>
Tablo 1: Fasiyal paralizi etyolojisi.....	21
Tablo 2: House Breakman Evrelemesi.....	22
Tablo 3: Tamoksifenin etkileri.....	36
Tablo 4: Travma öncesi (Preklemp) amplitüd(μV) değerleri.....	42
Tablo 5: Travma sonrası amplitüd (μV) değerleri.....	43
Tablo 6: Travma öncesi(Preklemp) latans (msn) değerleri.....	44
Tablo 7: Travma sonrası latans (msn) değerleri.....	44
Tablo 8: Travma öncesi pik latans (msn) değerleri.....	45
Tablo 9: Travma sonrası pik latans (msn) değerleri.....	45
Tablo 10: Schwan hücre sayıları.....	47
Tablo 11: Makrofaj hücre sayıları.....	47
Tablo 12: Gruplar arasında ödem miktarları.....	47
Tablo 13: Kollajen lif artışları.....	48
Tablo 14: Gruplar arasında ölçümlerin ortalaması amplitüd değerleri ve grafiksel görüntüsü.....	48
Tablo 15: Gruplar arasında ölçümlerin ortalaması latans değerleri ve grafiksel görüntüsü.....	50
Tablo 16: Gruplar arasında ölçümlerin ortalaması pik latans değerleri ve grafiksel görüntüsü.....	51
Tablo 17: Ardışık ölçümlerde amplitüd değerlerinin grupların ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve grafiksel analizi.....	52
Tablo 18: Ardışık ölçümlerde latans değerlerinin grupların ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve grafiksel analizi.....	54
Tablo 19: Ardışık ölçümlerde pik latans değerlerinin grupların ortalama değerlerinin karşılaştırılması ve grafiksel analizi.....	57
Tablo 20: Histopatolojik değerler açısından grupların birbirleri ile karşılaştırılması ve grafiksel analizi.....	59

10. ÖZGEÇMİŞ

01 Ocak 1988 yılında Gaziantep'te doğdum. İlkokulu 8 Şubat İlköğretim Okulu'nda, orta okulu Dayı Ahmet Ağa İlköğretim Okulu'nda ve lise öğrenimimi Özel Gaziantep Kolej Vakfı'nda tamamladım. 2006 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım ve tıp fakültesini 2012 yılında dönem 3.'sü olarak tamamladım. Yaklaşık 4 ay Gaziantep 25 Aralık Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekimlik yaptım. 2013 Şubat ayında KSÜ Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım, şu anda görevim devam etmektedir. Evli ve 1 çocuk babasıyım.