



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TRAVMATİK PERİFERİK SİNİR PARALİZİLERİNDE
SİNİR İYİLEŞMESİ ÜZERİNE DEKSAMETAZON VE
METİLPREDNİZOLON İLE MİKOFENOLAT MOFETİL
TEDAVİLERİNİN ETKİNLİĞİNİN ELEKTROFİZYOLOJİK,
HİSTOPATOLOJİK, BİYOKİMYASAL, ELEKTRON
MİKROSKOPİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
İNCELENMESİ**

Dr. Savaş KÖRLÜ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Derya Ümit TALAS

MERSİN-2011



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TRAVMATİK PERİFERİK SİNİR PARALİZİLERİNDE
SİNİR İYİLEŞMESİ ÜZERİNE DEKSAMETAZON VE
METİLPREDNİZOLON İLE MİKOFENOLAT MOFETİL
TEDAVİLERİNİN ETKİNLİĞİNİN ELEKTROFİZYOLOJİK,
HİSTOPATOLOJİK, BİYOKİMYASAL, ELEKTRON
MİKROSKOPİK VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. Savaş KÖRLÜ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Derya Ümit TALAS

Bu tez, BAP-TF CTB(SK) 2010-1 TU no'lu proje olarak Mersin
Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
desteklenmiştir.

MERSİN-2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince edindiğim bilgi ve beceriyi kazanmamdaki yardım, sabır ve hoşgörülerini için değerli hocalarım, başta tez danışmanım Prof. Dr. Derya Ü. TALAS'a olmak üzere, Prof. Dr. Kemal GÖRÜR, Prof. Dr. Murat ÜNAL, Prof. Dr. Cengiz ÖZCAN ve Yrd. Doç. Dr. Yusuf VAYISOĞLU' na kliniğimizden uzmanlığını almış olan Dr. Onur İsmi, Dr. Haktan E. BAĞIŞ ve Dr. Nilgün GÜNER, Dr. Mehmet Taylan GÜÇLÜTÜRK, Dr. Serkan TÜRKİLi ve asistan arkadaşlarım Dr. Feyzi MEŞE, Dr. Övgü CİNPOLAT, Dr Hüseyin SÜT, Dr. Mesut YEŞİLOVA, Dr.Can ETİ' ye ve ayrıca kliniğimizin tüm hemşire ve personeline; ayrıca tezimde emeği geçen Prof. Dr. Celal BAĞDATOĞLU'na, Prof. Dr. Ülkü ÇÖMELEKOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Ahmet DAĞTEKİN'e, Yrd. Doç. Dr. Rabia BOZDOĞAN ARPACI'ya, Yrd. Doç. Dr. Savaş AKTAŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Bahar TAŞDELEN'e, Arş. Gör. Dr. Lokman AYZAZ'a ve tıp öğrencisi arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen Aileme ve tez aşamasında her zaman yanımda olan çok sevdiğim eşim Özge GÖKSU KÖRLÜ ' ye teşekkür ederim.

Dr. Savaş KÖRLÜ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET.....	...5
İNGİLİZCE ÖZET.....	...6
GİRİŞ VE AMAÇ.....	...7
GENEL BİLGİLER.....	...8
Periferik Sinir Histolojisi8
Periferik Sinir Histopatolojisi.....	...10
Periferik Sinir Paralizisi.....	...13
Fasiyal Sinir Embriyolojisi.....	...14
Fasiyal Sinir Anatomisi...15
Periferik Fasiyal Paralizili Hastaya Yaklaşım22
Bell's Paralizisi.....	...25
Travmatik Fasiyal Paraliziler.....	...27
Elektrodiyagnostik testler.....	...29
Sinir iyileşmesi.....	...35
Kortikosteroidler.....	...38
Mikofenolat mofetil40
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	...42
BULGULAR...50
TARTIŞMA71
SONUÇLAR.....	...78
KAYNAKLAR...79
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	...89
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	...90
TABLolar DİZİNİ.....	...91

ÖZET

Sunulan çalışmada travmatik sinir paralizilerinde metilprednizolon ve deksametazon yanı sıra, bir immünosupresif ajan olan mikofenolat mofetilin etkileri incelenmiştir. Yukarıda belirtilen ilaçların etkileri elektron mikroskopik (EM), elektrofizyolojik, histopatolojik ve biyokimyasal bulgular doğrultusunda karşılaştırıldı. Çalışmamızda, 98 erkek Wistar albino rat kullanıldı. Her grupta 7 rat olacak şekilde 14 grup oluşturuldu. Kontrol ve sham grubu hariç, gruplar yüksek doz metilprednizolon, normal doz metilprednizolon, normal doz deksametazon, normal doz mikofenolat mofetil ve mikofenolat mofetil ile yüksek doz metilprednizolon kombinasyonu olacak şekilde oluşturuldu. Sağ siyatik sinir diseksiyonu yapıldı ve bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) eşikleri kaydedildi. Yirmi saniye boyunca sinir Jewellery forseps ile sıkıştırılarak travmatize edildi. Post-travmatik eşikleri de kaydedildi. BKAP eşiklerinin kaydı birinci ve dördüncü hafta belirlenen gruplar için tekrarlandı. Kayıt sonrası, sinir diseksiyonu yapılarak EM ve histopatolojik inceleme için hazırlandı. Doku ve kan örnekleri alınarak nitrik Oksit (NO) ve malondialdehit (MDA) ölçümleri yapıldı.

Elektrofizyolojik ölçümlerler sonucunda; 1B, 2B, 4B, 5B ve 6B ortalama BKAP seviyelerinin yeterli iyileşme gösterdiği gözlemlendi. Ancak, sadece 4B ve 5B grupları kontrol grubu değerlerine yakın tatmin edici elektron mikroskopik bulgular göstermiştir. Elektrofizyolojik iyileşmeye rağmen 1B ve 6B grubunda elektron mikroskopik bulgular tatmin edici düzeyde bulunmamıştır. Dokuda ölçülen MDA düzeylerine bakıldığında 4B grup hariç tüm gruplarda 1. haftaya göre 4. haftada görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Dördüncü haftada ise sinirde sadece ödem parametresinin genlik ve latans ile korelasyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Mikofenolat mofetilin travmatik sinir felci tedavisinde tatmin edici düzeyde etkili olduğu tespit edilmiştir. Daha kapsamlı ve tamamlayıcı araştırmalar gerekmele birlikte, immünosupresif bir ajan olan MM, kortikosteroidlerin kontrendike olduğu seçilmiş olgularda alternatif tedavi olarak düşünülebilir.

Anahtar kelimeler; Deksametazon, Metilprednizolon, Mikofenolat mofetil, Sinir iyileşmesi.

ABSTRACT

In the present study, the effects of an immunosuppressive agent, mycophenolate mofetil, is investigated besides methylprednisolone and dexamethasone on the traumatic nerve function. The effects of the above mentioned drugs are compared through the assessment of electron microscopic (EM), electrophysiologic (EP), histopathologic (HP) and biochemical findings. In our study, 98 male Wistar albino rats were used. The rats were assigned to 14 groups each consisting of 7 animals. Except the control and the sham groups, groups are formed according to application of high dose methylprednisolone, normal dose methylprednisolone, normal dose dexamethasone, mycophenolate mofetil and mycophenolate mofetil with high dose methylprednisolone combination therapies. Right sciatic nerve dissection was performed and compound muscle action potential (CMAP) thresholds were recorded. The nerve is traumatized with the compression of a Jewellery forceps for 20 seconds. Post-traumatic thresholds were also recorded. The CMAP thresholds were recorded in the first and fourth weeks for the assigned groups. Then, the nerve was transected and prepared for EM and histopathological examinations. Nitric Oxide (NO) and malondialdehyde (MDA) assessments were performed on tissue and blood samples. On electrophysiological basis, the mean CMAP values of 1B, 2B, 4B, 5B and 6B showed sufficient improvement. However, only 4B and 5B groups showed satisfactory electron microscopic findings and were about to reach the tissue characteristics of the control animals. Despite the electrophysiological recovery, 1B and 6B animals were found to have poor electron microscopic scoring. The decline of the mean tissue values of MDA on the fourth week was statistically significant in respect to the values of the first week except for the 4B group ($p < 0.05$). Statistical significance was noted between the oedema parameter of the nerve to latency and amplitude ($p < 0.05$) on the fourth week values.

Mycophenolate mofetil has been found to be beneficial in the treatment of traumatic nerve paralysis. Although complementary investigation is needed, this immunosuppressive agent may be an alternative to corticosteroids for the selected cases where steroid therapy is contraindicated.

Key words: Dexamethasone, Methylprednisolone, Mycophenolate mofetil, Nerve healing.

GİRİŞ VE AMAÇ

Günlük Kulak Burun Boğaz pratiğinde sinir fonksiyon bozuklukları kapsamında akla öncelikli olarak fasiyal sinir paralizileri gelir. Ortaya çıkan kozmetik ve fonksiyonel bozukluklar hastada aynı zamanda psikolojik sorunlara yol açmakta ve onların sosyal hayatlarını yaşam kalitelerini olumsuz etkilemektedir¹. Amerika'da yapılmış bir çalışmaya göre, fasiyal parali, insanlarda en çok acıma duygusu uyandıran hastalıklar arasında mental retardasyondan sonra ikinci sırada gelmektedir².

Akut fasiyal paralizilerin, etiyojisi, patolojisi ve hastalığın yönetimi hala tartışma konusudur. Fasiyal parali etiyojisinde; konjenital nedenler, travma, nörolojik, infektif, genetik, metabolik, vasküler, neoplastik, toksik, iatrojenik ve idiopatik nedenler sayılabilir. Bell's paralizisi veya idiopatik nedenler akut fasiyal paralizilerin en sık nedenini oluşturmaktadır^{3,4}. İkinci sıklıkta travmatik nedenler gelmektedir. Travmatik ve travmatik olmayan paraliziler için gerek medikal gerekse de cerrahi tedavisi üzerinde tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Kortikosteroidler, Bell's paralizisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan metaanaliz çalışmalarda; bir taraftan kortikosteroidlerin kullanımı kabul görürken diğer taraftan etkinliğinin açık olmadığını savunan çalışmalarda mevcuttur⁵.

Kortikosteroidlerin, gastrik ülser, hipertansiyon, osteoporoz, tromboflebit, psikoza eğilim vb. gibi sistemik yan etkileri bulunmaktadır⁶. Çalışmamızda kortikosteroid kullanımının kontrendike olduğu durumlarda kortikosteroidlere alternatif tedavi olarak mikofenolat mofetil araştırılmıştır. Bir immünsüpresif olarak kullanımanın yanı sıra; myastenia gravis, organ transplantasyonları, pemfigus vulgaris, multiple sklerozis, poliarteritis nodosa gibi klinik kullanım alanları bulunmaktadır.

Çalışmamız rat siyatik sinirinde gerçekleştirilmiş ve travma sonrası MM'in kortikosteroidler ile karşılaştırmalı etkinliği elektrofizyolojik, EM, histopatolojik ve biyokimyasal parametreler ışığında değerlendirilmiştir. Farklı parametrelerin karşılaştırılması ile sadece MM'in etkinliği değil ama etki mekanizması da literatür ışığında değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

Periferik Sinir Histolojisi

Merkezi sinir sistemi ve hedef organlar arasındaki motor ve duyu iletimini gerçekleştiren periferik sinirler, temel olarak dört ayrı tabakadan oluşan bağ dokusu ile sarılıdır. Bu tabakalar en dıştan içe doğru mezonörium, epinörium, perinörium ve endonörium olarak sıralanmaktadır (Şekil-1). Mezonörium tabakası, periferik sinir gövdesini saran ve sinirin etrafındaki dokulara göre kolayca hareketini sağlayan gevşek yapılı bir bağ doku tabakasıdır. Epinöriumun altında sinir fasiküllerini çevreleyen ve perinörium olarak adlandırılan fibröz bağ dokusu yer almaktadır. Her bir sinir lifi (akson), endonörium adında, fibroblast ve kollajen liflerden oluşan daha ince bir bağ dokusu ile örtülmüştür. Epinöriumun içerisinde vasküler, lenfatik ve önemli hücresel yapılar vardır. Bu yapılar sinirin travmaya olan cevabını etkiler.

Endonöriumda fibroblastların dışında, az sayıda mast hücreleri ve diğer bağ dokusu hücrelerine de rastlanır. Endonöriumun altında schwann hücreleri tarafından oluşturulan nörilemma kılıfı yer alır. Miyelinli sinir liflerinde, schwann hücre sitoplazması içerisine gömülü olarak yer alan akson etrafında, konsantrik lamellar tarzında düzenlenen miyelin kılıf bulunmaktadır. Akson ile schwann hücresi arasında periaksonal boşluk adı verilen ve 20 nm kadar genişlikte bir boşluk yer almaktadır.

Schwann hücreleri nöral krestten gelişen periferik sinir sisteminin destekleyici hücreleridir^{7,8,9}. Schwann hücrelerinin temel fonksiyonu hem miyelinli hem de miyelinsiz sinir liflerini desteklemektir. Miyelin kılıf, aksonu endonöriumun ekstrasellüler kompartmanından ayırmakta ve sinir impulslarının hızlı bir şekilde iletilmesini sağlamaktadır. Schwann hücreleri miyelinsiz sinir liflerini de sarmaktadır. Bu hücreler ayrıca, periferik sinir sistemindeki yıkıntıları temizler ve yaralanma veya kesilme sonrası aksonların yeniden büyümesine rehberlik ederler¹⁰.

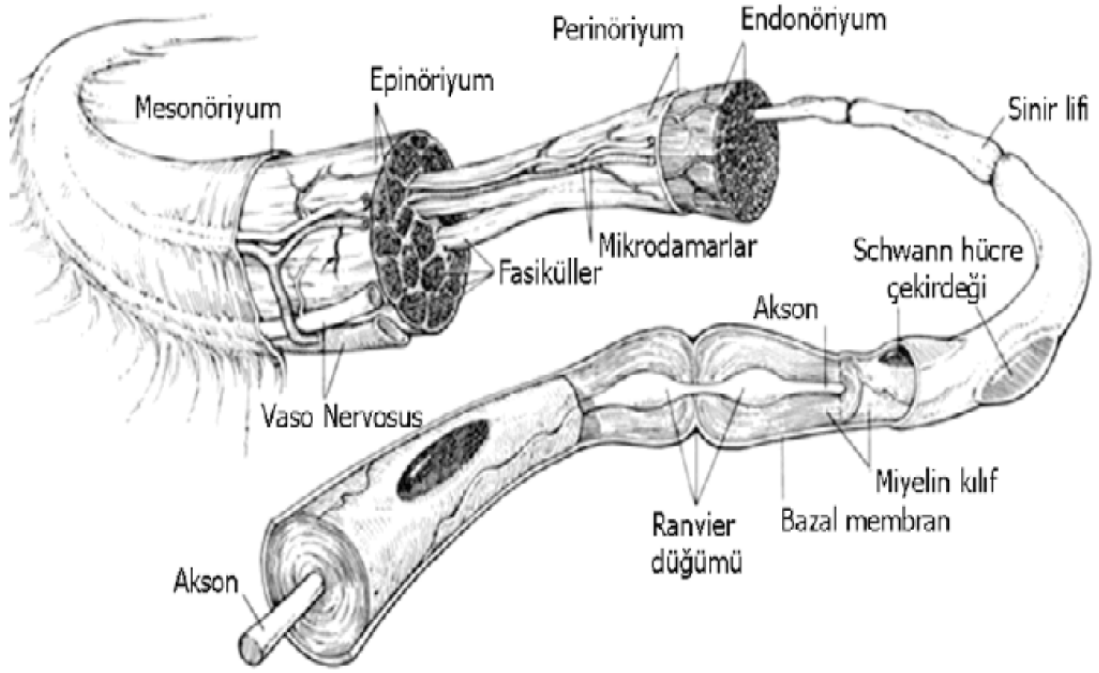
Miyelin kılıfın yapısında, protein sıfır (P0), periferik miyelin proteini ve miyelin temel protein olarak adlandırılan membran proteinleri bulunmaktadır¹¹. P0, miyelin kılıf lamellerinin sıkıca bir araya gelmesinden sorumlu esas yapısal miyelin proteindir. P0 proteini, miyelinizasyon sırasında plazma membranında ekspresye olan 30 kDA ağırlığında bir hücre yapışma molekülüdür. Bu

transmembran glikoprotein, karşılıklı iki membran tabakası arasında güçlü bir adezyon sağlar ve periferik sinir miyelininin anahtar yapısal komponentidir. Yapısal ve genetik çalışmalar miyelinizasyonda, miyelin kılıfın kalınlığı schwann hücreleri tarafından değil, akson çapı tarafından belirlenmektedir. Dolayısıyla, miyelin oluşumu, akson ve schwann hücresi arasındaki fonksiyonel ilişki sonucunda gerçekleşmektedir. Miyelin kılıf kalınlığının düzenlenmesi, nöroregulin adı verilen bir büyüme faktörüne bağlıdır. Nöroregülin, aksonun nörolemması üzerinden salınan bir transmembran proteini olup, schwann hücrelerinin uygun kalınlıkta miyelin kılıf oluşturmasında sinyal molekülü olabileceği düşünülmektedir⁶.

Miyelin kılıf akson boyunca birbiri ardına dizilen birçok schwann hücresi tarafından yapıldığı için segmental bir görünümündedir. Komşu schwann hücrelerinin karşılaştığı bölgeler, miyelin kılıftan yoksundur. Bu alanlara Ranvier düğümü adı verilir. İki Ranvier düğümü arasındaki miyelin kılıfla kaplı bölgeye de internodal segment denilmektedir. Periferik sinir sisteminde schwann hücreleri miyelinsiz sinir liflerini de çevreler. Miyelinsiz sinir liflerinde, her bir schwann hücresi, bir ya da daha fazla aksonu aynı anda sarmaktadır¹².

Periferik sinirlerde klasik bir lenfatik sistem yoktur; ancak perinörium dışında ve endonörium içinde lenfatiklere benzer taşıma görevi yapan kanalların olduğu bilinmektedir. Endonöral boşlukta klasik bir lenfatik sistem olmadığı için, travma sonrasında oluşan ödem erken dönemde fasikül içerisindeki basıncı arttırarak, sinirin normal fonksiyonunun devamı için gereken mikroçevreyi bozar. İleri evrede ise fibrozis ve skar oluşumu ile problem yaratır. Normalde endonöral damarlar geçirgen değildir, ancak travma sonucu geçirgenliklerinin artması ile oluşan endonöral ödem, yine endonöral mikrodolaşım ile temizlenir^{13,14}.

Perinörium uzun aksı boyunca da bir gerginliğe sahiptir. Bu durum sinir kesilerinin cerrahisini daha da zorlaştırır. Sinirler bir lezyon oluşmaksızın %10'u kadar gerdirilebilir. Enfeksiyona karşı önemli bir bariyer oluşturur. Bu sebeple enfeksiyon varlığında sinirin bu tabakası açılmamalıdır. Ancak bu yapının bir diğer görevi intrafuniküler basıncı oluşturmasıdır. Herhangi bir bası söz konusu olduğunda uygulanan dekompresyon girişimlerinde içerideki basıncı azaltmak amacı ile perinöriumun açılması gerekir¹⁵.



Şekil 1- Normal periferik sinir anatomisi (Brandt ve Mackinnon 1997)

Periferik Sinir Histopatolojisi

Periferik sinir yaralanmaları ile ilgili ilk sınıflama, Seddon tarafından 1948 yılında yapılmıştır. Bu sınıflamada 3 tip sinir hasarı tanımlanmıştır. Sunderland, 1951 yılında bu sınıflamayı detaylandırarak, 1 ile 5 arasında değişen 5 grup sinir yaralanma tipi tanımlamıştır. 1988 yılında Mackinnon birkaç tip sinir hasarını bir arada içeren 6. derece sinir hasarını bu sınıflamaya dahil etmiştir^{16,17}.

Seddon yaralanmaları şiddetine göre; nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis olmak üzere 3 sınıfa ayrılmaktadır.

Nöropraksi: Geçici segmental iletim bloğu ile karakterize olup, anatomik bütünlük ve aksonal devamlılık korunmuştur¹⁸.

Spontan iyileşir ve iyileşme tam olur, ancak iyileşme zamanı 5 gün ila 3 ay arasında değişir. Sinir yapısı ve yaralanma distalindeki kasların uyarılabilirliği korunduğu için dejenerasyon görülmez¹⁹. Örnek olarak turnike paralizisi ve cumartesi gecesi paralizisi gösterilebilir. Bu yaralanmalarda motor, propriosepsiyon, dokunma, sıcaklık duyusu, ağrı duyusu ve sempatik

fonksiyon sırasıyla travmadan etkilenir. İyileşme genellikle bu sıranın tersi şeklinde olmaktadır.

Aksonotmezis: Sinir etrafındaki oluşan bası, aksoplazma iletimini tamamen bloke eder. Aksoplazma akımını önleyen basının ortadan kalkmaması halinde akson ölür; ancak endonöral tüpler sağlamdır. Bası devam ederse endonöral tüpler de zedelenir ve sinirdeki hasar nörotemezis haline gelir. Aksonda ortaya çıkan dejenerasyon süreci Wallerian dejenerasyonu olarak adlandırılmaktadır. Aksonotemeziste, eğer bası ortadan kalkarsa akson, nöronun aksoplazmasının ilerlemesi ile boşalmış endonöral tüpün içini doldurarak kendi kendini onarabilir. Aksonotemeziste tam iyileşme mümkündür ancak 1-2 ay gibi bir zaman sürebilir.

Nörotemezis: Hem bağ dokusunda hem de aksonda hasar söz konusudur. Endonöryum hasar görmüştür. Neden olan lezyon ya da travma doğrudan nörotemezise neden olabileceği gibi, aksonotemeziste basının devam etmesi halinde de sinirde nörotemezis ortaya çıkabilir. Basının en distal kısmından proksimale doğru dejenerasyon olur. Hasara uğrayan sinirde bir yandan yıkım sürerken bir süre sonra da onarım faaliyetleri başlar. Rejenerasyon sürecinde ortaya çıkan farklılıklardan dolayı, nörotemezis üç kategoriye ayrılarak incelenir²⁰.

1. Sadece miyelin tüplerde hasar vardır. Nörondan ortaya çıkan akson tomurcuğu boş bulunduğu herhangi bir tübüle girer. Örneğin göze gidecek olan bir sinir lifi ağız köşesine gidebilir. Hasta göz hareketi yapmak isteyince ağız köşesi de hareket eder. Yani sinkinezi görülür. İyileşme süreci 2 aydır. Sunderland'a göre 3. derece lezyondur.

2. Miyelin tüplerde ve perinöryumda hasar vardır. FS'de tam olmayan bir kesi söz konusudur. Hasta sağlam liflerin sinirlendirdiği kasları hareket ettirebilir. Sunderland'ın sınıflamasındaki 4. derece lezyona karşılık gelmektedir.

3. Sinir tümüyle kesilmiştir. FS rejenere olsa bile tübüllerin olmaması sebebi ile kaslara ulaşmaları söz konusu olamaz. Bu olgularda iyileşme görülmez ve tam bir paralizi vardır. Sunderland'ın sınıflamasında 5. derece lezyondur²⁰. Sunderland sinir yaralanmalarını 5 grupta değerlendirmiştir.

1. derece hasar: Seddon'un tarif ettiği nöropraksia ile uyumlu bir lezyondur. İntranöral basıncın artmasına bağlı olarak gelişen fizyolojik blok

vardır. Wallerian dejenerasyonu oluşmadığı için distalden verilen uyarı ile ileti elde etmek mümkündür. Bası ortadan kalkacak olursa sinirin innerve ettiği kas hareketleri hemen veya en geç 3 hafta içinde normale döner ve rejenerasyon hatası olmaz.

2. derece hasar: Aksonotomezis ile uyumludur. İntranöral basıncın artmasına bağlı olarak venöz drenajda obstrüksiyon, buna bağlı olarak aksoplazma hasarı ile birlikte sinirin distal ve proksimalinde şişlik ve sonuçta basıya uğramış arterioller boyunca sinirin beslenmesinde bozukluk söz konusudur. Ancak patolojinin ortadan kalkması ile tam iyileşme sağlanır. İyileşme genellikle 3 hafta ile 2 ay içinde olur ve sonuçta rejenerasyon hatası izlenmez²¹.

3. derece hasar: Nörotomezis ile uyumludur. İntranöral basının devamına bağlı endonöral tüp kaybı ortaya çıkmıştır. Klinik olarak en sık travma sonrasında gelişir. Endonöral yapıların kaybına bağlı olarak, akson rejenerasyonu sırasında serbest uçlar distaldeki uygun olmayan yollara girdiklerinden iyileşme geç ve sekelli olarak ortaya çıkmaktadır. Elektriksel uyarılara cevaplarda belirgin derecede azalma olur ve spontan iyileşme 2-4 aya kadar kendini göstermez. Bozuk rejenerasyonun derecesi direkt olarak hasarlı endonöral tüp sayısına bağlıdır²¹.

4. ve 5. derece hasar da nörotomezise karşılık gelir. Sinirin bir kısmının veya hepsinin kesintiye uğraması ile olur. Bu tip hasarlarda spontan iyileşme beklenmez. 5. derece hasarlarda hem perinöryum hem de epinöryum zarar gördüğü için iyileşme sağlanabilmesi için cerrahi girişim gerekmektedir. Bunların yanında bazen birden fazla hasar tipinin birlikte olabildiği durumlarda ortaya çıkabilmektedir²¹.

Sunderland sınıflaması MacKinnon'un karışık hasar modelini tarif eden altıncı kategorisinin eklenmesi ile genişletilmiştir²².

6. derece hasar: Kimi liflerde akson kaybının kimi liflerde ise ileti bloğunun olduğu mikst zararlanma şeklindedir. Ezici tip yaralanmalarda çok yaygındır. Pür akson kayıplı lezyonlardan ayırım için dikkatli elektrodyagnostik inceleme gerektirir²².

Seddon Klasifikasyonu	Sunderland Klasifikasyonu	Mac Kinnon Klasifikasyonu	Tanımlama	Anatomik Lezyon
Nöropraksi	1.derece		Lokal iletim kaybı	Aksonal hasar yok
Aksonotmezis	2.derece		Wallerian dejenerasyona bağlı aksonal hasar	Akson
Nörotmezis	3.derece		Skar dokusu ile sınırlı rejenerasyon , tam olmayan iyileşme	Akson , myelin, endonörium
	4.derece		Epinörium korunmuş, geniş çaplı harabiyet , gerilme yada çekme sonucu oluşma, tam olmayan iyileşme, cerrahi	Akson , myelin, endonörium, perinörium
	5.derece		Çok ağır hasar , tam kesi , cerrahi	Akson , myelin, endonörium, perinörium, epinörium
		6.derece	Düzelmesi çok zor hasar	Tüm 5 dokuda çeşitli seviyede hasar

Tablo-1 Sinir yaralanması sınıflandırma sistemi (Lawrence ve Robinson 2000)

Periferik Sinir Paralizi

Periferik sinirler, sinir üzerine bası ya da gerilme gibi mekanik travmalardan etkilenebilecekleri gibi termal, iskemik, enfeksiyöz ve kimyasal etkenler gibi çok değişik etkenler ile yaralanabilirler. Fakat bu yaralanmaların en sık olanı travmatik yaralanmalardır. Periferik sinir yaralanmaları hayati tehlike arz etmemelerine rağmen sonuçta kişinin fasyal fonksiyonlarını ileri derecede kısıtlayabilmesi, sosyoekonomik ve psikolojik durumunu etkilemesi açısından önemlidir. Periferik sinir yaralanması sonrası istenilen amaç sinir iyileşmesinin en kısa sürede sağlanmasıdır. Bu iyileşmenin hızlı ve istenilen şekilde olması hasarın tipine ve uygulanan tedavi yöntemlerine bağlıdır²³.

Fasiyal Sinir Embriyolojisi

FS embriyonal olarak ikinci brankiyal arkta gelişmekte olup bu arkta kaynaklanan çeşitli kas ve organlara dağılır²⁴. İlk olarak korda timpani ve nervus petrosus superficialis major gelişirken en son oksipital, infraorbital, servikal, mandibüler dalları gelişir. İntrauterin 8. ayda tüm dalları ve anastomozları tamamlanır²⁵. FS insanda 7.000'i motor, 3.000'i duyu olmak üzere yaklaşık 10.000 sinir lifinden oluşur. Embriyonun henüz 3 mm büyüklüğünde olduğunda nöral krest rhombensefalunun arka ve yanında hücre topluluğu olarak belirir. Bu hücre grubuna akustikofasiyal premordium denmesinin sebebi bu hücre grubundan VIII. kraniyal sinirin kaynak almasındandır²⁵. Embriyo 32 günlük olduğunda genikulat gangliyon ve korda timpani belirir ve ikinci faringeal arkın mezenşiminde sonlanır. Bu mezenşim kalınlaşarak FS'in ana gövdesini oluşturur. Mezenşimin ön kısmından korda timpani gelişir²⁶. Temporal kemik içinde FS'in verdiği ilk dal korda timpanidir. Korda timpani V. kraniyal sinirin mandibüler dalı yakınında sonlanır. Bir hafta sonra submandibüler bez ortaya çıkar. Bu esnada V. kraniyal sinirin lingual dalı da belirginleşir. Lingual sinir ve korda timpani 7. haftanın sonunda birbirleri ile birleşirler. Başlangıçta her iki sinir çap bakımından birbirinin aynı olmasına rağmen zamanla korda timpani lingual sinirden daha ince kalır. Bu arada orta kulak da gelişmesini tamamlar. Stapes kası ve kasa giden FS dalı 8. hafta sonunda belirginleşir. Bu sırada petrosal sinir de oluşmaya başlar ve FS ile timpanik pleksus arasında ince liflerle bağlantılar kurulur. Nervus vagusun auriküler dalı da nervus glossofaringeus ve FS dalları ile anastomoz yapar.

Gebeliğin yedinci haftasında genikulat gangliyon belirgin hale gelir. Nervus Intermedius FS'in duyu parçasını oluşturur. Beyin sapını VII. ve VIII. sinir arasından terk eder²⁶. Embriyo 44 günlük olduğunda genikulat gangliyonun alt tarafında koklea spiralleri belirlemeye başlar. Stapes kası ve Reichart kıkırdağının (2. brankiyal ark kıkırdağı) oluşması nedeniyle korda timpaninin seyri konkav hale döner. FS'in seyri son şeklini 8. hafta sonunda membranöz labirent çevresinde kıkırdak otik kapsül oluştuktan sonra alır. Doğumda mastoid kemiğin içinde yüzeyel konumda iken mastoid kemiğin gelişimi ile birlikte puberte dönemine kadar mediale ve inferiora doğru yer değiştirir²⁶. FS'in gelişmesi tam olarak doğumdan sonraki ilk dört yılın sonunda son şeklini alır.

Fasiyal Sinir Anatomisi

FS, motor lifler, özel visseral tat lifleri, parasempatik otonomik lifler ve genel duyu lifleri içeren mikst bir sinirdir. Motor lifler buksinator, stapes, stilohiyoid, stiloglossus, kulak kepçesi kasları, platizma, mimik kasları, ve digastrik kasın arka karnını innerve eder. Parasempatik lifler lakrimal beze, burun mukozasına, submandibüler ve sublingual bezlere gider. Tat lifleri dilin 2/3 ön kısmı ile korda timpani aracılığı ile taşınır. FS, supranükleer, nükleer ve infranükleer segment olarak üçe ayrılarak incelenir. İnfranükleer segment ise serebellopontin köşe, meatal, labirentin, timpanik, mastoid ve ekstrakraniyal segment olarak ayrılır²⁷.

Supranükleer segment: Korteksten ponstaki fasiyal nükleuslara kadar olan kısımdır. FS'in, yüzün alt ve üst yarımına giden liflerinin seyri farklıdır. Yüzün üst yarımına giden lifleri iki kez çaprazlaştıkları halde, alt yarımına giden lifler bir kez çaprazlaşmaktadır. Yani yüzün üst yarımına her iki beyin yarımküresinden lifler giderken, alt yarımına ancak bir yarımküreden lifler gitmektedir. Bu nedenle kortikobulbar traktusun bir beyin küresinde zedelenmesi, yüzün üst yarımında herhangi bir felç meydana getirmemekte, ancak alt yarımı felç olmaktadır²⁰.

Nükleer segment: Motor çekirdek ve parasempatik lifleri içeren çekirdek olmak üzere 2 grupta toplanır. Motor nükleus ponsun alt 1/3 kısmında ve 4. ventrikülün aşağısında, spinal yol ve trigeminal sinirin nükleusunun yanındadır ve yaklaşık 7000'i motor, 3000 'i duyu olmak üzere 10000 kadar sinir lifinden oluşur. VI. sinir çekirdeği ile yakın komşuluk gösterir. FS çekirdeğinden çıkan lifler VI. sinir çekirdeğinin etrafını dolaştıktan sonra ponsu terk ederler²⁰

FS'in duyuusal fonksiyonlarını ilgilendiren çekirdeklere aksesuar nükleuslar adı verilmektedir. Bunlar ponda bulunan nükleus lacrimalis ve nükleus salivatorius süperior çekirdekleridir. Gözyaşı ve tükürük salgılanmasında ve dilin 2/3 ön kısmının tat duyusunda görev alırlar. Bu lifler birlikte ayrı bir sinir oluştururlar ve bu sinire Wrisberg siniri adı verilir ve fasiyal motor sinirle ponsu terk ederler. Wrisberg siniri genikulat gangliyona kadar FS ile birlikte seyreder ve VIII. sinir ile FS arasına yerleşir. Bu yüzden bu sinire nervus intermedius adı da verilmektedir. Aksonları nervus abducensin nükleusunun etrafında dolandıktan sonra ponsu terk eder²⁰.

İnfranükleer segment: Serebellopontin köşe FS'in beyin sapını terk ettiği sulkustan internal akustik kanal kadar olan segmentidir. FS, intermedier sinir, VIII. kraniyal sinir ve iç kulak yoluna giden damarların hepsine akustikofasiyal pedikül adı verilir. Akustikofasiyal pedikülün her elemanı ayrı bir piameter kılıfı ile sarılmıştır. Sulkusdan çıktıktan sonra pedikül, sisterna pontoserebellaris lateralis içine girer. Altında baziller arterin dalı olan posteriyor inferior serebellar arter, sinüs petrozis inferior ile alt ve dışında IX,X., XI. kraniyal sinirler bulunur. 15-17 mm seyrettikten sonra temporal kemik içindeki internal akustik kanalın porusuna girer. Pons ile iç kulak yolu arasında sinirin uzunluğu 23-24 mm kadardır. İç kulak yolu, intermedier sinir ile beraber VII. kafa çifti ve vestibülokoklear sinire yol teşkil eder. Meatal segment, FS'in iç kulak yolu içindeki bölümüdür. Bu meatal segment (8-10 mm) internal akustik kanalı geçerken anterior süperiyor bir pozisyonudadır ve süperiyor vestibüler sinire göre anterior ve koklear sinire göre süperiyor bir pozisyonudadır. İnternal akustik meatustan çıkarkan, FS transvers çıkıntıya göre süperiyor bir pozisyonudadır ve cerrahlar tarafından Bill's bar olarak bilinen vertikal bir işarete göre anterior pozisyonudadır. Daha sonra internal akustik kanal fundusundan fallopian kanalına girer. Fallopian kanal girişi(meatal foramen) FS'in, 0.61-0.68 mm'lik çapıyla en dar olduğu yerdir ve bu nedenle travma ve enflamatuar hadiselerde en çok etkilenen bölgesidir²⁸. FS temporal kemik içindeki seyrine göre labirenter, timpanik ve mastoid segmentler olarak ayrılır. Meatal foramen ve genikulat gangliyon arasında uzanan labirenter segment en kısa segmenttir (4 mm). Bu segment anterior, süperiyor ve lateral yönde ilerleyerek internal akustik kanal ile 120 derecelik açı yapar. Labirenter segmentin anteroinferiyorunda, kokleanın bazal kıvrımı ile fallop kanalı arasında yakın bir ilişki vardır. Labirenter segmentin lateralinde genikulat gangliyon bulunur ve sinir posteriyora doğru ani olarak yön değiştirip 75 derecelik bir açı yapar. Bu birinci dirsekte sinir genişlemiştir, timpanik kavite mediyal duvarında oval pencerenin üstünde ve horizontal semisirküler kanalın altında ilerler ve buraya timpanik segment denir. Timpanik segmentin uzunluğu 10-12 mm kadardır. Bu segmentin horizontal segment olarakta adlandırılmasına karşın horizontal plan ile 35-40 derecelik bir açı yaptığı saptanmıştır. Luntz ve arkadaşları sinirin inkus kısa kolunun en posteriyoruna olan mesafesini ortalama 3.31 mm olarak hesaplamışlardır²⁹.

Daha sonra oval pencerenin hemen arkasında aŖađı doğru 95-125 derecelik bir açı ile dđner ve ikinci dirseği yapar. Bu ikinci dirseğin konveksliği arkadan posteriyor semisirküler kanal ve posteriyor kraniyal fossa ile iliŖkilidir. Sinir mastoid tipin mediyalinde ve stiloid proçesin arkasındaki stilomastoid foramenden çıkararak parotis bezine girer. Mastoid kemik içindeki bu kısmına vertikal veya mastoid segment denir²⁷. Mastoid segment, sinirin ikinci dirsek ile stilomastoid foramen arasında kalan bđlümüdür. Genel olarak, bu bđlümde sinir vertikal bir seyir izlemektedir. Uzunluğu 10-14 mm kadardır. Bu bđlümde sinir üç dal verir. Bunlar sırasıyla stapedia, korda timpani ve vagus sinirleri ile anastomoz yapan aüriküler dallardır. Korda timpani FS'i, mastoid segment distal 1/3'ünden terk eder. Yukarı ve öne doğru ilerleyerek, inkus ve malleus lateralinde seyrederek, timpan zarın hemen medialinden anteriyora doğru ilerler. Temporal kemiği petrotimpanik sütür ile terk ederek lingual sinire ulaŖır. Submandibüler ve sublingual glandların otonomik sekretuar liflerini taŖımasının yanında dilin 2/3 ön kısmının tad duyusu ve dıŖ kulak yolu arka duvarının duyuusal innervasyonunu sağlar. Timpanik ve mastoid segmentler arasında 2-3 mm'lik mesafede sinir hafifçe inferoira doğru eđilir²⁷.

Stilomastoid foramenden çıkararak ekstratemporal seyreden sinir parotis bezinin içinde sinir temporozigomatik ve servikofasiyal dallara ayrılır. Bu dalların oluŖturduđu geniŖ anastomoz ağına pes anserinus adı verilmektedir.

FS parotis sahasında bazı yan dallar verir:

-Ansa Maller: Stilomastoid foramenin hemen altında sinirden çıkar ve IX. sinir ile anostomoz yapar ve juguler veni dıŖ taraftan aprazlar²⁷.

-Posteriyor auriküler dal: FS'den digastrik kas seviyesinde çıkar. Yukarı doğru seyrederek ve mastoidin ön yüzüne gelir. DKY ve mastoid apeksi arasında auriküler ve oksipital dallara ayrılır. Auriküler dal, posteriyor auriküler kasların motor dalıdır. Daha geniŖ bir dal olan oksipital dal ise arkaya doğru gider ve oksipital kasları innerve eder.

-Stilohiyoid dal: Genellikle digastrik dal ile beraber siniri terk eder. Stilohiyoid kasın orta bđlümünden girer.

-Digastrik kas dalı: Digastrik kas arka karnını innerve eder.

-Lingual dal: Stiloglossus ve stilofaringeus kaslarının iç yüzünde seyrederek.

Farenks hizasında superiyor konstrüktör faringeus kasını delerek farenkse dağılır. FS'in intratemporal bölümünün arteryel beslenmesi, proksimalde anterior inferior serebellar arterden, orta bölümde middle meningeal arterin bir dalı olan petrozal arterden ve mastoid segmentte de post auriküler arterden olmaktadır²⁷.

FS parotis bezini terk ettikten sonra, masseter kası fasyası üzerinde seyrederek yukarıdan aşağıya doğru temporal, zigomatik, bukkal, marjinal mandibüler ve servikal dallar olmak üzere beş distal dala ayrılır. Bu düzeyde oldukça değişik varyasyonlar tanımlanmıştır. Çoğunlukla (%70-90 olguda) üst ve alt ana divizyonlar arasında anastomozlar bulunur. Sinirin kantus lateralisten indirilen dik bir hattın anteriorunda kalan distal bölümlerine gelen bir hasar sonrası, birbirleriyle sıkı anastomozlar oluşturması sebebiyle hemen her zaman sekelsiz olarak iyileşir. Dolayısıyla bu bölgedeki hasarların onarımına ender olarak ihtiyaç duyulmaktadır. Frontal dal çoğunlukla tek başına diğerlerinden ayrı ve aralarında bağlantı olmaksızın seyrederek. Zigomatik dal periferik dalların en geniş olup alt ve üstünde yer alan diğer dallara sıkı anastomozlar ile bağlıdır.

Marjinal mandibüler, anatomik pozisyonunun bağlı ekstrakraniyal cerrahi nedeniyle en sık olarak yaralanan dal olup ancak % 10-15 olguda diğer dallar ile anastomoz yapmaktadır. Servikal dal ile beraber platisma kasının derininde, fasiyal arter ve venin yüzeyinde yer almaktadır. Mandibulanın 1-2 cm kadar altına inebilmektedir. Çoğunlukla en az varyasyon gösterdiği kısım olan angulus mandibulanın hemen anteriorunda identifiye edilir. Frontal ve marjinal dallardaki kollaterallerin azlığı dolayısıyla bu ikisine lokalize paraliziler daha geç ve sekelli olarak iyileşmektedir³⁰.

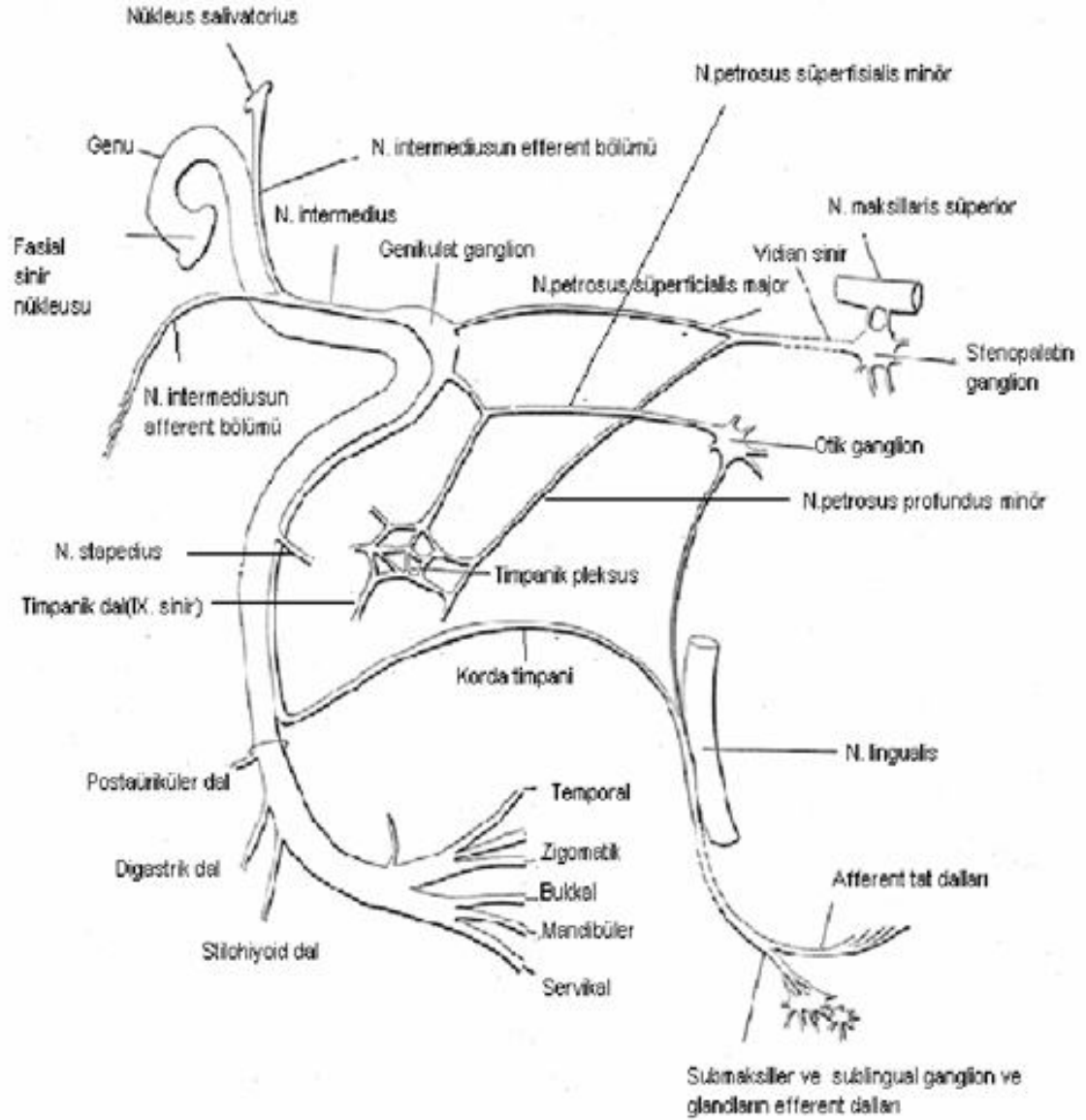
Fasiyal Sinir Dalları

a.Nervus Petrozus Süperficialis Major: Greater petrosal sinir olarak da adlandırılan, genikulat gangliyon hizasında ayrılan FS'in ilk dalıdır. Bu dal lakrimal, nazal, palatin ve farengeal bezleri innerve eder. Glossofaringeal sinirin nervus petrozus profundus major ve plexus caroticus ile birleşerek vidian sinirini oluştururlar. Vidian siniri de gangliyon sfenopalatina'ya gelir

b.Nervus Petrozus Süperficialis Minör: Genikulat gangliyon hizasında ayrılır. Glossofaringeal sinirin nervus petrozus profundus minör ve üst servikal sempatik gangliyondan çıkan lifler ile birleşerek foramen lacerumdan geçer ve fossa infratemporalisteki otik gangliyona gelir.

c.Nervus Stapedius: FS'in mastoid segmentinden ayrılır ve musculus stapediusun motor siniridir.

d. Korda Timpani: Mastoid segmentten, foramen stilomastoideumun 5- 7 mm yukarisından ayrılır. Kanalikuli korda timpani'den geçerek cavum timpaniye gelir, malleus boynu ile inkus arasından öne doğru geçerek petrotimpanik fissürden temporal kemiği terkeder. Daha sonra lingual sinir ile birleşerek submandibular gangliyon, sublingual gangliyon ve dilin 2/3 ön kısmına gelir. Korda timpani içinde parasempatik ve sensitif lifler bulunur. Parasempatik lifler, nükleus salivatorius süperiordan gelip submandibular gangliyon ve sublingual gangliyona gider. Sensitif lifler ise dilin 2/3 ön kısmının tat duyusunu alır önce lingual sinir, sonra korda timpani ile fasiyal sinire ve genikulat gangliyona, oradanda nervus intermedius ile nükleus traktus solitarius'a götürür. Nervus intermedius, nükleus lacrimalisten gelen lifleri nervus petrozus süperficialis majore götürür²³.



Şekil 2-Fasiyal sinir anatomisi

Periferik Fasiyal Paralizi

Fasiyal sinir seyri boyunca kasıtlı veya kasıtsız olarak, gerek kaza sonucu gerekse iatrojenik olarak travmalara maruz kalabilir. İdiopatik fasiyal paralizilerden sonra en sık fasiyal paralizi sebebi travmatik nedenli fasiyal paralizilerdir³¹.

Tablo 2. Fasiyal Sinir Paralizilerinde Etiyoloji³².

İdiopatik	Travmatik	Enfeksiyöz
Bell's paralizisi Melkerson-Rosenthal Sendromu	Temporal kemik fraktürü Doğumsal travma Yüzdeki künt travmalar ve laserasyonlar Yüz ve temporal kemiğin penetran yaralanmaları Cerrahi travma	Eksternal otit Otitis media Mastoidit Herpes zoster otikus Kronik süpüratif otitis media ve kolesteatom Malign otitis eksterna
Neoplastik Glomus jugulare Glomus timpanikum Temporal kemik ve parotis malign tümörleri FS nörinomları Serebellopontin açığı tümörleri Alt kranial sinir nörinomları Meningiom Lösemi Histiyositoz X	Metabolik ve sistemik nedenler Gebelik Diabetes mellitus Sarkoidoz GuillianBarre sendromu Otoimmün hastalıklar	Tüberküloz Lyme Enfeksiyöz mononükleozis Akut süpüratif parotit
	Konjenital Möbius sendromu Doğum travması	

Periferik Fasiyal Paralizili Hastaya Yaklaşım

FSP'li hastaların değerlendirilmesi için FS işlevinin anlaşılması ve FS'i etkileyen çeşitli etkenlerin iyi bilinmesi gerekmektedir. Değerlendirme ayrıntılı bir öykü, sistemlerin gözden geçirilmesi, ayrıntılı bir fizik muayene, odyometri, muhtemel radyolojik ve elektrofizyolojik incelemeleri içermelidir²³.

Fasiyal sinir paralizili hastanın değerlendirilmesinde ilk yapılacak olan ayırım paralizinin santral mı periferik mi olduğudur. Santral fasiyal paralizilerde alında frontal kasın fonksiyonu normaldir ve hasta kaşlarını kaldırarak alın cildini kırıştırabilir. Periferik fasiyal paralizilerde yüz yarımındaki bütün kaslarda fonksiyon kaybı ile birlikte gözyaşında azalma, tat bozukluğu ve stapes refleksinin kaybına bağlı hiperakuzi görülebilir.

Öykü, ayırıcı tanı ve uygun laboratuvar ve tanısal testlerin seçimi için önemlidir. Fasiyal paralizinin başlangıç zamanı, geçirilmiş kulak hastalıkları, kullanılan ilaçlar, travma öyküsü, fasiyal paralizi öyküsü detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır. Paralizinin tam olup olmadığı, ani başlayıp başlamadığı bilmek önemlidir. İnkomplet (parezi) veya komplet (paralizi) olması, ani veya geç gelişimi şeklindeki paralizinin başlangıcına ait anamnezden alınan bilgiler kesin tanı koydurucu olmamakla birlikte, prognozla ilgili ipuçları verir. Genel olarak inkomplet ve geç başlayan fasiyal paralizilerde düzelme daha iyidir; komplet başlayıp elektrofizyolojik testlerde de tam dejenerasyon görülen paralizilerde ise fasiyal sinir fonksiyonunun düzelmesi açısından prognoz daha kötüdür. Fasiyal paralizilerin hepsinde başlangıç ani olabilir; diğer semptomların ortaya çıkışından sonra gelişen geç paraliziler sıklıkla enfeksiyöz ve travmatik nedenlerde görülür. Fasiyal paralizilerin çoğu ilk 2-3 hafta içinde bir miktar düzelme gösterirler. İlk 3 hafta sonrasında progresyon göstermeye devam eden paralizilerde etyolojide tümör düşünülmelidir.

Fasiyal paraliziye eşlik eden semptom ve bulgular da ayırıcı tanı için önemlidir. Yüzde hipoestezi, otalji, hiperakuzi, gözyaşında azalma ve tat değişikliği, Bell paralizisi ve Ramsay Hunt sendromu'nda (herpes zoster otikus) sıklıkla görülür. Şiddetli kulak ağrısı ve aurikulada veziküllü döküntüler herpes zoster enfeksiyonu için tanı koydurucudur. Sensorinöral işitme kaybı ve vertigo bazı herpes zoster otikus olgularında görülebilir, ancak Bell paralizisinde yoktur.

Yüzde tik şeklinde istemsiz spazmlar, yavaş progresyon görülen fasiyal paraliziler ve işitme kaybı da dahil olmak üzere diğer kraniyal sinir paralizilerine ait bulguların eşlik etmesi tümör düşündürmelidir.

Aynı tarafta rekürren fasiyal paralizi Bell paralizisinde, Melkerson-Rosenthal sendromunda (üst dudakta belirgin olmak üzere yüzde ödem, fissürlü dil ve migren benzeri baş ağrıları ile seyreden, herediter geçişli ve otoimmün olduğu düşünülen bir klinik tablodur) ve yavaş büyüyen tümörlerde görülebilir; karşı tarafta rekürrens hemen daima Bell paralizisini düşündürmelidir. Ailede fasiyal paralizi bulunması Bell paralizisi ve Melkerson-Rosenthal sendromunu akla getirmelidir. Bilateral fasiyal sinir paralizilerinde Guillan-Barre Sendromu, Möbius Sendromu, Sarkoidoz (Heerfordt sendromu), Lyme Hastalığı, Bell paralizi, Myestenia gravis düşünülür.

Anamnezde elde edilebilecek diğer ipuçlarına göre kanserler, sarkoidoz, diabetes mellitus, gebelik, otoimmün hastalıklar ile parotis, posterior fossa ve temporal kemiğe ait geçirilmiş operasyonlar da ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır.

Periferik fasiyal paralizilerin %50'sinden fazlası idiopattiktir. İkinci sırada travmalar (yaklaşık %20), üçüncü sırada enfeksiyöz nedenler gelir. İdiopatik fasiyal paralizi tanısına, etyolojiden sorumlu diğer nedenler ekarte edildikten sonra ulaşılabilir.

Fizik muayene: Fasiyal paralizili hastalarda tam ve detaylı bir KBB ve Baş-Boyun muayenesi yapılmalıdır. Fasiyal paralizinin nedeni sıklıkla temporal kemikle ilgili olduğu için dış kulak yolu, kulak zarı ve orta kulağın muayenesi yapılmalıdır. Bu arada parotis bezi de ayrıca dikkatle ele alınmalıdır.

Paralizinin santral, periferik ayırımı yapılmalıdır. Santral unilaterale fasiyal paralizi genellikle yüzün alt kısmını tutar çünkü yüzün üst kısmının innervasyonu çaprazlanmış ve çaprazlanmamış liflerden gelir. Periferik sinir lezyonları yüzün hem alt hem de üst kısımlarını tutar. İleri değerlendirme diğer kraniyal sinirlerin değerlendirilmesini içerir²³.

Fasiyal paraliziye eşlik eden semptom ve bulgularda yüzde hipoestezi, otalji, hiperakuzi, gözyaşında azalma ve tat değişikliği, incelenmelidir. Şiddetli kulak ağrısı ve aurikulada veziküllü döküntüler herpes zoster enfeksiyonu için tanı koydurucudur. PFSP hemifasiyal spazm ile karışabilir. Hemifasiyal spazm

PFSP sonrasında da görülebilmekle birlikte daha yaygın olarak yer kaplayan bir lezyona bağlı gelişir. Hemifasiyal spazmda rizaryus ve orbikularis oküli kaslarının istem dışı kasılmasına bağlı olarak göz kısmi olarak kapalıdır ve ağız köşesi yukarı çekilmiştir³³.

Parsiyel sinir tutulumunu derecelendirmek için House Brackmann (HB) bir derecelendirme sistemi tanımlamıştır (**Tablo 3**).

Disfonksiyonun Derecesi	Paralizinin derecesi (Grade)	Tanım
Normal	1	Bütün yüz bölgelerinde normal, simetrik fonksiyon
Hafif disfonksiyon	2	Sadece dikkatli inceleme ile fark edilebilen kas zayıflığı Minimal eforla gözünü tamamen kapatabilir. Maksimal eforla gülümseme esnasında hafif asimetri Güçlkle fark edilebilen sinkinezi bulunabilir Sinkinezi veya spazm yoktur.
Hafif-orta disfonksiyon	3	Belirgin kas zayıflığı Kaşını kaldıramayabilir Maksimal eforla gözünü tamamen kapatabilir. Maksimal eforla ağız köşesinde hafif hareket vardır . Belirgin ancak fonksiyon bozukluğu yapmayan Sinkinezi veya spazm olabilir
Orta-şiddetli disfonksiyon	4	Belirgin çehre bozukluğuna neden olan kas zayıflığı Kaşını kaldıramayabilir Maksimal eforla gözünü tamamen kapatamaz. Maksimal eforla ağız köşesinde hafif hareket vardır . Şiddetli sinkinezi veya spazm bulunabilir
Şiddetli disfonksiyon	5	Zorlukla fark edilebilen hareket Göz kapağında çok zayıf hareket var , fakat gözünü kapatamaz Ağız köşesinde çok zayıf hafif hareket vardır Sinkinezi, kontraktür veya spazm yoktur.
Komplet paralizi	6	Yüzde hareket yoktur, istirahat halinde kas tonusu kaybolmuştur. Sinkinezi, kontraktür veya spazm yoktur.

İdiyopatik Fasiyal Paralizi (Bell's Paralizi)

İlk defa Sir Charles Bell tarafından tanımlanmıştır. Tüm akut fasiyal paralizilerin % 60- 75 ' ni oluşturmaktadır. Yıllık tahmini insidansı 100000 'de 10-30 arasında değişmektedir^{34,35}. En sık 15-45 yaş grubunda görülmektedir³⁶. Bell's paralizide erkek-kadın oranı hemen hemen eşit olmakla beraber hafif kadın üstünlüğü görülmektedir³⁵. Gebelerde ise fasiyal paralizi normal popülasyona göre sıklığı artış göstermektedir³⁷. Yüzün sağ ve sol yanları eşit oranda etkilenir³⁶. İlk muayenede hastaların %30'unda kısmi, %70'inde tam paralizi vardır. Hastaların %0,3-2' sinde bilateral olurken, Bell's paralizisinde rekürrens %12 bildirilmiştir³⁸. Pozitif aile hikayesi olanlarda diabetes mellitus eşlik edenlerde ve immün süpresif kişilerde rekürrens daha sık olmaktadır.

Bell's paralizinde etiyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte viral, enfeksiyon, vasküler, iskemi ve otoimmünite patomekanizmalar arasında sıklıkla neden olarak gösterilmiştir³⁹. Bazı hastalar klima önünde kaldıklarını, bazıları paralizi geçirmeden hemen önce pencere açtıklarını belirtse de artan delillere göre Bell's paralizi bir herpes virüs reaktivasyonu sonucu gelişmektedir³⁷. Reaktivasyon sonucu fasiyal sinirde çoğunlukla geri dönüşlü inflamasyona yol açmaktadır. Murakami ve ark, Bell's paralizili, Rumsey Hunt sendromlu ve kontrol vakalarında endonöral sıvı ve postaürüküler kas incelemesi yapmışlardır. HSV DNA Bell's paralizili 14 hastanın 11'inde tespit edilirken VZV DNA hiç birinde bulunmamıştır. VZV DNA Ramsey Hunt hastaların tümünden izole edilirken etkilenmemiş kontrol grubunda hiç viral DNA bulunmamıştır⁴⁰.

Bell's paralizi en sık gözlenen kranial sinir tutulumunun fasiyal paralizi olduğu polinevrit sendromunun bir parçası gibi gözükmektedir⁴¹. Ancak bugüne kadar Bell's paralizili hiçbir hastanın serumundan tutarlı bir şekilde virus izolasyonu yapılamamıştır⁴². Bu nedenle viral hipotezin doğrudan bir kanıtı yoktur. Üstelik altta yatan neden bir ihtimalle viral de olsa paraliziye doğrudan yol açan nedenlerin tek başına viral nöropati mi, yoksa viral enfeksiyona bağlı gelişen iskemik nöropati mi olduğu konusu tartışmalıdır⁴³.

Bell's paralizisinde altta yatan muhtemel hastalık viral nöropati olarak gözükse de, diğer kranial sinirlerin göreceli olarak minör ya da geçici değişiklikler olurken, neden FS üzerinde böylesine derin etki olduğu sorusunun cevabı halen belirlenememiştir. FS ile diğer kranial sinirler arasındaki belirgin

anatomik farklılık FS'in sahip olduğu uzun kemik kanalıdır. Fisch ve Esslen fasiyal sinir kemik kanalının en dar yeri olan ve bu bölgedeki labirentin segmente gelişen ödem ve sıkışmaya bağlı gelişen iletim bloğu üzerinde durmuştur⁴⁴.

Bell's paralizisinin tanı kriterleri (Taverner);

Yüzün bir tarafındaki tüm kas gruplarının paralizisi olmalıdır.

Ani başlangıçlı olmalıdır.

Santral sinir sistemi bulguları olmamalıdır.

Serebellopontin köşe ya da kulak hastalıklarının belirtileri olmamalıdır²³.

Yüzdeki güçsüzlük ve paralizye eşlik eden başka semptomlar bulunabilir. Peitersen ve ark.'nın farklı etiyolojileri bulunan 2500 periferik fasiyal paralizili hasta ile yaptıkları çalışmada eşlik eden semptomlar %52'sinde aurikula arkasında ağrı, %34'ünde tat bozuklukları, %4'ünde gözde kuruluk, %14'ünde hiperakuzi ve %67'sinde istem dışı göz yaşarması şeklindedir. Ancak bu gözyaşı akmasının sebebi gözyaşının fazla salgılanması değildir. Orbicularis oculi kasının azalmış fonksiyonuna bağlı olarak gözyaşı medialdeki lakrimal keseye iletilememektedir⁴.

Travmatik Fasiyal Paraliziler

Periferik fasiyal sinir paralizisi yapan nedenler arasında Bell's paralizisinden sonra ikinci sıklıkla gelişmektedir²³. Fasiyal sinir travması herhangi bir kazaya (ateşli silah yaralanması yada temporal kemik fraktürleriyle sonuçlanan kapalı kafa travmaları gibi) veya sinire komşu sahalardaki cerrahi yaklaşımlar esnasında oluşan iyatrojenik sebeplere bağlı olarak ortaya çıkabilir⁴⁵. En yaygın injuri tipi intranöral hematoma iken bunu sinir kesisi ve kemik fragman batması izler⁴⁶. FS intrakraniyal, intratemporal ve ekstratemporal bölgelerden birinde etkilenebilir.

Temporal kemik kırıkları, petröz parçasının uzun eksenine göre; longitudinal, transvers ve ikisinin bir arada olduğu mikst tip kırıklar olarak ayrılır. Longitudinal ve transvers temporal kemik kırıklarında FS'in zedelenmeye en hassas olan alanları distal labirenter segment ve genikulat gangliyondur. Çünkü bu kısımlarda boyutları küçüktür, destekleyici fibröz dokudan yoksundur ve zedelenme sırasında temporal kemiğin anterior ve posterior kısımlarının geçici olarak yerinden çıkarılması nervus petrosus major ve genikulat ganglion arasında traksiyona neden olur⁴⁷.

En sık görülen fraktür longitudinal olanıdır (%70-80). Timpanik membran ve dışkulak yolu laserasyonuna bağlı olarak otoraji görülebilir. Longitudinal fraktürlü hastaların ancak %10-20'sinde fasiyal sinir injurisi görülür⁴⁸. Fasiyal paralizi yine gecikmiş tip bir başlangıç gösterir ve en çok genikulat ganglion bölgesi tutulur⁴⁹.

Frontal ve oksipital bölgeye gelen travmalar temporal kemikte daha çok transvers kırıklara yol açar. Genellikle internal akustik kanal ve otik kapsüle uzandığı için işitme kaybı ve vertigoya yol açarlar. Transvers fraktürde fasiyal paralizi, olguların %40-50'sinde vardır ve ani gelişir. Sinirin avulsiyonuna, kemik fragmanla laserasyonuna sekonderdir ve komplet tiptir, injuri yeri sıklıkla genikulat ganglion bölgesi özellikle de labirentin segmenttir. Nadiren meatus akustikus internustaki intrakraniyal segment de etkilenebilir⁴⁹. Transvers fraktürde fasiyal paralizi gelişme ihtimali 4 kez fazla olmasına rağmen temporal kemik fraktürüne sekonder fasiyal paralizlerin çoğu longitudinal fraktüre bağlı olarak gelişir. Çünkü longitudinal fraktür yaklaşık olarak 9 kat daha sık görülür⁴⁶.

Travmadan hemen sonra gelişen fasiyal paralizi sinirde kesi oluşmuş olabileceğini düşündürürken, daha geç dönemde gelişen paraliziler hematoma,

ödem lehine yorumlanır. Transvers kırıklarda sensörinöral işitme kaybı, bulantı, kusma, otoskopik muayenede hemotimpanum görülür. Longitudinal kırıklarda ise timpanik membranda perforasyon mevcuttur. Tüm bu bulgular fasiyal paralizili hastada odyolojik tetkikler ve otoskopik muayenenin önemini göstermektedir. FS'in ekstratemporal segmentindeki penetran yaralanmalarda acil eksplorasyon yapıp yaralanan distal dal bulunmalıdır. Cerrahi travmalara bağlı fasiyal paraliziler en sık serebellopontin açığı lezyonları cerrahisinde, iç ve orta kulağa yönelik cerrahi girişimlerde ve parotis bezi cerrahisinde görülür. İnsidansı %1 olarak rapor edilmiştir⁵⁰.

FS anatomik varyasyonlarında iyatrojenik hasar oluşma riski yüksektir. En sık gözlenen varyasyon dehisanslar olup sıklıkla oval pencere üzerinde timpanik segmentte gözlenmektedir. Paralizi riskini arttıran en önemli faktörler, granülasyon, polip, ve kolesteatom varlığı konjenital dehisansların varlığı, Körner septumunun olması ve revizyon vakalarıdır. Genellikle bu vakalar ameliyat sırasında tespit edilip uygun şekilde tamir edilmektedir. Travmatik fasiyal paralizilerde lezyonun şiddetinin erkenden belirlenmesi önemlidir. Tedavinin şekli ve zamanı hastanın genel durumuna, paralizinin başlama derecesine ve komplet veya parsiyel oluşuna, hemen veya gecikmiş şekilde ortaya çıkmasına, topografik testlere, sinir eksitabilite testlerine, eksternal travmalarda yaranın temiz veya kontamine olmasına ve injurinin lokalizasyonuna göre belirlenir⁵¹. Sinirin etkilenme seviyesi ile sinir ve kasların iletim gücünün tespiti yapılacak tedavinin şeklini ve başarısını belirlemede önemli rol oynar. Travma ile beraber hemen ortaya çıkan paralizilerde kesi varsa, kesi yerinden öteye sinirin iletim kabiliyeti hemen kaybolur. Başlangıçta bir elektrik akımıyla yaratılan impulsları iletmeye yeteneğini korusa da Wallerian dejenerasyonu sonucu 72 saat sonra distal segmentte iletim durur. EMG ile bu değişiklik ancak 10-14 günde saptanır. Hasarın gerçek derecesini saptamadan çok önce sinir hızlı bir dejenerasyon gösterir. Bu sebeplerle travmatik fasiyal paralizilerde klinik bulguların ışığında erken müdahale büyük önem taşır. Ameliyat sonrası açığa çıkmış olan beklenmedik paralizilerde lokal anesteziğin geçici paraliziyeye neden olabileceği akılda bulundurulmalı, ancak paralizi devam ederse hasta eksplorasyon amaçlı operasyona alınmalıdır.

Topognostik testler

Fasiyal sinir paralizisinde lezyon yerini tahmin etmek amacı ile kullanılan testlerdir. Topografik testler injurinin proksimal sınırı hakkında bilgi verir. Paralizinin derecesi ve prognozu konusunda topografik testler güvenilir değildir.

Schirmer testi: Her iki taraftaki gözyaşı sekresyonunun miktarını değerlendiren bir testtir. Nervus petrosus superfisialis majorun fonksiyonunu değerlendiren bu testte, iki adet 0,5 cm genişliğinde 5 cm uzunluğunda kurutma kâğıtlarının bir uçları bükülerek her iki gözün alt göz kapağına asılır. Beş dakikada %30'u aşan unilateral ıslaklıktaki azalma veya 5 dakikada 25 mm den az bilateral ıslaklık klinik olarak anlamlıdır ve lezyonun genikulat ganglionda veya onun proksimalinde olduğunu gösterir. Schirmer testi yalancı negatif sonuçlar verebilir.

Akustik refleks testi: İmpedans odyometri ile işitme eşiğinin 70-80 dB üzerindeki ses şiddetlerinin musculus stapediusda kontraksiyona neden olup olmadığı tespit edilebilir. Akustik refleksin alınamaması ile lezyonun N.stapedius'un dallandığı ikinci dirsek bölümünde ya da daha proksimalinde yani timpanik segment ya da daha yukarısında olduğu düşünülür. İnjurinin en proksimal yerinde saptanmasında önemlidir. Ancak ileri derecede sensorinöral veya iletim tipi işitme kayıplarında uygulanmaları zordur. Temporal kemik kırıklarında da bu iki patolojiden biri veya ikisi de birden bulunabilir. Bu nedenle olguların çoğunda bu test yeterli bilgi veremez.

Bell paralizili hastaların %69'unda stapes refleksi kaybolurken, klinik düzelmeden sonra refleksin geri döndüğü bilinmektedir⁵².

Tat testi: Dilin 2/3 ön kısmının tat duyusunu objektif olarak ölçen bir yöntemdir. Dilin her iki tarafı elektrogustometrenin elektrodları ile gittikçe arttırılan akım şiddetleri ile uyarılır. Metalik bir tadın hissedildiği akım şiddeti eşik değeridir. Her iki tarafta tespit edilen akım şiddetleri arasındaki anormal fark patolojiktir ve lezyonun korda timpaninin fasiyal sinirden dallandığı noktanın proksimalinde olduğunu gösterir.

Blatt testi: Wharton kanalından refleks uyaran ile oluşan submandibuler bez salgısı miktarı değerlendirilir. Bu test ile korda timpani ile taşınan parasempatik sekretomotor liflerin fonksiyonu değerlendirilir. Paralizi tarafındaki tükürük salgısının diğer tarafa göre %25'den fazla azalmış olması anlamlı olarak kabul edilir. Bu durumda lezyon korda timpaninin dallandığı noktanın daha proksimindedir.

Tükürük pH'sı ölçümü: Paralitik taraftaki submandibular glandın ağız tabanına açılan Wharton kanalı kateterize edildikten sonra limon veya benzeri bir gıda ile sekresyon stimülasyonu yapılır. Salivanın pH'sı normalde 6,4 veya daha yüksektir. Paralitik tarafta sekresyonun pHı 6,1 veya daha düşük olması anormaldir ve lezyonun korda timpaninin fasiyal sinirden dallandığı noktanın proksimalinde olduğunu gösterir.

Elektrodiagnostik Testler

Elektrofizyolojik testler sinir hasarının yeri ve derecesini saptamak, paralizinin ilerlemesini ve düzelmeyi değerlendirmek, santral ve periferik lezyonlarının ayrımı yapmak için kullanılan testlerdir. Gerek tanı aşamasında gerekse tedavi sonrasında iyileşme süreci hakkında bilgi verebilecek değerli prognostik testlerdir. Fasiyal sinir için kullanılan elektrofizyolojik testler aşağıdaki özellikleri ile diğer sinir testlerinden ayrılır.

1- Uyarı noktası genellikle lezyonun distalindedir. Hasar daha sık olarak temporal kemik içerisinde yer almakla birlikte, bu seviyeden herhangi bir uyarı oluşturmak mümkün değildir.

2- Bir elektrik uyarısı hem proksimal yönde yani lezyona doğru (antidromik), hem de distal yönde yani kasa doğru (ortodromik) sinir aksiyon potansiyeli oluşmasına neden olmaktadır. Bir periferik fasiyal paralizde ortodromik aksiyon potansiyeli oluşması ve kaslarda kontraksiyon saptanması, o aksonun dejenere olmadığını bize gösterir. Bu şekilde elektrofizyolojik testlerde, aksonların ne kadarında dejenerasyon olduğu saptanabilir.

3- Tam kesilme halinde bile sinir olaydan sonraki ilk 3 günde uyarıları iletmeye devam eder ve 7. güne doğru iletim kaybolur. Bu nedenle elektrodiagnostik testler ilk 3 gün içinde güvenilir sonuç sağlamazlar²⁰.

Sinir eksitabilite testi (SET): Fasiyal sinir dejenerasyonunu göstermede kullanılan en basit testtir. Stimüle edici elektrot stilomastoid foramen üzerindeki cildin üzerine, diğer elektrot ön kola konulur. Stimulus şiddeti, yüzde farkedilir minimal bir kasılma olana kadar arttırılır. Mimik kaslarda hareketin gözleendiği en düşük akım şiddeti kaydedilir. Aynı işlem paralizili taraf için de yapılır. Her iki tarafta minimal kasılma oluşturan eşik değer karşılaştırılır. Her iki tarafın eşik değeri arasında 3.5 mAmp' den fazla fark olması kötü prognoza işaret eder. Ancak sinirin tam kesisinde bile distal kısım 3-4 gün boyunca iletiye devam edeceği için Sinir eksitabilite testi (NET) bu süre içinde faydalı değildir. Bu testin dezavantajı, subjektif olması ve bilateral paralizilerde kullanılamamasıdır. NET ayrıca 2-3 haftadan sonra tam dejenerasyon yerleştiğinde faydalı değildir. Rejenerasyon sırasında NET testinin bir yararı olmaz. Çünkü rejenere olan aksonların daha ince, az sayıda ve düzensiz olmaları ve senkronize uyarılamamaları nedeniyle iyileşmenin klinik belirtileri elektriksel uyarı ile oluşabilecek kasılmalardan önce görülecektir. Komplet paralizili Bell's paralizili vakaların çoğunda 1-2 hafta içinde çeşitli derecelerde dejenerasyon gelişir. Bunun için yapılacak olan günlük NET takibi dejenerasyondaki gidişatın mümkün olduğunca çabuk tespit edilebilmesini sağlayacaktır. Böylece 2 taraf arasında gözlenen 3,5 mA den fazla fark kötü prognozu gösterir, tespit edilerek cerrahi dekompresyona karar verilmesi sağlanır.

Maksimal stimülasyon testi (MST): Maksimal uyarı testinde NET' de kullanılan eşik değer yerine maksimal akım ölçülür. Burada amaç tüm fibrillerin uyarılmasını sağlamaktır. İki taraf arasında karşılaştırma yapıldığında; kas kontraksiyon farklılıkları eşit, azalmış veya yanıt yok şeklinde ifade edilir²³. Azalmış yanıtı olan veya yanıt alınamayan hastalarda ilerlemiş dejenerasyon olduğu kabul edilir. Bu testte subjektif bir test olmasına karşın prognostik değeri yüksektir ve ucuz olmasından dolayı sık kullanılmaktadır. Bu testin en önemli dezavantajı ise bazen ağırlı olabilmesidir. Ancak 1msn uyarı süresi yerine, <0,4msn uyarım süresi kullanılması ile ağrının daha az olması sağlanabilir. Yapılan bir çalışmada MST'i normal kalan hastalarda tam iyileşme oranı %88 iken, azalmış hareket durumunda bu oran %27 olarak bulunmuştur.

Elektromyografi (EMG): EMG kasların elektriki uyarılara karşı yanıtlarını ölçmek için kullanılır. Bunun için bir iğne kasa saplanır ve elektriki uyararla meydana gelen yanıt kaydedilir. EMG de elde edilen yanıtta şunlar araştırılır.

-Normal istirahat potansiyelleri

-İstemli motor unit potansiyelleri

-Fibrilasyon potansiyelleri

-Polifazik reinervasyon potansiyelleri (Rejenerasyon sırasında ortaya çıkan potansiyellerdir, denerve kasın tekrar impuls almaya başladığını gösterir.)

EMG akut periferik fasiyal paralizinin değerlendirilmesi için uygun bir yöntem değildir. Çünkü fibrilasyon potansiyelleri, olayın başlangıcından 14-21 gün sonra ortaya çıkarlar⁵³. EMG, dejenere olmuş sinir liflerinin yüzdesi ile ilgili kantitatif değerlendirmeyi olanaksız kılmaktadır, ve bu nedenle Bell's palsideki kullanımı sınırlıdır⁵⁴.

Farklı kullanım alanları bulunmaktadır. Kongenital periferik fasiyal paralizilerin doğum travmasına bağlı periferik fasiyal paralizilerden ayrılmasını sağlamaktadır. Ayrıca cerrahi sinir anastomozu yapıldıktan 15 ay sonra yapılan EMG de polifazik reinervasyon potansiyellerinin görülmemesi operasyonun başarısız olduğunun gösterilmesi bakımından anlamlıdır⁵⁴.

Elektronöronografi (ENoG) İlk kez 1977'de Esslen tarafından sunulmuş ve daha sonra Fish (1981) tarafından yaygınlaştırılmıştır. Prensipte olarak maksimal uyarı testine benzer ancak daha objektiftir, ve kayıt alınması avantajı mevcuttur. Maksimal uyarı testinde kas kasılmaları gözle saptanırken ENOG'de EMG ile saptanmaktadır.

ENOG şu şekilde yapılır, kayıt elektrotları nazolabial oluğa veya nazal alaya yerleştirilir, bipolar uyarıcı elektrot stilomastoid foramen üzerindeki cilde konularak 0.2 msn süreli uyarı 2 sn'de bir olmak üzere şiddeti giderek artırılarak, maksimal amplitüdün bifazik düz dalga formu elde edilinceye kadar devam edilir. Stimulasyon için, tek bir nokta seçimi yerine mastoid tip ve tragus ön kısmını içine alan bir alanda farklı noktalar kullanılmaktadır.

ENOG'da dalganın şekli elektrod yerleşimi yanında, basıncına, cilt direncine ve stimulasyon akımına bağlıdır. Düşük voltajlı stimuluslar silik dalga

formlarına yol açar. Fazla şiddetli stimuluslar masseter ve pterigoid kasların aktivitesine yol açar, bu arada masseter kası kasılmaya başlayabilir. Test sırasında ağrı ya da trigeminal artefakt oluşursa akım azaltılır. Bu testte paralizi tarafın amplitüdü sağlam tarafın amplitüdü ile yüzdesel olarak karşılaştırılır. İki taraf arasındaki farkın en az %30 ve üzerinde olması halinde ENOG sonucu müspet olarak kabul edilmektedir⁵³.

ENOG'un büyük avantajı cevabın kesin sayısal değerlendirilmesinin mümkün olmasıdır. ENOG'un analiz sonuçları hangi fasiyal sinir lezyonlarının dekompresyon ile tedavi edilebileceğini ortaya koyar. Fisch'e göre travmatik lezyonlarda felcin başlamasından sonraki ilk 6 gün içinde, idiopatik paralizde ve Rumsey Hunt sendromunda ise ilk iki hafta içinde paralitik taraftaki dejenerasyon % 90'dan fazla ise fasiyal sinirin intratemporal bölümünün cerrahi dekompresyon endikasyonu mevcuttur⁵³.

Smith IM ve ark 1994 yılında Bell's palsi ile ilgili makalelerinde ENOG değerleri ile Bell's palsi klinik seyrinin korelasyon göstermediği çarpıcı açıklamasını yapmışlardır. ENOG ile %90 dejenerasyon gösteren hastaların nerede ise tamamına yakını tam düzelme göstermektedir, ancak %95 dejenerasyon gösteren hastalarda tam düzelme oranı yarı yarıya azalmaktadır⁵⁵.

ENOG klinik olarak fasiyal paralizinin olmadığı durumlarda, sinir hasarını saptayabilir. Noninvaziv, hızlı, etkili ve güvenilir olmasından dolayı FS'in değerlendirilmesinde ve tedavinin seçiminde yardımcı olmaktadır. Genliğin azalması aksonal dejenerasyonun göstergesidir. Latans ise miyelinizasyonun göstergesidir. Bu latansın uzaması demiyelinizasyonu göstermektedir.

Paralizili tarafın amplitüdü, sağlam tarafın amplitüdü ile yüzdesel olarak karşılaştırılır. İki taraf arasındaki farkın en az %30 ve üzerinde olması pozitif olarak kabul edilir. Amplitüd ile aksonal dejenerasyon yüzdesi arasında ters bir ilişki vardır. Paraliziden sonraki ilk 21 gün süresince en az %10 uyarılabilir fibriller varsa fasiyal adele fonksiyonları %80-100 oranında geri döner. ENOG ile saptanan amplitüdde ki azalmanın hızı fazlaysa prognozu kötüdür.

Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli (BKAP)

BKAP kastaki uyarılmış tüm kas liflerinin toplam yanıtıdır. Elektrik uyarım verildiği andan potansiyelin başlangıcına kadar geçen süreye distal latans denir. Distal latans, söz konusu sinir içindeki en hızlı ileten sinir liflerinin iletisini gösterir ve bu latans içinde sinirin iletim süresi, nöromüsküler ileti zamanı ve kas membranında elektrik ileti zamanı yer alır. BKAP' ın diğer parametreleri süre ve amplitüddür. Motor sinir ileti hızı ölçümü için, kayıt koşullarını değiştirmeksizin aynı sinirin daha proksimal bir noktasından sinir tekrar elektrikle uyarılıp yine kastan bir BKAP elde edilir. Proksimal uyarımla kayıtlanan BKAP latansından distal latans çıkartıldığında proksimal ve distal uyarım noktaları arasındaki mesafede ilgili motor sinirin iletim süresi hesaplanmış olur. Bu mesafenin milimetre cinsinden değeri distal ile proksimal latans farkına bölüldüğünde ilgili sinirin en hızlı ileten motor liflerinin ileti hızı metre/saniye cinsinden bulunmuş olur. Sinir üzerindeki iki noktadan (genellikle arada 8-14 cm olur) stimüle edilerek ve aynı yerden kayıt alınarak bu iki nokta arasında sinirdeki iletim hızı hesaplanır. BKAP amplitüdündeki azalma aksonal nöropati veya kaybını işaret eder. Amplitüd normal iken iletim hızının belirgin derecede yavaşlamış olması ise demiyelinizasyon lehinedir. Proksimal uyarım yapıldığında amplitüdün distal stimülasyona göre yarıya veya daha fazla düşmesi ve dalganın zamana yayılması (dispersiyon) iletim bloğunu işaret eder ve fokal demiyelinizasyonu gösterir. Demiyelinizasyonda BKAP'ın ortaya çıkma zamanı yani distal latans da uzamaktadır. Ancak sadece distal motor latans ile iletim hızı hesaplanmaz; zira bu nöromüsküler kavşaktaki iletimi de içerir⁵⁶. Fasiyal sinirdeki lezyona göre, BKAP amplitüdü değişmektedir. Yani fasiyal sinirdeki zedelenmenin derecesi sadece periferik fasiyal paralizinin ortaya çıkması ve ilerlemesini değil aynı zamanda elektrofizyolojik test sonuçlarını da etkilemektedir.

BKAP'ın iki karakteri vardır: Senkronizasyon ve sinirdeki akson sayısı. Eğer bir sinirdeki aksonların hepsi sağlamsa ve uyarı eş zamanlı olarak kaslara iletiliyorsa BKAP amplitüdü en yüksektir. Motor sinirin veya aksonunun herhangi bir yerde dejenerasyonuna yol açan bir patoloji BKAP amplitüdünde yol açarken motor sinir ileti hızı normal veya normale yakın kalır³².

Sinir iyileşmesi

Sinir rejenerasyonunun başarısı, yaralanmanın başlangıçtaki şiddetine ve meydana gelen dejeneratif değişikliklere bağlıdır. Yalnızca iletim blogunun olduğu birinci derece yaralanmalarda, patolojik değişiklikler ya hiç yoktur ya da çok hafiftir. İkinci derece yaralanmalarda, yaralanma bölgesinde veya bu bölgenin proksimalinde hafif histolojik değişiklikler oluşmaktadır. Yaralanma bölgesinin distalinde ise Wallerian dejenerasyonu meydana gelmektedir⁵⁷.

Wallerian dejenerasyonunda primer histolojik değişiklik, akson ve miyelin kılıfta oluşan yapısal bozukluklardır. Dejenerasyon sonucu gözlenen başlıca yapısal değişiklikler, nöronda nörotübül ve nörofilamanların düzensiz hale gelmesi, akson ve miyelin kılıfın birbirlerinden ayrılmaları, aksonda varikoz şişkinliklerin oluşmasıdır. Miyelin kılıf dejenerasyonu özellikle 36-48 saat içinde belirgin hale gelir. Yaralanmadan sonra 48-96 saatte genellikle akson devamlılığı kaybolur ve impuls iletimi bozular. Wallerian dejenerasyonunda schwann hücrelerinin anahtar rol oynadıkları kabul edilmektedir⁷. Bu hücreler yaralanmadan sonra 24 saat içinde aktif hale geçer, çekirdek ve sitoplazmik büyüme gösteren hücreler, hızla bölünerek, dejenerasyon ve tamir yoluna yardım edecek bir çok molekülü eksprese ederler. Schwann hücreleri dejenerasyon sonrası, akson ve miyelin artıklarını ortadan kaldırır.

Periferik kandan göç eden makrofajlar ile Schwann hücreleri, fagositoz yaparak, yaralanma bölgesini 1 haftadan bir kaç aya ulaşan bir sürede temizler⁵⁸. Bu süreçte, endonöriumda bulunan mast hücrelerinin de önemli rollere sahip oldukları bilinmektedir. Bu hücreler yaralanmadan sonra ilk 2 hafta içinde çoğalırlar, makrofaj göçünü kolaylaştıran ve kapiller permeabiliteyi arttıran histamin ve serotonin salgırlar⁵⁹.

Başlangıç evresinde, travmaya cevap olarak endonöral tüp şişer, ilk iki haftadan sonra çapı oldukça azalır. 5-8 haftada dejenere olan sinir artıkları genellikle ortadan kaldırılmıştır. 3.derece yaralanmalarda travma aracılı lokal bir reaksiyon meydana gelir. İntrafasiküler yaralanmalarda sinir lifi distal kısımları elastik endonöriumlarından dolayı retraksiyona uğrar. Lokal vasküler travma, etkin enflamatuvar cevapla sonuçlanan hemoraji ve ödeme yol açar. Fibroblastlar proliferer olur ve oluşan fibröz bağ dokusu, yaralı segmentte şişkinliğe neden olur. İntrafasiküler skar dokusu sinir gövdesinde de gelişir ve genellikle perinöral skar dokusu ile kaynaşır. Yaralı bölgenin distali karakteristik

Wallerian dejenerasyonu ile karakterizedir. İntrafasiküler yaralanmaların akson rejenerasyonunu bozması ve bundan dolayı endonöral tüpün uzun süre denerve kalması önemli bir fark olarak ortaya çıkmaktadır.

Yaralanmadan sonra 3-4 ay içerisinde, endonöral tüp küçülmeye başlar. Schwann hücresi bazal laminasının dış yüzeyindeki kollajene ilaveten, endonöral kılıfta da kalınlaşma gözlenir. Endonöral tüp genellikle rejener bir akson ile birleşir, akson ile bağlantı kurulamadığında, artan fibrozis ile birlikte ortadan kalkar. Wallerian dejenerasyonunun geç dönemlerinde schwann hücre yığınları ile karakterize kollabe endonöral tüpler mikroskopta da ayırt edilmektedir. Schwann hücre sütunlarından oluşan aksonun rehber yolları, Büngner bandları olarak adlandırılır⁶⁰. Dolayısıyla bu bandlar, sinir yaralanmasından sonra, akson büyümesi için schwann hücrelerinin nöronları destekleyici etkilerinin önemli bir göstergesidir. 4. ve 5. derece yaralanmalarda endonöral tüpler tamamen bozular, schwann hücreleri ve aksonlar tanımlanamaz hale gelirler. Bu tip yaralanmalarda epinöriumda önemli yapısal değişiklikler oluşur. 24 saat içerisinde dejener olmuş sinir uçlarında reaktif epinöral fibroblastlar ortaya çıkar. Bütün bunlar, schwann hücreleri, perinöral ve endonöral fibroblastların proliferasyonu ile birlikte. Etkin hücresel çoğalma bir hafta içinde en yüksek düzeye ulaşır ve uzun süre devam eder. Hafif yaralanmalarda olduğu gibi, kapiller permeabilite artmaktadır, bu artış, mast hücre proliferasyonu, ödem ve takip eden makrofaj infiltrasyonu sonucu oluşmaktadır. Hücresel cevapların büyüklüğü, sinir ve onu saran dokulardaki travmanın şiddetiyle paralel bir korelasyon göstermektedir.

4. ve 5. derece yaralanmalarda sinirin son kısımları, şişkinleşmiş ve dejenerasyona uğramış schwann hücreleri, fibroblastlar, makrofajlar ve kollajen lif demetleri ile karakterizedir. Rejener aksonlar, proksimal segmentin şişkin kısmına ulaşır ve burada çok ciddi engellerle karşılaşır. Çoğu akson skar dokusunda halka dizilimi oluşturur veya proksimal segment boyunca geri döner. Bazı rejener aksonlar distal kısma ulaşır. Sinir rejenerasyonu, orijinal yaralanmanın şiddeti, skar oluşumunun büyüklüğü ve aksonun yaralı bölgeye ulaşmasından önce geçen süre gibi, pek çok faktöre bağlı olarak değişiklik göstermektedir⁶¹.

Yaralanmaya bağlı olarak, nöron perikaryonunda ve sinir lifi proksimalinde meydana gelen değişiklikler, yaralanmanın şiddetine ve yaralı

bölgenin perikaryona yakınlığına bağlıdır. Yaralı bölgenin yakınındaki proksimal segment boyunca, schwann hücrelerinde yapısal değişiklikler ile akson ve miyelin kılıf çapında azalma meydana gelir. Şiddetli travmalarda olduğu gibi, sinir hücresi perikaryonu tam olarak dejenere olduğunda, proksimal segmentin tamamı Wallerian dejenerasyonu bulgularını göstermektedir⁶¹.

Yaralanmayı takiben proksimal segmentte, akson çaplarının azalmasıyla beraber sinir iletim hızı da düşmektedir. Rejenerasyon sürecinde, akson çapları artmakla beraber, yaralanmadan önceki normal boyutlarını kazanamamaktadır. Rejenerasyon sırasında, hücre perikaryonu ve akson arasındaki fonksiyonel ilişki son derece önemlidir. Fonksiyonel periferik bağlantılar yeniden kurulmadan, hücre perikaryonunda tam bir iyileşme meydana gelmez. Akson çapındaki artış, hücre perikaryonundaki iyileşme ile doğru orantılıdır. Yaralanmayla beraber nöronun çekirdeği 6 saat içinde perifere göç eder, Nissl cisimcikleri bozulur ve nöroplazmaya dağılır⁵⁷.

Bunun dışında, nöronun sinaptik bağlantıları da genellikle bozulur. Bu nedenle, şiddetli sinir yaralanmalarından sonra, hücre yaşamını daha fazla sürdüremez. Aksonotmezisi takiben, dorsal kök gangliyonunda apoptozla hücre ölüm insidansının, %20-50'ye kadar arttığı rapor edilmiştir. Yaralanma nedeniyle nöronal hücre ölümünün mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla beraber, yaralı alanın mikroçevresinin hücre ölümünde önemli olduğuna inanılmaktadır⁶⁰. Yaralanmadan sonra, periferik sinir mikroçevresinde, schwann hücrelerinin destekleyici rolleri yanında, salınan pek çok tropik molekülün, hücre yaşamını etkilediğini bildiren çalışmalar yayınlanmıştır⁶⁰.

Periferik sinir sisteminin steroid reseptörlerine sahip olduğu ve dolayısıyla bu dokuların steroidler için hedef oldukları bilinmektedir. Steroidler, periferik sinir sistemi miyelinli sinir liflerinde, miyelin kılıf yapısında bulunan P0 ve PMP22 proteinlerinin ekspresyonlarını stimüle etmektedirler. Yapılan son çalışmalarda, steroidlerin schwann hücrelerinin proliferasyonunu ve hücre gelişimlerini düzenledikleri açığa çıkarılmıştır. Steroidlerin, miyelin proteinlerinin sentezini kontrol etmeleri yanında, miyelin kılıf ve akson gelişimi üzerine de etkili oldukları rapor edilmiştir. Periferik sinirler ve schwann hücreleri, steroidleri eksprese etmektedirler ve bu maddeler için aynı zamanda hedef hücre ve yapılarıdır. Periferik sinir yaralanmalarında, oluşan iskemi ve travmanın etkisiyle kan akımı bozularak kesintiye uğramakta ve travma etkisi ile kanama ve yaygın

ödem meydana gelmektedir. Yaralanma sonucunda, primer olarak ortaya çıkan değişikliklerin yanında, lipid peroksidasyon ürünleri ve superoksit anyonlar gibi, pek çok zararlı etkenin varlığına bağlı sekonder hücrel değişikliklerin de ortaya çıkmasıyla, ciddi hücrel hasarların meydana geldiği yaygın olarak kabul edilmektedir. Sinir liflerinin yapısında bulunan miyelin kılıfın lipid içeriğinin yüksek olduğu dikkate alındığında, travma ve dolaylı olarak oluşacak iskemi sonrasında miyelin yapısının bozulacağı, membran yapılarının etkileneceği ve lipid peroksidasyonun ortaya çıkacağı açıktır.

Kortikosteroidler

Periferik sinir sisteminde steroid reseptörlerine sahip olduğu ve dolayısıyla bu dokuların steroidler için hedef oldukları bilinmektedir. Steroidler, periferik sinir sistemi miyelinli sinir liflerinde, miyelin kılıf yapısında bulunan P0 ve PMP22 proteinlerinin ekspresyonlarını stimüle etmektedirler. Yapılan son çalışmalarda, steroidlerin schwann hücrelerinin proliferasyonunu ve hücrel gelişimlerini düzenledikleri açığa çıkarılmıştır. Steroidlerin, miyelin proteinlerinin sentezini kontrol etmeleri yanında, miyelin kılıf ve akson gelişimi üzerine de etkili oldukları rapor edilmiştir. Hücre membranından geçerek sitoplazmadaki reseptörlerine bağlanmasıyla oluşan steroid-reseptör kompleksi, hücre nükleusuna girerek burada DNA'ya bağlanır ve bazı genlerin transkripsiyonunu uyarır⁶²

MP, uzun etkili sentetik glukokortikoiddir. Suprafizyolojik(plazma konsantrasyonun 4-12 katı) konsantrasyonlarda hangi etkene bağlı olursa olsun enflamasyon oluşturan durumlarda uygulandığında enflamasyonu baskılar. Akut dönemde nötrofillerden, lokositlerden ve makrofajlardan kemotaktik faktörlerin sentez ve salınımını baskılayarak, daha sonrada makrofaj migrasyon inhibitör faktörü ve trombosit aktive edici faktörü baskılayıp lizozom membranlarını stabilize ederek sağlarlar⁶². Lipit peroksidasyonu inhibisyonu ve antioksidan özelliğinden dolayı yüksek dozlarda doku hasarını azaltırlar.

Esas olarak hücrel cevabı bozarlar T ve B lenfositleri, immün kompleksler, serebrospinal sıvı ve serum interferon seviyeleri üzerinde yapılan çalışmalar idiopatik fasiyal sinir paralizisinin viral enflamatuar prosese karşı gelişen sellüler bir immün cevap olduğunu düşündürmektedir⁶³. Bu durum karşısında idiopatik fasiyal sinir paralizisinde en çok kabul gören tedavi metodu

steroid tedavisi olmuştur. Bu tedavinin kullanımı ve sonuçları ile ilgili olarak pek çok araştırma yayınlanmıştır. Bu araştırmaların bir kısmı steroidin yararlı etkilerini ortaya koyarken, bir kısım araştırma da steroidlerin plasebo ile karşılaştırılmasında ek bir fayda sağlamadığını belirtmişlerdir⁶⁴.

Periferik sinir yaralanmalarında, oluşan iskemi ve travmanın etkisiyle kan akımı bozularak kesintiye uğramakta ve travma etkisi ile kanama ve yaygın ödem meydana gelmektedir. Yaralanma sonucunda, primer olarak ortaya çıkan değişikliklerin yanında, lipid peroksidasyon ürünleri ve superoksit anyonlar gibi, pek çok zararlı etkenin varlığına bağlı sekonder hücrel değişikliklerin de ortaya çıkmasıyla, ciddi hücrel hasarların meydana geldiği yaygın olarak kabul edilmektedir. Sinir liflerinin yapısında bulunan miyelin kılıfın lipid içeriğinin yüksek olduğu dikkate alındığında, travma ve dolaylı olarak oluşacak iskemi sonrasında miyelin yapısının bozulacağı, membran yapılarının etkileneceği ve lipid peroksidasyonun ortaya çıkacağı açıktır.

Steroidlerin kısa süreli kullanımına bağlı yan etkileri ağızda metalik tat, yüzde yanma, iştahsızlık, gastrik ülser, uykusuzluk, kan glikoz seviyesi yüksekliği, su-tuz tutulumu, kan basıncında artış bildirilmiştir. Uzun süreli kullanımda ise Cushing sendromu, psikişik bozukluklar, peptik ülser oluşumu, glikoz intoleransı, büyümenin baskılanması, enfeksiyona eğilim, osteoporoz bildirilmiştir⁶⁵.

Aktif veya inaktif tüberküloz bulunması, gözdeki herpes enfeksiyonu, gebelik, aktif peptik ülser, diabetes mellitus, konjestif kalp yetersizliği gibi durumlarda glikokortikoidler kullanılmamalıdır⁶⁶

Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil(MM), mikofenolik asidin (MFA) bir ön ilaç şeklidir ve özellikle T ve B lenfositlerdeki inozin-5'-monofosfat dehidrojenaz (IMPDH) enzimini inhibe ederek guanozin nukleotidlerin sentezini ve miktarını azaltmaktadır⁶⁷. IMPDH guanozin nukleotidlerin de novo sentezinde hız sınırlayıcı enzimdir. T ve B lenfositler vücutta diğer hücre tiplerine göre bu yola daha fazla bağımlıdır. MFA aynı zamanda, immün sistemle ilişkisiz hücre tiplerinde eksprese edilen tip I IMPDH izoformuna kıyasla aktive lenfositlerce eksprese edilen tip II IMPDH izoformunun potent bir inhibitorüdür⁶⁸. Böylece MFA öteki hücrelere nazaran lenfositler üzerinde daha potent sitostatik etki göstermektedir. MM lenfositler üzerinde selektif antiproliferatif etkiye sahiptir ve B lenfositlerin antikor üretimini inhibe etmektedir. Bu yolla MFA başlıca hücre aracılı immün yanıtı ve antikor oluşumunu baskılamaktadır. İlave olarak inflamasyon bölgesine lenfosit ve monositlerin yerleşmelerine yardımcı olan adezyon moleküllerinin glikozilasyon ve ekspresyonu MFA tarafından inhibe edilmektedir.

İndüklenebilen nitrik oksit sentaz (iNOS) enziminin kofaktörü olan tetrahidrobiyopterin miktarını azaltarak nitrik oksit sentezini etkilemektedir. Bu mekanizmalar sayesinde MM antiinflamatuvar ve immunsupresif aktivite göstermektedir. MFA aynı zamanda insan arteryel düz kas hücrelerinin proliferasyonunu da baskılamaktadır. MFA'nın bu özelliklerine bağlı olarak MFA kullananlarda proliferatif arteriyopati ve lenfoma gelişim riski azalmaktadır.

MM oral alındığında iyi absorbe edilen, yağda çözünen bir asittir. Gastrointestinal alımını takiben karaciğerde hızla hidrolize olarak aktif metaboliti olan MA'e, MA de inaktif formu olan mikofenolik asit glukuronide (MAG) dönüşür. MAG'ler %90 oranında böbrekler yolu ile hızla atılır. Epidermis ve gastrointestinal traktusta yoğun olarak bulunan beta glukuronidaz inaktif MAG'i aktif forma dönüştürür. Böylece MA hücre içine girer ve etkisini gösterir. Mikofenolik asidin biyoyararlanımı çok yüksektir (%94). Oral alınımından 2 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Enterohepatik sirkülasyona girdikten sonra plazmada 2. pik düzeyine, 7.günde de sabit serum konsantrasyonuna ulaşır⁶⁹.

İlk kez 1896 da antineoplastik; 1946 da anti-viral, anti-fungal; 1969 da immüsupresif aktiviteleri gösterilmiştir⁷⁰. Klinik olarak MMF monoterapide ve ek

tedavi olarak şu durumlarda kullanılmaktadır; myastenia gravis⁷¹, kronik immun demiyelinizan polinoropati⁷², kronik otoimmun hepatit⁷³, .immun sitopeniler⁷⁴, otoimmun inflamatuvar miyopati⁷⁵, psoriatik artrit⁷⁶, sistemik vaskulit⁷⁷ inflamatuvar cilt hastalıklarıdır⁷⁸.

MM; rolatif olarak iyi tolere edilen, kullanımı güvenli ve kan basıncı, kolesterol ve trigliserid düzeylerini etkilemeyen bir ilaç olarak gösterilmiştir. MM ile gözlenen yan etkilerin şiddeti değişmekle beraber çoğu hafiftir ve genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmez. Klinik olarak güvenli olmasına rağmen orta şiddette sık rastlanılan yan etkileri, örneğin; bulantı, kusma, diyare vardır. Ayrıca ürtiker⁷⁹, miyopati⁸⁰, Epstein-Barr virus ilişkili B hücreli lenfoma⁸¹, sitomegalovirus infeksiyonları⁸², dissemine varisella zoster⁸³ gibi yan etkileri de literatür de yer almaktadır. Bu etkilerin çoğu 3 gr/gün ve üzerindeki dozlarda görülür⁸⁴.

Henüz klinik çalışmalar pek fazla olmamakla birlikte MM'in steroid refrakter ve steroid yan etkilerinden dolayı kaçınılan vakaların tedavisinde yeni bir araç olabileceğini düşündürmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Deney Hayvanlarının Elde Edilmesi ve Gruplara Ayrılması

Çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Laboratuvarında yapıldı. Çalışma için Mersin Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulundan 01.02.2010/08 tarih ve sayılı onay alındı. Ratlarda geçici travmatik siyatik sinir paralizisi modelinde kullanılmak üzere Mersin Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden, 250-300 gram ağırlığında 98 adet yetişkin erkek rat temin edildi. Tüm ratlar Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'unun öngördüğü şekilde Deney Hayvanlarının Bakım ve Kullanılmalarına yönelik etik kurallar uyarınca bakımları sağlandı. Denekler uygun kafeslerde her kafeste 7 adet olacak şekilde, standart oda ısısında, 12 saatlik karanlık ve aydınlık siklusunda tutuldu.

Tablo 4. Deney grupları

Grup 1A Sadece Deksametazon Uygulanan (1.Hafta)

Grup 2A Sadece Yüksek Doz MP (1.Hafta)

Grup 3A Günlük Azaltılarak Verilen MP (1.Hafta)

Grup 4A Sadece MM (1. Hafta)

Grup 5A Yüksek Doz MP ve Normal Doz MM (1. Hafta)

Grup 6A Sadece Bası Hasarı Yapılan (1.Hafta)

Grup 1B Sadece Deksametazon (1.Ay)

Grup 2B Sadece Yüksek Doz MP (1. Ay)

Grup 3B Günlük Azaltılarak Verilen MP (1.Ay)

Grup 4B Sadece MM (1. Ay)

Grup 5B Yüksek Doz MP ve Normal Doz MM (1. Ay)

Grup 6B Sadece Bası Hasarı Yapılan (1.Ay)

Grup Kontrol Sinire Lezyon Yapılmayan

Grup Sham Cilt İnsizyonu Yapılıp Sinire Lezyon Yapılmayan

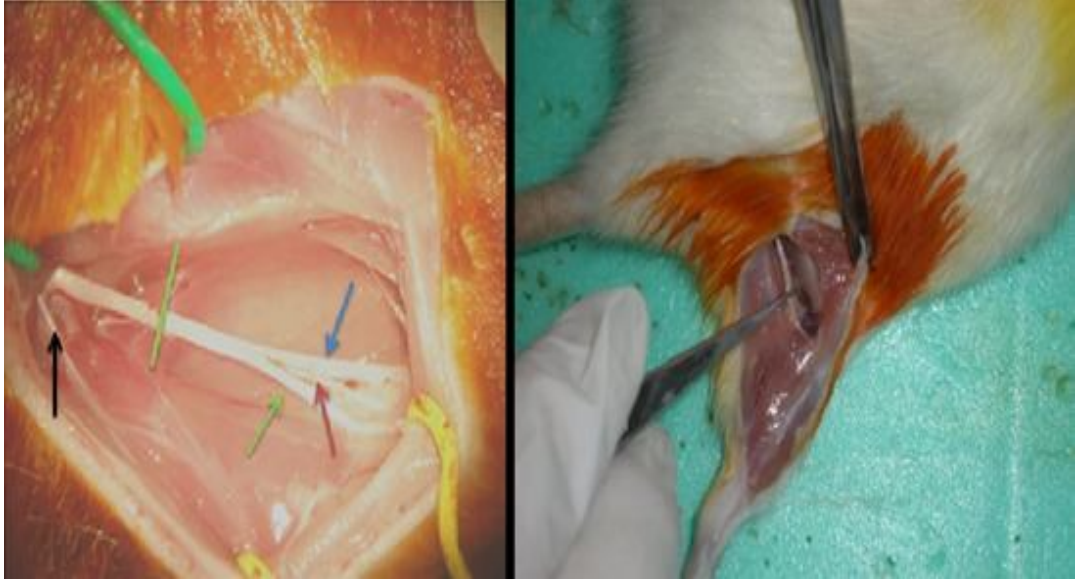
Medikal tedavi verilen gruplar siyatik sinirin 1. hafta ve 1. ay rezeke edilip incelenmesine göre sınıflara ayrıldı. Bir gruba lezyon yapmadan sadece siyatik sinirin açığa çıkarılmasının sonrasında kapatıldı ve 1. hafta rezeke edilerek incelendi. Bir gruba ise siyatik sinirin açığa çıkarılmasının sonrasında lezyon yapılmadan sinir rezeksiyonu yapıldı. Ratlara 80 mg/gr ketamin ve 100 mg/gr xylazin karışımının intraperitoneal uygulanması ile anestezi sağlandı. Anesteziyi takiben sağ dış uyluk bölgesi traş edildi, longitudinal 3-4 cm'lik insizyonla femoral ve gluteal kaslar arasından diseksiyonla siyatik sinir trifürkasyon noktasına kadar ortaya kondu.

Elektrofizyolojik Değerlendirme

Standart sinir iletim çalışması teknikleri kullanılarak bileşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP) kaydedildi. Kayıtlar BIOPAC MP 100 veri toplama sistemi versiyonu 3.5.7 (Santa Barbara, USA) ile alındı (Resim 1). Stimülasyon için bipolar yüzeysel elektrotlar (Medelec küçük bipolar sinir elektrotları, 6894T, Oxford, UK), gastrokinemius kasından kayıtlar için ise disk şeklinde yüzeysel elektrotları (Medelec, numara 017K006, Oxford, UK) kullanıldı. Toprak elektrotu kaydın yapılmadığı bacak üzerine yerleştirildi. Siyatik sinir, zedelenmiş kısmının proksimal ve distalinden bipolar elektrotlarla uyarıldı. Uyarılma eşiği saptanırken 0,05 mA'den başlayarak travmatize edilen kısmın proksimalinden sinire uyarı verildi. Uyarı şiddeti femoral ve gluteal kaslarda kasılma ve cihaz ekranında dalga formu görülene kadar kademeli olarak artırıldı. Supramaksimal uyarı tek kare pulsdan oluşmakta olup süresi 0.5 ms olarak ayarlandı. BKAP verileri, örnekleme hızı 22346 sayısal değer/s olan (22346 Hz) 16 bit'lik bir analog/dijital çevirici ile sayısal değere dönüştürülüp bilgisayarda depolandı. BKAP parametrelerinden genlik, alan, latans ve toplam süreyi ölçmek için BIOPAC Acqknowledge Analiz programı (ACK 100 W 5.7 versiyon) kullanıldı. Uyarılmayı sağlayan değer uyarı eşiği olarak kabul edildi. Jewellery forceps (Medtronic, ABD) kullanılarak, Siyatik sinir trifürkasyonun 5 mm proksimalinden 20 sn süreyle sıkıştırılarak travmatize edildi (Resim 2). Sıçanların tümüne aynı cerrah tarafından aynı standart cerrahi işlemler uygulandı. Travma sonrası uyarılma eşikleri yeniden tespit edildi. Daha sonra kas ve deri sırasıyla 4-0 vicryl ve 4-0 nylon iplikle dikilerek kapatıldı.



Resim 1. BKAP kayıtlarının alındığı MP 100 sistemi.



Resim 2. Rat siyatik sinir anatomisi. Sinirin siyatik çentikten aşağıda kalan kısmı trifürkasyon noktasına kadar ortaya koyulmuş. Tibial sinir (Kırmızı ok), Sural sinir(Yeşil ok), Peroneal sinir(Mavi ok), Posteriyor kutanöz sinir (Siyah ok). Sinirin jewellery forceps ile travmatize edilen bölgesi (Yeşil çizgi) ve sağdaki resimde uygulanış şekli.

Yüksek doz MP (Prednol L, Mustafa Nevzat İlaç Sanayi, Türkiye) verilecek çalışma gruplarına operasyondan hemen sonra 30 mg/kg/gün dozunda, günlük azaltılarak verilecek MP 1 mg/kg/gün dozunda 1 hafta süre ile intraperitoneal enjeksiyonlar yapıldı. Deksametazon (Dekort 8 mg ampul Deva İlaç, Türkiye) uygulanacak çalışma gruplarına 0,1 mg/kg/gün tek doz intraperitoneal 1 hafta süreyle uygulandı. MM (Celcept 250 mg kapsül, Roche İlaç Sanayi) tedavisi verilecek gruplara hayvanların anestezi sonrası hareket etme kabiliyetlerinin yerine gelmesini takriben içinde 25 mg/kg /gün 1 hafta oral olarak verildi. Lezyon yapılmayan gruba 1 hafta süreyle deri altına 2 cc %0,09 serum fizyolojik verildi.

Öngörülen süreler sonrasında sıçanların siyatik sinir biyopsilerinin alınması, uyarılma eşiği saptanması ve kan alımı amacıyla, sıçanlara 8 mg/100 gr Ketamin (Ketasol, İnterhas İlaç Sanayi, Türkiye) ve 1 mg/100 gr Xylazin (Rompun, Bayer İlaç Sanayi, Türkiye) karışımı intraperitoneal olarak verilerek anestezi yapıldı. Yaralanma oluşturulan sağ siyatik sinir açığa çıkarıldı. Sinir rezeksiyonu öncesi uyarılma eşikleri yeniden tespit edildi. Sinir yaralanması oluşturulan noktadan 5 mm distal ve proksimalinden olmak üzere 1 cm'lik siyatik sinir kesitleri alındı. Gruplardaki 1. 2. ve 3. sıçanın siyatik sinirleri EM inceleme için, 4 ve 5. sıçanın siyatik sinirleri patolojik inceleme için, 6. ve 7. sıçanların siyatik sinirleri ve ilk 5 grup sıçanın trifürkasyondan hemen sonraki siyatik sinir dokuları dokuda NO ve MDA çalışılması için rezeke edildi. Daha sonra sıçanlara torakotomi yapılarak kalpden enjektör yardımıyla kan alındı ve 5000 devirde 5 dakika santrifüj edildi. NO ve MDA inceleme için serum örnekleri alındı.

Spesmenlerin Elektronmikroskopik Doku Takip Protokolü

Dokular, fosfatlı tuz tamponu ile hazırlanmış %2,5'lük glüteraldehit solüsyonu ile 4-6 saat tespit edildi. Fosfatlı tuz tamponu ile yıkanan dokular, daha sonra %1'lik Osmium tetraoksit (OsO₄) ile 1 saat süreyle +4°C'de ikinci kez fikse edildi ve artan derecede alkollerden (%50, %60, %70, %80, %90, %96) geçirildi. Propilen oksit ile şeffaflandırdıktan sonra epoksi rezine gömüldü. Bloklardan, Leica UCT ultramikrotom ile alınan 70 nm'lik kesitler, uranil asetat ve kurşun sitrat ile kontrastlandı. Tüm kesitler JEOL □ JEM-1011 (Jeol Ltd. Tokyo-JAPONYA) transmisyon EM ile incelendi ve bu mikroskoba

takılı Megaview III□ (Olympus Soft Imaging Solutions GmbH, Münster-ALMANYA) dijital kamera ile fotoğraflandı.

Miyelinli sinir liflerinin değerlendirilmesinde; miyelin kılıftaki hasarın niteliğini belirten hasar derecelendirme sistemi kullanıldı (Tablo-1). Yapılan kantitatif değerlendirmede, her bir denekten 50 miyelinli sinir lifi ve toplamda her bir gruptan 150 miyelinli sinir lifi incelendi.

Tablo 5. Miyelinli aksonların ultrastrüktürel evreleme sistemi^{.85}

Derece 0	Normal
Derece 1	Miyelin düzenlenişinde ayrılma (delaminasyon)
Derece 2	Miyelin düzenlenişinde kesinti, kopma
Derece 3	Balpeteği görünümü
Derece 4	Miyelin ovoid yapıların çökmesi

Sinirde Biyokimyasal Analiz Yöntemi

Deneklerden elde edilen siyatik sinir doku parçaları serum fizyolojik içeren şişelere konuldu ve buz içerisinde muhafaza edildi. Daha sonra serum fizyolojik içerisinden çıkarılan dokular fosfat tamponu ile homojenize edilerek (homojenizat) santrifüj tüpü içerisine konuldu ve buz içerisinde saklandı. Sonra fosfat tamponu ile 1/10 oranında seyreltilen homojenizatlarda MDA ve NO ölçümleri yapıldı. Nitrit/nitrat düzeylerinin ölçümü; nitrit ve nitrat seviyeleri fotometrik endpoint yöntemi ile belirlendi. Prensip, nitratın nitrite nitrat redüktaz varlığında nikotinamid adenine dinükleotid fosfat redüklenmesine dayanmaktadır. Oluşan nitrit sulfanilamide ve n-(naftil)-etilendiamin dihidroklorid ile reaksiyona girerek kırmızı-viole diazo boyasını verir. Diazo boyası da görünür alandaki absorbansından faydalanılarak (550 nm) ölçülür. MDA ölçümü; doku örneklerindeki MDA düzeyleri Yagi ve ark. nın geliştirdikleri yöntemle göre saptandı. Yöntem, lipid peroksidasyon ürünü olan MDA'nın tiyobarbitirik asit ile

reaksiyonu sonucu oluşan pembe rengin, 532 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçülmesi prensibine dayanmaktadır.

Kanda Biyokimyasal NO ve MDA Analiz Yöntemi

NO ölçümü: Bu çalışmada NO ölçümü kolorimetrik ölçüm kiti (Nitrit oxidecolorometric assay kit, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany, 1 746 081 001) kullanılarak yapıldı

Prensip: Nitrojen monoksit biyolojik sıvılarda nitrit olarak tespit edilmektedir. Örnekte mevcut olan nitrat ise NADPH varlığında nitrat redüktaz enzimiyle nitrite redüklenir. Oluşan nitrit ise sülfanilamid ve N-(1-naftil)- etilendiamin dihidroklorid ile reaksiyona girerek kırmızı viole diazo boyası meydana getirir. Oluşan bu rengin şiddeti ise spektrofotometrik olarak, 540 nm dalga boyunda ölçülür.

Örneklerin ve Reaktiflerin hazırlanması:

Koenzim tabletlerinin hazırlanması: Her birinde 0,5 mg NADPH ve 0,01 mg FAD içeren tabletler potasyum fosfat tamponu ile steril bir düz biyokimya tüpü içerisinde çözüldü. 1 adet tablet için 3 ml tampon kullanılacak şekilde bu miktar örnek sayısına göre ayarlandı. Bu işlem çalışmadan hemen önce yapıldı. Nitrat redüktaz hazırlanması: 4 ünite liyofilize enzim içeren bir şişe 0,7 ml redistile su ile çözüldü. Enzim çözünmüş şekli ile +4°C'de 2 hafta dayanabilmektedir. Sülfanilamid ve N-(1-naftil)-etilendiamin dihidroklorid boya ile potasyum fosfat tamponu kit içinde hazır olarak bulunmakta idi.

Standartlar: 80mM lık stoktan seri dölüsyonlar yapılarak 80, 16, 8, 4 ve 1,6 uM lık standartlar oluşturuldu. Bu standartlar örnek gibi ölçüldü ve elde edilen standartların abs karşı standart eğri oluşturuldu.

Yöntem:

Tüplere 500 µl standartlar ve serum örneği ve üzerilerine 500 µl distile su eklendi. Ayrıca çalışma körü hazırlamak için örnek yerine aynı miktarda distile su konuldu. Tüpler iyice karıştırıldı, 500 µl daha önce hazırlanan koenzim ve 20 µl yine daha önce hazırlanan enzim solüsyonları eklendi, oda ısısında 30 dakika inkübe edildi. Đnkübasyondaki örneklerden 150 ul alınıp üzerine daha sonra kör ve örnek tüplerine önce 75 µl sülfanilamid içeren boya reaktifi, ardından 75 µl N-(1-naftil)-etilendiamin dihidroklorid içeren boya reaktifi eklendi. Tüm tüpler yine oda ısısında ve karanlıkta 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Sonra ELISA

okuyucusunda (Organon Teknika microwell system reader 230 S) 540 nm dalga boyunda çalışma körüne karşı örneklerin ve std ların absorpsanları okundu. Standart eğriden örneklerdeki NO konsantrasyonu olarak μM cinsinden verildi

MDA Ölçümü:

MDA ölçümü spektrokolorimetrik olarak ölçüldü. Bu yöntemin prensibi, pH'nın 3,4 olduğu oksijenli bir ortamda numunenin tiyobarbitürik asit ile 95°C derecede inkübasyonu sonucu oluşan ürünün renginin 540 nm'de ölçülmesidir. Oluşan renkli kompleks, lipid peroksidin sekonder ürünü olan MDA'a aittir.

İmmünohistokimyasal ve Patolojik İnceleme

Patoloji Anabilimdalı laboratuvarında 28 denekten yapılan siyatik sinir kesileri %10'luk formalinde tespit edildi. Hazırlanan bloklardan elde edilen 4 mikrometre kalınlığında kesitlere HE boyası yanısıra NGFR(Nerve growth factor receptor) (abbiotec, p75ntr) ve VEGF(dako, clone vg1, code no. m7273) immünohistokimya belirleyicileri uygulandı. Çalışma prosedürü; heriki immünohistokimya belirleyicisi için benzer şekilde uygulandı. Preperatlar, derparafinizasyon işleminden sonra 3-5 dakika distile suda yıkandı. Daha sonra %15'lik hidrojen peroksitte 7-10 dakika bekletildi. Distile suda 3-5 dakika yıkandı. Sitrat buffer solüsyonunda 2-5 dakika orta derecede mikrodalga fırında bekletildi. Yirmi dakika oda sıcaklığında bekletilmeye bırakıldı. Daha sonra 3-5' er dakika sırası ile distile suda ve Fosfat buffer solüsyon (PBS)'de yıkandı. UV blok damlatıldı, 3-5 dakika bekledikten sonra PBS'de 3-5 dakika yıkandı. Nemli ortamda primer antikorlar damlatıldı. 45 dakika bekletildi. PBS'de 3-5 dakika yıkandıktan sonra anti-polyvalent biotinylated antikor damlatılarak 15 dakika beklendi. Daha sonra PBS'de 3-5 dakika yıkandı. HRP solusyonu damlatılarak 5 dakika bekletildi. PBS'de 3-5 dakika yıkandı. Amino-9-ethyl-carbozole kromojen uygulandı. Dokular kızarmaya başlayınca toplandı. Yine PBS'de ve daha sonra distile suda 3-5'er dakika bekletildi. Mayer hematoksilende 10-20 saniye bekletildi. Çeşme suyunda 5 dakika yıkandıktan sonra kurutulularak su bazlı kapama maddesi ile kapatıldı. Eksternal kontrol olarak NGFR için Schwannoma olgusu, VEGF için tonsil ve kolon karsinomu kullanıldı. Hazırlanan HE ile boyalı ve immünohistokimyasal olarak VEGF ve NGFR ile boyalı preperatlar Olympus Bx50 ışık mikroskopunda değerlendirildi. HE kesitlerde epinöryumda ödem ve mast hücresi sayısı değerlendirildi. Tüm ışık mikroskopik görüntülemeler

Olympus BX50TM ışık mikroskobuna takılı Nikon CoolPix 5000TM dijital fotoğraf makinesi ile gerçekleştirildi.

Ödem 1-3 arasında skorlandı;

Skor 1: hafif derecede ödem

Skor 2: orta derecede ödem

Skor 3: şiddetli derecede ödem olarak kabul edildi⁸⁶.

Mast hücre sayısı 3 büyük büyütme alanında değerlendirildi. 1-3 arasında skorlandı;

Skor 1: Mast hücre sayısı 0-2

Skor 2: Mast hücre sayısı 2-4

Skor 3: Mast hücre sayısı 4 den fazla olarak kabul edildi⁸⁶.

NGF için, değerlendirilen parametreler; endonöryumda Schwann hücrelerinde boyanma yoğunluğu, epinöryum ve endonöryumda vasküler yapılarda boyanma yoğunluğu, fibroblastlarda boyanma yoğunluğu ve perinöryumda boyanma yoğunluğu olarak belirlendi.

VEGF için değerlendirilen parametreler; endonöryumda Schwann hücrelerinde boyanma yoğunluğu, epinöryum ve endonöryumda vasküler yapılarda boyanma yoğunluğu, fibroblastlarda boyanma yoğunluğu ve perinöryumda boyanma yoğunluğu olarak belirlendi.

Her iki immünohistokimya boyası için boyanma yoğunlukları 0-3 arasında skorlandı;

Skor 0: boyanma yok

Skor-1: zayıf boyanma

Skor-2: orta derecede boyanma

Skor-3: şiddetli derecede boyanma olarak kabul edildi⁸⁷.

İstatistiksel değerlendirme

Verilerin istatistiksel incelenmesinde SPSS for Windows 11.5.1 yazılımı kullanıldı. Veriler girildikten sonra ölçümlerin normallik kontrolleri Shapiro-Wilk testi ile test edildi ve normal dağılım gösterdiği gözlemlendi. Gruplar arasındaki farklılıklar One-Way ANOVA testi ile test edildi, ikili karşılaştırmaları ise LSD testi ile yapıldı. Kategorik veri özelliği gösteren değişkenlerin karşılaştırmalarında çapraz tablolar oluşturularak Likelihood Ratio analizi kullanıldı. Yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık değeri 0.05 olarak belirlendi.

BULGULAR

Elektron mikroskopik değerlendirme

Kontrol grubu

İncelenen sinir liflerinin tamamının miyelin kılıfları ve aksoplazmaları normal görünümdeydi. (Resim 3A).

Sham grubu

Sinir liflerinin tamamının miyelin kılıfları ve aksoplazmaları normal yapıdaydı. (Resim 3B)

Grup 1A Sadece Dekametazon Uygulanan (1.Hafta)

Çok sayıda sinir lifinde hasar bulguları bulunmaktaydı. Hasarlı sinir liflerinde miyelin kılıflarda kalınlaşma, düzensizlik, delaminasyon ve dejenerasyon bulunurken aksoplazmalarda koyulaşma, kayıp, miyelin ovoid cisimler görüldü. Hasarlı sinir lifleri arasında az sayıda normal morfolojide sinir lifine de rastlandı. (Resim 4A)

Grup 2A Sadece Yüksek Doz MP (1.Hafta)

Normal görünümlü sinir lifleri çoğunlukta olmakla birlikte, hasarlı sinir liflerine de rastlandı. Hasarlı sinir liflerinde miyelin kılıflarda delaminasyon, düzensizlik ve dejenerasyon, aksoplazmalarda ise koyulaşma ve kayıp görüldü(Resim 4B).

Grup 3A Günlük Azaltılarak Verilen MP (1.Hafta)

Bazı alanlarda normal sinir lifleri ve yeni yapılmakta olan miyelin kılıflar görülürken, sinir liflerinin büyük çoğunluğunda çeşitli düzeylerde hasar bulgularına rastlandı. Hasarlı liflerde miyelin kılıflarda, düzensizleşme, delaminasyon, bazı sinir liflerinde miyelin kılıflarda kopma gözlemlendi. Aksoplazmalarda ovoid cisimler ve koyulaşma saptanırken, bazı aksoplazmaların tamamen kaybolduğu da izlendi (Resim 4C).

Grup 4A Sadece MM (1. Hafta)

Çok sayıda normal morfolojik görünümde sinir lifi arasında, yeni yapılmakta olan miyelin kılıflar ve hasarlı sinir lifleri görüldü. Hasar bulguları

hafiften ağıra doğru değişkenlik göstermekteydi. Bazı sinir liflerinde miyelin kılıflarda düzensizlik ve minör delaminasyon gözlenirken bazılarında ise ağır miyelin dejenerasyon, miyelin kılıfta kopma, aksoplazmalarda koyulaşma, kayıp ve miyelin ovoid cisimler saptandı (Resim 4D).

Grup 5A Yüksek Doz MP ve Normal Doz MM (1. Hafta)

Normal yapıya sahip miyelinli sinir lifleri çoğunlukta idi. Normal görünömlü sinir lifleri arasında yeni yapılmakta olan miyelin kılıflar ve hasarlı sinir lifleri gözlemlendi. Hasarlı sinir liflerinde miyelin kılıflarda kalınlaşma, düzensizlik, delaminasyon bulunurken aksoplazmalarda koyulaşma, kayıp, miyelin ovoid cisimler göröldü. (Resim 4E).

Grup 6A Sadece Bası Hasarı Yapılan (1.Hafta)

Bu grupta miyelinli sinir liflerinde ağır hasar bulguları vardı. Çok sayıda miyelinli sinir lifinde ileri düzeyde miyelin dejenerasyon gözlenirken, miyelin kılıfların kompakt yapısının kaybolduğu, miyelin delaminasyonların, aksoplazmaları daralttığı ve bazı sinir liflerinde ise aksoplazmaların tamamen kaybolduğu saptandı. Sinir liflerinin aksoplazmalarında koyulaşma ve çok miktarda miyelin ovoid cisimler göröldü. Hasarlı sinir lifleri arasında çok az sayıda minör delamine ve normal görünömlü sinir lifleri bulunmaktaydı (Resim 4F).

Grup 1B Sadece Dekametazon (1.Ay)

Bu grupta çok sayıda ağır hasarlı sinir lifi saptandı. Sinir liflerinde bazı miyelin kılıflarda ileri düzeyde dejenerasyon varken ve bazı miyelin kılıflarında ise kopma görölmekteydi. Sinir liflerinin aksoplazmalarında koyulaşma ve ileri düzeyde kayıp, çok miktarda miyelin ovoid cisimler göröldü. Bazı alanlarda az sayıda normal görünümde ve yeni yapılmakta olan miyelinli sinir liflerine rastlandı (Resim 5A).

Grup 2B Sadece Yüksek Doz MP (1. Ay)

Sinir liflerinin çoğunda ağır hasar bulgusuna rastlandı. Çok sayıda hasarlı sinir lifi arasında az sayıda normal sinir lifleri de bulunmaktaydı. Hasarlı olan sinir liflerinde miyelin kılıflarda kompakt yapı kaybolmuştu. Aksoplazmalarda koyulaşma ve kayıp görölmekle birlikte bazı aksoplazmalarda çok miktarda miyelin ovoid cisimler saptandı (Resim 5B).

Grup 3B Günlük Azaltılarak Verilen MP (1.Ay)

Miyelinli sinir liflerinin büyük çoğunluğunda ağır hasar bulguları olmakla birlikte çeşitli düzeylerde hasar bulgularına rastlandı. Hasarlı liflerde, miyelin kılıflarda delaminasyon, düzensizleşme, kopma gözlemlendi. Aksoplazmalarda miyelin ovoid cisimler ve koyulaşma saptanırken, bazı aksoplazmalarda ağır kayıplar da görüldü. Ayrıca hasarlı sinir lifleri arasında yeni yapılmakta olan miyelin kılıflar izlendi (Resim 5C).

Grup 4B Sadece MM (1. Ay)

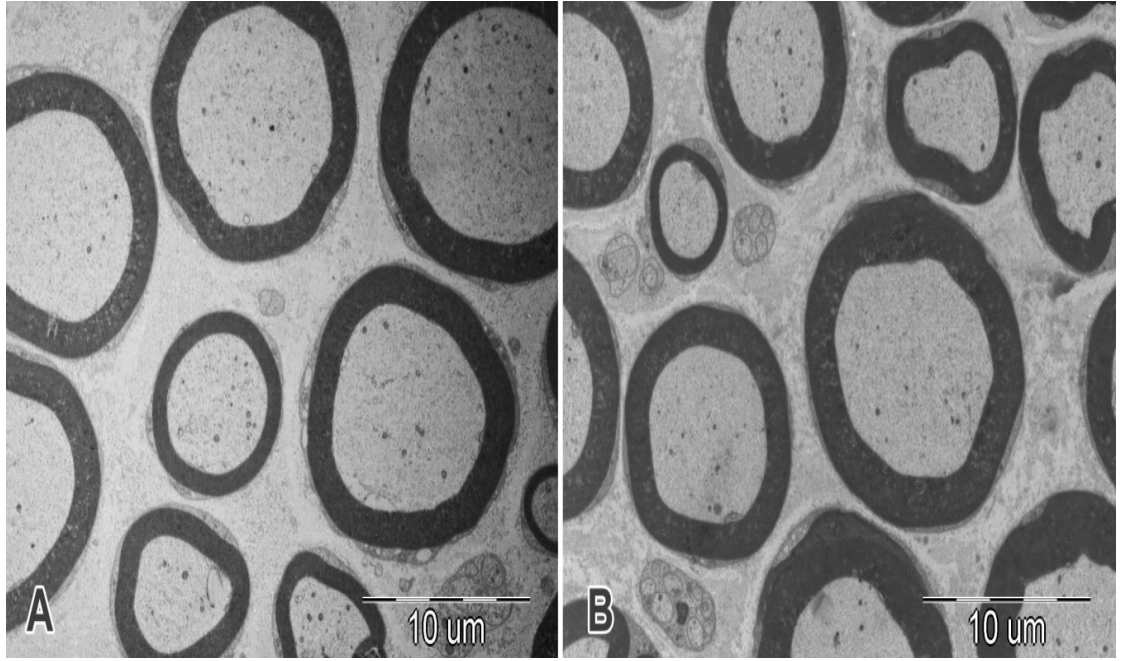
Çok sayıda hasarlı sinir lifi görüldü. Ağır miyelin dejenerasyon, aksoplazmalarında koyulaşma ve kayıp gösteren sinir lifleri yanında miyelin kılıflarda kalınlaşma, düzensizlik gösteren sinir lifleri de saptandı. Hasarlı sinir lifleri arasında normal morfolojide sinir lifleri ve çok az sayıda yeni yapılmakta olan miyelin kılıflar da bulunmaktaydı (Resim 5D).

Grup 5B Yüksek Doz MP ve Normal Doz MM (1. Ay)

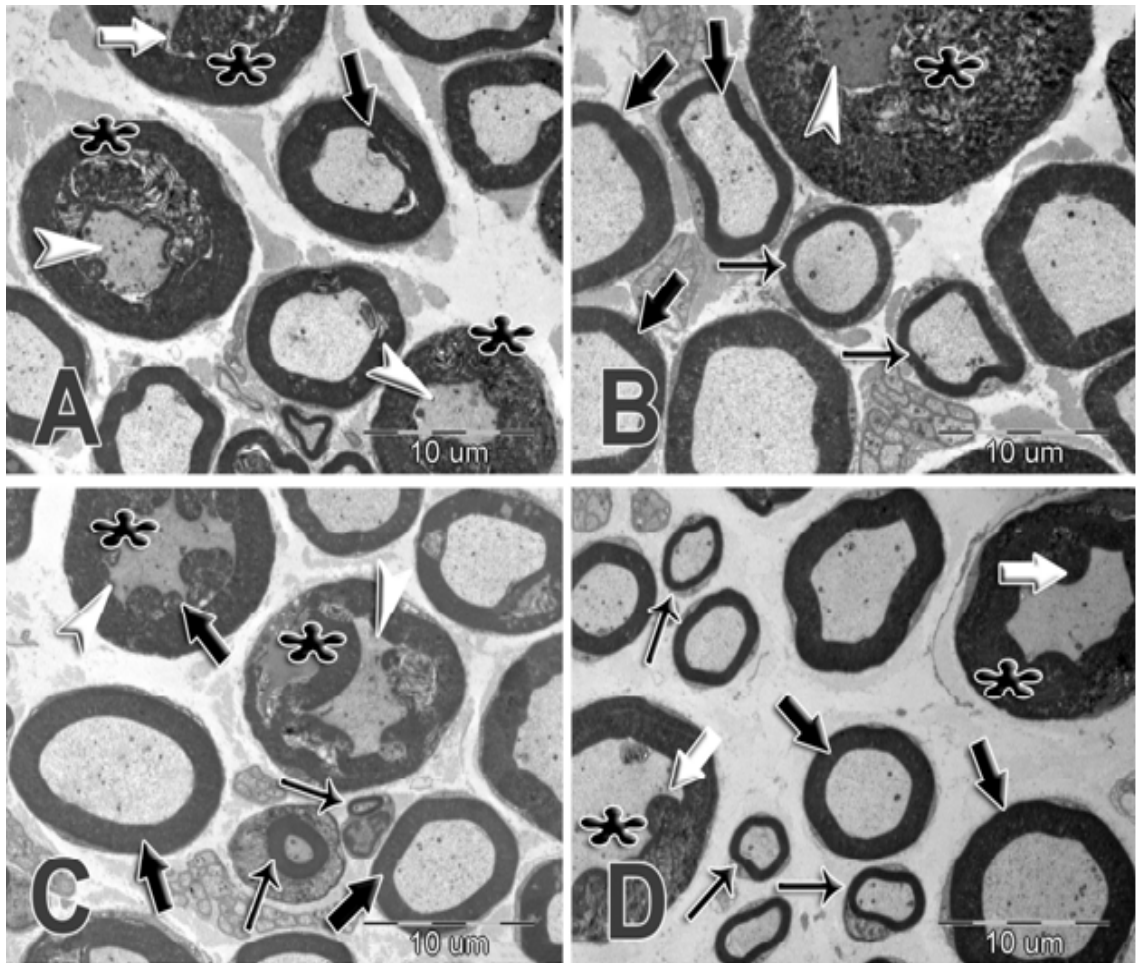
Sinir liflerinin çoğunda hasar bulguları görüldü. Hasarlı sinir liflerinin miyelin kılıflarında düzensizlik, delaminasyon, aksoplazmalarında miyelin ovoid cisimler, koyulaşma ve vakuolleşme görüldü. Bazı sinir liflerinde miyelinin ağır dejenerasyonuna bağlı olarak aksoplazmaların tamamen kaybolduğu saptandı. Hasarlı sinir lifleri arasında az sayıda normal morfolojik görünümlü sinir lifleri ve yeni yapılmakta olan miyelin kılıflara da rastlandı (Resim 5E).

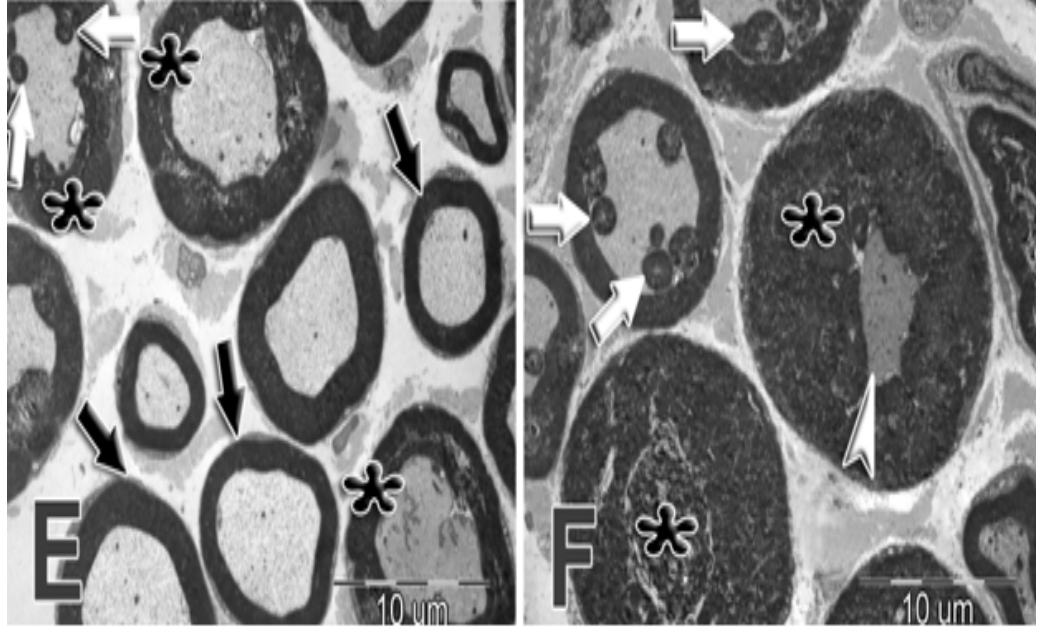
Grup 6B Sadece Bası Hasarı Yapılan (1.Ay)

Bu grupta ağır miyelin dejenerasyonlu çok sayıda sinir lifi gözlemlendi. Hasarlı liflerde miyelin kılıfta düzensizlik, kalınlaşma ve delaminasyon gözlenirken, bazı miyelin kılıflarda delaminasyona bağlı kompakt yapının tamamen kaybolduğu da saptandı. Sinir liflerinin çoğunun aksoplazmalarında ise belirgin miyelin ovoid cisimler gözlenirken, bazı sinir liflerinin aksoplazmalarında koyulaşma ve kayıplar görüldü. (Resim 5F).

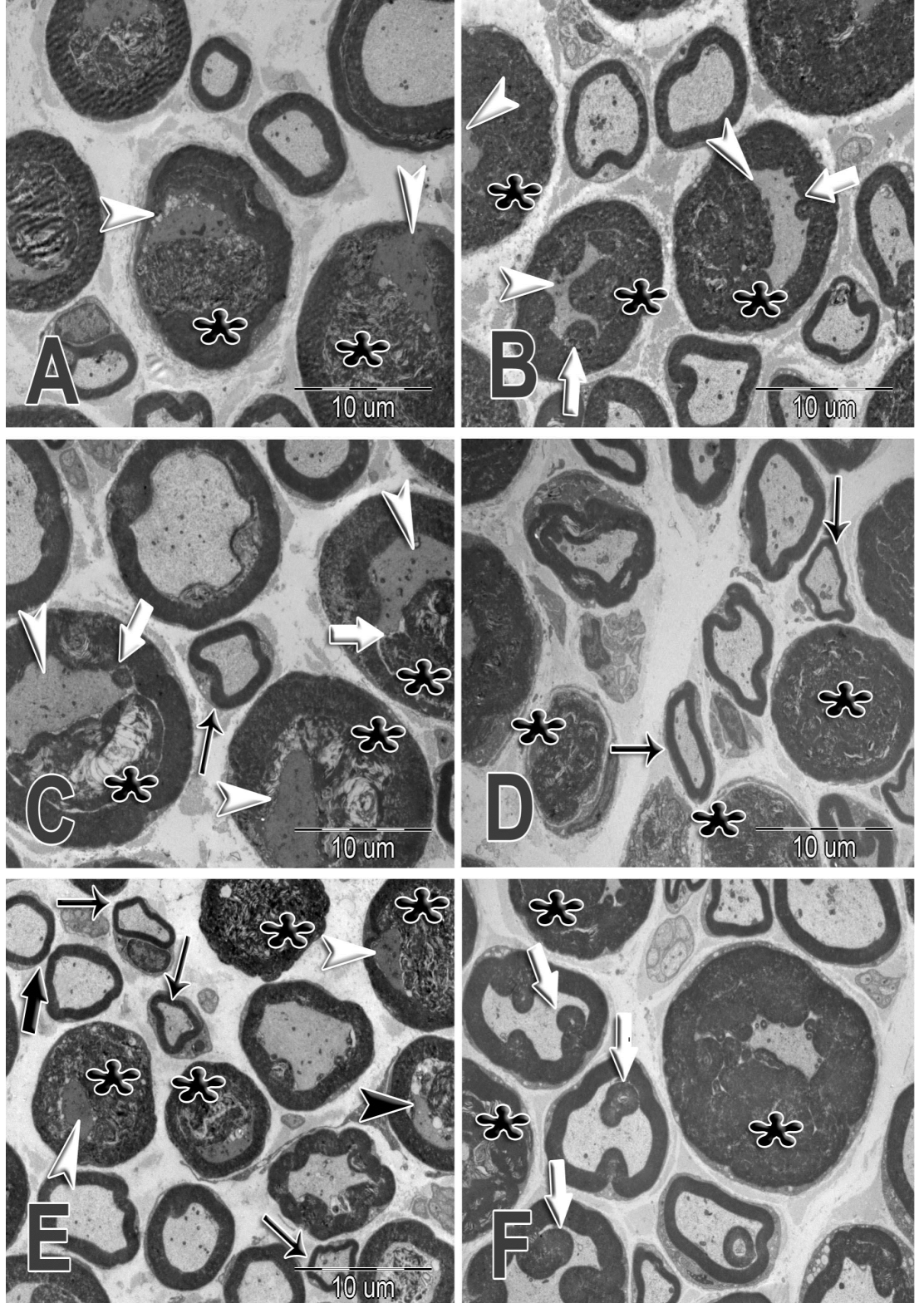


Resim 3. Normal görünümlü sinir lifleri (A; kontrol X4000, B; sham X4000)





Resim 4A. Grup 1A. Miyelin kılıfta ileri düzeyde delaminasyon ve disintegrasyon gösteren ağır hasarlı miyelin kılıflar (asterisk), aksoplazmalarda koyulaşma ve kayıp (beyaz ok başı), miyelin ovoid cisimler (beyaz ok) (X4000). **B.** Grup 2A. Normal yapıda miyelinli sinir lifleri (siyah ok) ve yeni yapılmakta olan miyelin kılıflar (siyah ince ok), miyelin kılıfta ileri derecede dejenerasyon (asterisk), aksoplazmada koyulaşma ve kayıp (beyaz ok başı), (X4000). **C.** Grup 3A. Hasarlı sinir liflerinde ağır miyelin dejenerasyon (asterisk), aksoplazmalarda koyulaşma ve kayıp (beyaz ok başı), miyelin ovoid cisimler (beyaz ok), normal görünümlü sinir lifleri (siyah ok) ve yeni yapılmakta olan miyelin kılıflar (siyah ince ok) (X4000). **D.** Grup 4A. Miyelin kılıflarda delaminasyon ve dejenerasyon (asterisk), aksoplazmalarda miyelin ovoid cisimler (beyaz ok), yeni yapılmakta olan miyelin kılıflar (siyah ince ok) ve normal miyelinli sinir lifleri (siyah ok) (X4000). **E.** Grup 5A. Normal yapıda miyelinli sinir lifleri (siyah ok) ve miyelin kılıflarında dejenerasyon (asterisk), aksoplazmalarında ise myelin ovoid cisimlerin görüldüğü (beyaz ok), hasarlı sinir lifleri (X4000). **F.** Grup 6A Miyelin kılıfta ileri düzeyde delaminasyon ve disintegrasyon gösteren ağır hasarlı miyelin kılıflar (asterisk), aksoplazmalarda koyulaşma ve kayıp (beyaz ok başı), çok sayıda miyelin ovoid cisimler (beyaz ok), (X4000).



Resim 5A. Grup 1B. İleri düzeyde dejenere olmuş ve bütünlüğünü kaybetmiş miyelin kılıflar (asterisk), aksoplazmalarda koyulaşma ve kayıp (beyaz ok başı), (X4000). **B.** Grup 2B. Sinir liflerinde ağır miyelin dejenerasyon (asterisk) aksoplazmalarda koyulaşma ve kayıp (beyaz ok başı), miyelin ovoid

cisimler (beyaz ok) (X4000). **C.** Grup 3B. Ağır miyelin dejenerasyon gösteren sinir lifleri (asterisk), miyelin kılıfta kopma (beyaz ince ok), aksoplazmalarda koyulaşma ve kayıp (beyaz ok başı), miyelin ovoid cisimler (beyaz ok), yeni yapılmakta olan miyelin kılıf (siyah ince ok) (X4000). **D.** Grup 4B. Miyelin kılıfları ileri derecede hasarlı ve aksoplazmaları tamamen kaybolmuş sinir lifleri (asterisk), yeni yapılmakta olan miyelin kılıflar (siyah ince ok) (X4000). **E.** Grup 5B. Miyelin kılıflarda ileri düzeyde dejenerasyon (asterisk) aksoplazmalarında koyulaşma ve kayıp (beyaz ok başı), hasarlı sinir lifleri arasında yeni yapılmakta olan miyelin kılıflar (siyah ince ok), normal yapıda sinir lifleri (siyah ok) (X4000). **F.** Grup 6B. İleri derecede dejenere sinir lifleri (asterisk), aksoplazmalarda miyelin ovoid cisimler (beyaz ok) (X4000).

Tablo 6. Miyelinli aksonların ultrastrüktürel evreleme sistemine göre sayıları.

	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4	Toplam
1A	58	49	43	81	119	350
2A	156	59	25	54	56	350
3A	88	70	31	90	71	350
4A	184	50	22	49	45	350
5A	158	54	27	52	59	350
6A	43	43	22	67	175	350
1B	56	18	20	144	112	350
2B	88	31	23	138	70	350
3B	64	34	19	146	87	350
4B	87	46	19	123	75	350
5B	86	28	14	156	66	350
6B	29	49	19	108	145	350
SHAM	327	17	1	3	2	350
KONTROL	338	10	0	1	1	350

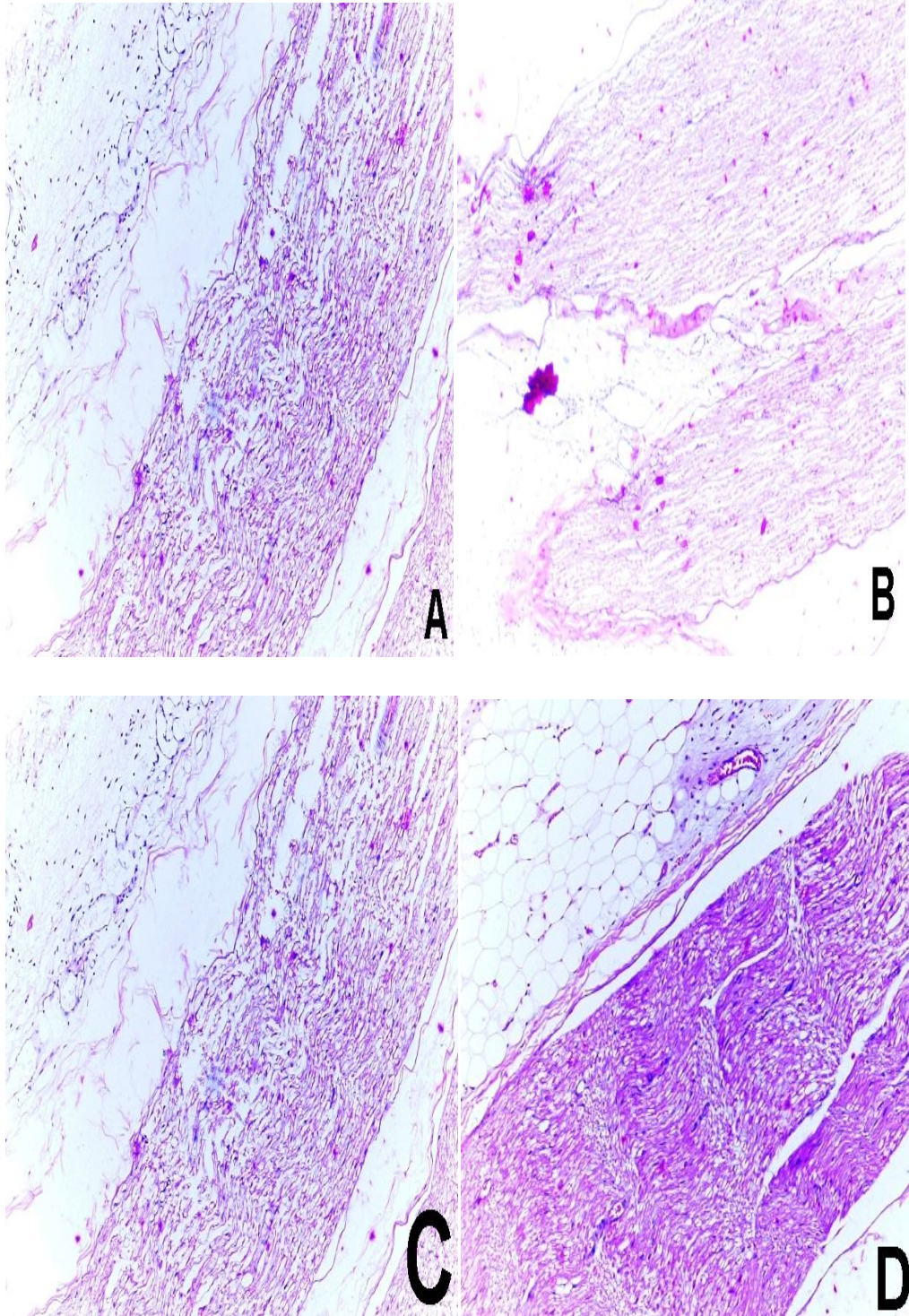
İmmünohistokimyasal ve Patolojik İnceleme Bulguları

Tablo 7. NGF kesitlerine göre yapılan skorlamalar.

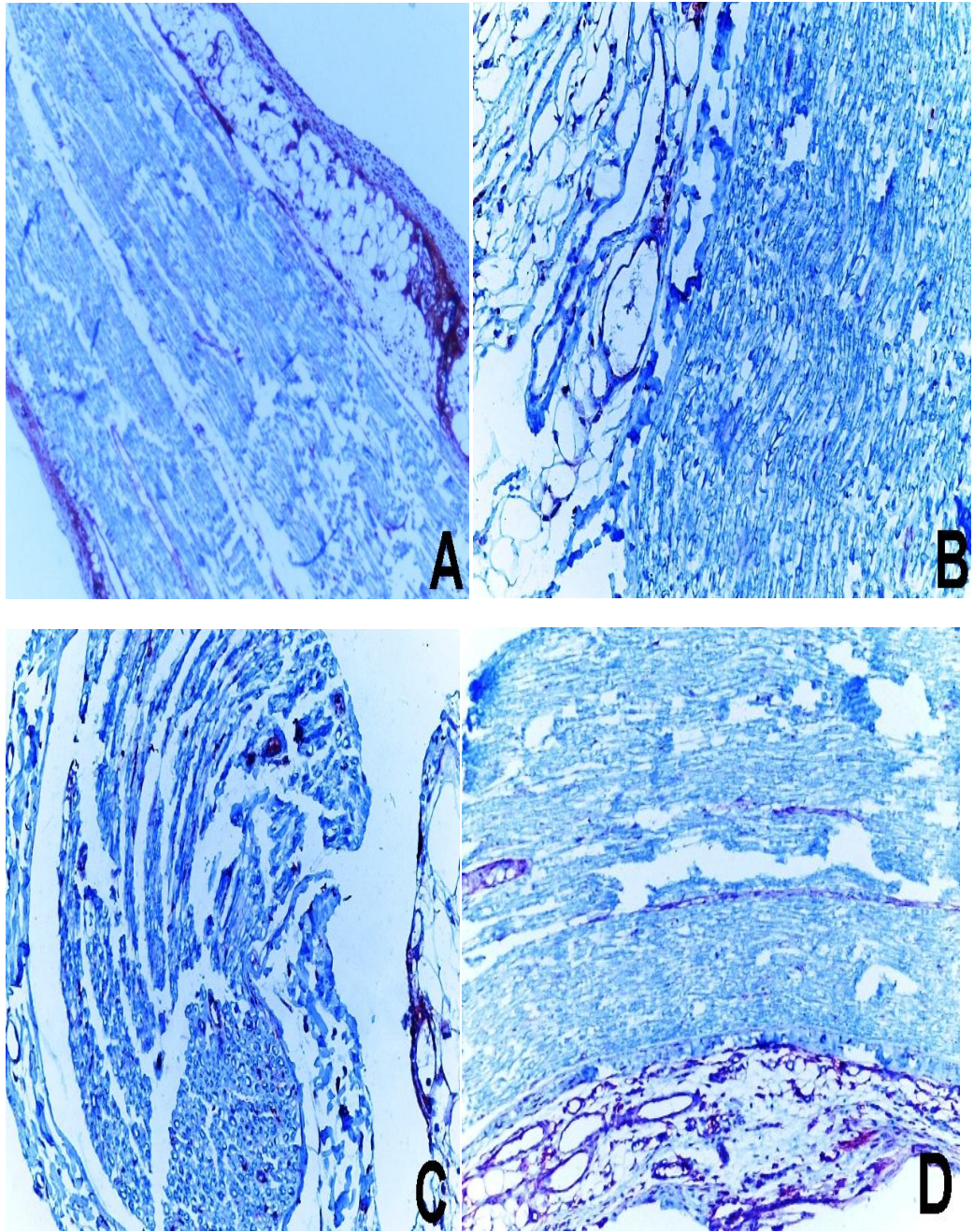
RAT GRUPLARI	PLAZMADA LENFOSİT SAYISI	PLAZMADA NÖTROFİL SAYISI	PLAZMADA ÖDEM	PERİNÖRYUM FİBROZİS	ENDONÖRİYUMDA BOYANMA	PERİNÖRİYUMDA BOYANMA
1A4	2	3	2	3	2	1
1A5	2	2	2	1	1	1
2A4	1	1	1	1	2	1
2A5	1	1	2	1	1	1
3A4	1	1	1	1	3	2
3A5	1	1	2	1	3	2
4A4	2	1	2	2	1	2
4A5	2	1	3	2	2	1
5A4	2	1	2	1	1	3
5A5	2	1	2	2	2	1
KS4	1	1	1	1	1	1
KS5	1	1	1	1	1	1
1B4	1	1	1	1	1	1
2B4	1	1	1	1	3	2
2B5	1	1	2	1	3	3
3B4	1	1	2	1	3	2
3B5	1	1	3	1	3	1
4B4	1	1	2	2	3	2
4B5	1	1	1	1	2	2
5B4	1	1	2	2	3	2
5B5	1	1	3	1	1	1
SS4	2	2	3	2	1	1
SS5	1	2	1	1	2	2
6A4	2	3	2	1	3	2
6A5	1	1	2	1	2	1

Tablo 8. VEGF kesitlerine göre yapılan skorlamalar.

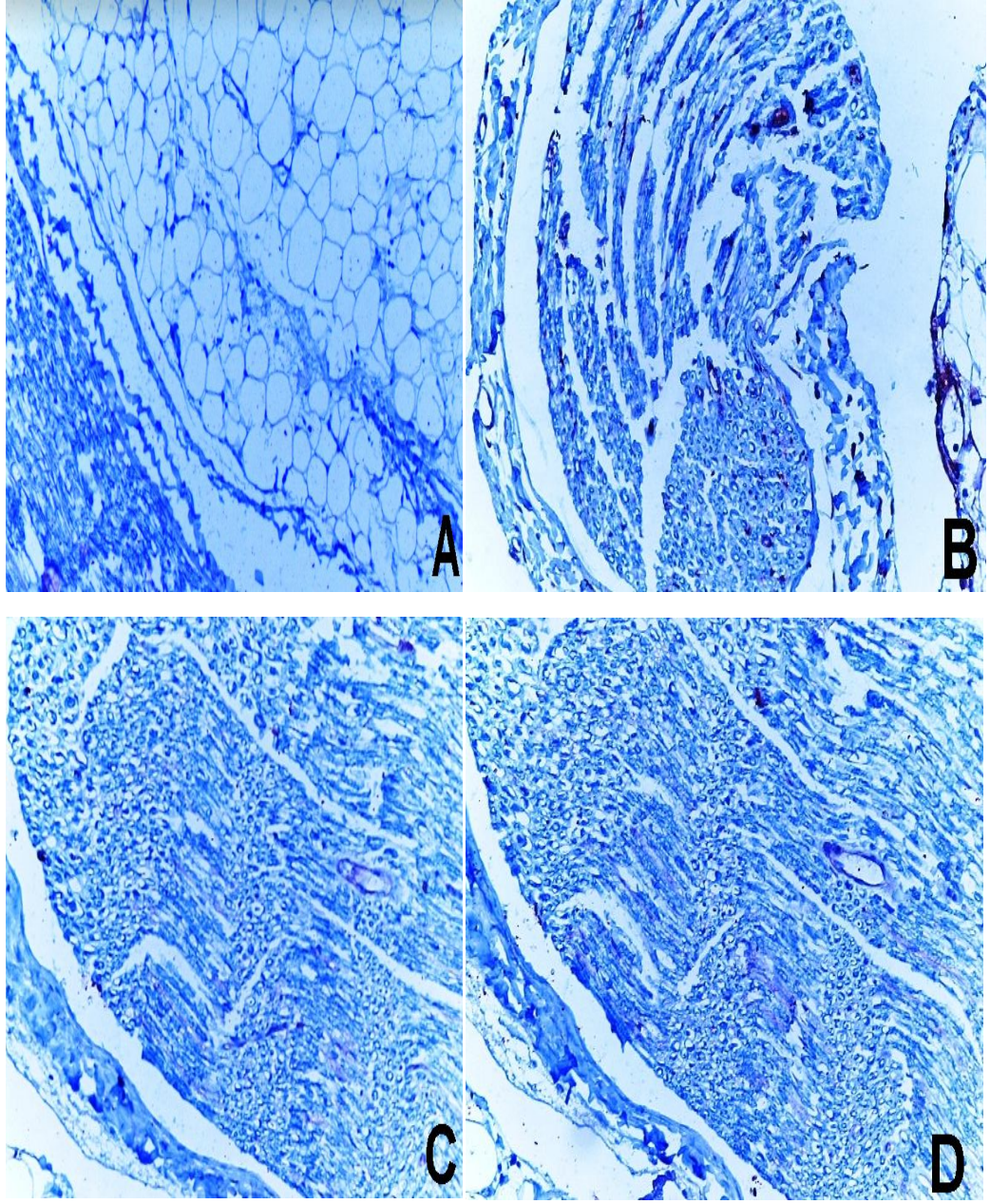
RAT GRUPLARI	PERİNÖRİYUMDA BOYANMA	ENDONÖRİYUM BOYANMA
1A4	3	2
1A5	3	3
2A4	3	3
2A5	3	3
3A4	2	3
3A5	3	1
4A4	3	1
4A5	3	1
5A4	3	1
5A5	2	3
KS4	2	1
KS5	2	1
1B4	3	3
1B5	3	3
2B4	3	3
2B5	3	3
3B4	1	3
3B5	2	3
4B4	3	3
4B5	3	3
5B4	3	3
5B5	3	3
SS4	3	2
SS5	3	2
6A4	3	3
6A5	2	3



Resim 6-A: Kontrol grubu: (H-E, x40), periferik sinir kesiti **B:** Sham grubu (H-E, x100), periferik sinir kesiti **C:** Grup 2B (H-E, x100), Periferik sinir kesitinde perinöryumda hafif derecede ödem ve hafif derecede lenfositik hücre infiltrasyonu **D** Grup 4B (H-E, x100), Periferik sinir kesitinde endonöryumda orta derecede ödem, perinöryumda orta derecede lenfosit infiltrasyonu ve orta derecede fibrozis

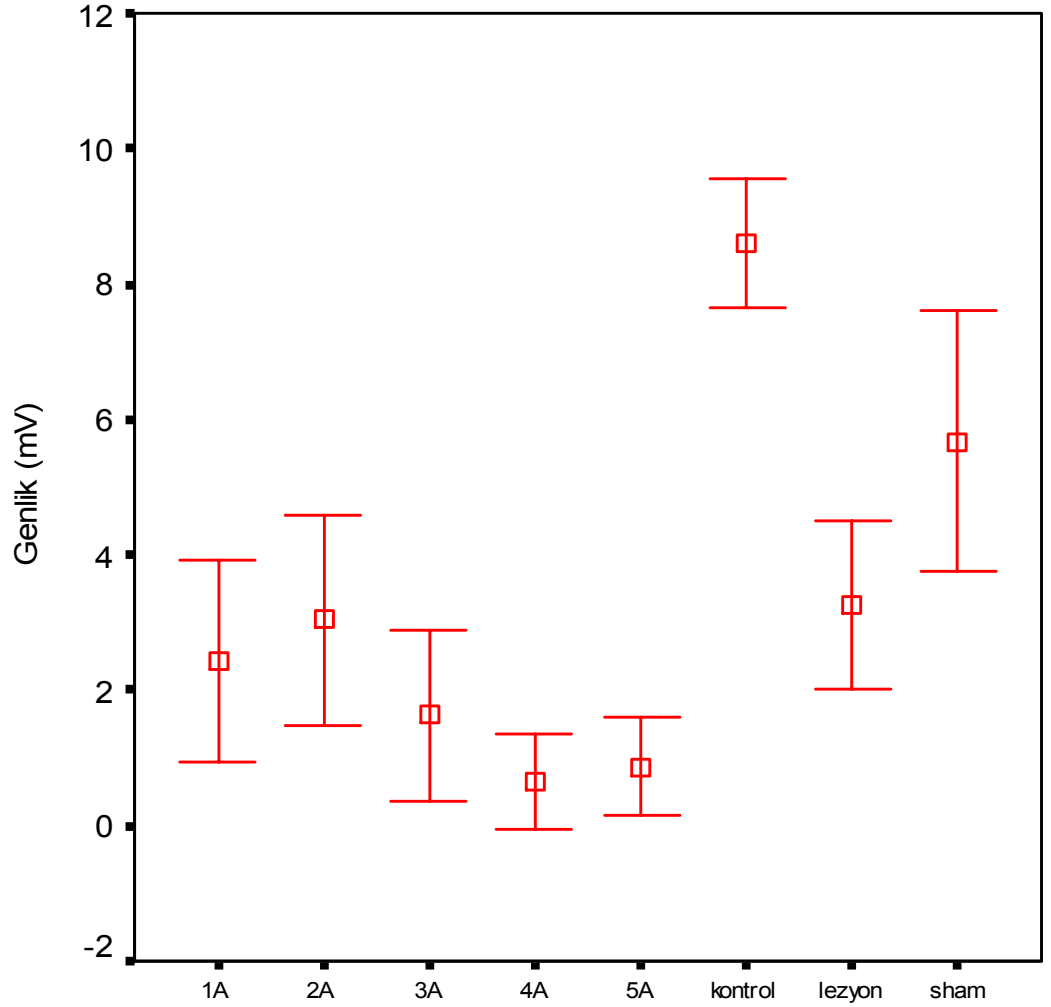


Resim 7A:Kontrol grubu (VEGF, 100x) Endonöryum, Perinöryum ve vasküler yapılarda güçlü derecede boyanma **B:** Sham grubu (VEGF, 100x) Endonöryum ve Perinöryum., vasküler yapılarda orta derecede boyanma **C :** Grup 2B (VEGF, x200), Endonöryum, perinöryumda vasküler yapılarda orta derecede boyanma **D:**Grup 4B (VEGF, x100), Endonöryum, perinöryumda vasküler yapılarda güçlü boyanma



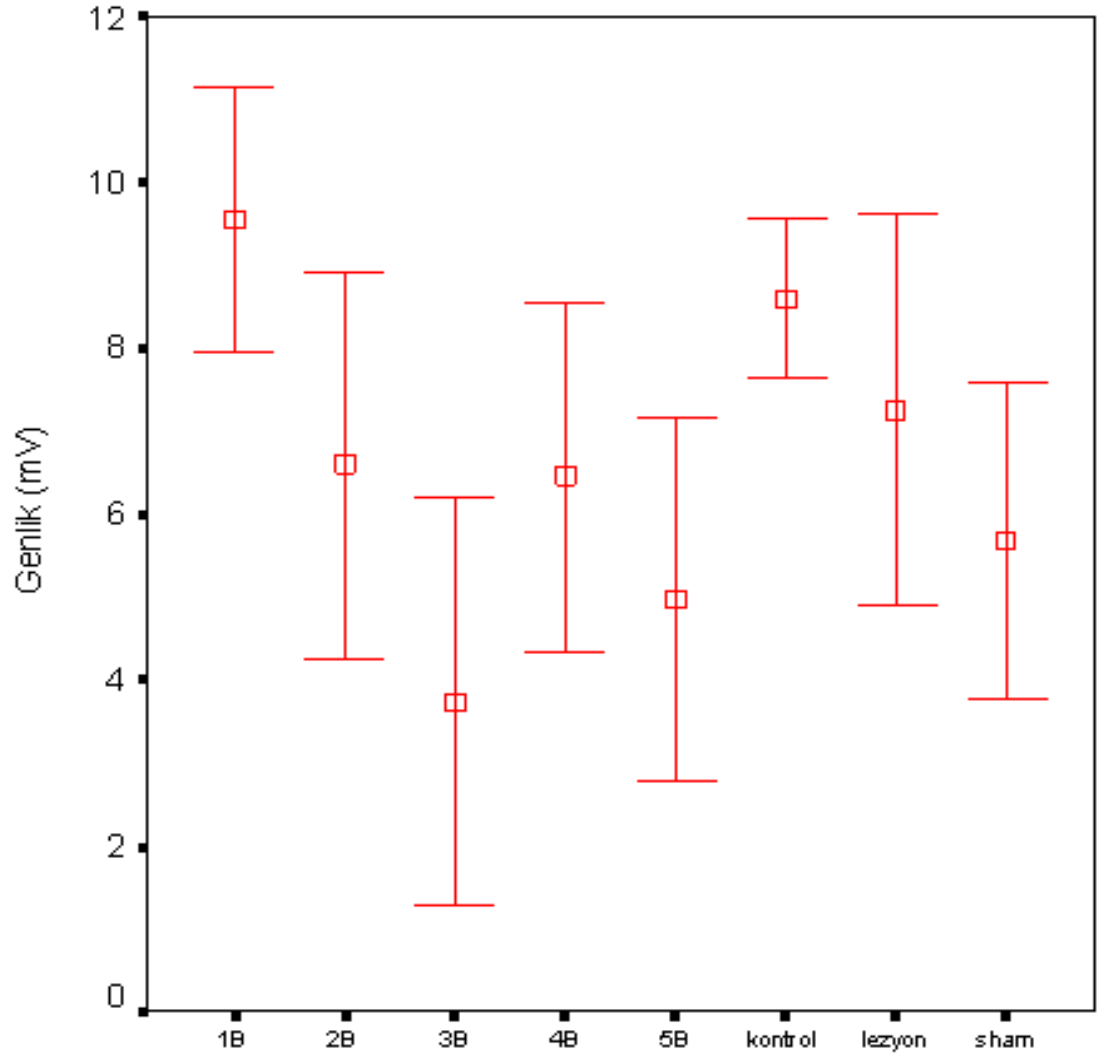
Resim 8A: Kontrol grubu (NGF, 100x) Endonöryum, Perinöryum, Schwann hücrelerinde ve vasküler yapılarda hafif derecede boyanma **B:** Sham grubu (NGF, 100x) Endonöryumda orta derecede schwann hücre boyanışı **C:**Grup 2B (NGF, x400), Endonöryumda schwann hücrelerinde hafif derecede boyanma **D:** Grup 4B (NGF, x200), Endonöryumda schwann hücrelerinde hafif derecede boyanma

Elektrofizyolojik Ölçüm Sonuçları



Şekil 3. Elektrofizyolojik ölçümler sırasında her bir grup için elde edilen 1. Hafta genlik değerlerinin en yüksek ve en düşük ortalamaları ve ortalama değerleri (çizgilerin ortasındaki kareler) gösterilmiştir.

Birinci hafta değerleri karşılaştırıldığında amplitüd kaybı en fazla 4A (sadece MM) ve 5A grubunda (sadece MM ve yüksek doz MP ve normal doz MM) görüldü. Kontrol grubu amplitüd değerlerine en yakın sonuçlar sham grubu daha sonra 6A (sadece bası hasarı yapılan) ve 2A grubunda (sadece yüksek doz MP) görüldü. Medikal tedavi verilen bütün gruplarda 1. hafta genlik değerleri lezyon grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür.

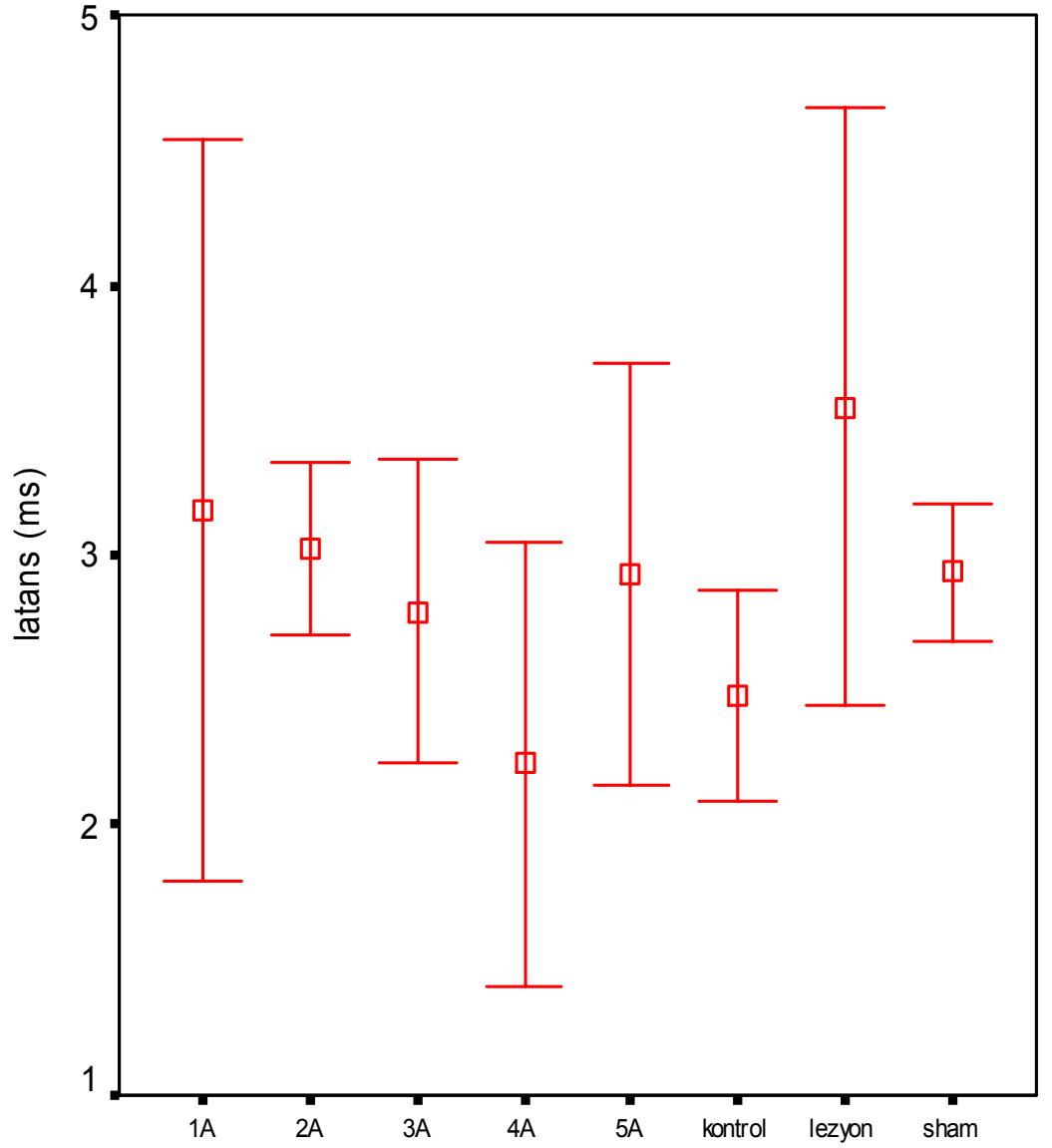


Şekil 4. Elektrofizyolojik ölçümler sırasında her bir grup için elde edilen 1. ay genlik değerlerinin en yüksek ve en düşük ortalamaları ve ortalama değerlerin (çizgilerin ortasındaki kareler) gösterilmiştir

Birinci ay değerleri karşılaştırıldığında amplitüd kaybının en fazla 3B grubunda (Günlük Azaltılarak Verilen MP) olduğu görüldü. Deksametazon uygulanan gruplara bakıldığında 1 haftalık ve 1 aylık tedavi uygulanan gruplar arasında yaklaşık 4 katlık amplitüd artışı görüldü ($p=0.001$). 4B (sadece MM) grubu amplitüd değerleri kontrol grubuna yakın olup, 4A (sadece MM) grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0,003$). Kontrol grubu amplitüd değerlerine en yakın grup ortalamaları ise sırasıyla 1B, 6B, 2B, 4B (sadece deksametazon, lezyon 1.ay, sadece yüksek doz MP, sadece MM) gruplarında görüldü.

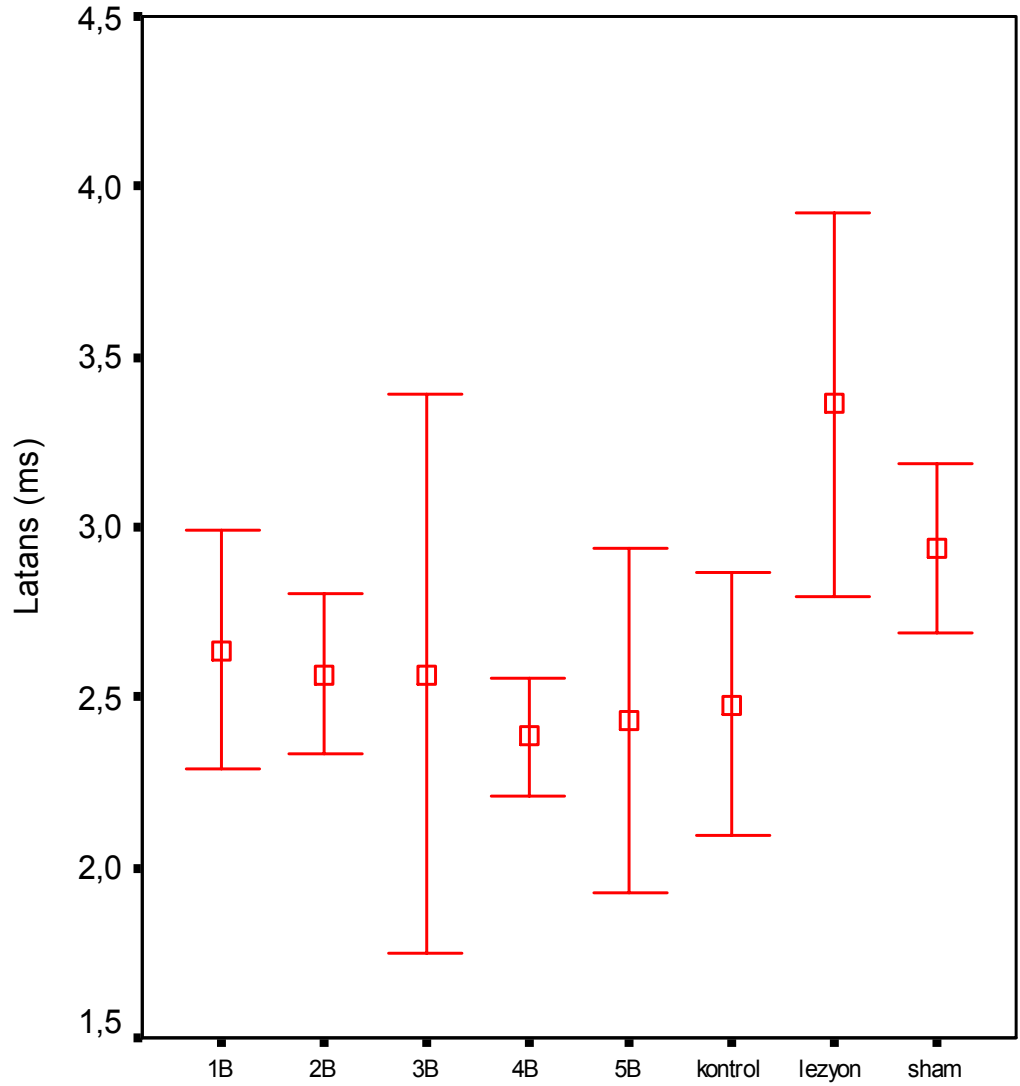
Tablo 9. Birinci Hafta ve 1. ay genlik değerlerinin ortalamaları

	N	Mean	Std. Deviasyon	Minimum	Maksimum
1B	7	9,5500	2,13223	6,43	12,34
1A	6	2,4200	1,83136	0,14	4,96
2B	7	6,5900	3,07330	2,29	9,59
2A	7	3,0400	2,03968	0,20	5,96
3B	6	3,7367	3,01595	0,52	8,03
3A	7	1,6257	1,69584	0,08	5,08
4B	7	6,4529	2,79209	2,46	9,99
4A	4	0,6525	0,71877	0,12	1,70
5B	7	4,9686	2,90292	0,88	9,64
5A	4	0,8650	0,72150	0,34	1,89
KONTROL	7	8,6029	1,26579	6,37	9,88
6A	7	3,2671	1,65400	1,10	6,27
6 B	5	7,2520	2,64599	3,04	9,99
SHAM	7	5,6814	2,55551	1,27	7,98



Şekil 5. Elektrofizyolojik ölçümler sırasında her bir grup için elde edilen 1. Hafta latans değerlerinin en yüksek ve en düşük ortalamaları ve ortalama değerleri (çizgilerin ortasındaki kareler) gösterilmiştir.

Birinci hafta değerleri incelendiğinde latansın en çok 1A grubunda (sadece deksametazon uygulanan 1.Hafta) uzadığı görülmüştür. Kontrol grubuna en yakın latans değerleri 4A (sadece MM 1.hafta) ve 5A (yüksek doz MP ve normal doz MM 1. hafta) grubunda görüldü.



Sekil 6. Elektrofizyolojik ölçümler sırasında her bir grup için elde edilen 1. Ay latans değerlerinin en yüksek ve en düşük ortalamaları ve ortalama değerleri (çizgilerin ortasındaki kareler) gösterilmiştir.

Birinci ay değerleri incelendiğinde latansın en çok 6B (sadece bası hasarı yapılan 1.ay) grubunda uzadığı görüldü. Kontrol grubuna en yakın latans değerleri ise 5B (yüksek doz MP ve normal doz MM 1. ay) ve 4B (sadece MM 1. ay) grubunda görüldü.

Tablo 10. Birinci Hafta ve 1. ay latans değerlerinin ortalamaları

	N	Mean	Std. Deviasyon	Minimum	Maksimum
1B	7	2,6400	0,46623	1,96	3,14
1A	6	3,1650	1,68195	1,00	5,40
2B	7	2,5686	0,30943	2,18	3,02
2A	7	3,0257	0,41876	2,35	3,42
3B	6	2,5683	1,00746	1,85	4,48
3A	7	2,7929	0,75042	1,62	3,53
4B	7	2,3843	0,22810	1,90	2,58
4A	4	2,2250	0,82480	1,01	2,74
5B	7	2,4314	0,66522	1,62	3,53
5A	4	2,9300	0,77747	1,79	3,45
KONTROL	7	2,4800	0,51391	2,24	3,64
6A	7	3,5486	1,46126	2,24	6,55
6 B	5	3,3600	0,63305	2,46	4,09
SHAM	7	2,9371	0,33245	2,41	3,42

Tablo-11 Birinci Hafta ve 1.ay Serum MDA değerleri

	N	Mean	Std. Deviasyon	Minimum	Maximum
1A	6	102,0600	22,42658	85,05	145,53
2A	7	98,0100	46,76147	22,68	160,65
3A	7	105,8400	68,04875	22,68	179,55
4A	7	84,7800	42,67424	30,24	137,97
5A	7	110,7000	34,76191	68,04	154,98
6A	7	72,6300	35,70812	30,24	145,53
K SK	6	80,0100	15,75252	60,48	105,84
S SK	7	76,9500	42,08826	17,01	158,76
1B	7	49,6800	27,09837	20,79	102,06
2B	7	42,9300	22,48794	18,90	79,38
3B	7	37,5300	33,99249	9,45	103,95
4B	7	54,5400	26,55946	20,79	105,84
5B	7	31,5900	24,49026	3,78	62,37
6B	5	32,5080	16,87295	18,90	60,48

Tablo12- Birinci Hafta ve 1.ay Doku MDA değerleri

	N	Mean	Std. Deviasyon	Minimum	Maximum
1A	6	90,9650	11,53150	73,54	107,64
2A	7	86,1957	9,27004	75,49	99,57
3A	7	85,7771	14,95621	55,45	101,47
4A	7	77,7514	15,85341	54,52	96,56
5A	7	87,3343	15,23072	65,24	107,24
6A	7	64,5029	13,36991	38,78	77,74
K SK	7	68,7543	13,12527	45,24	84,47
S SK	6	69,6200	17,58455	46,74	90,72
1B	7	61,8886	16,52963	44,23	87,56
2B	7	54,7714	16,43859	38,71	81,54
3B	7	45,2014	15,84383	21,42	61,44
4B	7	59,9200	25,74851	13,56	86,31
5B	7	50,1286	17,52851	27,18	78,45
6B	5	42,8460	13,46164	25,45	61,27

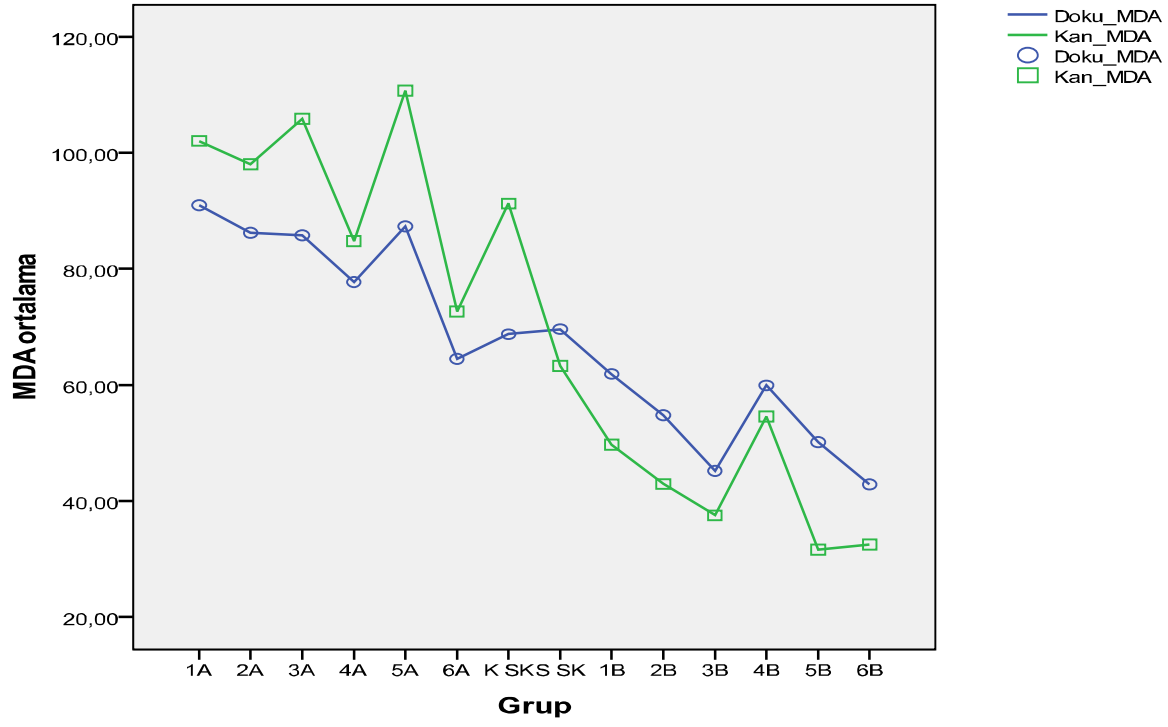
Tablo-13 Birinci hafta ve 1. Ay Serum NO Değerleri

	N	Mean	Std. Deviasyon	Minimum	Maximum
1A	6	83,7542	23,34933	47,87	109,30
2A	7	85,7196	15,39080	60,02	111,07
3A	7	57,9659	22,93609	10,35	73,93
4A	7	81,5683	33,23331	10,84	109,30
5A	7	75,3500	13,81671	54,86	92,71
6A	7	60,1084	35,10486	7,34	112,06
K SK	6	56,2520	11,83552	46,46	79,65
S SK	7	50,9694	19,76086	23,44	75,98
1B	7	85,8706	27,49130	54,30	134,51
2B	7	66,7557	19,20871	38,13	87,56
3B	7	73,7664	13,80832	63,76	102,60
4B	7	81,7451	12,36763	67,93	102,45
5B	7	87,1919	22,33721	61,71	119,82
6B	5	51,8976	9,51925	38,84	65,10

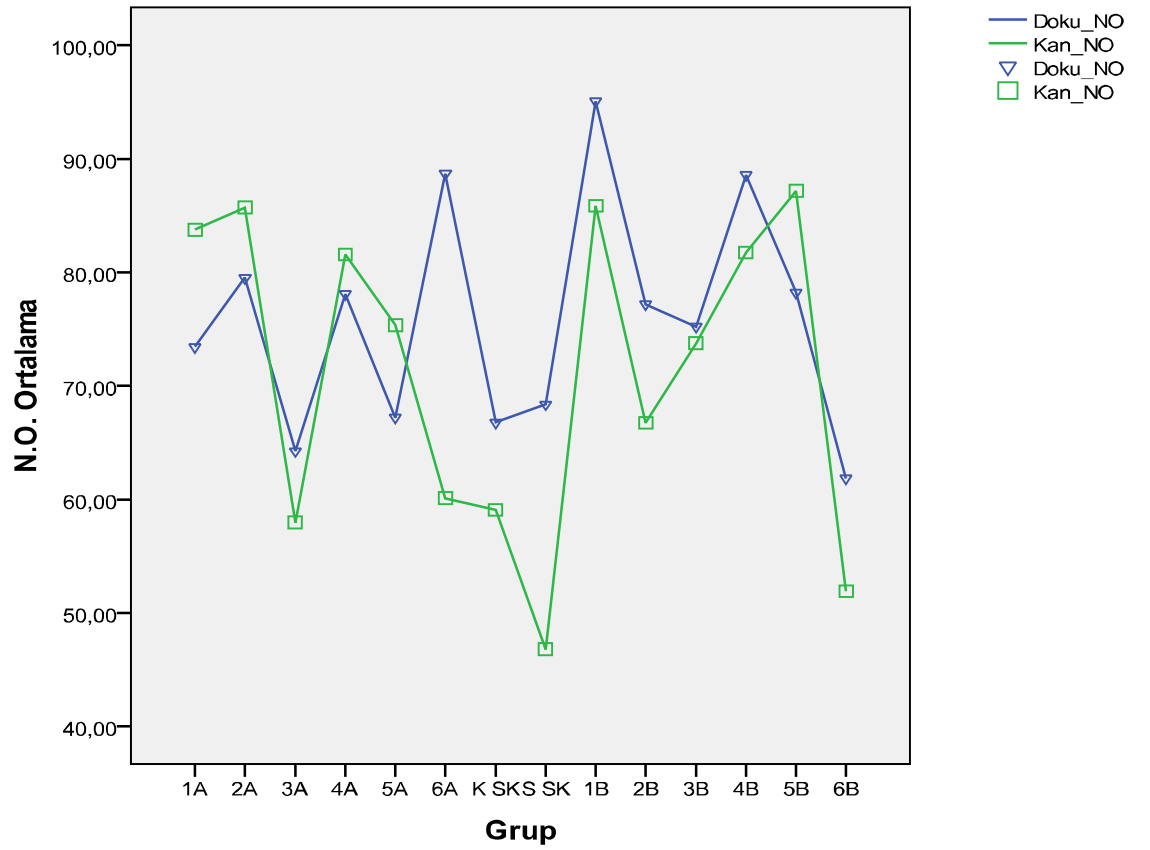
Tablo-14 Birinci Hafta ve 1.ay Doku NO Değerleri

	N	Mean	Std. Deviasyon	Minimum	Maximum
1A	6	73,4300	14,97568	45,23	89,78
2A	7	79,5214	9,79302	67,45	92,45
3A	7	64,2571	10,24968	50,43	78,65
4A	7	78,0957	10,17987	68,54	95,45
5A	7	88,6986	6,47685	76,43	95,24
6A	7	75,4886	16,57584	50,78	98,45
K SK	7	67,1986	9,84792	50,13	78,23
S SK	6	64,2250	10,23810	50,43	76,74
1B	7	100,8043	18,42885	84,23	140,28
2B	7	77,1900	10,01853	62,54	94,47
3B	7	75,2029	12,51200	57,78	88,12
4B	7	88,5971	11,72589	70,56	100,18
5B	7	78,2300	14,99657	45,65	90,25
6B	5	61,8580	12,28784	48,43	75,82

Şekil 7- Serum-Doku MDA Korelasyonu



Şekil 8- Serum-Doku NO Korelasyonu



TARTIŞMA

Sıçan siyatik sinir modeli, sinir yaralanması sonrası fonksiyonel değişikliklerin incelenmesi, farklı cerrahi yöntemler ve medikal tedavilerin etkinliğinin araştırılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır⁸⁸. Sinir ezilmesinde farklı tekniklerin kullanılması ve değerlendirme yöntemlerinin farklılık göstermesi, karşılaştırmalarda önemli güçlükleri ortaya çıkarmaktadır⁸⁹.

Sinir rejenerasyonunun ölçülmesi, periferik sinir araştırmalarında önemli problemlerden birisidir⁹⁰. Günümüzde periferik sinir rejenerasyonunun değerlendirilmesinde, histopatolojik, elektrofizyolojik, biyokimyasal yöntemlerin birlikte değerlendirilmesinin önemi vurgulanmıştır⁹¹. Sunulan çalışmada, sinir ezilmesi sonrası uygulanan tedavi yöntemlerinin etkinliği, histopatolojik, ultrastrüktürel, elektrofizyolojik yöntemler ve biyokimyasal analizler ile birlikte değerlendirilmiştir.

Periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde amaç iyileşmeyi hızlandırmak, iyileşmenin tam ya da tama yakın olmasını sağlamak, göz komplikasyonları ve diğer olası sekelleri önlemektir. Elektrofizyolojik testler periferik fasiyal paralizide erken dönemde tedavinin başlanması ve prognoz tayinini doğru olarak yapmak amacıyla birçok çalışmada kullanılmıştır. Periferik fasiyal sinir paralizisi için yapılan araştırmalarda en doğru sonuçların elektrofizyolojik testlerle elde edildiği bildirilmektedir⁹².

Periferik sinir rejenerasyonunun elektrofizyolojik olarak değerlendirilmesi sinirin fonksiyonel durumu hakkında çok önemli bilgiler vermektedir. Sinir liflerinden geçen aksiyon potansiyelinin oluşturduğu elektrik sinyallerinin incelenmesi esasına dayanan bu yöntemler pek çok hastalığın tanısında kullanılmaktadır. Çalışmamızda, sıçanlardan elektrofizyolojik olarak BKAP ölçümleri yapılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrasında yapılan elektrofizyolojik ölçümlerde elde edilen değerler bileşik kas aksiyon potansiyelinin latans ve genlik değerleridir. Latans değeri uyarı ile kasılma potansiyelinin başlaması arasında geçen zamandır ve demiyelinizasyon için önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Genlik değerleri ise aksonal dejenerasyon değerlendirilmesi için kullanılır.

Çalışmamızda elektrofizyolojik değerlendirmelere göre en iyi sonuçlar 1B (sadece deksametazon 1.ay) grubunda elde edilmiştir. Daha sonra sırasıyla 6B

(sadece bası hasarı yapılan 1.ay), 2B ve 4B grupları gelmiştir. 2B ve 4B grupları arasında elektrofizyolojik ölçüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1.000$). Sinir yaralanması sonrası, endonöral makrofajlar ve schwann hücrelerinin miyelin kılıf artıkları ve aksonal kalıntıları fagosite etmeye başladıkları, daha sonra da periferik kan kökenli makrofajların bölgeye göç ederek reaksiyonlara katıldıkları ve dejenerasyona uğrayan yapıları ortadan kaldırdıkları bilinmektedir. Sinir yaralanması sonrası makrofajların ortama göç etmeleri ve fagositoz yapmaları normal fonksiyonel bir süreç olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte aşırı enflamatuvar reaksiyonların oluşumu, yoğun fibröz bağ dokusunun meydana gelmesi, sinir rejenerasyonuna zarar vermekte ve çoğunlukla da skar dokusunun gelişimine neden olmaktadır. Atkinson ve ark. skar dokusunun travma ve cerrahi yaralanmalar sırasında oldukça sık rastlanan bir problem olduğunu, bu oluşumun rejenerasyon sırasında akson filizleri için mekanik bir bariyer olabileceğini rapor etmişlerdir⁹³. Yaralanma sonrası, enflamatuvar reaksiyonların azaltılmasına paralel olarak, skar gelişiminin önlenmesi sinir iyileşmesinde önemli hedeflerden birisini oluşturmaktadır. Bu amaçla, yaralanma sonrası kortikosteroidler ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımının yararlı olabileceği bildirilmiştir⁹⁴.

Travmatik FSP tedavisinde birçok ilaç kullanılmaktadır. Kullanımı en çok kabul gören ve en sık kullanılan kortikosteroidlerin travma sonrası kapiller geçirgenliği azaltarak interfasiküler ödemi ve sinir üzerindeki kompresyonu hafifleterek aksonal dejenerasyonu azalttığı, aksonal rejenerasyonu artırdığı, lipid peroksidasyonunu engellediği, kapiller dilatasyonu, fibrin birikimini, hücre migrasyonunu ve fagositozu baskılayarak fibrozis gelişimini önlediği öne sürülmektedir⁹⁵.

Bell paralizili hastalarda paraliziden başladıktan sonraki ilk üç gün içerisinde başlanan kortikosteroid tedavisi ile fasiyal fonksiyonlarda üç ya da dokuz ay içerisinde tam düzelme oranının plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir⁹⁶.

Diğer bir çalışmada ise bir grup hastaya yüksek doz İV hidrokortizon düşük moleküler ağırlıklı dekstran ile birlikte verilirken, diğer gruba sadece İV hidrokortizon verilmiştir. Sonuçlar House-Brackman skorlaması ile değerlendirildiğinde, yüksek doz İV hidrokortizonun dekstran ile birlikte kullanımı ile tek başına kullanılmasına göre daha iyi sonuçlar alındığı ve yan etki

insidansının dekstran kullanılmayan gruba oranla daha az olduğu saptanmıştır⁹⁷. Ayrıca kortikosteroid kullanımının faydalı olduğu geniş randomize kontrollü çalışmalarla da desteklenmektedir⁹⁶.

Periferik fasiyal paralizili hastalarda yapılan çalışmaların sonuçları; sinir paralizilerinde altta yatan neden ne olursa olsun ilk seçenek olarak kortikosteroidlerin kullanılması gerektiği yönünde yoğunlaşmaktadır. Bell's paralizisinde oral kortikosteroidler, sonuçları tartışmalı olsa da, öncelikli tedavi şekli olarak kabul eden yayınlar mevcuttur⁹⁸. Periferik fasiyal paralizilerde % 60 oranında spontan sinir iyileşmesi görülmektedir. Bu oran çocuklarda %90' lara ulaşmaktadır⁹⁹. Çalışmamız sonuçlarına göre; 6A (sadece bası hasarı yapılan 1.hafta) ve 6B (sadece bası hasarı yapılan 1.ay) gruplarının medikal tedavi uygulanan gruplarla elektrofizyolojik olarak anlamlı derecede farklı çıkmaması, sinir iyileşmesinin karmaşık yapısını göstermesi açısından önem arz etmektedir. 6A ve 6B gruplarındaki ilaçsız iyileşme düzeyi literatürde bahsedilen spontan iyileşmeyi destekler niteliktedir.

Deneyssel sinir iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalarda elektrofizyolojik ve EM bulgular her zaman tam bir uyum içinde gözlenememiştir^{100,101}. Elektriksel ileti yanında histolojik değerlendirme de sekelsiz iyileşme ve tam iyileşmenin elde edilebilmesi yönünden önemli bir faktör olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Periferik sinir yaralanması sonrası gelişen sinir rejenerasyonunun objektif değerlendirmelerinden birisi de, miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin sayısal dağılımları ve üç boyutlu yapılarının değerlendirilmesidir⁹¹. Bizim çalışmamızda miyelinli aksonların ultrastrüktürel evreleme sistemine göre değerlendirmesi yapılmıştır.

Yapılan çalışmalarda fonksiyonel, EM, biyokimyasal ve histopatolojik verilerin kendi aralarında tamamen uyumlu olmaması, sinir paralizilerinde tedavinin gerekliliği ve/veya ilaç etkinlikleri konusundaki tartışmaları açıklamaktadır. Kurtoğlu ve arkadaşları deneyssel siyatik sinir paralizisinde trapidil tedavi etkinliği üzerinde yaptıkları çalışmada EM ve biyokimyasal değerler arasında uyumsuzluk bulmuşlar ve bu durumu trapidil tedavi dozuna bağlamışlardır¹⁰⁰.

Sunulan çalışmada parametreler arasındaki tam olmayan uyum deksametazonun muhtemelen interfasiküler ödemi ve basıncı azaltıp

dejenerasyonu yavaşlatmış olabileceği fikrine dayandırılabilir. Dolayısıyla, elektrofizyolojik iletimin devam etmesi sağlanmasına karşın, rejenerasyona yeterli katkıda bulunamadığı düşünülebilir.

En uzun latans değerleri, en iyi amplitüd değeri ölçülen deksametazon uygulanan grupta görülmüştür. EM incelemelerde sadece myelinizasyon değerledirildiği düşünülürse EM ve elektrofizyolojik uyumsuz sonuçlar açıklanabilir.

Çalışmamızda 4 haftalık sürede elektrofizyolojik olarak yeterli iyileşme elde edilmiştir. Buna karşın EM olarak dördüncü haftada yeterli düzeyde iyileşme elde edilememesi çalışmanın 8-12. haftalarda incelenmesi gerekliliğini düşündürmektedir.

Periferik sinir ezilmesi sırasında travma ve kısa süreli iskeminin etkisi ile miyelin kılıf yapısında bozulma, miyelin lamellerinin birbirlerinden ayrılması, akson zarı ve organellerde yapısal değişikliklerin meydana geldiği bilinmektedir. Sinir yaralanmaları sonucunda oluşan travma ve iskeminin primer etkileri yanında ortaya çıkan ödem ve enflamatuvar reaksiyonların da hücre ve dokular üzerinde ciddi yapısal değişikliklere neden olabileceği yaygın olarak kabul edilmektedir¹⁰². Yaralanma sonrası ortamda meydana gelen enflamatuvar reaksiyonlara bağlı olarak, çok miktarda superoksit anyonlarının ortaya çıktığı ve bu anyonların özellikle mitokondriyonlar başta olmak üzere, hücresel yapılar üzerinde dejeneratif etkilere neden oldukları rapor edilmiştir¹⁰³.

Sinir dokusunda, miyelin kılıf lamellerinin lipid içeriğinden zengindir. Yaralanma sonrası ortamda açığa çıkan superoksit anyonları ile sinir liflerinin yapıları bozulur¹⁰².

Periferik sinir ezilmesi sırasında lipid radikalleri, oksijenize olarak lipid peroksit radikallerine ve son olarak da MDA'ya dönüşür¹⁰⁴. MDA seviyeleri sinir hasarı oluşunca kolaylıkla yükselir¹⁰⁵. MDA seviyeleri birinci günde artış gösterir ancak birinci haftanın sonunda normal seviyelerine dönmeye başlar¹⁰⁰. Çalışmamızda, serum ve doku MDA seviyeleri kontrol grubunda artış göstermiştir. Medikal tedavi verilen bütün gruplarda MDA seviyeleri 1 hafta boyunca artış göstermiştir. Bu değerlerin 4. Haftaya doğru gerilemeye başladığı ve normal sınırlara yaklaştığı görülmüştür. Çalışmamızda hem kan hem de doku MDA'sı birlikte incelenmiştir. Kan MDA düzeylerinin sinir doku hasarı ve

iyileşmesini direk olarak yansıtan bir değerlendirme yöntemi olamayabileceği düşünülebilir. Klinik olarak paralitık sinirin iyileşmesi açısından hastadan durumu değerlendirilebilmesi yönünde sinir dokusu alınamayacağı aşikârdır. Çalışmamızda doku MDA' sına koşut olarak serum MDA değerlerinin bir korelasyonu olup olmadığına bakılmıştır. Kan MDA değerlerine bakıldığında 1. hafta değerlerinde artış olmuş ama 1. ay sonuçlarında normale yakın değerler bulunmuştur. Kan ve doku MDA seviyeleri seyir açısından benzerlik göstermektedir. Genellikle serum ve doku MDA'sı çoğu çalışmada beraber irdelenmemiştir. Birinci ay tüm gruplarda MDA değerlerinin anlamlı derecede düşmeye başlaması dejeneratif sürecin artık yavaş yavaş azalmaya başladığının göstergesi olarak yorumlanabilir¹⁰⁶.

İlginç olan bulgumuz ise serum MDA düzeylerinin bu düşüşe MM grubu dışında tama yakın uyum göstermesidir. MM grubunda 1.aydaki düşüşün 1. haftaya göre anlamlı derecede olmaması söz konusu değerlerin 1. haftada çok yüksek bir değerde olmamasıyla açıklanabilir. 1.ay düzeyi göz önüne alındığında ise doku MDA'sının diğer ilaç gruplarından daha yüksek düzeyde kaldığı gözlenmektedir. Bu durum MM'nin ılımlı etkisiyle açıklanabilir. Serum ve doku MDA değerleri arasındaki anlamlı ilişkinin farklı çalışmalarla güçlendirilmesi durumunda serum değerlerinin bir korelasyon dahilinde klinikte kullanılabilmesi gündeme gelebilecektir.

NO oksidatif stres ortamlarında ortaya çıkan prooksidan ve antioksidan bir moleküldür¹⁰⁷. Memeli nöral dokularında hasar olduğunda indüklenebilir tip NO (İNOS) seviyesinde artış olur. NO seviyeleri doku zedelenmesi ile ilk 5 dakika içinde ani bir yükselme ile kendini gösterir. Otuz dakika içinde ilk seviyesine döner ve devamındaki günlerde seviyesi düşmeye devam eder¹⁰⁸. Efron ve ark. yaptığı çalışmada, NO seviyelerinin 1. gün pik yaptığı ve 3. ve 5. günlerde azaldığı bildirilmektedir¹⁰⁹. Çalışmamızda NO seviyeleri incelendiğinde 6A grubunda yükselme ve daha sonra 6B grubunda ise normal sınırlara gerileme görülmüştür. Medikal tedavi verilen gruplarda ise NO seviyesindeki yükseklik 1. hafta ve 1 ayda devam etmektedir. Bu durum sinir iyileşmesinin hala devam ettiğini gösteriyor olabilir.

NGF nörotropik faktördür ve sinir sistemi üzerinde değişken etkileri vardır. Sinir hasarı sonrasında fibroblastlar, makrofajlar ve schwann hücreleri,

tarafından sentezlenerek ortama salınır. NGF schwann hücrelerinin göç etmelerini ve aksonlara yapışmasını sağlamaktadır. Yeterli düzeyde NGF bulunmadığında makrofajların yaptığı miyelin fagositozu da azalır ve rejenerasyonu olumsuz yönde etkiler. Sinir hücrelerinin yaşamlarını sürdürmelerini ve sinir liflerinin gelişmesini desteklemektedir.

NGF duyarlı sinir hücrelerinde yaşamı ve sinir liflerinin büyümesini destekler. Schwann hücrelerinin sinir yaralanmalarından sonra NGF salgıladığı ve bu sentez işleminin aksotomiden sonra distalde kalan schwann hücrelerinde çok arttığı bulunmuştur¹¹⁰.

VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü), esas olarak permeabiliteyi, büyümeyi ve endotel hücrelerin göçünü artırarak anjiyogenezi uyaran bir büyüme faktörüdür. Ayrıca anjiyogenez aracılığı ile nöronları korumanın yanı sıra, nöronal fonksiyonda da rol oynar. Lin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VEGF'in pelvik ganglionlardan elde edilen sinir hücre kültürleri üzerinde nörotropik etkisinin olduğu ve rejenerasyonu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir¹¹¹. Sondell ve arkadaşları da servikal ganglionlardan elde ettikleri hücre kültürleri üzerinde benzer bir çalışma yapmışlar ve VEGF'in aksonal büyümeyi indükleyen etkisi yanında, nöronlar ve schwann hücreleri üzerinde mitojenik etkisinin de olduğunu belirtmişlerdir¹¹².

Endonöriumda yerleşmiş mast hücreleri sinir hasarı sonrası ilk 2 hafta içinde çoğalırlar, histamin ve serotonin salgılayarak makrofaj göçünü kolaylaştıran ve kapiller permeabiliteyi arttıran etkilerde bulunurlar⁵⁹. Nguyen ve ark, steroidlerin ratlarda iyatrojenik yara iyileşmesinin erken dönemine etkilerini araştırmışlar ve cerrahi alanda bulunan lökositlerin sayısını %50 oranında anlamlı olarak azalttığını tespit etmişlerdir¹¹². Yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda 2B (sadece yüksek doz MP 1. ay) grubunda inflamatuvar hücre sayısı azalmış, VEGF ve NGF ile boyanma yoğunluğu kontrol grubuna göre belirgin derecede artmıştır. 2B grubundan sonra 4B (Sadece MM 1. Ay) grubunda da benzer bulgulara rastlanmıştır. Elde edilen bu bulgular rejenerasyonu destekler niteliktedir.

Bell's paralizisinde steroid etkinliğini araştıran çok sayıda çalışma incelenmiş ve erişkinlerde steroid kullanımının hala bir tartışma konusu olduğu görülmüştür¹¹⁴.

Mikofenolik asit (MA), yan etki profili kolay tolere edilebilen gastrointestinal yan etkileri olan immünsüpresif bir ajandır. Çalışmamızda deksametazon ve MP ile beraber bir immünsüpresif ajan olan MM'in de yeterli elektrofizyolojik iyileşmeyi sağladığı gözlenmiştir. Tek başına ve MP ile beraber kullanılması periferik sinir paralizileri tedavisinde uygun bir seçenek olabilir. Özellikle kortikosteroidlerin yan etkileri nedeniyle tedavide düşünülmediği durumlarda MM tedavi alternatifi olarak düşünülebilir.

SONUÇ

Mikofenolat mofetilin travmatik sinir felci tedavisinde tatmin edici düzeyde etkili olduğu tespit edilmiştir.

Daha kapsamlı ve tamamlayıcı araştırmalar gerekmele birlikte, immünsupresif bir ajan olan MM, kortikosteroidlerin kontrendike olduğu seçilmiş olgularda alternatif tedavi olarak düşünülebilir.

Deneysel sinir paralizisi üzerine yapılan nörofizyolojik çalışmaların EM, elektrofizyolojik uyumunun elde edilebilmesi için 8-12 hafta sonucunda değerlendirilmesi gerekebilir

KAYNAKLAR

1. Ferreira MC. Aesthetic Considerations in facial reanimation. Clin Plastic Surg 2002; 29: 523-532, Harrison DH. The Treatment of unilateral and bilateral facial palsy using free muscle transfers. Clin Plastic Surg 2002; 29: 539-549
2. Limb CJ, Niparko JK: The Acute Facial Palsies. In Jackler RK, Brackmann DE(Eds). Neurotology Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005, PP: 1199-1211
3. Campbell KE, Brundage JF. Effects of climate, latitude, and season on the incidence of Bell's palsy in the US Armed Forces, October 1997 to September 1999. Am J Epidemiol. 2002;156(1):32-39
4. Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. Acta Otolaryngol Suppl. 2002;(549):4-30
5. Turk-Boru U, Kocer A, Bilge C (2005) The efficacy of steroids in idiopathic facial nerve paralysis: an open, randomized, prospective controlled study. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg 14:62-66
6. Özalp Dural EA. Farmakoloji. 3.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri.2002:264-305.
7. Frostick SP, Yin Q and Kemp GJ. Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. Microsurgery, 1998; 18: 397-405.
8. Ross MH, Pawlina W. Histology: A text and atlas. Baltimore, Philadelphia, 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2006
9. Mirajullah M, Xinya S. Schwann cells: Leader of nerve repair. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2002; 14(1): 30-33.
10. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. Neurosurg Focus, 2004; 16 (5): 1-7
11. Melcangi RC, Cavarretta IT, Ballabio M, Leonelli E, Scheone A, Azcoitia I, Magnaghi V. Peripheral nerves: a target for the action of neuroactive steroids. Brain Research, 2005; 48(2): 328-338.

12. Junqueira LC, Carneiro J. Basic Histology: Text and atlas. 10th ed, New York, LANGE Mc Graw-Hill, 2003
13. Rempel D, Dahlin L, Lundborg G. Pathophysiology of nerve compression syndromes: Response of peripheral nerves to loading. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81(11):1600–10.
14. Lundborg G. Structure and function of the intraneural microvessels as related to trauma, edema formation, and nerve function. *J Bone Joint Surg Am.* 1975;57(7):938–48.
15. Peitersen E. The natural history of Bell's palsy. *Am J Otol* 1982;4: 107-11.
16. Maggi SP, Lowe JB 3rd, Mackinnon SE. Pathophysiology of nerve injury. *Clin Plast Surg.* 2003;30(2):109–26
17. Terzis JK, Smith KL. Repair and grafting of the peripheral nerve. McCarthy JG, May JW, Litter WJ, editors. *Plastic surgery.* Philadelphia: WB Saunders; 1990. Volume 1, p: 630–97
18. Sunderland S. The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle Nerve.* 1990;13(9):771–84.
19. Lundborg G. Nerve regeneration and repair. A review. *Acta Orthop Scand.* 1987;58(2):145–69..
20. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002: 215-261.
21. May M. Facial nerve paralysis. In paparella MM, Shumrick DA. (eds): *Otolaryngology.* Philadelphia: WB Saunders Co, 1991:1097-1136.
22. Charles HT, Terence M, Mackinnon SE. *Grabb and Smith's Plastic Surgery.* 6th ed. Philadelphia: Wolter Cluver, 2010: 73-83.
23. Lee KJ. Fasiyal Sinir Paralizi. Önerci M, Korkmaz H (eds). *Essential Otolaryngology Baş ve Boyun Cerrahisi.* 8.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 69-89
24. Satalof RT. Embryology of the facial nerve and its clinical applications *Laryngoscope* 1990;100: 969-984
25. Satalof RT, Selber JC. Phylogeny and embryology of facial nerve and related structures Part II Embryology *ENTJ.* 2003;82:764-774
26. Gasser RF, Shigihara S, Shimada K. Three-dimensional development of the facial nerve path through the ear region in human embryos. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1994;103:395-403

27. Weiglein AH. Postnatal development of the facial canal. An investigation based on cadaver dissections and computed tomography. *Surg Radiol Anat.* 1996;18:115-23.
28. Ge XX, Spector GJ. Labyrinthine segment and geniculate ganglion of the facial nerve in fetal and adult temporal bones, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981;90,1-12
29. Luntz M, Malatskey S, Braun J. The anatomic relationship between the second genu of the facial nerve and inkus: a high resolution computed tomography study. *Am J Otol* 2000;21:686-9
30. Fisch U. Results of surgery versus conservative treatment in Bell's palsy and Herpes Zoster Otitus. In: Graham MD, House WF (eds) *Disorders of the Facial Nerve*, 1st ed. New York: Raven Press. 1982:273-27
31. May M, Klein SR. Differential diagnosis of facial nerve palsy. *Otolaryngol Clin North Am* 1991;24:613-645
32. May M. Anatomy for the clinician. In: May M, Schaitkin BM. (ed). *The Facial nerve*. 1st ed. New York: Theime, 2000, 19-56.
33. Gilden DH. Bell's palsy. *New Engl J Med* 2004;351:1323-31.
34. Morgan M, Nathwani D. Facial palsy and infection: the unfolding story. *Clin Inf Dis* 1992, 14:263-71.
35. Katusic SK, Beard CM, Wiederholt WC, Bergstralh EJ, Kurland LT. Incidence, clinical findings, and prognosis in Bell's palsy, Rochester, Minnesota, 1968-1982. *Ann Neurol* 1986; 20:622-7.
36. Prescott CA (1988) Idiopathic facial nerve palsy (the effect of treatment with steroids). *J Laryngol Otol* 102:403-407
37. Holland NJ, Weiner GM (2004) Recent developments in Bell's palsy. *Br Med J* 329:553-557
38. Ngow HA, Wan Khairina WM, Hamidon BB. Recurrent Bell's palsy in a young woman. *Singapore Med J* 2008;49:E278-80
39. Atzema C, Goldman RD (2006) Should we use steroids to treat children with Bell's palsy? *Can Family Physician* 52:313-314
40. Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Doi T, Hato N, Yanagihara N. Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. *Ann Intern Med.* 1996; 124,27-30

41. Nieuwmeyer PA, Visser SL, Feenstra L. Bell's palsy: a polyneuropathy. *Am J Otol.* 1985; 6:250-2.
42. Schirm J, Mulkens PS. Bell's palsy and herpes simplex virus. - *APMIS.* 1997;105:815-23
43. Fisch U, Felix H. On the pathogenesis of Bell's palsy. *Acta Otolaryngol* 1983;95:532-8.
44. Fisch U total facial nerve decompression and electroneuronography. In Silverstein H, Nurell H neurological surgery of ear Birmingham, Alabama, Aesculapius publishing Co 1977 pp 21-33
45. MAY M, SHAMBOUGH GE: Facial nerve paralysis. in: Paparella MM, Shumrick DA- Gluck-'man JL, Meyerhoff WL. eds. *Otolaryngology, Volumell, Chapter 14, third ed., Philadelphia, W.B. SaundersCo., 1097-1136..*
46. EBY T, POLLAK A, FISCH U: Histopathology of the facial nerve after longitudinal temporal bone fracture. *Laryngoscope* 98: 717-720, 1988
47. Guerrissi JO. Facial nerve paralysis after intratemporal and extratemporal blunt trauma. *J Craniofac Surg.* 1997;8:431-7
48. HASSO A, LEDINGTON J: Traumatic injuries of the temporal bone. *Otolaryngol. Clin North Am.* 21(2): 295-316, 1988
49. COKER N, KENDALL K, JENKINS H: Traumatic intratemporal facial nerve injury: Management rationale for preservation of function. *Otolaryngol. Head and Neck Surg.* 97(3e): 262-269, 1987
50. Nielsen ELK, Wormald J. Facial nerve palsy in mastoid surgery *Journal Laryngol Otol.* 1997;111:113-116
51. DOTT N: Facial nerve reconstruction by graft bypassing the petrous bone. *Arch. Otolaryngol.* 78: 425, 1983
52. Lalwani AK, Butt FY, Jackler RK, Pitts LH, Yingling CD. Facial nerve outcome after acoustic neuroma surgery: a study from the era of cranial nerve monitoring. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;111:561-70.
53. Kumar A, Srivastava RN, Sardana DS. Role of maximal stimulation test in the prognosis of bell's palsy. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery.* 1986;38:36-8. DOI: 10.1007/BF03014293
54. Cummings C. W, Fredrickson J. M, Harker L. A, Krause C. J: *Otolaryngology Head and Neck Surgery Vol. IV p.2767-2783, 1998.*

55. Smith IM, Cull RE. Bell's palsy-which factors determine final recovery?
Clin. Otolaryngol. 19.465-466, 1996
56. Ertekin C. Santral ve Periferik Sinir EMG, Anatomi, Fizyoloji, Klinik.
1.baskı. izmir: META basım,2006,74-101
57. G, Müller HW. Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration:
basic insights. Brain Pathology, 1999; 9: 313-325
58. Pagnotta A, Tos P, Fornaro M, Gigante A, Geuna S, Battiston B.
Neurotrophins and their receptors in early axonal regeneration along
muscle-vein-combined grafts. Microsurgery, 2002; 22: 300-303
59. Hirata Kazuho and Kawabuchi Masaru. Myelin phagocytosis by
macrophages and nonmacrophages during wallerian degeneration.
Microscopy Research and Technique, 2002; 57.541-547.
60. Zochodne DW. The microenvironment of injured and regenerating
peripheral nerves. Muscle Nerve Supplement, 2000; 9.33-38
61. Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. Muscle & Nerve, 2000;
23: 863-873
62. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 1. Baskı. Ankara:
Feryal matbaacılık,1993;2566-2626
63. Kanerva M, Mannonen L, Piiparinen H, Peltomaa M, Vaheri A. Search for
Herpesviruses in cerebrospinal fluid of facial palsy patients by PCR.
Acta Otolaryngol. 2007;127:775-9
64. Numthavaj P, Thakkinstian A, Dejthevaporn C, Attia J. Corticosteroid and
antiviral therapy for Bell's palsy: a network meta-analysis. BMC Neurol.
2011;11:1
65. Hougardy DMC, Peterson GM, Bleasel MD, Randall CTC. Is
enough attention being given to the adverse effects of corticosteroid therapy.
J. Clin Pharm Ther 2000; 25.227-234.
66. Westerlaken BO, de Kleine E, van der Laan B, Albers F. The treatment of
idiopathic sudden sensorineural hearing loss using pulse therapy:
a prospective, randomized, double-blind clinical trial. Laryngoscope.
2007;117(4):684-90.
67. McMurray RW, Harisdangkul V: Mycophenolate mofetil: selective T cell
inhibition. Am J Med Sci 323,94-6, 2002

68. Allison AC, Eugui EM: Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 47:85-118,2000
69. McDonald CJ. Chemotherapy of psoriasis. *Int J Dermatol* 1975; 14: 563-574.
70. Lipsky JJ. Mycophenolate mofetil. *Lancet* 1996; 348:1357-9.
71. Cahoon WD Jr, Kockler DR: Mycophenolate mofetil treatment of myasthenia gravis. *Ann Pharmacother* 40:295-8,2006.
72. Gorson KC, Amato AA, Ropper AH: Efficacy of Mycophenolate mofetil in patients with chronic immune demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 63:715-7, 2004
73. Chatur N, Ramji A, Bain VG, et al: Transplant immunosuppressive agents in non-transplant chronic autoimmune hepatitis: the Canadian association for the study of liver (CASL) experience with Mycophenolate mofetil and tacrolimus. *Liver Int* 25:723-7, 2005.
74. Hou M, Peng J, Shi Y, et al: Mycophenolate mofetil (MMF) for the treatment of steroid –resistant idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Hematol* 70:353-7, 2003.
75. Majithia V, Harisdangkul V: Mycophenolate mofetil (Cellcept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology* 44:386-9, 2005
76. Schrader P, Mooser G, Peter RU, Puhl W: Preliminary results in the therapy of psoriatic arthritis with Mycophenolatemofetil. *Z Rheumatol* 61:545-50, 2002
77. Koukoulaki M, Jayne DR: Mycophenolate mofetil in antineutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis. *Nephron Clin Pract* 102:100-7, 2006
78. Nousari HC, Sragovich A, Kimyasi-Asadi A, Orlinsky D, Anhalt GJ: Mycophenolate mofetil in autoimmune and inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 40:265-8,1999
79. Szyper-Kravitz M, Sheinberg P, Sidi Y, Schiffenbauer Y, Trubniykov E, Shoenfeld Y: Hypersensitivity to Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: diagnostic measures and successful desensitization. *Int Arch Allergy Immunol* 138:334-6, 2005

80. Galindo M, Cabello A, Joven B: Mycophenolate mofetil induced myopathy in a patient with lupus nephritis. *J Rheumatol* 32.188-90, 2005.
81. Waldman MA, Callen JP: Self-resolution of Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoma in a patient with dermatomyositis following withdrawal of Mycophenolate mofetil and methotrexate. *J Am Acad Dermatol* 51.124-30, 2004
82. Woywodt A, Choi M, Schneider W, Kettritz R, Gobel U: Cytomegalovirus colitis during Mycophenolate mofetil therapy for Wegener's granulomatosis. *Am J Nephrol* 20.468-72, 2000.
83. Rothwell WS, Gloor JM, Morgerstern BZ, Milliner DS: Disseminated varicella infection in pediatric renal transplant recipients treated with Mycophenolate mofetil. *Transplantation* 68.158-61, 1999.
84. Roche laboratories. Mycophenolate mofetil (CellCept) package insert Nurley, NJ; 1997
85. Tun K, Cemil B, Gurcay AG et al. Ultrastructural evaluation of Pulsed Radiofrequency and Conventional Radiofrequency lesions in rat sciatic nerve. *Surg Neurol*. 2009;72.496-500.
86. Tüzgen S, Çetinkale O, Belge A, Bayındır Ç, Kızıltan M. Periferik sinir ekspansiyonunun sinir üzerindeki etkileri. *Türk Nöroşirürji Derg* 1993;3:49-52
87. Becker RL Jr. Standardization and quality control of quantitative microscopy in pathology. *J Cell Biochem Suppl*. 1993;17.199-204.
88. Varejao AS, Melo-Pinto P, Meek MF, Filipe VM, Blulas-Cruz J. Methods for experimental functional assessment of rat sciatic nerve regeneration. *Neurological Research*, 2004; 26: 186-194
89. Varejao AS, Cabrito AM, Meek MF, Blulas-Cruz J, Melo-Pinto P, Raimondo S, Geuna S, Giacobini-Roberchi MG. Functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *J Neurotrauma*, 2004; 21: 1652-1670
90. Lee AC, Yu VM, Lowe YB, Brenner MJ, Hunter DA, Mackinnon SE, Elbert-Sakiyama SE. Controlled release of nerve growth factor enhances sciatic nerve regeneration. *Experimental Neurology*, 2003; 184 (1): 295-303
91. Gravvanis AI, Tsoutsos DA, Tagaris GA, Papalois AE, Patralexis CG, Ionomou TG, Panayotou PN, and Ioannovich JD. Beneficial effect of

- nerve growth factor-7S on peripheral nerve regeneration through inside-out vein grafts: an experimental study. *Microsurgery*, 2004; 24:408-415
92. İldan F, Öner A, Polat S, İsbir T, Göcer İ, Kaya M, Correlation of alterations on Na⁺- K⁺/Mg²⁺ ATP ase activity, lipid peroxidation and ultrastructural findings following experimental spinal cord injury with and without intravenous methylprednisolone treatment. *Neurosurg Rev*, 1995;18:35-44
93. Atkins S, Smith KG, Loescher AR, Boissonade FM, Ferguson MWJ, Robinson PP. The effect of antibodies to TGF-β1 and TGF-β2 at a site of sciatic nerve repair. *J Peripheral Nervous System*, 2006; 11:286-293.
94. Subbana PKT, Prosanna CG, Gunale BK, Tyapi MG. Acetyl salicylic acid augments functional recovery following sciatic nerve crush in mice. *J Brachial Plexus Peripheral Nerve Injury*, 2007; 2: 1-4
95. Salinas RA, Alvarez G, Daly F, Ferreira J. Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:1941-56
96. Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, Morrison JM, Smith BH, McKinstry B, Davenport RJ, Vale LD, Clarkson JE, Hammersley V, Hayavi S, McAteer A, Stewart K, Daly F. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med*. 2007;357:1598–1607
97. McKinstry B, Davenport RJ, Vale LD, Clarkson JE, Hammersley V, Hayavi S, McAteer A, Stewart K, Daly F. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med*. 2007;357:1598–1607
98. Adour KK, Wingerd J, Bell DN, Manning JJ, Hurley JP. Prednisone treatment for idiopathic facial paralysis (Bell's Palsy). *N Engl J Med* 1972;287:1268-72
99. Jenke AC, Stoek LM, Zilbauer M, Wirth S, Borusiak P Facial palsy: etiology, outcome and management in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011 May;15(3):209-13. Epub 2010 Dec 14
100. Kurtoglu Z, Ozturk AH, Bagdatoglu C, Polat G, Aktekin M, Uzmanse D, Camdeviren H, Bagdatoglu O, Sargon M. Effects of trapidil after crush injury in peripheral nerve. *Acta Med Okayama*. 2005 Apr;59(2):37-44.
101. Dagtekin A, Comelekoglu U, Bagdatoglu U ve ark. Comparison of the effects of different electrocautery applications to peripheral nerves: an experimental study *Acta Neurochir* (2011) 153:2031–2039

102. Stoll G, Müller HW. Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: basic insights. *Brain Pathology*, 1999; 9: 313-325
103. Lieven CJ, Hoegger MJ, Schliene CR, Lewin LA. Retinal ganglion cell axotomy induces an increase in intracellular superoxide anion. *Invest Ophthalmol Vis*, 2006; 47: 1477-1485
104. Talas DU, Nayci A, Polat G, Atis S, Comelekoglu U, Bagdatoglu OT, Bagdatoglu C The effects of dexamethasone on lipid peroxidation and nitric oxide levels on the healing of tracheal anastomoses: an experimental study in rats. *Pharmacol Res*. 2002 Sep;46(3):265-71.
105. Milcan A, Arslan E, Bagdatoglu OT, Bagdatoglu C, Polat G, Kanik A, Talas DU, Kuyurtar F. The effect of alprostadil on ischemia-reperfusion injury of peripheral nerve in rats. *Pharmacol Res*. 2004 Jan;49(1):67-72
106. Torun M, Yardım S, Gönenç A, Sargın H. Çeşitli kanser vakalarında serum MDA düzeyleri. *Biyokimya dergisi* 1995;20,1-7
107. Talas DU, Nayci A, Atis S, et al. The effects of corticosteroids and vitamin A on the healing of tracheal anastomoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67.109-16
108. Wada K, Chatzipanteli K, Busto R, Dietrich WD (1998) Role of nitric oxide in traumatic brain injury in the rat. *J Neurosurg* 1998;89: 807-818
109. Efron DT, Thornton FJ, Steulten C, Tantry US, Witte MB, Kiyama T, Barbul A. . Expression and function of inducible nitric oxide synthase during rat colon anastomotic healing *J Gastrointest Surg*. 1999 Nov-Dec;3(6):592-601.
110. Sittel C, Guntinas O, Streppel M, Stennert E. Variability of repeated facial nerve electroneurography in healthy subjects. *Laryngoscope*. 1998;108:1177-1180
111. Bozkurt G, Benli K: Periferik Sinir Yaralanmaları: Temel Nörosirurji. 1. Baskı. Benli K (Editör) Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, Ankara 2004, S: 319-327
112. Sondell M, Lundborg G, Kanje M: Vascular endothelial growth factor has neurotrophic activity and stimulates axonal outgrowth, enhancing cell survival and Schwann cell proliferation in the peripheral nervous system. *J Neurosci* 19(14): 5731-5740, 1999

113. Nguyen H, Lim J, Dresner ML, Nixon B. Effect of local corticosteroids on early inflammatory function in surgical wound of rats. *J Foot Ankle Surg.* 1998;37:313-8.
114. Salinas RA, Alvarez G, Alvarez MI, Ferreira J. Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD001942

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

- BKAP:** Birleşik kas aksiyon potansiyeli
EM: Elektron mikroskopisi
EMG: Elektromiyografi
ENoG: Elektronorönografi
FS: Fasiyal sinir
FSP: Fasiyal sinir paralizisi
HB: House Brackman
HE: Hematoksilen eozin
HSV: Herpeks simpleks virus
iFSP: İdiyopatik fasiyal sinir paralizisi
MDA: Malondialdehit
MFA: Mikofenolik asid
MP: Metilprednizolon
MM: Mikofenolat mofetil
MST: Maksimal stimülasyon testi
NET: Sinir eksitabilite testi
NGF: Nerve growth factor
NO: Nitrik oksit
PFSP: Periferik fasial sinir paralizisi
PBS: Fosfat buffer solüsyon
P0: Protein sıfır
VEGF: Vasküler endoteliyal growth faktör
VZV: Varisella zoster virus

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİN

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (Normal periferik sinir anatomisi)	10
Sekil 2 (Fasiyal sinir anatomisi)	20
Sekil 3 (1. hafta genlik değerlerine göre istatistiksel grafik)	62
Sekil 4 (1. ay genlik değerlerine göre istatistiksel grafik)	63
Sekil 5 (1. hafta latans değerlerine göre istatistiksel grafik)	65
Sekil 6 (1. ay latans değerlerine göre istatistiksel grafik)	66
Şekil 7 (Serum-Doku MDA Korelasyonu)	70
Şekil 8 (Serum-Doku NO Korelasyonu)	70
Resimler	
Resim 1 (MP 100 sistemi ve EMG kaydı)	44
Resim 2 (Rat siyatik sinir anatomisi)	44
Resim 3 (Normal görünümlü sinir liflerinin elektronmikroskopik görüntüsü)	53
Resim4 (Periferik sinir kesitlerinin 1.hafta elektron mikroskopik görüntüleri)	53
Resim 5 (Periferik sinir kesitlerinin 1.ay elektron mikroskopik görüntüleri)	55
Resim 6 (Periferik sinir kesitinin H&E ışık mikroskopik görüntüsü)	59
Resim 7 (Periferik sinir kesitinin VEGF ışık mikroskopik görüntüsü)	60
Resim 8 (Periferik sinir kesitinin NGF ışık mikroskopik görüntüsü)	61

TABLULAR DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo-1 (Sinir yaralanması sınıflandırma sistemi)	13
Tablo 2 (Fasiyal Sinir Paralizilerinde Etyoloji)	21
Tablo 3 (HB fasiyal paralizi derecelendirme sistemi)	24
Tablo 4 (Deney grupları)	42
Tablo 5 (Miyelinli aksonların ultrastrüktürel evreleme sistemi)	46
Tablo 6 (Miyelinli aksonların ultrastrüktürel evreleme sistemine göre sayıları)	56
Tablo 7 (NGF kesitlerine göre yapılan skorlamalar)	57
Tablo 8 (VEGF kesitlerine göre yapılan skorlamalar)	58
Tablo 9 (1. hafta ve 1.ay genlik değerlerinin ortalamaları)	64
Tablo 10 (1. hafta ve 1.ay latans değerlerinin ortalamaları)	67
Tablo 11 (1.hafta ve 1.ay Serum MDA değerlerinin ortalamaları)	68
Tablo 12 (1.hafta ve 1.ay doku MDA değerlerinin ortalamaları)	68
Tablo 13 (1.hafta ve 1. Ay Serum NO değerlerinin ortalamaları)	69
Tablo 14 (1.hafta ve 1.ay Doku NO değerlerinin ortalamaları)	69

