



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA GEÇİCİ TRAVMATİK PERİFERİK SİNİR
PARALİZİSİ MODELİNDE METİLPREDNİZOLON VE
A VİTAMİNİ TEDAVİLERİNİN SİNİR İYİLEŞMESİ
ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Levent SEVÜK
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Yusuf VAYISOĞLU

MERSİN-2011



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA GEÇİCİ TRAVMATİK PERİFERİK SİNİR
PARALİZİSİ MODELİNDE METİLPREDNİZOLON VE
A VİTAMİNİ TEDAVİLERİNİN SİNİR İYİLEŞMESİ
ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Levent SEVÜK
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Yusuf VAYISOĞLU

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

MERSİN-2011

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince edindiğim bilgi ve beceriyi kazanmamdaki yardım, sabır ve hoşgörülerini için değerli hocalarım, başta tez danışmanım Yard. Doç. Dr. Yusuf Vayısoğlu olmak üzere, Prof. Dr. Murat ÜNAL, Prof. Dr. Kemal GÖRÜR, Prof. Dr. Cengiz ÖZCAN, Prof. Dr. Derya Ü. TALAS'a ve kliniğimizden uzmanlığını almıő olan Dr. Onur İsmi, Dr. Haktan E. BAĐIŐ ve Dr. Nilgün GÜNER'e asistan arkadaşlarım Dr. Mehmet Taylan Güçlütürk, Dr. Serkan Türkili, Dr. Savaő Körlü, Dr. Feyzi Meőe, Dr. Övgü Cinpolat'a ve ayrıca kliniğimizin tüm hemőire ve personeline; tezimde emeiği geçen değerli hocalarıma ve tıp öğrencisi arkadaşlarıma teőekkürü borç bilirim.

Eğitimim için benden hiçbir fedakârlığı esirgemeyen aileme de sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Levent Sevük

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET.....	5
İNGİLİZCE ÖZET.....	6
GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
GENEL BİLGİLER.....	9
Periferik Sinir Histolojisi	9
Periferik Sinir Histopatolojisi.....	13
Periferik Sinir Paralizi.....	17
Fasiyal Paraliziler.....	17
Fasiyal Sinir Embriyolojisi.....	17
Fasiyal Sinir Anatomisi.....	18
Periferik Fasiyal Paralizili Hastaya Yaklaşım	24
Bell's Paralizi.....	27
Travmatik Fasiyal Paraliziler.....	28
Elektrodiagnostik testler.....	31
Sinir iyileşmesi	35
Metilprednizolon.....	40
Vitamin A.....	42
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	44
BULGULAR.....	52
TARTIŞMA.....	73
SONUÇLAR.....	80
KAYNAKLAR.....	81
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	89
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	90
TABLolar DİZİNİ.....	9

ÖZET

Periferik sinir paralizisi tedavisi halen tartışmalı bir konudur. Bu çalışma steroid tedavisine Vitamin A (VA) eklenmesinin sinir iyileşmesi üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Çalışmamızda sıçanlarda geçici siyatik sinir modeli kullanılarak tedavi etkinliğinin elektrofizyolojik, elektronmikroskopik (EM), immünohistokimyasal, biyokimyasal inceleme ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 112 adet dişi sıçan random olarak her grupta 7 adet olacak şekilde 16 gruba ayrıldı. Kontrol ve sham grupları haricinde yüksek doz Metilprednizolon (MP), normal doz MP ve VA tedavi kombinasyonlarının uygulanmasına göre gruplar oluşturuldu. Denekler 1.hafta ve 1. ay sonrasında Elektronöronografi (EnOG), EM ile miyelinli aksonların ultrastrüktürel evrelemesine, sinirde ve kanda nitrik oksit (NO), malondialdehit (MDA) değerlerine ve immünohistokimyasal incelemelere göre değerlendirildi. NO ve MDA'nın kan ve sinir ölçümlerinde yüksek doz MP, normal doz MP, yüksek doz MP+VA ve normal doz MP+ VA tedavi grupları anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). Normal doz MP verilen grup ile yüksek doz MP+ VA verilen gruplar EM ile kontrol grubuna en yakın gruplar olduğu belirlendi. 1.hafta genlik değerlerine göre kontrol grubuna en yakın değerler sadece VA verilen grupta idi. 1. ay latans değerlerine göre demiyelinizasyonun en az olduğu grup ise yüksek doz MP+VA verilen gruptu. Normal doz MP ve yüksek doz MP+ VA verilen grupların siyatik sinir immünohistokimyasal incelemelerinde boyanma yoğunluğunun kontrol ve sham grubuna göre en fazla arttığı tespit edildi. MP'nin antienflamatuvar ve antiödematöz etkisiyle sinir rejenerasyonuna engel olabilecek fibrozis ve ödemi azalttığı, lipid peroksidasyonunu engellediği, VA'nın da sinir rejenerasyonunu arttırabileceği, böylece her iki maddenin birlikte kullanımı ile iyileşmenin artabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler; Metilprednizolon, Vitamin A, Siyatik Sinir, Sinir İyileşmesi.

ABSTRACT

Effects of Methylprednisolon and Vitamin A Treatment Modalities on Nerve Healing in Transient Traumatic Peripheral Nerve Paralysis in Rats.

Treatment of peripheral nerve paralysis is still controversial. This study is planned to evaluate the effects of adding a vitamin A to steroid treatment on nerve healing. In our study, we investigated that electrophysiological, electron microscopic, immunohistochemical and biochemical results of treatments by using transient sciatic nerve model in rat. Totally 112 female rat are divided to 16 equal groups and there were 7 rat in each groups. Except control and sham group, groups are formed according to application of high dose methylprednisolone, normal dose methylprednisolone and vitamin A combination therapies. Subjects were evaluated according to EcOG results, ultrastructural staging of myelinated axons with EM, nitric oxide and malondialdehit results in blood and nerve, immunohistochemical examining results on 1st week and 1st month. NO and MDA levels in blood and nerve were found statistically low after high dose MP, normal dose MP, high dose MP+VA, normal dose MP+VA treatment modalities.($p < 0.05$). EM results of normal dose MP and high dose MP+VA treatment groups were closest groups to control group. According to amplitude values of 1st week, the VA group had the closest values compared with the control group. According to 1st month latency results the group which had the least demyelization was high dose MP+VA treatment group. In normal dose MP and high dose MP+VA treatment groups, staining levels were found to increase mostly comparing to control and sham groups according to sciatic nerve immunohistochemical studies. As a result it is thought that MP can reduce fibrosis and edema which can prevent nerve regeneration with anti-inflammatory and anti-edematous effect, prevents lipid peroxydation and VA can increase nerve regeneration, so with usage of both medicines together healing can increase.

Key Words: Methylprednisolone, Vitamin A, Sciatic Nerve, Nerve Healing.

GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik fasiyal sinir paralizilerinde (PFSP) kullanılacak uygun tedavi yöntemi hakkında halen tartışmalar mevcuttur. Hastaların yaklaşık %70'i herhangi bir tedavi almadan iyileşmekte ancak tedaviye yanıt alınamayan hastaların yönetimi halen tartışmalı bir konu olarak devam etmektedir¹. Klinik olarak en sık görülen idiyopatik fasiyal sinir paralizileri (İFSP) tedavisinde kullanılan steroidler, antienflamatuar ve immünosupressif etkilerinden dolayı klasik tedavi metodu haline gelmiştir. İFSP'de steroid kullanımının plaseboya üstünlük gösterdiğini kanıtlanmıştır². İFSP'de erken dönemde verilecek olan steroid tedavisi paralizdeki spontan ilerlemeyi yavaşlatmakta ve iyileşmeyi hızlandırmaktadır³. Bu araştırmaların bir kısmı steroidin yararlı etkilerini ortaya koyarken, bir kısım araştırma da steroidlerin plasebo ile karşılaştırılmasında ek bir fayda sağlamadığını bildirmişlerdir⁴. Steroidler İFSP dışındaki PFSP'nin tedavisinde de kullanılır. İkinci en sıklıkla görülen travmatik PFSP'lerinde sinir bütünlüğünden emin olduğu durumlarda iyileşme için geçen süre boyunca steroidlerin kullanılması sinirdeki ödemi azaltması açısından yararlıdır. Travmatik sinir paralizilerinde fasiyal sinirdeki histolojik değişiklikler İFSP ile aynı olduğu dikkati çekmektedir⁵. Bu nedenle çeşitli tedavi yöntemlerinin etkinliğinin araştırılmasında travmatik FS modelinin kullanılmasını destekler.

Antienflamatuvar etkili bir madde olan A vitaminin steroidlerin olası istenmeyen etkilerinin önlenmesine de yardımcı olduğu bildirilmektedir. Her ne kadar bu önleyici etki mekanizması tam olarak bilinmese de yara iyileşme sürecinde makrofaj ve monositlerin sayısında artış ve steroidlerin lizozimler üzerindeki etkisini engelleme ile gösterdiği düşünülmektedir⁶. Retinoidler bazı hücrelerde büyüme ve diferansiyasyonu kontrol etmektedirler. Steroidler ve retinoidler bu büyüme faktörleri üzerinde antagonistik etki göstermektedirler. Retinoidler ayrıca anjiyogenezisi uyarır ve kollajen metabolizmasına etki ederek iyileşme sürecine katkıda bulunur. Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda A vitamininin steroidlerin istenmeyen etkilerini engellediği yönünde sonuçlar bildirilmektedir⁷.

Bu çalışmada mevcut bilgiler ışığında periferik sinir hasarı modeli olarak sıçan siyatik sinirini kullanarak yüksek doz prednizolon, normal doz prednizolon ve A vitamini tedavisi kombinasyonlarının etkinliğini elektrofizyolojik,

elektronmikroskopik, biyokimyasal, immünohistokimyasal ve patolojik inceleme ile değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Periferik Sinir Histolojisi

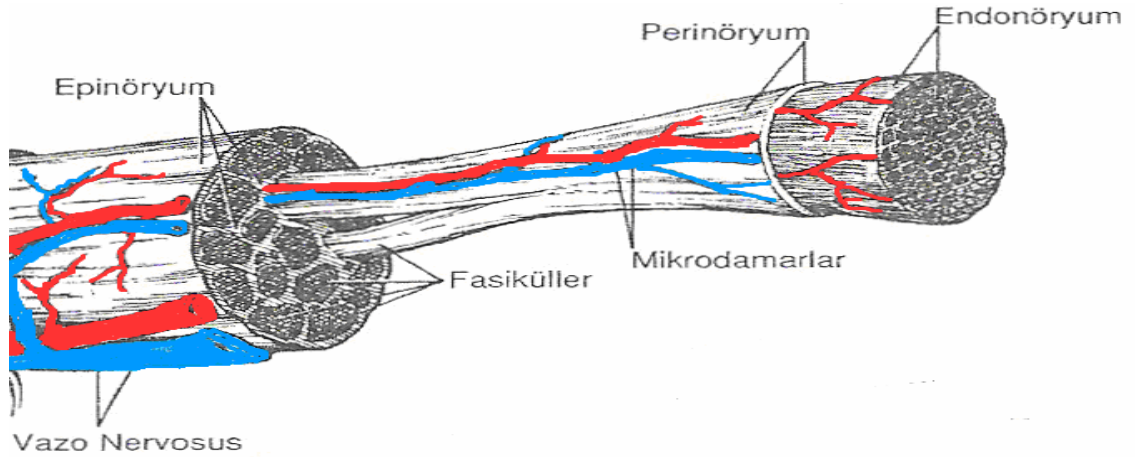
Periferik sinirin fonksiyonuna ve biyomekaniğine destek olan üç ayrı bağ dokusu bulunur. Bunlar epinöryum, perinöryum ve endonöryumdur⁸.

Epinöryum, fasikülleri çevreleyen perinöryum etrafında yer alıp merkezi sinir sistemi ve periferik organlar arasındaki motor ve duyu uyarımını sağlayan periferik sinirleri dıştan kalın fibröz bir bağ dokusu ile sarar. Epinöryumdaki kollajen lifler perinöryum ve endonöryumdan daha kalındır. Sinirin kalınlığı arttıkça epinöryumun kalınlığı da artar. Epinöryumun içerisinde vasküler, lenfatik ve önemli hücrelerel yapılar vardır. Bu yapılar sinirin travmaya olan cevabını etkiler. Sinir üzerine uygulanan bası etkisi epinöryum içindeki yağ hücreleri tarafından azaltılır. Epinöryum altında ve içinde arteryel ağ kuracak şekilde birçok damarsal yapı vardır. Bu arteryel pleksustan çeşitli arteriyoller ve kapillerler ayrılır. Bunlar daha içerdeki epinöral ve perinöral damar ağlarına kadar ulaşırlar. Buralarda damarların çoğu, sinir liflerine paralel olarak uzanırlar (Şekil 1). Hematoksilin eozin (HE) ile boyalı kesitlerin incelenmesinde, epinöryumun yoğun kollajen, fibroblast ve kan damarlarından oluştuğu görülür. Ayrıca adipositler, mast hücreleri, histiyositler ve lenfatik damarlar da dikkati çekebilir⁸.

Perinöryum ise sinir liflerini sararak onları fasiküller haline sokan bağ dokusu kılıfıdır. Perinöryum, fasikülleri çevreleyen spindle şekilli perinöral hücrelerin oluşturduğu konsantrik yapıdaki tabakalardan meydana gelir. Perinöral hücre sayısı fasikülün büyüklüğüne bağlıdır. Fasiküller içindeki endonöral alan, aksonlar, Schwann hücreleri, fibroblastlar, makrofajlar, mast hücreleri ve kapillerlerden oluşur. Bu hücreler bir bazal lamina ile birbirlerine bağlanırlar. Difüzyonda önemli görevler üstlenir ve sinirin genel olarak sağlamlığını sağlar. Perinöral hücreler özelleşmiş fibroblastlardır. Kollajen lifleri boyunca uzanırlar ve 65 nm kalınlığındadırlar⁹. Perinöryumun dış tabakasında yüksek oranda endositotik veziküller bulunur. Perinöryum yarı elastik ve yarı geçirgen bir yapıdadır. Diğer dokulardan daha yüksek oranda intersellüler basınç görülür. Bu basınç nedeni ile normal durumlarda bile perinöryum üzerinde bir gerginlik vardır. Bu basınca endonöral sıvı basıncı denir. Perinöryum hasarı oluştuğunda, bu basınç nedeni ile sinir lifleri bu defektten dışarı herniye olur ve iskemiye bağlı olarak demiyelinizasyon oluşur.

Perinöryum 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 perinöryumun açılması gerekir¹⁰.

Endonöryum, funikulus içerisinde yer alan her bir sinir lifini ayrı ayrı saran kılıftır. Bu yapı tüm aksonu sarar. Endonöryumda fibroblastların dışında, az sayıda mast hücreleri ve yoğun bağ dokusu elemanları ve kollajen bulunur. Bu histolojik özellikleri ile sinir liflerini dış etkilere korur. Periferik sinir sisteminde yer alan her bir sinir lifi, bazal laminayı oluşturan, tip 4 kollajenden zengin ekstrasellüler matriks ile çevrilidir. Bunu Schwann hücresi çevrelemektedir¹¹.

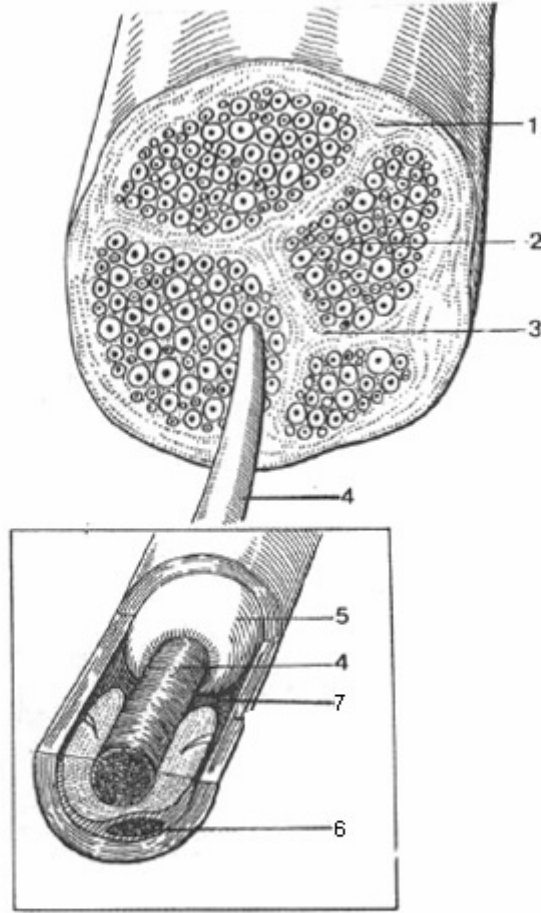


Şekil 1. Periferik sinir vasküler anatomisi.

Schwann hücreleri periferik sinir sisteminin destekleyici hücreleridir ve bu hücreler nöral krestten gelişirler. Schwann hücrelerinin temel fonksiyonu hem miyelinli hem de miyelinsiz sinir liflerini desteklemektir. Endonöral hücrelerin %90'ını Schwann hücreleri oluşturur. Miyelin sentezi yaparak aksonları kaplarlar¹². Oluşan miyelin kılıfı Schwann hücre sitoplazması içerisine gömülü olarak yer alan akson etrafında, konsantrik lamellar tarzındadır. Miyelin kılıf, aksonu endonöryumun ekstrasellüler kompartmanından ayırmakta ve sinir impulslarının hızlı bir şekilde iletilmesini sağlamaktadır. Miyelin'in %75'i lipid

(kolesterol, sfingomiyelin, galaktolipid), %25'i proteinden oluşur. Miyelinli Schwann hücrelerinde bulunan miyelin assosiyе glikoproteinde miyelinizasyonda önemli rol oynar. Akson ile Schwann hücresi arasında periaksonal boşluk adı verilen ve 20 nm kadar genişlikte bir boşluk yer almaktadır. Miyelin kılıfta yaklaşık olarak her iki Schwann hücresi arasında 1 mikrometre kadar bir açıklık bulunur. Burası ekstrasellüler ortamdaki sıvıya karşı uyarılabilir bölgelerdir ve Ranvier düğümü olarak bilinirler(Şekil 2). İki Ranvier düğümü arasındaki miyelin kılıfla kaplı bölgeye de internodal segment denilmektedir. Schwann hücreleri etrafında bir bazal lamina bulunur. Oluşan iskemiler sonrasında Schwann hücreleri dejenere olabilir fakat bazal laminalar korunur. Sinir lifinin büyümesi sırasında bazal lamina yol gösterici rolü üstlenir ve sinir lifinin distalde hedef akson lifini bulmasını sağlar. Distalde oluşan dejenerasyon Wallerian dejenerasyonu olarak bilinir⁸.

Schwann hücreleri endonöryumdaki iskemiyе en hassas hücrelerdir ve harabiyeti aksonların demiyelinizasyonuna yol açar. Bu hücrelerin iskemiyе mekanik basıya veya toksik etkenlere maruz kalması aksonların demiyelinize olmasına neden olur. Bu durumda yaygın bir hasar oluşarak sinir iletimi tam durabilir. Bu hücreler ayrıca, periferik sinir sistemindeki yıkıntıları temizler ve yaralanma veya kesilme sonrası aksonların yeniden büyümesine rehberlik ederler¹³. Miyelin kılıfın hasar gördüğü ve kısmi olarak iyileştiği durumlarda, Ranvier düğümleri arası mesafe bozulacağı için hem iletim yavaşlar, hem de depolarizasyon eşiği artar. Demiyelinize aksonlar Schwann hücreleri tarafından tekrar miyelinize edilir. Bu durum histolojik olarak normal görünen akson üzerinde çok ince miyelin görülmesi ile anlaşılır¹⁴.



- | | |
|---------------|-------------------|
| 1. Epinöryum | 5. Miyelin kılıfı |
| 2. Endonöryum | 6. Schwan hücresi |
| 3. Perinöryum | 7. Ranvier nodu |
| 4. Akson | |

Şekil 2. Miyelinli sinirin enine kesiti.

FS, pontin nukleusta yerleşmiş nöron hücresi ve inerve ettiği kas grubuna ulaşan aksonal oluşumlardan ibarettir. Beyin sapında yerleşmiş toplam 7000 nöronun her biri 25 adet kas lifini inerve etmektedir. Aksonun ihtiyaçları hücre çekirdeği tarafından karşılanır. FS diğer miyelinli periferik sinirler gibi aksonu Schwann hücresi tarafından oluşturulan miyelin kılıfla kaplıdır. Sitoplazmanın akson içindeki kısmına aksoplazma adı verilir. Aksoplazma içinde, aksonal transportta önemli görevler üstlenen nörofilament ve mikrotübül adıyla bilinen silindirik oluşumlar mevcuttur. Aksoplazma hem aksonun canlılığını koruması için gereken maddeleri ulaştırır hem de aksonda oluşan katabolizma ürünlerini temizler. Aksonun canlılığını sürdürmesi nöronun gövdesinden aksona doğru

olan aksoplazma akımının devam etmesi ile mümkündür¹⁵. Aksonun çapı, miyelin kılıfın kalınlığı ve Ranvier düğümleri arasındaki uzaklığı ifade eden miyelin kılıfın uzunluğu, fonksiyonel açıdan, bir sinir hücresinin en önemli oluşumlarıdır. İnsanda FS akson kalınlığı 3 ile 20 mikron arasında değişmektedir. Ranvier düğümleri arasında mesafe ise 0.1-1.8 mm arasında değişmektedir. FS gibi miyelinli sinirlerde depolarizasyon sıçrayıcı iletim olarak bilinen Ranvier düğümleri arasında atlayarak ve normal iletimden daha hızlı olarak ilerler¹⁶. Miyelin kılıfın hasar gördüğü ve kısmi olarak iyileştiği durumlarda, Ranvier düğümleri arası mesafe bozulacağı için hem iletim yavaşlar, hem de depolarizasyon eşiği artar. Miyelinizasyonda, miyelin kılıfın kalınlığı Schwann hücreleri tarafından değil, akson çapı tarafından belirlenmektedir. Dolayısıyla, miyelin oluşumu, akson ve Schwann hücresi arasındaki fonksiyonel ilişki sonucunda gerçekleşmektedir¹⁷.

Periferik Sinir Histopatolojisi

Seddon, periferik sinir lezyonlarında üç patolojik mekanizma tanımlamıştır. Bunlar: Nöropraksi, aksonotomezis ve nörotomezis'dir¹⁶.

Nöropraksi: Sinirin aksonal yapısında bir bozukluk yoktur. Konnektif doku yapıları da sağlamdır. Ancak sinir baskı altındadır, bu nedenle elektrik akımı geçici ve reversibl olarak bloke olmuştur. FS'de histopatolojik bir lezyon bulunmamaktadır. Baskı ortadan kalkarsa FS işlevini kazanır ve tam şifa ortaya çıkar. Bu tür lezyonlarda iyileşme süresi 2-4 haftadır¹⁵.

Aksonotomezis: 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 nörotomezis haline gelir. Aksonda ortaya çıkan dejenerasyon süreci Wallerian dejenerasyonu olarak adlandırılmaktadır. Aksonotomeziste, eğer bası ortadan kalkarsa akson, nöronun aksoplazmasının ilerlemesi ile boşalmış endonöral tüpün içini doldurarak kendi kendini onarabilir. Aksonotomeziste tam iyileşme mümkündür ancak 1-2 ay gibi bir zaman sürebilir. En sık karşılaşılan komplikasyon olan sinkinezi, mimik kaslarındaki istemli hareket ile eş zamanlı diğer mimik kaslarındaki anormal hareketlerdir. Aksonal dejenerasyonu takibeden rejenerasyon sürecinde, genç, ince liflerin yanlış yönlendirilmesi ile ortaya çıktığı kabul edilmektedir¹⁸.

Nörotemezis: Hem bağ dokusunda hem de aksonda hasar söz konusudur. Endonöryum hasar görmüştür. Neden olan lezyon ya da travma doğrudan nörotemezise neden olabileceği gibi, aksonotemesizde 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 incelenir¹⁵.

1. Sadece miyelin tüplerde hasar vardır. Nörondan ortaya çıkan akson tomurcuğu boş bulduğu 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 rejenerere 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 lezyondur¹⁵.

Seddon'un sınıflamasında 50 yıl sonra Sunderland (1978) daha detaylı bir tanımlama yaparak bir periferik sinirde meydana gelebilecek yaralanmayı 5 dereceye ayırmıştır¹⁹.

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:** Aksonotemezis 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 izlenmez²⁰.

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 bağlıdır²⁰.

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 çıkabilmektedir²⁰.

Sunderland sınıflaması Mackinnon'un karışık hasar modelini tarif eden altıncı kategorisinin eklenmesi ile genişletilmiştir²¹.

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 gerektirir²¹.

Seddon yaralanmaları şiddetine göre; nöropraksi, aksonotomezis ve nörotomezis olmak üzere 3 sınıfa ayırmıştır. Sunderland, prognozu belirlemede daha faydalı olacak şekilde aksonotomezis grubunu 3 alt gruba ayırmış, bu şekilde toplam grup sayısını 5'e çıkartmıştır²².

Tablo 1. Seddon ve Sunderland sınıflamaları.

Seddon Sınıflaması	Sunderland Sınıflaması	Patoloji	Prognoz
Nöropraksi	Birinci derece	Parçasal demiyelinizasyon İletim tipi bozukluk Akson hasarı yok	12 haftada mükemmel düzelme
Aksonotemezis		Akson kaybı Değişik derecede bağ doku hasarı	Destek dokuların bütünlüğünün korunmasına ve kasa olan mesafeye bağlı olarak iyiden kötüye değişebilen prognoz
	İkinci derece	Akson hasarı Distalde Walleriyen dejenerasyon Endonöral tüpler sağlam Perinöryum sağlam Epinöryum sağlam	Kasa olan mesafeye bağlı olarak iyi prognoz Tinnel işareti ile takip
	Üçüncü derece	Akson hasarı Walleriyen dejenerasyon Endonöryumda fibrozis Endonöral tüpler hasarlı Perinöryum sağlam Epinöryum sağlam	Kötü prognoz Aksonlar endonöryumdaki fibrozise bağlı yanlış eşleşebilir ve hatalı yöne gidebilir Cerrahi gerekebilir
	Dördüncü derece	Akson, endonöral tüp ve perinöryum hasarlı Epinöryum sağlam olduğundan sinir devamlılığı var	Kötü prognoz Skarlı blok dokusu ortadan kalkmadıkça yenilenme olmaz Cerrahi gerekir
Nörotemezis	Beşinci derece	Akson, endonöral tüpler, perinöryum ve epinöryum ağır hasarlı Sinir tam olarak ikiye ayrılmış	Spontan iyilik olmaz Yenilenme başlamadan cerrahi yapılmalı
	Altıncı derece*	Kimi liflerde akson kaybının kimi liflerde ise ileti bloğunun olduğu mikst zararlanma	Ezici tip yaralanmalarda çok yaygındır Pür akson kayıplı lezyonlardan ayırım için dikkatli Elektrodyagnostik inceleme gerektirir

* Altıncı derece yaralanma 1988 yılında Mackinnon ve Dellon tarafından Sunderland sınıflamasına eklenmiştir²¹.

Periferik Sinir Paralizi

Periferik sinirler, sinir üzerine bası yada 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 fasiyal 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 bağlıdır²⁶.

Fasiyal Paraliziler

Fasiyal Sinir Embriyolojisi

FS embriyonal olarak ikinci brankiyal arkta gelişmekte olup bu arkta kaynaklanan çeşitli kas ve organlara dağılır²³. 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 tamamlanır²⁴.

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 almasındandır²⁴.

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 gelişir²⁵. 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 kıkırdağın otik kapsül oluştuktan sonra alır. Doğumda mastoid kemiğin içinde yüzeysel 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 yıl sonunda son şeklini alır²⁷.

Fasial 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 diğastrik 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 ayrılır²⁸.

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 çaprazlaşmaktadırlar. 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 yarım felç olmaktadır¹⁵.

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 ederler²⁷.

FS'in duyuşal fonksiyonlarını ilgilendiren çekirdeklere aksesuar nükleuslar adı verilmektedir. Bunlar ponsta bulunan nücleus lacrimalis ve nücleus 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 seyrederek ve VIII. sinir ile FS arasına yerleşir. Bu yüzden bu sinire nervus intermedius adı da verilmektedir. Aksonları nervus abducensin nükleusunun etrafında dolandıktan sonra ponsu terkeder²⁷.

İnfranükleer segment:

Serebellopontin köşe FS'in beyin sapını terk ettiği sulkustan internal akustik kanal kadar olan segmentidir. FS, intermediier 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, intermediier sinir ile beraber VII. kafa çifti ve vestibülokoklear sinire yol teşkil eder. Meatal segment, FS'in iç kulak yolu içindeki bölümüdür. Bu meatal segment (8-10mm) internal akustik kanalı geçerken anteriyor süperiyor bir pozisyondadır ve süperiyor vestibüler sinire göre anteriyor ve koklear sinire göre süperiyor bir pozisyondadır. İnternal akustik meatustan çıkarkan, FS transvers çıkıntıya göre süperiyor bir pozisyondadır ve cerrahlar tarafından Bill's bar olarak bilinen vertikal bir işarete göre anteriyor pozisyondadır. 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 bölgedir²⁹. 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 anteriyor, süperiyor ve lateral

yönde ilerleyerek internal akustik kanal ile 120 derecelik açı yapar. Labirenter segmentin anteroinferiorunda, 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 olarak 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 hesaplamışlardır³⁰. Daha sonra oval pencerenin hemen arkasında aşağı doğru 95–125 derecelik bir açı ile döner ve ikinci dirseği yapar. Bu ikinci dirseğin konveksliği arkadan posteriyor semisirküler kanal ve posteriyor kraniyal fossa ile ilişkilidir. Sinir mastoid tipin mediyalinde ve stiloid prosesin arkasındaki stilomastoid foramenden çıkarak parotis bezine girer. Mastoid kemik içindeki bu kısma vertikal veya mastoid segment denir²⁶. Mastoid segment, sinirin ikinci dirsek ile stilomastoid foramen arasında kalan bölümdür. Genel olarak, bu bölümde sinir vertikal bir seyir izlemektedir. Uzunluğu 10-14 mm kadardır. Bu bölümde sinir üç dal verir. Bunlar sırasıyla stapedia, korda timpani ve vagus sinirleri ile anastomoz yapan aüriküler dallardır. Korda timpani FS'yi, mastoid segment distal 1/3'ünden terk eder. Yukarı ve öne doğru ilerleyerek, inkus ve malleus lateralinde seyrederek, timpan zarın hemen medialinden anteriora doğru ilerler. Temporal kemiği petrotimpanik sütün ile terk ederek lingual sinire ulaşır. Submandibüler ve sublingual glandların otonomik sekretuar liflerini taşımasının yanında dilin 2/3 ön kısmının tad duyusu ve dış kulak yolu arka duvarının duyusal innervasyonunu sağlar. Timpanik ve mastoid segmentler arasında 2-3 mm'lik mesafede sinir hafifçe inferoira doğru eğilir²⁶.

Stilomastoid foramenden çıkarak ekstratemporal seyreden sinir parotis bezinin içinde sinir temporofasiyal ve servikofasiyal dallara ayrılır. Bu dalların oluşturduğu geniş 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 anastomoz yapar ve juguler veni dış taraftan çaprazlar²⁶.

-Posteriyor auriküler dal: FS'den digastrik kas seviyesinde çıkar. Yukarı doğru seyreder ve mastoidin ön yüzüne gelir. DKY ve mastoid apeksi arasında auriküler ve oksipital dallara ayrılır. Auriküler dal, posteriyor auriküler kasların motor dalıdır. Daha geniş 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 bölümünden girer.

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

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

Farenks hizasında superiyor konstrüktör faringeus kasını delerek farenkse dağılır. FS'in intratemporal bölümünün arteryel beslenmesi, proksimalde anteriyor inferiyor serebellar arterden, orta bölümde middle meningeal arterin bir dalı olan petrozal arterden ve mastoid segmentte de post auriküler arterden olmaktadır²⁶.

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 anteriyorunda 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 seyreder. Zigomatik dal periferik dalların en geniş olup alt ve üstünde yer alan diğer dallara sıkı anastomozlar ile bağlıdır. Marjinal mandibüler, yerleşim itibarıyla ekstrakraniyal cerrahi yaklaşımlarda 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 anteriyorunda identifiye edilir. Frontal ve marjinal dallardaki kollaterallerin azlığı dolayısıyla bu ikisine lokalize paraliziler daha geç ve sekelli olarak iyileşmektedir⁵³.

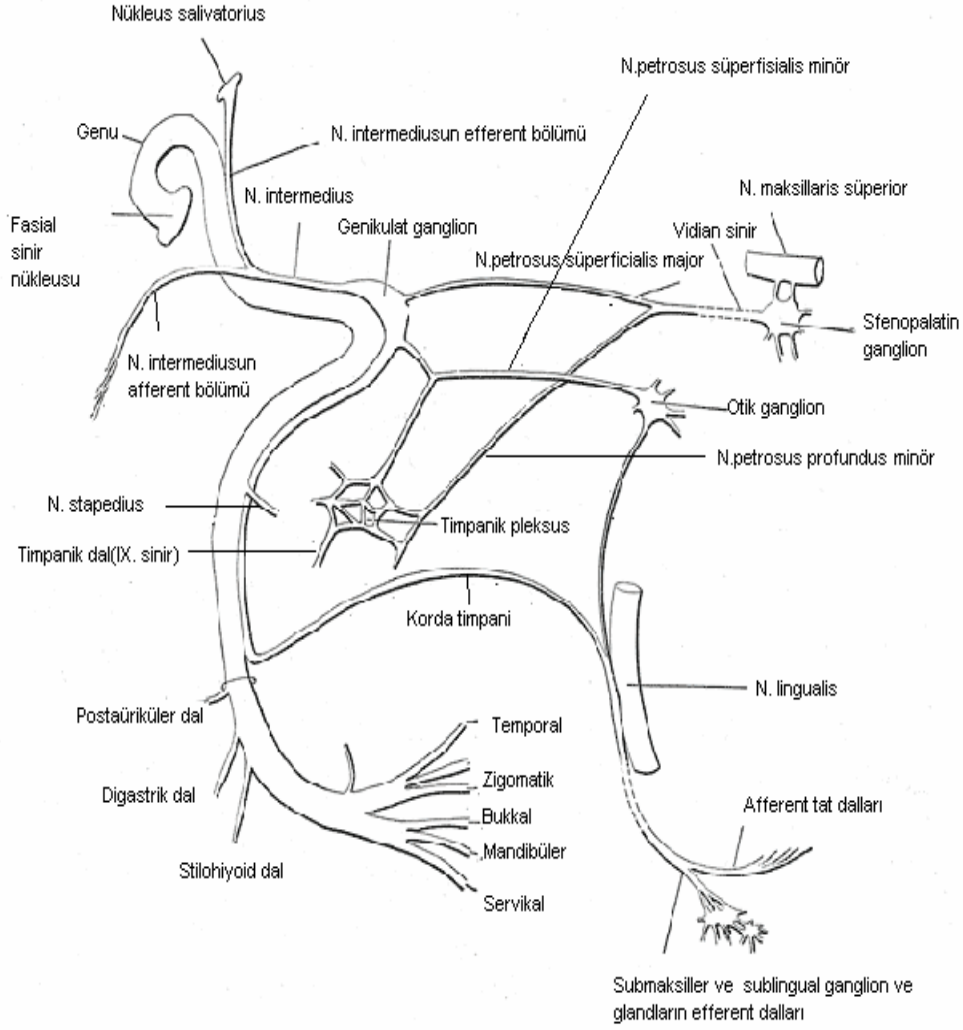
Fasiyal Sinir Dalları

a.Nervus Petrozus Süperfacialis 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 (Şekil 3)³¹.

b.Nervus Petrozus Süperfacialis 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 yukarısından ayrılır. Canaliculi 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, nücleus 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 nücleus tractus solitarius'a götürür. Nervus intermedius, nücleus lacrimalisten gelen lifleri nervus petrozus süperfacialis majore götürür²⁶.



Şekil 3. Fasiyal sinir anatomisi.

Periferik Fasiyal Paralizi

Periferik fasiyal paralizi en sık karşılaşılan kraniyal nöropati olup FS'in pontaki motor nükleustan başlayıp, nöromüsküler kavşağa kadar olan seyri sırasında hasara uğraması sonucu ortaya çıkar. İdiyopatik fasiyal paralizilerden sonra en sık fasiyal paralizi nedeni travmatik nedenli olanlardır³².

Tablo 2. Fasiyal Paralizilerde Etiyoloji: Mark May ve arkadaşları tarafından yapılan sınıflama şöyledir³³.

<p>İdiopatik: Bell's paralizisi Melkerson-Rosenthal sendromu</p>	<p>Travmatik: Temporal kemik kırıkları Doğum travması Yüzdeki künt travmalar ve laserasyonlar Yüz ve temporal kemiğin penetran yaralanmaları Cerrahi travma</p>	<p>Enfeksiyöz: Eksternal otit Otitis media Mastoidit Herpes zoster otikus (Ramsey Hunt sendromu) Kronik supüratif otitis media ve kolesteatom Malign otitis eksterna Tüberküloz Lyme hastalığı Enfeksiyöz mononükleozis Akut supüratif parotit</p>
<p>Neoplastik: Glomus jugulare ve timpanikum tümörleri Temporal kemik ve parotis malign tümörleri FS nörinomu Akustik nörinom Alt kraniyal sinir nörinomları Meningjomlar Lösemiler Histiyositozis-X</p>	<p>Metabolik ve sistemik nedenler: Gebelik Diabetes mellitus Sarkoidoz* GuillianBarre sendromu* Otoimmün hastalıklar</p> <p>Konjenital: Möbius sendromu* Doğum travması</p>	

(*) Bilateral fasiyal paralizi görülebilir.

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 içermelidir²⁶.

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. Tüm bunlar fasiyal paralizinin nedeninin belirlenemediği Bell's paralizisinde görülebileceği gibi enfeksiyon ve neoplastik olaylarda da görülebilir. Bunun dışında üç haftadan fazla süren veya altı ay içinde iyileşme göstermeyen paralizilerde FS'i etkileyen tümöral nedenler araştırılmalıdır. Rekürren fasiyal paralizi Bell's paralizisinde, Melkerson Rosenthal sendromunda ve tümörlerde görülebilir. Rekürrens %12 vakada görülmüştür. Bunlardan 1/3 aynı tarafta, 2/3 karşı taraftadır. Rekürren fasiyal paralizi olan hastaların %17'sinde ileri araştırma ile tümör saptanmıştır. Daha önce malignite hikayesi varsa risk artmıştır. Özellikle meme, akciğer, tiroid, böbrek, over, prostat karsinomu ile görülen fasiyal paraliziler için doğrudur. Bell's paralizisinde aynı tarafta ve karşı tarafta rekürren fasiyal paralizi görülebilir. Melkerson Rosenthal sendromunda ise rekürren değişen taraflı fasiyal paralizi, aynı taraf yüz ve göz kapağında rekürren ödem, chelitis, yarık dil ve aile hikayesi görülür. Bunlardan iki tanesinin olması bu sendrom için karakteristiktir. Birçok çalışmada bilateral simultane fasiyal paralizi başlayan hastalarda Guillian Barre sendromu saptamışlardır. Diğer nedenler olarak diyabet, Bell's paralizi, lösemi, sarkoidoz, kafa travmaları, Moebius sendromu, kuduz, Lyme hastalığı, enfeksiyöz mononükleozis, borreliyozis, sifiliz, sistemik lupus eritematozis, kriptokokal menenjit, linezolid tedavisi, Hansen hastalığı düşünülmelidir³³.

Fizik muayene: FS motor işlevi üzerine odaklanır. İlk değerlendirmede lezyonun tam mı parsiyel mi olduğu saptanmalıdır. Paralizinin santral, periferik ayırımı yapılmalıdır. Santral unilateral 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, dikkatli otolojik muayeneyi, diğer kraniyal sinirlerin değerlendirilmesini içerir²⁶.

Fasiyal paraliziye eşlik eden semptom ve bulgularda yüzde hipoestezi, otalji, hiperakuzi, gözyaşında azalma ve tat değişikliği, Bell's paralizi ve Ramsey Hunt sendromunda sıktır. Şiddetli kulak ağrısı ve aurikulada veziküllü döküntüler herpes zoster enfeksiyonu için tanı koydurucudur. Sensörinöral işitme kaybı ve vertigo bazı Herpes Zoster Otikus olgularında görülebilir, ancak Bell's 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. PFSP hemifasiyal spazm ile karışabilir. Hemifasiyal spazm PFSP sonrasında da görülebilmekle birlikte daha yaygın olarak yer kaplayan bir lezyona bağlı gelişir. Hemifasiyal spazmda rozaryus ve orbikularis okülü kaslarının istem dışı kasılmasına bağlı olarak göz kısmi olarak kapalıdır ve ağız köşesi yukarı çekilmiştir³⁴.

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

Tablo 3. HB fasiyal paralizi derecelendirme sistemi

Disfonksiyon derecesi	Paralizinin derecesi (Grade)	Tanım
Normal	I	Bütün yüz bölgelerinde normal simetrik fonksiyon.
Hafif disfonksiyon	II	Sadece dikkatli inceleme ile farkedilebilen hafif kas zayıflığı Minimal efor ile gözünü tamamen kapatabilir. Maksimal efor ile gülümseme sırasında hafif asimetri. Güçlülkle farkedilebilen sinkinezi bulunabilir. Sinkinezi veya spazm yoktur.
Orta derecede disfonksiyon	III	Belirgin kas zayıflığı Kaşını kaldıramayabilir. Maksimal efor ile gözünü tam kapatabilir. Maksimal efor ile ağız köşesinde asimetric hareket vardır. Belirgin, ancak fonksiyon bozukluğu yaratmayan sinkinezi veya kas spazmları bulunabilir.
Orta-Şiddetli disfonksiyon	IV	Belirgin ve çehre bozukluğuna neden olan kas zayıflığı. Kaşını kaldıramaz. Maksimal efor ile gözünü tam kapatamaz. Maksimal efor ile ağız köşesinde asimetric hareket vardır. Şiddetli sinkinezi veya kas spazmları bulunabilir
Şiddetli disfonksiyon	V	Zorlukla farkedilebilen hareket Göz kapağında çok zayıf hareket vardır, ancak gözünü kapatamaz. Ağız köşesinde çok zayıf hareket vardır. Sinkinezi, kontraktür veya spazm yoktur.
Komplet paralizi	VI	Yüzde hareket yoktur ve istirahat halinde tonus kaybolmuştur. Sinkinezi, kontraktür veya spazm yoktur

İdiyopatik Fasiyal Paralizi (Bell's Paralizisi)

Bell's paralizisi, tüm akut fasiyal paralizilerin dörtte üçünü oluşturmaktadır. Yıllık tahmini insidansı 100000'de 20-30 arasında değişmektedir. En sık 15-45 yaş grubunda görülmektedir. Bell's paralizide erkek-kadın oranı hemen hemen eşittir. Yüzün sağ ve sol yanları eşit oranda etkilenir. İlk muayenede hastaların %30'unda kısmi, %70'inde tam paralizi vardır³⁵. Hastaların %0.3'ünde bilateral paralizi olurken, %9'unda geçirilmiş paralizi hikayesi vardır³⁶. Hastalık, hastaların %10-12'sinde tekrarlar. Pozitif aile hikayesi vakaların %24'üne kadar rapor edilmiştir²⁶.

Tarih boyunca Bell's paralizisinin etiyojisi hakkında çok farklı teori ve hipotezler öne sürülmüştür. 1950'li yıllarda hastalığın soğuk algınlığı sonrası oluşan romatolojik bir hastalık olduğu ileri sürülmüş ve bu yönde tedaviler uygulanmıştır. Daha sonra iskemi hipotezi güçlenmiştir, buna göre sinir hasarının nedeni dolaşımdaki bozukluktur. Son 25 yıldır viral enfeksiyon etiyojiden sorumlu tutulmaktadır. Yeni moleküler biyolojik teknikler (Polimeraz zincir reaksiyonu-PZR) de bu veriyi desteklemektedir. 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 bulunmamıştır³⁷.

Bell's paralizisi en sık gözlenen kraniyal sinir tutulumunun fasiyal paralizi olduğu polinevrit sendromunun bir parçası gibi gözükmektedir. Bell's paralizili hastaların % 50'sinde ilave bir kraniyal sinir zayıflığı vardır³⁸. Ancak bugüne kadar Bell's paralizili hiçbir hastanın serumundan tutarlı bir şekilde virus izolasyonu yapılamamıştır³⁹. 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 tartışmalıdır⁴⁰. Bell's paralizisinde altta yatan muhtemel hastalık viral nöropati olarak gözükse de, diğer kraniyal sinirlerin göreceli olarak minör ya da geçici değişiklikler olurken, neden FS üzerinde böylesine derin etki olduğu sorusunun cevabı halen belirlenememiştir. FS ile diğer kraniyal sinirler arasındaki belirgin anatomik farklılık FS'in sahip olduğu uzun kemik kanalıdır. Orijinal olarak 1821'de Bell's tarafından

dökümanlaştırılmış olan, idiyopatik fasiyal paralizinin tanımı, son 2 asırdır değişmeden kalmıştır.

Minimum tanı kriterleri;

- 1) Yüzün bir tarafındaki kasların tamamında paralizi ve parezi görülmesi
- 2) Aniden başlaması
- 3) Santral sinir sistemi, kulak veya serebellopontin açığı hastalıkları ile ilgili herhangi bir bulgunun bulunmamasıdır²⁶.

Yüzdeki güçsüzlük ve paraliziye eşlik eden başka semptomlar bulunabilir. Peitersen ve ark.'nın farklı etiyojileri 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 gözyaşarması şeklindedir. Ancak bu gözyaşı akmasının sebebi gözyaşının fazla salgılanması değildir. Orbicularis oculi kasının azalmış fonksiyonuna bağlı olarak gözyaşı medialdeki lakrimal keseye iletilmemektedir⁴¹.

Travmatik Fasiyal Paraliziler

FSP yapan nedenler arasında Bell's paralizisinden sonra ikinci sıklıkla gelişmektedir²⁶. Hem künt hem de penetran kafa travmaları, ateşli silah yaralanmaları ve iyatrojenik travmalar ciddi FS hasarı oluşturabilir⁴². Travma sonucu FS yaralanmasının lokalizasyonuna göre beş tipe ayrılabilir.

Tip 1: İç kulak kanalındaki fasiyal kanal yaralanmaları.

Tip 2: Orta kulaktaki FS'in horizontal bölümünün yaralanmaları.

Tip 3: Mastoid kemikteki FS'in vertikal bölümünün yaralanmaları.

Tip 4: Parotid gland içerisindeki FS yaralanmaları.

Tip 5: Yukarıdaki yaralanmaların kombinasyonu⁴³.

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 olur⁴⁴. Total fasiyal paralizile birlikte olan temporal

kemik kırıklarının % 90'ı genikulat gangliyon bölgesini özellikle de labirentin segmenti içermektedir²⁶.

En sık görülen fraktür longitudinal olanıdır (%70-80). Bu tip fraktürlerin yaklaşık %15-20'sinde fasiyal paralizi görülür. Timpanik membran ve dışkulak yolu laserasyonuna bağlı olarak otoraji görülebilir. Sıklıkla sinir genikulat gangliyonda ya da labirentin segmentlerde yaralanır⁴⁵. 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. Temporal kemik kırıklarının %10-30'u transverstir ve bunların %50'si fasiyal paraliziye yol açar. Bu tip kırıklarda FS'in en sık labirentin segmenti hasara uğrar. Longitudinal kırıklarda fasiyal paralizi büyük oranda hematoma, ödem, gerilme ve kemik spiküllerinin basısı gibi sekonder olaylara bağlı olduğu halde, transvers kırıklarda bunlara ilaveten sinir kopmaları da vardır. Travmatik fasiyal sinir hasarında fasiyal paralizinin gelişme zamanı önem taşımaktadır. Travmadan hemen sonra gelişen fasiyal paralizi sinirde kesi oluşmuş olabileceğini düşündürürken, daha geç dönemde gelişen paraliziler hematoma 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 edilmiştir⁴⁶.

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 ise bölgede granülasyon dokusu, polip, kolestatom varlığı, konjenital dehisansların olması, Körner septumunun olması ve revizyon vakalarıdır. Genellikle bu vakalar ameliyat sırasında tespit edilip uygun şekilde tamir edilmektedir. Ameliyat sonrası açığa çıkmış olan beklenmedik paralizilerde lokal anesteziyelerin geçici paraliziye neden olabileceği akılda bulundurulmalı, ancak

paralizi devam ederse hasta eksplorasyon amaçlı operasyona alınmalıdır. İleri evre parotis tümörlerinin cerrahisi sırasında FS'in feda edilmesi gerekebilir²⁶.

Topognostik testler

Fasiyal sinir paralizisinde lezyon yerini tahmin etmek amacı ile kullanılan testlerdir.

Schirmer testi: N. petrozus süperfisiyalis majör'ün fonksiyonu test edilir. Göz limbuslarına yerleştirilen 0,5x5 cm'lik kurutma kağıtlarının her iki gözde 5 dk bekletilmesi ile ıslanma seviyeleri karşılaştırılır. Paralitik tarafta kağıt daha az ıslanmış ise lezyonun en azından genikulat gangliyon düzeyinde ya da daha proksimalinde olduğu düşünülür.

Modifiye Schirmer testi: Nazolakrimal refleks test edilir. Nazal mukoza benzen ile 30 saniye süre ile uyarılır ve oluşan refleks göz yaşı salgısı alt fornikse yerleştirilen kurutma kağıdı ile 1 dakika boyunca toplanır. Paralitik taraftaki ıslanma daha az ise test pozitif olarak kabul edilir.

Akustik refleks testi: Akustik refleksin alınamaması ile lezyonun n.stapedius'un dallandığı 2. dirsek bölümünde ya da daha proksimalinde yani timpanik segment ya da daha yukarısında olduğu düşünülür.

Tat testi: Dilin 2/3 ön kısmının tat duyusu test edilir. Tat duyusu kaybında lezyonun korda timpanini dallandığı noktanın daha proksimalinde olduğu düşünülür. Tat testi "elektrogustometri" ile objektif olarak da uygulanabilir.

Blatt testi: Wharton kanalından refleks uyaran ile oluşan submandibuler bez salgısı miktarı değerlendirilir. Bu test ile korda timpani ile taşınan parasempatik sekretemotor 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: Tükürük pH'sı tükürük akımı arttıkça yükselir. Normalde 6,4 veya daha yüksek olan submandibuler tükürük pH'sının paralitik tarafta bu değerden daha düşük olması anlamlı olarak edilir. Ayrıca tükürük akımı siyalosintigrafi ile de değerlendirilebilir²⁶.

Elektrodiyagnostik Testler

Gerek tanı aşamasında gerekse tedavi sonrasında iyileşme süreci hakkında bilgi verebilecek değerli prognostik testlerdir.

Sinir eksitabilite testi (SET): Laumans ve jonkess tarafından 1963 ve Hilger tarafından 1964 yılında tanımlanmıştır. Uyarıcı elektrot stilomastoid foramen bölgesine yerleştirilir ve elektrik akımı yavaş yavaş artırılarak kaslardaki kasılma gözlenince test bitirilir. Sinirde blok olan yerin periferinde aksonal dejenerasyon gelişmesi 3-4 gün kadar süreceği için bu testin doğru sonuç vermesi için paralizi geliştikten 3 gün sonra yapılmalıdır. Bu test ayrıca tam dejenerasyonun yerleştiği 2-3. haftadan sonra da yapılamaz. Test sonunda sağlam ve paralitik taraf arasındaki uyarılma farkı 3,5mA'den fazla ise prognoz kötü olarak kabul edilir.

Maksimal stimülasyon testi (MST): SET'e benzer şekilde elektrotlar yerleştirilir. Ancak bu testte kasılma oluşturan eşik değer yerine maksimal kasılmaya neden olan akım ile elde edilen kas yanıtları değerlendirilir. Sonuçlar eşit, azalmış, belirgin azalmış veya yanıt yok olarak sınıflandırılarak değerlendirilir²⁶.

Elektromiyografi (EMG) ve Elektronöronografi (ENoG)

Nöral dokuda impuls iletimi dokunun kendine özgü elektrokimyasal özelliğinden dolayı kolaylıkla gerçekleşmektedir. İstirahat halinde aksonun dışındaki endonöral doku ile aksoplazm elektronegatif bir ilişki halindedir. İstirahatteki bu polarizasyon durumu hücre membranı içindeki iyonik pompa ile korunmaktadır. Bir elektrik akımının geçişi esnasında hücre membranı içindeki iyon kanalları açılarak sodyumun içeri girmesini potasyumun dışarı çıkmasını sağlarlar. Bu anda hücre membranı depolarize olmuştur ve istirahat elektrik potansiyeli kaybolmuştur. Repolarizasyon hızlı bir şekilde gerçekleşir. Sinir impulsu membrandaki bu olayların dalgalanarak geçişidir. Sinir impulsunun geçişi ile birlikte lokal akım, Ranvier nodları arasında atlayarak ilerlediği için impuls miyelinli fibrillerde çok hızlıdır. Hasara uğramış sinir bu impulsu motor son plağa iletmez²⁰.

Sinir iletiminde kalın miyelinize fibriller en düşük depolarizasyon eşliğine sahiptirler. Bu, özellikle elektrofizyolojik testlerin değerlendirilmesinde klinik önem taşır. Çünkü test sırasında kaydedilen bileşik aksiyon potansiyelinin büyük kısmı kalın miyelinli fibrillerin depolarizasyonuna bağlıdır ve özellikle

kompresyon durumlarında ilk etkilenen bu fibrillerdir. Dolayısı ile patolojiyi aksiyon potansiyellerindeki azalmayla hemen anlamak mümkündür⁴⁷.

FS 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 paralizide 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 sağlamazlar²⁷.

EMG kasların elektriki uyarılara karşı yanıtlarını ölçmek için kullanılır. Bunun için bir iğne kasa saplanır ve elektriki uyarıya meydana gelen yanıt kaydedilir. EMG'de elde edilen yanıtta şunlar araştırılır;

-Normal istirahat potansiyelleri

-İstemli motor ünit potansiyelleri

-Fibrilasyon potansiyelleri

-Polifazik reinnervasyon potansiyelleri (Rejenerasyon sırasında ortaya çıkan potansiyellerdir, denerve kasın tekrar impuls almaya başladığını gösterir)⁴⁸.

EMG akut periferik fasiyal paralizinin değerlendirilmesi için uygun bir yöntem değildir. Çünkü fibrilasyon potansiyelleri, olayın başlangıcından 14-21 gün sonra ortaya çıkarlar. EMG, dejenere olmuş sinir liflerinin yüzdesi ile ilgili kantitatif değerlendirmeyi olanaksız kılmaktadır ve bu nedenle Bell's paralizisindeki kullanımı sınırlıdır. Farklı kullanım alanları bulunmaktadır. Konjenital periferik fasiyal paralizilerin doğum travmasına bağlı periferik fasiyal paralizilerden ayrılmasını sağlamaktadır. Ayrıca cerrahi sinir anastomozu yapıldıktan 15 ay sonra yapılan EMG'de polifazik reinnervasyon

potansiyellerinin görülmemesi operasyonun başarısız olduğunun gösterilmesi bakımından anlamlıdır⁴⁸.

ENoG ilk kez 1977'de Esslen tarafından tanımlanmış ve 1981 yılında Fish ENoG adı ile yaygınlaştırmıştır. May bu testi "uyarılmış elektromiyografi" olarak isimlendirmiştir. Maksimal stimülasyon testinin bir varyasyonu olup, burada kasın kasılması gözle değil, EMG ile saptanmaktadır⁴⁹. Kasın bileşik aksiyon potansiyeli (BAP) kaydedilmekte böylece periferik sinir hakkında kantitatif ve objektif bilgi elde edilmektedir⁵⁰. ENoG klinik olarak fasiyal paralizinin olmadığı durumlarda, sinir hasarını saptayabilir⁵¹. Noninvaziv, hızlı, etkili ve güvenilir olmasından dolayı FS'in değerlendirilmesinde ve tedavinin seçiminde yardımcı olmaktadır. ENoG kayıtlarını elektrotların yerleşimi, impedans, uyarının frekansı ve amplitüdü etkilemektedir. Normal bir erişkinde yüzün her iki tarafı ENoG ile karşılaştırıldığında aradaki fark %20'e kadar bulunabilir⁵².

ENoG'da kayıt elektrotları nazolabial oluğa veya nazal alaya yerleştirilir, bipolar uyacı 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. Stimülasyon 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 stimülasyon 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. Topraklama içinde alın veya boyuna bir elektrot bağlanır⁵⁰.

Elde edilen grafinin değerlendirilmesi;

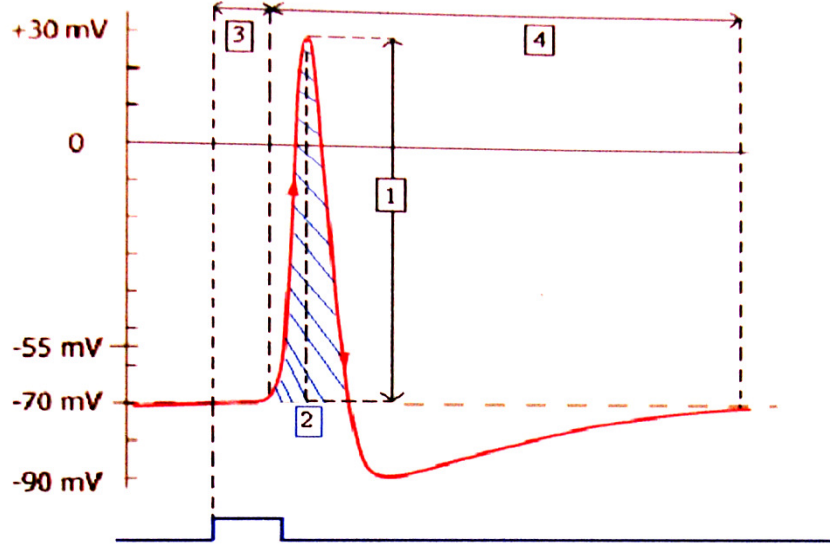
Genlik(Amplitüd): En yüksek pozitif pik ile en düşük negatif pik arasındaki mV cinsinden voltaj farkıdır.

Latans: Stimulus artefakından ilk pozitif pikin tepe noktasına kadar geçen zaman(msn)

Sinir ileti zamanı: Stimulus artefakından pozitif pikin sıfır çizgisinden ayrılmaya başladığı nokta arasındaki zaman(msn)

Sinir ileti hızı: Uyarı elektrotlarının merkezi ile kayıt elektrotlarının merkezi arasındaki uzaklığın sinir ileti zamanına bölünmesi ile elde edilir (msn) (Şekil 4).

Genliğin azalması aksonal dejenerasyonun göstergesidir. Latans ise miyelinizasyonun göstergesidir. Bu latansın uzaması demiyelinizasyonu göstermektedir¹⁴.



Şekil 4. (1)Maksimum genlik, (2) Alan, (3) Latans, (4) Aksiyon potansiyeli süresi

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 kötüdür⁵⁰.

ENoG'un klinik önemi: ENoG'un analiz sonuçları hangi FS lezyonlarının dekompresyon ile tedavi edilebileceğini ortaya koyar. Fisch'e göre travmatik lezyonlarda paralizinin başlamasından sonraki ilk 6 gün içinde, idiyopatik paralizide ve Rumsey Hunt sendromunda ise ilk iki hafta içinde paralitik taraftaki dejenerasyon %90'dan fazla ise FS'in intratemporal bölümünün cerrahi dekompresyon endikasyonu mevcuttur⁵³. Smith ve ark. ENoG değerleri ile Bell's paralizi 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 azalmaktadır⁵⁴.

Sinir İyileşmesi

Sinir rejenerasyonunun başarısı, yaralanmanın başlangıçtaki şiddetine ve meydana gelen dejeneratif değişikliklere bağlıdır. Yalnızca iletim bloğunun 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 oluşmaktadır¹³.

Aksonun nöronal hücre gövdesine en uzak kısmının (distal akson) zedelenmesi sonucu buradaki sitoplazmik parçalanma aksonal dejenerasyon olarak adlandırılır. Dejenerasyon, akson içindeki tek bir noktada başlar ve daha distal segmentleri içermek üzere ilerler. Zedelenmeden sonra birkaç gün içinde distal aksonun tüm kısımlarında parçalanma başlar. Nörofilamanlar ve mikrotübüller sitoplazmada artık görülmez ve yerini amorf granüler sitoplazmik materyale bırakır. Aynı zamanda aksolemma da devamlılığını koruyamaz ve aksondaki elektrik üretimi kesilir. Miyelin kılıf dağılır ve hasarın distalindeki alanlarda akson küçük oval segmentlere parçalanır. Fragmanlar, belirgin miyelin debris ve aksonal kalıntıları içerdikleri için miyelin ovoidler olarak adlandırılırlar. Eğer hasar nöron hücre gövdesinin hemen proksimalinde ise hücre gövdesi dejenere olur. Aksi takdirde hücre gövdesi, santral eozinofilik bir alan şeklinde genişler ve Nissl cisimcikleri hücrenin periferine yer değiştirir, bu olaya kromatolizis veya aksonal reaksiyon denir. Schwann hücreleri aksonal dejenerasyon ve rejenerasyon olayına aktif olarak katılır. Akson parçalanmasının başlangıcından kısa bir süre sonra Schwann hücreleri proliferer olur ve aksonal kalıntıları kuşatırlar. Makrofajlar aksonal dejenerasyon alanına gelip lifin dış yüzeyine katılırlar. Birkaç hafta sonra debris ortadan kaldırılır ve makrofajlar vasküler alanlara göç ederler⁵⁵. Bu süreçte, endonöryumda bulunan mast hücrelerinin de önemli rollere sahip oldukları bilinmektedir. Bu hücreler yaralanmadan sonra ilk 2 hafta içinde çoğalırlar, makrofaj göçünü kolaylaştıran ve kapiller permeabilityyi arttıran histamin ve serotonin salgırlar⁵⁶.

Periferel nöropatili hastalardan yapılan biyopsilerde aksonal dejenerasyon sık bir bulgudur. HE boyalı, longitudinal kesilerde, lineer myeloid ovoid sıraları şeklinde görülürler. Bunlar lineer zincir şeklinde düzenlenmiş,

vakuollü boşluklar ve eozinofilik materyal şeklinde izlenirler. Komşu Schwann hücre nükleusu görülebilir ve bazen vakuole debrisini çevreleyen Schwann hücre sitoplazmaları izlenir. Aksonal dejenerasyonun erken evrelerinde, miyelin ovoidler tüm lif boyunca devam etmektedir, ancak zamanla ovoidler daha uzak alanlara dağılırlar. Hasardan itibaren total aksonal fragmentasyonun gerçekleşmesi genellikle 2 haftadan daha az zaman alır⁵⁵. Böylelikle aksonopati bol dejeneratif liflerle karakterize iken kronik aksonopati lif kaybı ile gider. Bu nedenle kronik aksonopatide bir alana düşen akson sayısı azalmıştır ve endonöral alan, kaybolan aksonların yerine geçen kollajenle artar⁵⁷.

HE boyalı kesitlerde aksonal rejenerasyon henüz tanımlanmamış olsa da EM ile bakıldığında, Büngner bandı (Schwann hücrelerince oluşturulur) ile çevrili oldukları görülür. Wallerian dejenerasyon aksonal dejenerasyonun bir tipi olarak görülebilir. Kesik noktasının distalindeki aksonların dejenerasyonu olarak tanımlanır. Kesik yaralanmalarından sonra aksonal dejenerasyon ve rejenerasyon dengede görülmektedir. Ancak transeksiyon zedelenmelerinde sinirin devamlılığı bozulduğu için rejenerasyon distal segmentlerdeki büyüme konularının yanlış yerleşimi sonucu bozuk olur. Bu yanlış yerleşim aksonal rejenerasyonun yeterliliğini azaltır ve travmatik nöromaların oluşmasına yol açar⁵⁵.

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 (delaminasyon), 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 bozulur. Wallerian dejenerasyonunda Schwann hücrelerinin anahtar rol oynadıkları kabul edilmektedir⁵⁸.

Yaralı bölgenin distali 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 rejeneratif 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 adlandırılır¹³. Dolayısıyla bu bandlar, sinir yaralanmasından sonra, akson büyümesi için Schwann hücrelerinin nöronları destekleyici etkilerinin önemli bir göstergesidir. Sinirdeki 4. ve 5.derece yaralanmalarda endonöral tüpler tamamen bozulur, Schwann hücreleri ve aksonlar tanımlanamaz hale gelirler. Bu tip yaralanmalarda epinöryumda önemli yapısal değişiklikler oluşur. 24 saat içerisinde dejenere olmuş sinir uçlarında reaktif epinöral fibroblastlar ortaya çıkar. Bütün bunlar Schwann hücreleri, perinöral ve endonöral fibroblastların proliferasyonu ile birlikte dir. Etkin hücre sel 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. Hücre sel cevapların büyüklüğü, sinir ve onu saran dokulardaki travmanın şiddetiyle paralel bir korelasyon göstermektedir. Sinirde meydana gelen 4. ve 5. derece yaralanmalarda sinirin son kısımları, şişkinleşmiş ve dejenerasyona uğramış Schwann hücreleri, fibroblastlar, makrofajlar ve kollajen lif demetleri ile karakterizedir. Rejenere 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 rejenere 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 göstermektedir⁵⁷.

Doku rejenerasyonunu ve farklılaşmasını artıran moleküller genellikle büyüme faktörü olarak sınıflandırılırlar. Nerve growth factor'ün (NGF) 3 temel fonksiyonu vardır. Periferel gangliadan nöritlerin büyümesini stimüle etmek, nöritlerin büyüme hızını ve doğrultusunu yönlendirmek ve son olarakta gangliyon hücrelerinin canlı olarak kalmalarını sağlamaktır. NGF ilk tanımlanan büyüme faktörü olmasına rağmen mitojenik etkisi yoktur. 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 bulunmuştur⁵⁹. Yeni damar oluşumu ise anjiogenez ve vaskülogenez olarak iki mekanizma ile gerçekleşir. Anjiogenez mevcut olan venüllerden endotel hücrelerinin aktivasyonu, göçü ve proliferasyonunu içeren yeni kapiller oluşumudur. Anjiogenez; NO, VEGF (vascular endothelial growth factor) gibi ürünlerle damar geçirgenliğinde artış ile başlar⁶⁰. Vaskülogenez ise dolaşımda bulunan endotel hücre öncüllerinin (endotel progenitör hücreler) daha önceden var olan herhangi bir damardan köken almadan olgun endotel hücrelere dönüşerek yeni bir damar oluşturması olarak bilinir⁶¹.

Schwann hücrelerinin miyelini koruma yeteneğinde gerçekleşen patolojik olaylara demiyelinizasyon denir. İki Ranvier nodunun (internod) arasındaki akson segmentini, bir Schwann hücresi miyelinlediği için tek bir Schwann hücresinin hasarı sadece bir akson segmenti üzerindeki miyelinin kaybına yol açar. Bu olayın habercisi, akson korunurken miyelinin dağılıyor olmasıdır. Schwann hücreleri çıplak aksonu tekrar örtmek için proliferer olur. Önce sitoplazmik kılıf sonra miyelinin tümü oluşur. Remiyelinizasyon fazı farklı moleküler sinyallerle regüle edilir. Hücre kültüründe, aksonal integral membran proteinleri, istirahat halindeki Schwann hücrelerini bölünmeleri için stimüle ederler. Bir akson, kronik olarak denerve olmuş olan bir sinire greft olmak üzere rejenere olurken, Schwann hücreleri proliferasyon için stimüle olurlar. Yaralanmalarda aksonal filizlenme daha hasarlı dokuya ulaşmadan, Schwann hücre proliferasyonu oluşur. Bu yüzden aksonal kopmanın, Schwann hücre mitojenlerinin oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca tam olarak karakterize olmamış olsa da, kısmen sindirilmiş miyelin proteinleri Schwann hücreleri için mitojenik gözükmektedir⁵⁵. İlk Schwann hücresi proliferasyonu safhasında miyelin üretilmez. Demiyelinize segmentin tamirinin ikinci fazı miyelinin üretilmesidir. Miyelin protein ekspresyonu, transkripsiyon safhasında regüle olur ve sadece aksonal kontakt hattı üzerindeki Schwann hücrelerinde miyelin proteini için mRNA eksprese olur. Remiyelinize internodlar kısadır ve daha incedir. Bu yüzden demiyelinizasyon sonrası internodlar farklı uzunluktadır ve tek lif boyunca miyelinin kalınlığı farklıdır. Tekrarlayan demiyelinizasyon epizodları aynı internodda olduğunda Schwann hücreleri proliferer olur ve konsantrik şekilde tabakalanma gösterirler. Bu tabakalanma az olduğunda Schwann hücre hiperplazisi denir ve aynı internoddaki tekrarlayan

demiyelinizasyon ve remiyelinizasyona işaret eder. Olay devam ettği sürece çok sayıda konsantrik Schwann hücre tabakası soğan kabuğu görünümüne yol açar. Soğan kabuğu görünümündeki dağılmış lifler birçok kronik demiyelinize nöropatide görülebilir⁶².

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 hücresel değişikliklerin de ortaya çıkmasıyla, ciddi hücresel hasarların meydana geldiği yaygın olarak kabul edilmektedir. İskemi, hemoraji, travma ve radyoaktivite gibi durumlarda mitokondrilerdeki aerobik oksidatif fosforilasyon dengesi etkilenir ve elektron taşıma sisteminden elektron kaçakları daha fazla olur ve reaktif oksijen partikülleri düzeyi artar. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere oksidan moleküller veya reaktif oksijen partikülleri de denmektedir. Doymamış yağ asitlerinin alil grubundan bir hidrojen çıkarsa lipid radikali meydana gelir. Oluşan lipid radikali oksijen ile reaksiyona girer ve lipid peroksi radikalini oluşturur. Lipid peroksi radikali diğer lipidlerle zincir reaksiyonu başlatır ve lipid hidroperoksitler oluşur. Ortamda bulunan demir ve bakır iyonları lipid peroksidasyonunu hızlandırır. Lipid radikaller yüksek derecede sitotoksik ürünlere de dönüşebilir. Bunlar arasında en çok bilinen ürün aldehid grubundan MDA'dır⁶³.

Lipid peroksidasyon ürünleri olarak açığa çıkan lipid peroksitleri, hidroperoksitleri membran yapısına doğrudan, diğer hücre bileşenlerine ise aldehit üreterek dolaylı olarak zarar verir. Bu da pek çok hastalığın ve doku hasarının oluşmasına neden olur. Lipid peroksitleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. Membran yapısının bozulması sonucu malondialdehit oluşur. MDA kanda ve idrarda ortaya çıkar, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü olmamakla beraber lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Bu nedenle biyolojik

materyalde MDA ölçülmesi lipid peroksit seviyelerinin indikatörü olarak kullanılır⁶³.

NO ise hem fizyolojik hem patofizyolojik süreçlerde önemli bir role sahip serbest radikaldir. NO bir adet çiftlenmemiş elektrona sahiptir ve bu nedenle reaktif oksijen partikülleri olarak kabul edilebilir. Vasküler endotelyum aynı zamanda az miktarda süperoksit radikali sentez yeteneğine de sahiptir. Hem NO hem de süperoksit radikali ile reaksiyon sonucu oluşabilecek bazı yan ürünler sitotoksik olmasına karşın NO ve süperoksit radikali etkileşiminin vasküler tonüs düzenlenmesi üzerine yararlı etkilerinin olduğu bildirilmiştir⁶⁴.

NO sentezi bazı hücrelerde bir reseptöre bir stimülatörün bağlanmasına veya nöronlarda bir sinir uyarısına yanıt olarak meydana gelir. NO muskarinik veya histamin reseptörleri gibi çeşitli reseptörlerin aktivasyonu sonucu L-arjinin ve oksijenden, NO sentaz etkisiyle sentezlenir. Artmış reaktif oksijen partikülleri hücre organelleri ve membranındaki lipid ve protein yapısını bozarlar, DNA'yı tahrip ederler, mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar, litik enzimleri aktive ederler, trombosit agregasyonunu arttırmaları, dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırırlar ve hücre dışındaki kollagen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar⁶⁵.

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 açıktır⁶⁵.

Kortikosteroidler: KS'lerin antiinflamatuvar, immunosüpresif ve antialerjik etkileri vardır. Hücre membranından geçerek sitoplazmadaki reseptörlerine bağlanmasıyla oluşan steroid-reseptör kompleksi, hücre nükleusuna girerek burada DNA'ya bağlanır ve bazı genlerin transkripsiyonunu uyarır⁶⁶.

Metilprednizolon

MP mineralokortikoid etkinliği çok düşük uzun etkili sentetik glukokortikoiddir. Mikroorganizma, kimyasal etkenler, mekanik etkenler ve irradyasyon gibi enflamasyon oluşturan durumlarda suprafizyolojik konsantrasyonlarda verildiğinde enflamasyonun tüm bulgularını ortadan kaldırırlar. Bu etkisini başlangıç döneminde nötrofil lokositlerden ve monositik makrofajlardan dokulara salınan kemotaktik faktörlerin sentez ve salınımını

inhibe ederek, daha sonrada makrofaj migrasyon inhibitör faktörü ve trombosit aktive edici faktörü inhibe edip lizozom membranlarını stabilize ederek sağlarlar⁶⁶. Lipit peroksidasyonu inhibisyonu ve antioksidan özelliğinden dolayı yüksek dozlarda doku hasarını azaltırlar. Bu özelliğinden dolayı yüksek doz MP kullanımının spinal kord hasarını azalttığı gösterilmiştir⁶⁷.

İmmun sistemin efektör hücreleri arasında çok sayıda sitokinler tarafından sağlanan iletişimi bozarlar. Humoral yanıtı (IgG, IgE ve IgM oluşumunu) yüksek dozlar hariç bozmazlar. Esas olarak hücresel cevabı bozarlar T ve B lenfositleri, immün kompleksler, serebrospinal sıvı ve serum interferon seviyeleri üzerinde yapılan çalışmalar İFSP'nin viral enflamatuvar prosese karşı gelişen sellüler bir immün cevap olduğunu düşündürmektedir⁶⁸. Bu durum karşısında İFSP'de 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 belirtmişlerdir⁴.

Steroid tedavisinin değişik organlarda yan etkilerinin olduğu bilinmektedir. Steroid tedavisi ile en fazla gastrik ülser, intestinal perforasyon, akut pankreatit, immün baskılanma, hipertansiyon, miyopati, osteoporoz, katarakt, tromboembolik olaylar görülmektedir. Ayrıca steroidlerin glukoneogenezisi ve insüline karşı periferik direnci artırarak hiperglisemiye yol açtığı ve steroidlerin sodyum tutulumu ve potasyum kaybına yol açabileceği bildirilmiştir⁶⁹. Steroidlerin uzun süreli kullanımda önemli bir yan etkisi de osteoporozdur. Bu yan etkide kalsiyumun barsaktan emilim azlığının etkisi olduğu ileri sürülmüştür. Serum kalsiyum düzeyi her ne kadar kalsiyum emilimini tam olarak yansıtmasa da özellikle yüksek doz steroid alanlarda dahi serum kalsiyum düzeylerinde değişiklik olmaması osteoporoza yol açan diğer mekanizmaları daha çok düşündürmektedir⁷⁰.

Aktif tüberküloz, herpes keratiti, viral ve fungal enfeksiyonlar, çiçek aşısı, gebelik, diabetes mellitus, hipertansiyon, peptik ulkus, osteoporoz, tromboflebit, psikoza eğilim, böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliğinde kullanılmamalıdır⁷¹.

Vitamin A:

Retinol ve retinal, hücrelerde birbiri ile denge halinde bulunurlar. Provitamin A olarak adlandırılan da bilinen β -karoten, retinol (vitamin A) öncülüdür ve retinol de biyotransformasyon sonucu retinal, All trans retinoik asit ve 9-cis-Retinoik asit'e de dönüşmektedir. A vitamininin işlevleri retinol, retinal ve retinoik asit tarafından yapılır. Retinol ve retinoik asit, steroid hormonlar gibi nükleer reseptörlere etki eder. Retinolün karboksilik asit analogu retinoik asittir ve retinolün sentetik türevlerine retinoidler adı verilmektedir. Retinoidler, çeşitli nükleer reseptörlere bağlanarak ve aktive ederek biyolojik etkilerini gösterirler. Retinoik asitin eylemi iki nükleer reseptör ailesine bağlıdır. Alt tipleri α , β , δ olan bu reseptörlerden birincisi, retinoik asit reseptörleri, ikincisi retinoid X reseptörleridir. Retinoik asit retinoik asit reseptörlerine bağlanırken 9-cis retinoik asit hem retinoik asit reseptörlerine hem de retinoid X reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörler steroid/tiroid nükleer reseptör süperfamilyasına aittirler. Nükleer retinoik asit reseptörlerinin insanlarda keşfedilmesi ve bu reseptörlerin gen kopyalamasının düzenlenmesinde oynadıkları rolün sergilenmesi; retinoidlerin tümörü baskılaması ve farklılaşmaya neden olma aktivitesinin nükleer retinoik asit reseptörlerinin aktive edilmesi ile orantılı olduğunu ortaya koymuştur. Bazı retinoidlerin üç retinoik asit reseptör tiplerinden [α , β ya da δ] biri için yüksek ve spesifik affinite göstermektedir. VA, dört izopren molekülünden kurulmuş bir polienalkol olan retinolün biyolojik aktivesini gösteren bir grup bileşiği ifade eden jenerik bir terimdir. Retinol, emildikten sonra uzun zincirli doymuş yağ asitleriyle yeniden esterleşir ve kan dolaşımına girer. Retinil esterler, kan dolaşımından hemen hemen yalnızca karaciğer tarafından alınırlar; hepatositlerde hidroliz edilirler ve sonra karaciğer lipid damlacıkları içinde depo edilmek üzere retinil palmitat olarak yeniden esterleştirilirler. Karaciğerde depo edilen retinol, kendi esterlerinin hidrolizi ile serbestleşir, hepatosit içinde sentez edilen aporetinol bağlayıcı proteine bağlanarak mobilize olur ve hedef dokulara holoretinol bağlayıcı protein ile taşınır ki retinol bağlayıcı proteinin kapasitesi aşıldığında hücreler serbest retinol ile karşılaştığında VA toksisitesi oluşur. VA'ya ait hedef hücrelerin büyük kısmı retinolü retinale ve retinoik aside metabolize etme yeteneğindedirler; ancak retinoik asit hücre içinde tekrar retinale veya retinole indirgenemez⁷².

Antioksidan özellikleri olan A vitamini, bakterileri parçalayan lizozim enzimlerini içeren mukus ve mukopolisakkaridleri yapan hücrelerin gelişimi için gereklidir. A vitamini hücrelerin büyümesi ve gelişimi için gereklidir. Antienflamatuvar etkili bir madde olan A vitaminin kortikosteroidlerin olası istenmeyen etkilerinin önlenmesine de yardımcı olduğu bilinmektedir. Her ne kadar bu önleyici etki mekanizması tam olarak bilinmese de yara iyileşme sürecinde makrofaj ve monositlerin sayısında artış ve kortikosteroidlerin lizozimler üzerindeki etkisini engelleme ile gösterdiği düşünülmektedir⁶. Retinoidlerin kortikosteroidlerin zararlı etkilerinin engellediği çeşitli yayınlarda bildirilmiştir. Fleksör tendon tamirinde⁷³, femoral kemik fraktürü iyileşmesinde⁷⁴, intestinal anastomoz iyileşmesinde⁷⁵ VA'nın yararlı etkileri saptanmıştır.

Bozulmuş yara iyileşmesi olan kortikosteroid tedavisi altında VA doku iyileşme kapasitesini artırır⁷⁶. Tavşanlardaki kortizon ile iyileşmesi engellenmiş açık yaraların VA tedavisinin iyileşmeyi stimüle ettiği saptanmıştır⁷⁷.

VA cilt bozuklukları, bronko-pulmoner displazi ve infeksiyon hastalıkları gibi inflamasyon durumlarında faydalı olduğu rapor edilmiştir. Çocukluk çağı pnömonilerde VA takviyesi hastalığın şiddetini azatmaktadır. VA nötrofil süperoksit üretimini azaltır ve dolaşımdaki lokositleri artırır⁷⁸. Salisilatlar hidrokortizon ve prednizolonun iyileştirmeyi geciktirici etkileri retinoik asit uygulanarak azaltılabilir⁷⁹.

Retinoidler bazı hücrelerde büyüme ve diferansiyasyonu regüle etmektedirler. Bu etkisini de steroid hormon reseptör ailesinden olan nükleer reseptörlere bağlanarak göstermektedir. Bu reseptörler retinoik asit ve retinoid-x reseptörleridir. Retinoidler ayrıca transforming growth factor beta (TGF-b) ve insülin-like growth factor-1 (İGF-1) ve reseptörleri üzerinde de etki etmektedir. Bir hipoteze göre VA tedavisi ile kortikosteroid baskılı TGF-b ve İGF-1 faktörlerinin salınımının arttığı bildirilmiştir⁸⁰. Steroidler ve retinoidler bu büyüme faktörleri üzerinde antagonistik etki göstermektedirler. Retinoidler ayrıca anjiyogenezisi uyarır ve kollajen metabolizmasına etki ederek iyileşme sürecine katkıda bulunur⁷⁶.

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 onay alındı. Sıçanlarda geçici travmatik siyatik sinir paralizisi modelinde kullanılmak üzere Mersin Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden, 250-300 gram ağırlığında 112 adet yetişkin dişi sıçan temin edildi. Tüm sıçanlara 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 hayvanı grupları.

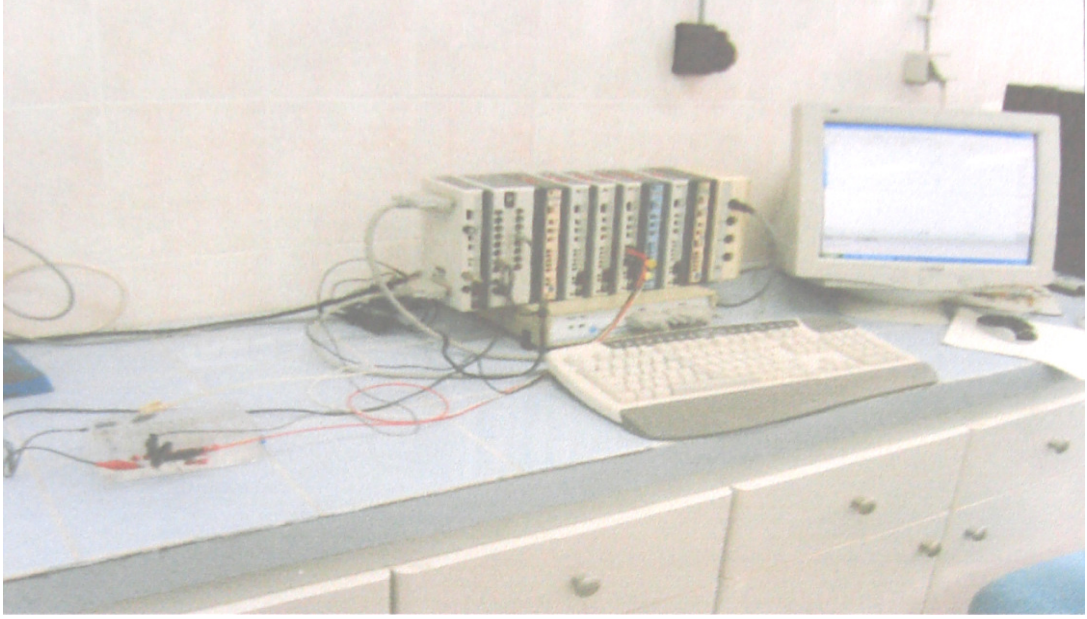
Grup A1 Sadece Yüksek Doz MP (1.Hafta)
Grup A2 Sadece Yüksek Doz MP (1. Ay)
Grup B1 Sadece Normal Doz MP (1.Hafta)
Grup B2 Sadece Normal Doz MP (1. Ay)
Grup C1 Yüksek Doz MP ve VA (1.Hafta)
Grup C2 Yüksek Doz MP ve VA (1. Ay)
Grup D1 Normal Doz MP ve VA (1.Hafta)
Grup D2 Normal Doz MP ve VA (1. Ay)
Grup E1 Yüksek Doz MP Sonrasında İdame Normal Doz MP (1.Hafta)
Grup E2 Yüksek Doz MP Sonrasında İdame Normal Doz MP (1. Ay)
Grup F1 Yüksek Doz MP İdame Normal Doz MP ve VA (1.Hafta)
Grup F2 Yüksek Doz MP İdame Normal Doz MP ve VA (1. Ay)
Grup G1 Sadece VA (1.Hafta)
Grup G2 Sadece VA (1. Ay)
Grup Sham Sinire Lezyon Yapılmayan (1.Hafta)
Grup Kontrol Sinire Lezyon Yapılmayan

Sıçanlar her grupta 7 sıçan olacak şekilde 16 gruba ayrıldı. Medikal tedavi verilen gruplar siyatik sinirin 1. hafta ve 1. ay rezeke edilip incelenmesine

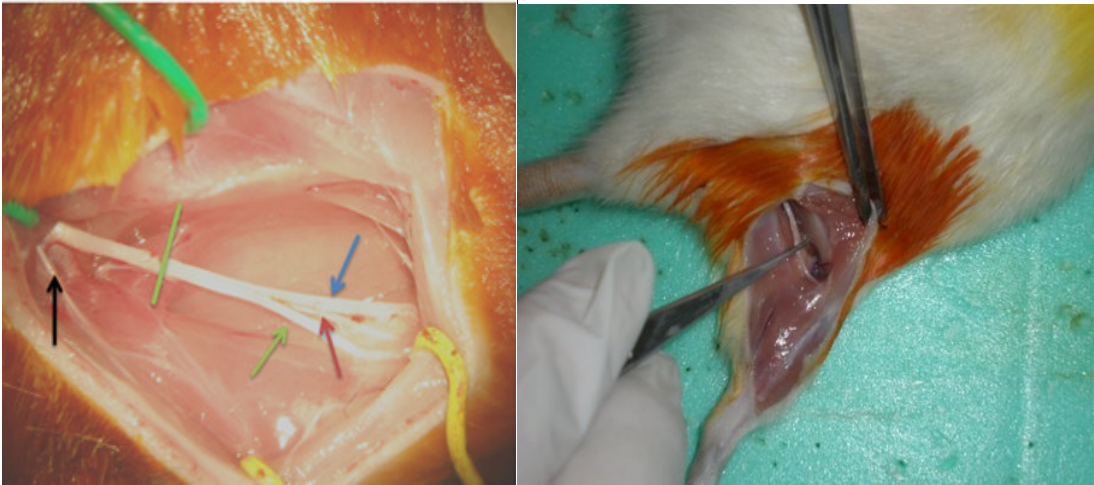
göre sınıflara ayrıldı. Bir gruba lezyon yapmadan sadece siyatik sinirin açığa çıkarılmasının sonrasında 1. hafta rezeke edilerek incelendi. Bir gruba ise lezyon yapılmadan operasyondan hemen sonra sinir rezeksiyonu yapıldı. Sıçanlara 8 mg/100 gr ketamin ve 1 mg/100 gr xylazin karışımının intraperitoneal verilmesiyle anestezi yapıldı. Anesteziyi takiben sağ dış uyluk 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. Veriler 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 trifürkasyonunun 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. MP 100 sistemi ve EnOG kaydı.



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), Posteriyör 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, normal doz ve idame doz MP (Prednol L, Mustafa Nevzat İlaç Sanayi, Türkiye) verilecek gruplara 1 mg/kg/gün dozunda 1 hafta süre ile sol uyluktan

intramüsküler enjeksiyonları yapıldı. VA (Avicap, Koçak İlaç Sanayi, Türkiye) tedavisi verilecek gruplara hayvanların anestezi sonrası hareket etme kabiliyetlerinin yerine gelmesini takriben 10.000 IU/kg/gün dozunda 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'luk gluteraldehit solüsyonu ile 4–6 saat tespit edildi. Fosfatlı tuz tamponu ile yıkanan dokular, daha sonra %1'lik Osmium tetraoksit (OsO_4) ile 1 saat süreyle $+4^{\circ}C$ '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 sistemi⁸¹

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 sıyatik 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. Prensipte, 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 (Nirit oxide colorometric assay kit, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany, 1 746 081 001) kullanılarak yapıldı.

Prensipte: Nitrojen monoksit biyolojik sıvılarda nitrit olarak tespit edilmektedir. Örnekte mevcut olan nitrat ise NADPH varlığında nitrat redüktaz enzimiyle nitrite redüklenir. Oluşan nitrit ise sulfanilamid 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 boyları 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. İnkübasyondaki 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 absorbanları 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 32 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 antikolar 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 kurutularak 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 mikroskobik görüntülemeler Olympus BX50™ ışık mikroskobuna takılı Nikon CoolPix 5000™ 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 edildi⁸².

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 edildi^{82,7}.

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 edildi⁸³.

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.

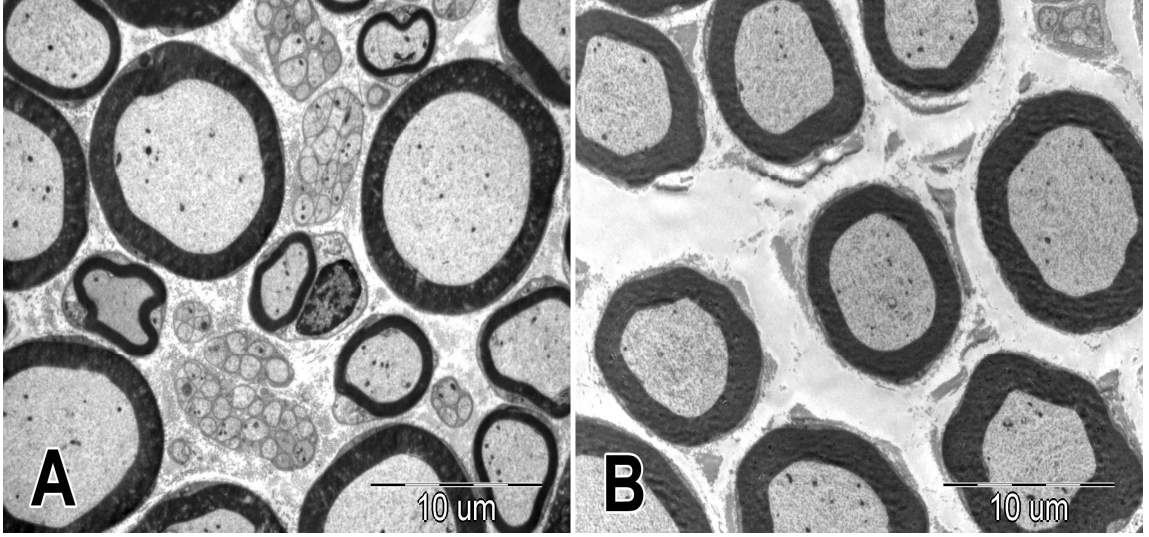
Kategorik veri özelliği gösteren değişkenlerin karşılaştırmalarında çapraz tablolar oluşturularak Likelihood Ratio analizi kullanıldı. Yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık değeri 0.05 olarak belirlendi.

BULGULAR

Elektron Mikroskopik Bulgular

Kontrol ve sham grubu

Her iki grupta da genel olarak normal görünümlü aksoplazmaya ve miyelin kılıfa sahip sinir lifleri saptandı (Resim 3-A, B).



Resim 3. Normal görünümlü sinir lifleri (A; kontrolX4000, B; shamX4000).

Grup A1

Miyelinli sinir liflerinde miyelin kılıfta düzensizlik ve dejenerasyon, miyelin ovoid cisimler, aksoplazmalarında koyulaşma ve daralma olduğu saptandı. Yer yer bazı alanlarda hasarlı sinir lifleri arasında az sayıda normal görünümlü ve minör delamine sinir lifleri gözlemlendi (Resim 4-A).

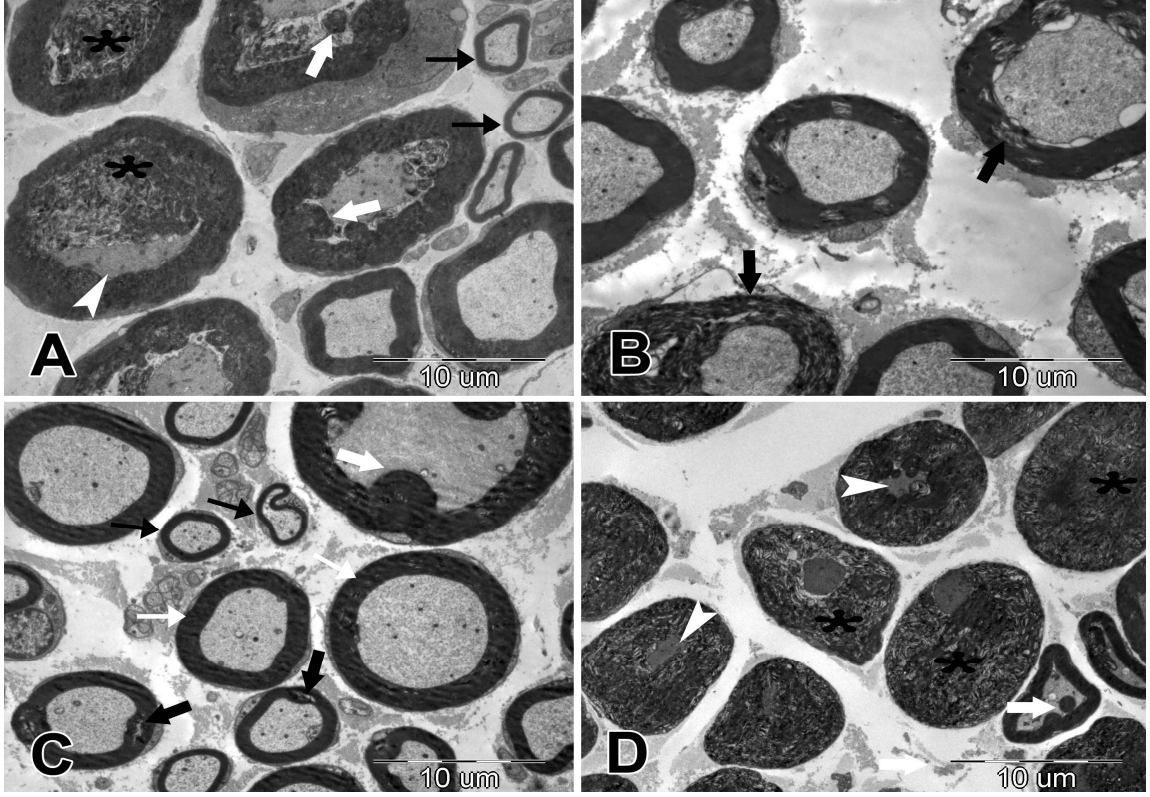
Grup B1, C1

Her iki grupta benzer bulgular vardı. Çok sayıda normal görünümlü ve minör delamine miyelinli sinir lifleri arasında bazı alanlarda miyelin kılıfında belirgin delaminasyon, dejenerasyon gösteren ve miyelin ovoid cismin olduğu hasarlı miyelinli sinir lifleri saptandı (Resim 4-B, C).

Grup D1

Bu grupta ağır hasar bulguları vardı. Çok sayıda miyelinli sinir lifinde ağır miyelin dejenerasyon gözlenirken, ileri düzeydeki miyelin delaminasyonun, aksoplazmayı daralttığı ve bazı sinir liflerinde ise aksoplazmanın tamamen kaybolduğu saptandı. Sinir liflerinin aksoplazmalarında koyulaşma ve miyelin

ovoid cisimler görüldü. Hasarlı sinir lifleri arasında çok az sayıda minör delamine ve normal görünümlü sinir lifleri bulunmaktaydı (Resim 4-D).



Resim 4. Miyelin kılıflarda ayrılma, delaminasyon (B, C; siyah ok), ağır hasarlı miyelin kılıflar (A, D; asterisk), aksoplazmada ovoid cisimler (A, C; beyaz ok), aksoplazmada koyulaşma ve daralma (beyaz ok başı), yeni yapılmakta olan miyelin kılıflar (A, C; siyah ince ok), normal görünümlü sinir lifleri (C; beyaz ince ok), (A; grup A1X4000, B; grup B1 X4000, C; grup C1 X4000, D; grup D1X4000).

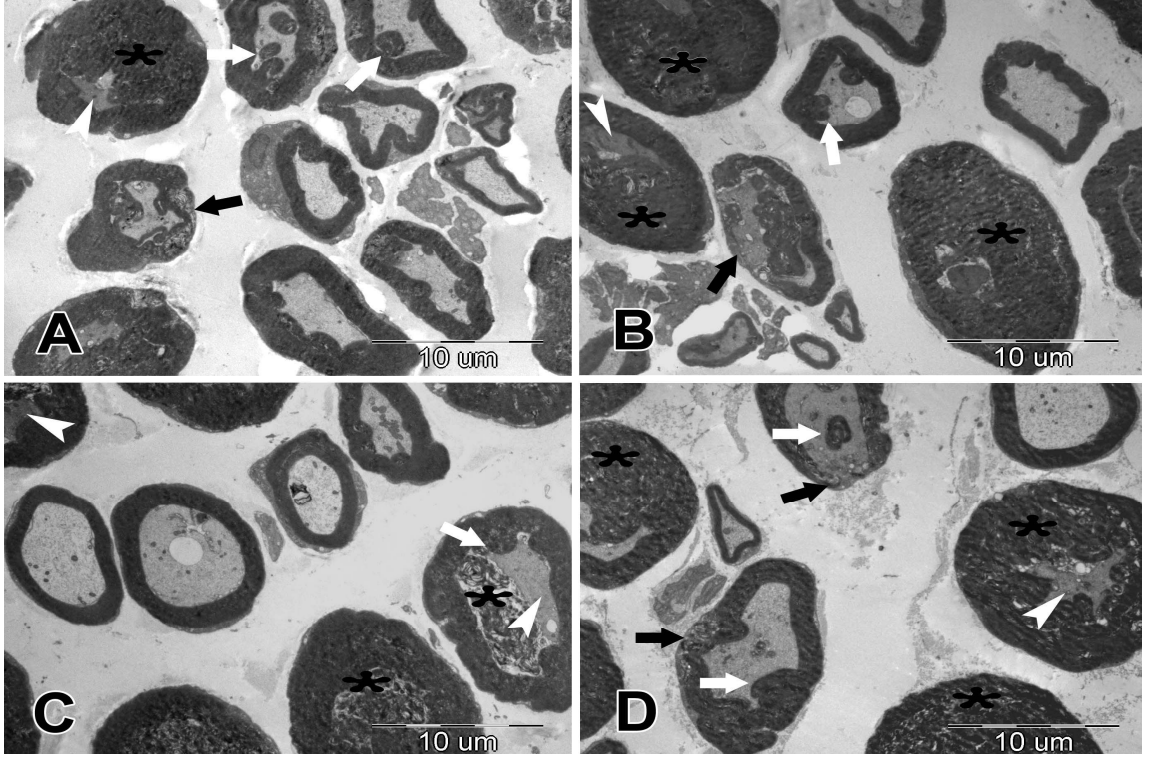
Grup E1

Çok sayıda hasarlı miyelinli sinir lifi saptandı. Sinir liflerinde miyelin kılıfta ileri düzeyde delaminasyon ve bazı miyelin kılıflarda kopma görülmekteydi. Sinir liflerinin aksoplazmalarında koyulaşma, miyelin ovoid cisim görüldü. Yer yer bazı bölgelerde normal görünümlü ve minör delamine sinir lifleri gözlemlendi (Resim 5-A).

Grup F1, G1

Her iki grupta benzer bulgular vardı. Çok sayıda hasarlı sinir lifi bulunmaktaydı. Hasarlı liflerde miyelin kılıflarda delaminasyon, kompakt yapı

kaybı, bölgesel miyelin kılıf kaybı, aksoplazmada koyulaşma ve miyelin ovoid cisimler izlendi (Resim 5-B, C, D).



Resim 5. Miyelin kılıflarda ileri düzeyde delaminasyon ve parçalanma (A, B, D; siyah ok), dejenere olmuş miyelin kılıflar (A, B, C, D; asterisk) aksoplazmada ovoid cisimler (A, B, C, D; beyaz ok), aksoplazması koyulaşmış ve daralmış sinir lifleri (A, B, C, D; beyaz ok başı), (A; grup E1X4000, B; grup F1 X4000, C; grup G1 X4000, D; grup H1X4000).

Grup A2, B2

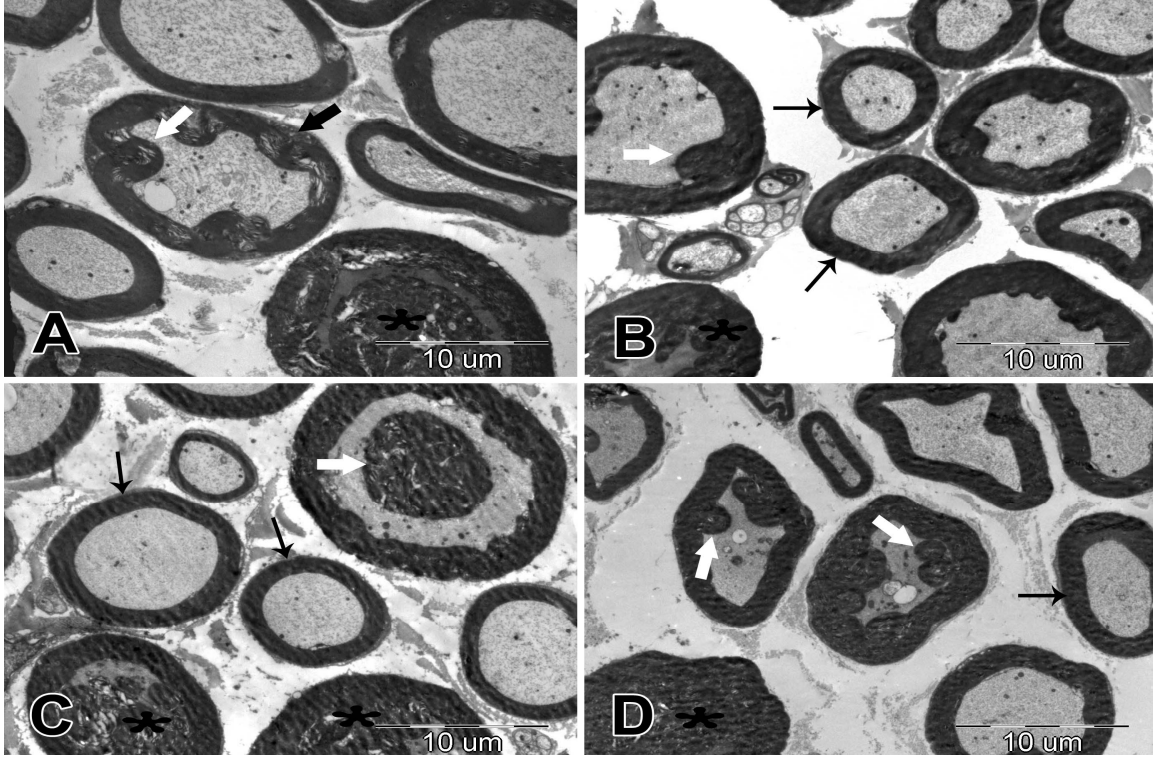
Normal morfolojik görünümlü miyelinli sinir lifleri yanında, bazı alanlarda az sayıda bazı alanlarda ise çok sayıda hasarlı sinir lifleri gözlemlendi. Miyelin kılıfta delaminasyon ve disintegrasyon, aksoplazmada koyulaşma ve daralma, miyelin ovoid cisim saptandı (Resim 6-A, B).

Grup C2

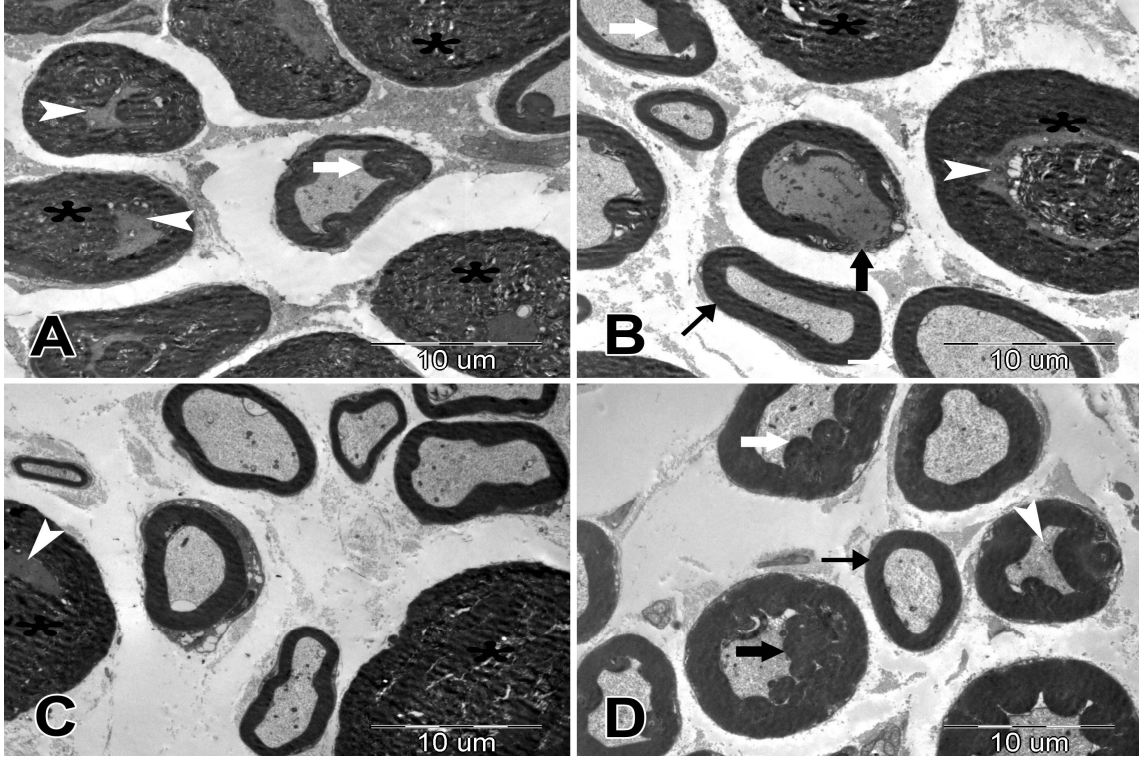
Çok sayıda normal morfolojik görünümde sinir lifi arasında, hasarlı sinir lifleri görüldü. Hasar bulguları hafiften ağıra doğru değişkenlik göstermekteydi. Bazı sinir liflerinde miyelin kılıfta düzensizlik ve minör delaminasyon gözlenirken bazılarında ise ağır miyelin dejenerasyon, aksoplazmada koyulaşma ve miyelin ovoid cisim saptandı (Resim 6-C).

Grup D2, E2, F2, G2

Normal görünümde ve minör delamine miyelinli sinir lifleri yanında çok sayıda miyelin dejenerasyona sahip sinir lifleri gözlemlendi. Hasarlı liflerde miyelin kılıfta delaminasyon, düzensizleşme, parçalanma vardı. Aksoplazmalarda ise miyelin ovoid cisimler ve koyulaşma saptanırken, bazı aksoplazmaların tamamen kaybolduğu da görüldü (Resim 6-D, Resim 7-A, B, C, D).



Resim 6. Miyelin kılıflarda ileri düzeyde delaminasyon ve disintegrasyon (A; siyah ok), ağır hasarlı miyelin kılıflar (A, B, C, D; asterisk), aksoplazmada ovoid cisimler (A, B, C, D; beyaz ok), normal görünümlü sinir lifleri (B, C, D; siyah ince ok), (A; grup A2X4000, B; grup B2 X4000, C; grup C2 X4000, D; grup D2X4000) .



Resim 7. Miyelin kılıflarda ileri düzeyde dejenerasyon (A, B, C; asterisk), miyelin kılıfta kopma (B; siyah ok) aksoplazmada ovoid cisimler (A, B, D; beyaz ok), aksoplazmada koyulaşma ve daralma (A, B, C, D; beyaz ok başı), normal görümlü sinir lifleri (B, D; siyah ince ok), (A; grup E2X4000, B; grup F2X4000, C; grup G2X4000, D; grup H2X4000)

Tablo 6. Miyelinli aksonların ultrastrüktürel evreleme sistemine göre sayıları.

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
A1	65	45	58	93	89
B1	143	98	48	37	24
C1	139	134	28	32	17
D1	32	23	17	25	253
E1	52	37	30	89	142
F1	72	45	35	42	156
G1	86	35	28	76	125
A2	147	43	28	45	87
B2	157	39	17	82	55
C2	185	46	19	36	64
D2	107	35	18	94	96
E2	123	30	9	42	146
F2	119	33	20	38	140
G2	108	23	20	56	143
Sham	306	18	17	7	2
Kontrol	315	20	12	3	0

İmmünohistokimyasal ve Patolojik İnceleme Bulguları

Tablo 7. HE kesit mast hücre sayısına ve epinöriumda ödeme göre yapılan skorlamalar.

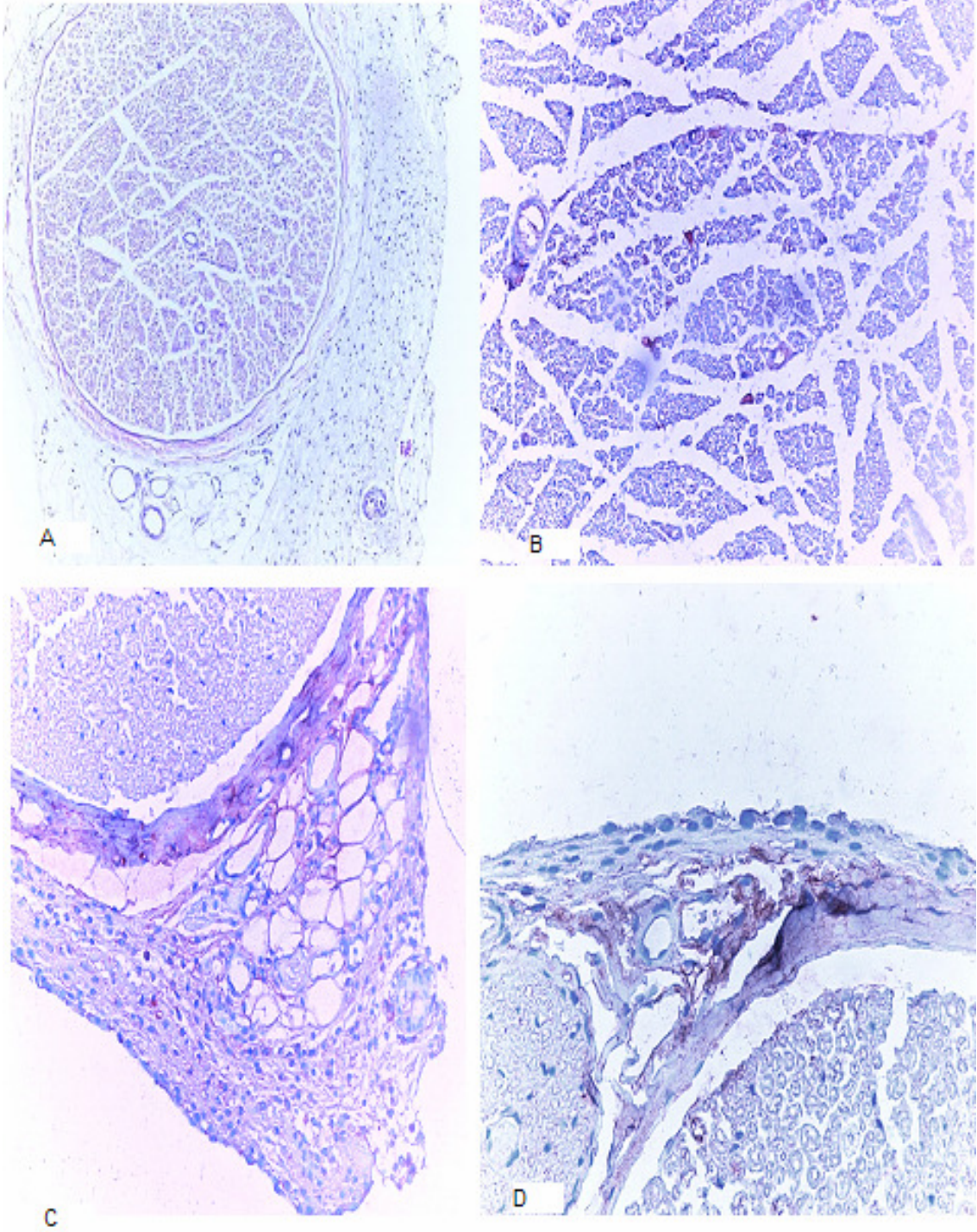
Fare	Mast Hücre Sayısı	Epinöriumda ödem
A1-4	1	2
A1-5	1	2
A2-4	1	1
A2-5	1	2
B1-4	1	2
B1-5	1	2
B2-4	1	2
B2-5	1	2
C1-4	1	2
C1-5	1	2
C2-4	3	3
C2-5	2	2
D1-4	2	3
D1-5	2	1
D2-4	1	1
D2-5	2	2
E1-4	1	2
E1-5	1	2
E2-4	1	2
E2-5	1	1
F1-4	1	1
F1-5	2	1
F2-4	2	1
F2-5	2	1
G1-4	2	1
G1-5	2	2
G2-4	1	1
G2-5	1	1
SHAM-4	3	3
SHAM-5	2	3
KONTROL-4	2	3
KONTROL-5	2	3

Tablo 8. NGF kesitlerine göre yapılan skorlamalar.

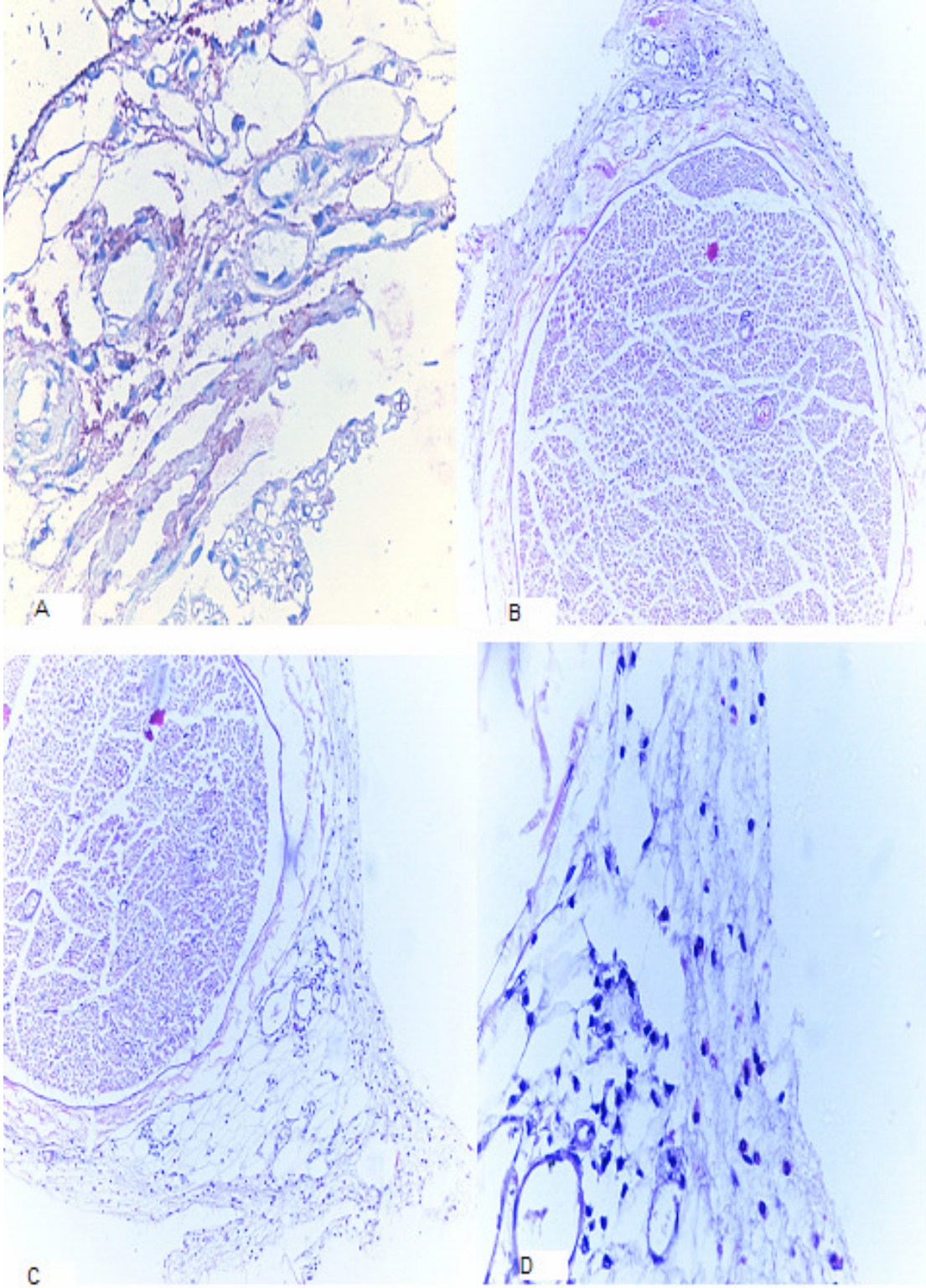
	Schwann Hücre	Endonöriumda Damar Duvarı	Endonöriumda Fibroblast	Perinöriumda Boyama	Epinöriumda Damar Duvarı	Epinöriumda Fibroblast
A1-4	1	1	1	1	1	1
A1-5	1	1	1	1	1	1
A2-4	1	1	1	2	2	2
A2-5	1	1	1	1	1	1
B1-4	1	1	1	2	2	2
B1-5	3	3	3	3	3	3
B2-4	2	1	1	2	2	2
B2-5	1	1	1	2	1	1
C1-4	2	1	1	2	1	2
C1-5	3	3	3	3	3	3
C2-4	1	1	1	1	1	1
C2-5	1	1	1	1	1	1
D1-4	1	1	1	1	1	2
D1-5	2	1	1	1	1	2
D2-4	1	1	2	1	1	1
D2-5	2	2	1	2	1	1
E1-4	2	1	1	2	3	3
E1-5	1	1	1	2	2	3
E2-4	2	2	2	2	2	3
E2-5	1	0	0	1	0	2
F1-4	2	1	1	3	2	3
F1-5	2	1	1	2	2	2
F2-4	1	1	1	2	1	1
F2-5	1	1	1	1	1	1
G1-4	1	1	1	1	1	1
G1-5	1	3	3	2	1	2
G2-4	1	1	1	1	1	1
G2-5	1	2	1	1	1	1
SHAM-4	1	1	0	2	1	1
SHAM-5	1	1	1	1	1	1
KONTROL4	2	1	1	2	1	1
KONTROL5	1	1	1	1	1	2

Tablo 9. VEGF kesitlerine göre yapılan skorlamalar.

	Schwan Hücre	Endonöriumda Damar Duvarı	Endonöriumda Fibroblast	Perinöriumda Boyama	Epinöriumda Damar Duvarı	Epinöriumda Fibroblast
A1-4	0	2	2	1	1	2
A1-5	0	1	1	1	1	1
A2-4	0	2	1	1	1	1
A2-5	0	1	1	1	1	1
B1-4	0	1	1	1	3	3
B1-5	0	1	1	1	3	3
B2-4	0	1	1	1	1	2
B2-5	0	1	1	1	1	1
C1-4	0	1	1	1	2	2
C1-5	0	1	1	1	2	2
C2-4	0	1	1	1	2	1
C2-5	0	1	1	1	2	1
D1-4	0	1	2	1	1	1
D1-5	0	1	2	1	1	1
D2-4	0	1	1	1	1	1
D2-5	0	1	1	1	1	1
E1-4	0	1	1	1	1	1
E1-5	0	1	1	1	1	1
E2-4	0	1	1	1	1	1
E2-5	0	1	1	1	1	1
F1-4	0	1	1	1	1	1
F1-5	0	1	1	1	1	1
F2-4	0	1	1	1	1	1
F2-5	0	1	1	1	1	1
G1-4	0	1	1	1	3	2
G1-5	0	1	1	1	1	1
G2-4	0	2	2	1	1	2
G2-5	0	2	2	1	2	2
SHAM-4	0	1	1	1	1	1
SHAM-5	0	1	1	1	1	1
KONTROL4	0	1	1	1	1	1
KONTROL5	0	1	1	1	1	1



RESİM 8. A:Periferik sinir kesiti (HEx100) **B:**Endonöryumda Schwann hücrelerinde, damarlarda ve fibroblastlarda orta derecede boyanma (NGFx200) **C:**Perinöryumda orta derecede boyanma (NGFx400) **D:**Epinöryumda Schwann hücrelerinde, damarlarda ve fibroblastlarda orta derecede boyanma (NGFx400).

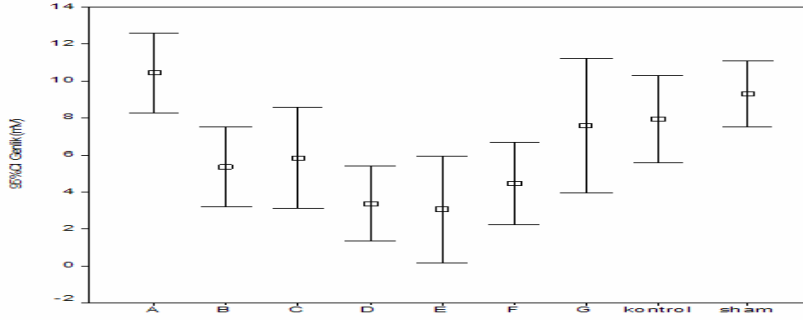


RESİM 9. A:Perinöryumda orta derecede boyanma (VEGFx400)

B:Epinöryumda hafif ödem (HEX100) **C:** Epinöryumda şiddetli ödem (HEX100)

D: Epinöryumda mast hücreleri (HEX400).

Elektrofizyolojik Ölçüm Sonuçları

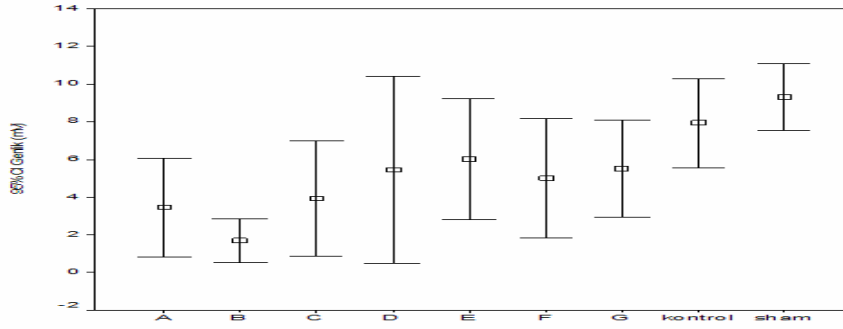


Şekil 5. Elektrofizyolojik ölçümler sırasında her bir grup için elde edilen 1. hafta genlik değerlerinin en yüksek ve en düşük ortalamaları ve ortalama değerleri (çizgilerin ortasındaki kareler) gösterilmiştir.

1.hafta genlik değerleri karşılaştırıldığında aksonal dejenerasyon E grubunda (yüksek doz MP+ idame doz MP) anlamlı derecede yüksek görüldü($p=0.037$). Kontrol değerlerine en yakın grup ortalamaları ise G grubunda (sadece VA) bulundu.

Tablo 10. 1. hafta genlik değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları.

Gruplar	N	Ortalama	Std. Sapma
A	7	10,4443	2,32840
B	7	5,3671	2,34861
C	7	5,8387	2,95586
D	7	3,3714	2,17773
E	7	3,0529	3,10422
F	7	4,4714	2,41513
G	7	7,5900	3,94571
Kontrol	7	7,9414	2,55455

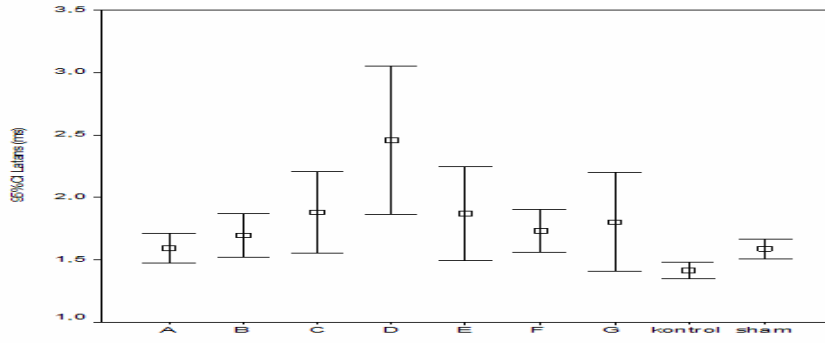


Şekil 6. Elektrofizyolojik ölçümler sırasında her bir grup için elde edilen 1. ay genlik değerlerinin en yüksek ve en düşük ortalamaları ve ortalama değerleri (çizgilerin ortasındaki kareler) gösterilmiştir.

1. ay genlik değerleri incelendiğinde B grubu (normal doz MP) kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0.012$). Kontrol değerlere en yakın grup ortalamaları ise E grubunda (yüksek doz MP + idame doz MP) idi.

Tablo 11. 1. ay genlik değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları.

Gruplar	N	Ortalama	Std. Sapma
A	7	3,4486	2,83020
B	7	1,6986	1,25095
C	7	3,9200	3,29423
D	7	5,4600	4,73869
E	7	6,0171	3,46876
F	7	5,0029	3,44667
G	7	5,5086	2,81519
Kontrol	7	7,9414	2,55455

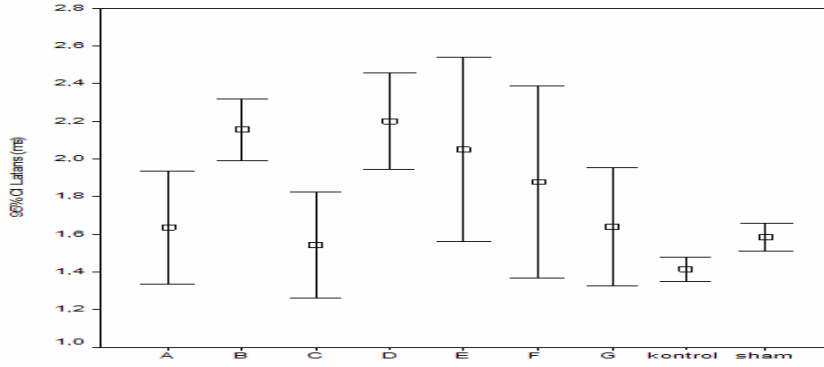


Şekil 7. Elektrofizyolojik ölçümler sırasında her bir grup için elde edilen 1. hafta latans değerlerinin en yüksek ve en düşük ortalamaları ve ortalama değerleri (çizgilerin ortasındaki kareler) gösterilmiştir.

1. hafta latans değerleri karşılaştırıldığında D grubu (normal doz MP+VA) demiyelinizasyon anlamlı derecede yüksek bulundu($p=0.000$). Kontrol grubuna en yakın grup ortalamaları A grubunda (sadece yüksek doz MP) tespit edildi.

Tablo 12. 1. hafta latans değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları.

Gruplar	N	Ortalama	Std. Sapma
A	7	1,5900	,12530
B	7	1,6943	,19234
C	7	1,8786	,35296
D	7	2,4557	,64200
E	7	1,8714	,40622
F	7	1,7314	,18551
G	7	1,7986	,42776
Kontrol	7	1,4143	,07068



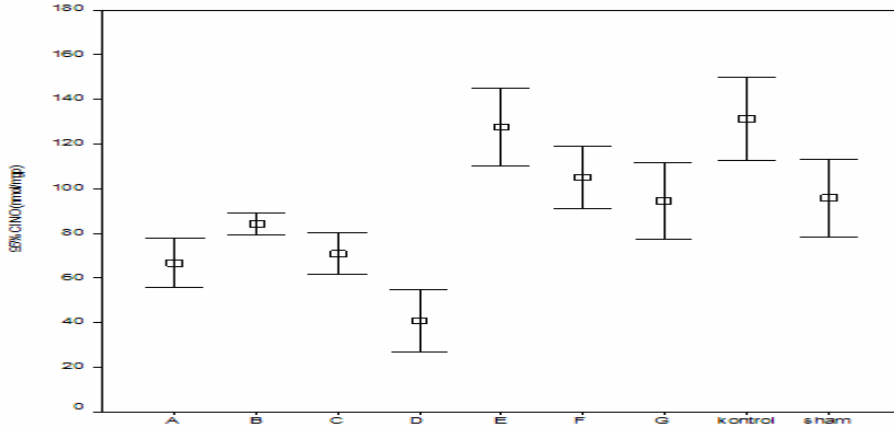
Şekil 8. Elektrofizyolojik ölçümler sırasında her bir grup için elde edilen 1. ay latans değerlerinin en yüksek ve en düşük ortalamaları ve ortalama değerleri (çizgilerin ortasındaki kareler) gösterilmiştir.

1. ay latans değerleri incelendiğinde kontrol grubuna göre B grubu (normal doz MP), D grubu (normal doz MP+VA) ve E grubu (Yüksek doz MP+idame MP) anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p < 0.05$). A grubu (yüksek doz MP), C grubu (yüksek doz MP + VA) ve G grubu (sadece VA) grupları kontrol ve sham'e göre latansları anlamlı derecede uzamamış izlendi. 1. ay latans değerlerine göre demiyelinizasyonun en az olduğu grup ise C grubu (yüksek doz MP+VA) idi.

Tablo 13. 1. ay latans değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları.

Gruplar	N	Ortalama	Std. Sapma
A	7	1,6357	,32418
B	7	2,1557	,17999
C	7	1,5429	,30467
D	7	2,2017	,24400
E	7	2,0500	,52662
F	7	1,8786	,55174
G	7	1,6400	,33818
Kontrol	7	1,4143	,07068

Sinirde NO ve MDA inceleme

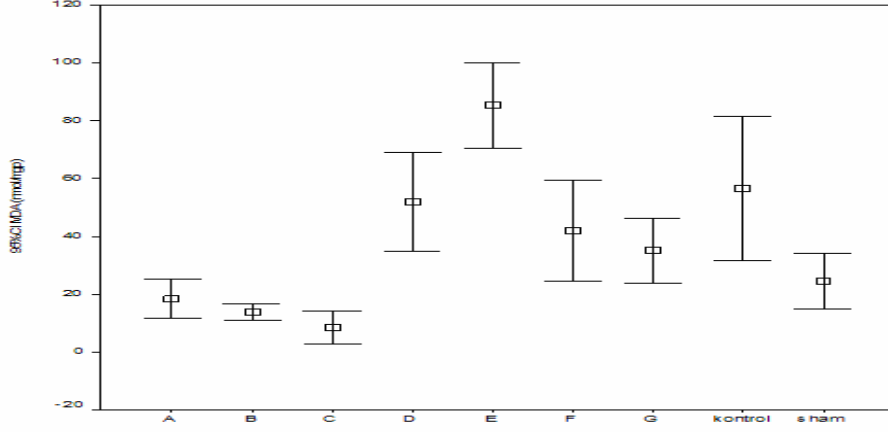


Şekil 9. Sinirde biyokimyasal ölçümler sırasında her bir grup için elde edilen 1. ay NO değerlerinin en yüksek ve en düşük ortalamaları ve ortalama değerleri (çizgilerin ortasındaki kareler) gösterilmiştir.

NO için A, B, C, D grupları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$). NO değerleri en düşük D grubunda tespit edildi.

Tablo 14. 1. ay sinirde NO değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları.

Gruplar	N	Ortalama	Std. Sapma
A	7	66,6600	11,80698
B	7	84,2171	5,51410
C	7	70,6786	10,12601
D	7	40,8729	15,01822
E	7	127,5200	18,85056
F	7	105,0614	14,94623
G	7	94,3657	18,71180
Kontrol	6	131,2400	17,61164
Sham	7	95,7814	18,60240



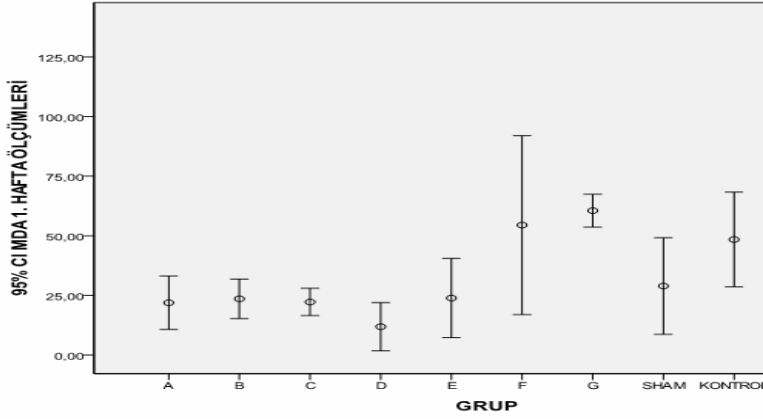
Şekil 10. Sinirde biyokimyasal ölçümler sırasında her bir grup için elde edilen 1. ay MDA değerlerinin en yüksek ve en düşük ortalamaları ve ortalama değerleri (çizgilerin ortasındaki kareler) gösterilmiştir.

A,B ve C grupları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$). MDA değerleri en düşük C grubunda tespit edildi.

Tablo 15. 1. ay sinirde MDA değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları.

Gruplar	N	Ortalama	Std. Sapma
A	7	18,2796	7,25885
B	7	13,7285	3,08443
C	7	8,4773	6,31204
D	7	52,0438	18,55974
E	7	85,3538	16,05108
F	7	42,0091	18,69448
G	7	35,0952	12,08936
Kontrol	6	56,4908	23,61985
Sham	7	24,5345	10,45512

Kanda MDA ve NO İnceleme İstatistikleri

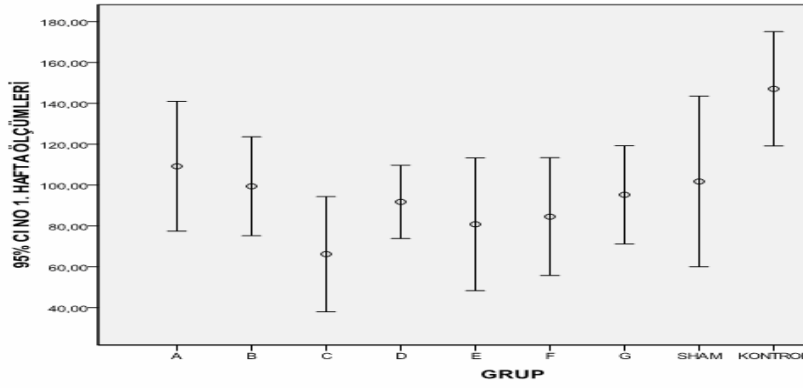


Şekil 11. Kanda biyokimyasal ölçümler sırasında her bir grup için elde edilen 1. hafta MDA değerlerinin en yüksek ve en düşük ortalamaları ve ortalama değerleri (çizgilerin ortasındaki kareler) gösterilmiştir.

A, B, C ve D grupları kontrol ve sham gruplarına göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 16. 1. hafta kanda MDA değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları.

Gruplar	N	Ortalama	Std. Sapma
A	7	21,9129	12,12764
B	7	23,5757	8,97514
C	7	22,2343	6,19689
D	7	11,8771	10,89543
E	5	23,8760	13,37762
F	6	54,4800	35,77272
G	7	60,5386	7,46151
Kontrol	6	48,4400	18,91019
Sham	7	22,9314	21,89528

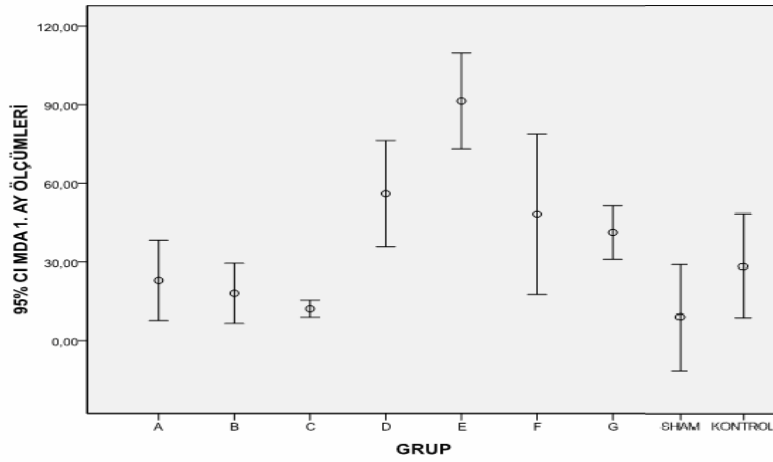


Şekil 12. Kanda biyokimyasal ölçümler sırasında her bir grup için elde edilen 1. hafta NO değerlerinin en yüksek ve en düşük ortalamaları ve ortalama değerleri (çizgilerin ortasındaki kareler) gösterilmiştir.

A grubu haricindeki diğer gruplar kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 17. 1. hafta kanda NO değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları.

Gruplar	N	Ortalama	Std. Sapma
A	7	109,1986	34,33813
B	7	99,3971	26,15003
C	7	66,1929	30,45363
D	7	91,7771	19,41591
E	5	80,7980	26,18218
F	6	84,5417	27,48647
G	7	95,2543	26,01380
Kontrol	6	147,0900	26,66731
Sham	7	101,7443	45,13628

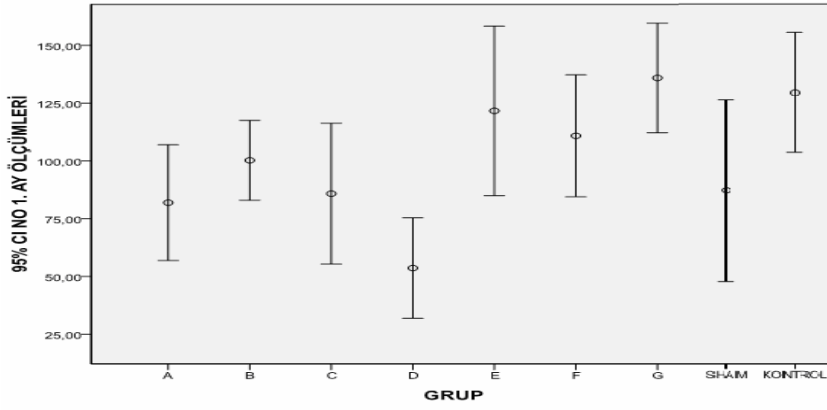


Şekil 13. Kanda biyokimyasal ölçümler sırasında her bir grup için elde edilen 1. ay MDA değerlerinin en yüksek ve en düşük ortalamaları ve ortalama değerleri (çizgilerin ortasındaki kareler) gösterilmiştir.

B, C ve sham grupları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edildi. E grubu anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 18. 1.ay kanda MDA değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları.

Gruplar	N	Ortalama	Std. Sapma
A	7	22,9486	16,57581
B	7	18,0371	12,42812
C	7	12,1443	3,53248
D	7	56,0743	21,91939
E	5	91,4300	19,81347
F	6	48,2186	33,10464
G	7	41,2529	11,08537
Kontrol	6	48,4400	18,91019
Sham	7	22,9314	21,89528



Şekil 14. Kanda biyokimyasal ölçümler sırasında her bir grup için elde edilen 1. ay NO değerlerinin en yüksek ve en düşük ortalamaları ve ortalama değerleri (çizgilerin ortasındaki kareler) gösterilmiştir.

A, B, C ve D grupları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$). En düşük grup D grubu olarak tespit edildi.

Tablo 19. 1.ay kanda NO değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları.

Gruplar	N	Ortalama	Std. Sapma
A	7	81,9457	27,05207
B	7	100,2714	18,66056
C	7	85,8543	32,97079
D	7	53,6386	23,50091
E	5	121,6686	39,63224
F	6	110,8657	28,51449
G	7	135,9200	25,63949
Kontrol	6	147,0900	26,66731
Sham	7	101,7443	45,13628

TARTIŞMA

Charles Bell tarafından yüz kaslarının ayrı bir kranial sinir tarafından kontrol edildiğinin tespit edilmesinin üzerinden yaklaşık 150 yıl geçmiş olmasına rağmen İFSP tanı ve tedavisi hala tartışma konusudur. Değişik tanı metodları ve tedavi protokolleri kullanılmakta ve farklı neticeler elde edilmektedir⁸⁴.

Travmatik FSP tedavisinde birçok ilaç kullanılmaktadır. En sık kullanılan ilaç olan kortikosteroidlerin travma sonrası kapiller geçirgenliği azaltarak FS etrafındaki ödemi ve sinir üzerindeki kompresyonu azalttığı, aksonal dejenerasyonu azalttığı, aksonal rejenerasyonu arttırdığı, lipid peroksidasyonunu engellediği, kapiller dilatasyonu, fibrin birikimini, hücre migrasyonunu ve fagositozu baskılayarak fibrozis gelişimini önlediği öne sürülmektedir⁸⁵.

Sullivan ve ark.'nın Bell's paralizili 496 hastaya kortikosteroid verilerek fasiyal sinir iyileşmesi üzerine etkisinin değerlendirdiği çalışmada, hastalara 10 gün boyunca prednizolon 50 mg/gün oral olarak verilmiştir. FS fonksiyonları HB evreleme sistemi ile değerlendirilmiş ve üç aylık takip sonunda prednizolon verilen grupta FS fonksiyonlarında %86,3 oranında, dokuz aylık takip sonunda ise %96,1 oranında düzelme tespit edilmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur⁸⁶. Salinas ve ark, Bell's paralizisi tedavisinde kortikosteroidlerin etkisini incelemişler ve kortikosteroidlerin potent antiinflamatuvar etkisi nedeniyle sinir hasarını minimize edebileceğini ileri sürmüşlerdir⁸⁷.

Sinir yaralanması sonrası, ortamda 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 kaldırmaktadırlar. Sinir yaralanması sonrası makrofajların ortama göç etmeleri ve fagositoz yapmaları normal fonksiyonel bir süreç olarak kabul edilmektedir⁸⁸. Bununla birlikte aşırı inflamatuvar 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 etmişlerdir⁸⁹. Yaralanma sonrası, inflamatuvar reaksiyonların azaltılmasına paralel olarak, skar dokusunun da azaltılması sinir iyileşmesinde önemli hedeflerden birisini oluşturmaktadır. Bu

amaçla, yaralanma sonrası steroidler ve nonsteroid antienflamatuvar ilaçların kullanımının yararlı olabileceği bildirilmiştir⁹⁰.

Bazı çalışmalarda ise steroidin yüksek dozlarda uygulanması ile sinir iyileşmesinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Lagalla ve ark.'nın Bell's paralizisinde steroidin iyileşme üzerine etkisini araştırdıkları 62 hastayı kapsayan çalışmalarında; hastalar iki gruba ayrılmış, bir gruba intravenöz yüksek doz prednizolon (3 gün 1 gr/gün, diğer 3 gün 0,5 gr/gün) diğer gruba intramüsküler vitamin kombinasyonu (B12, folik asit, C vitamini, nikotinamid) verilmiş ve 1. hafta, 1. 3. ve 6. ayda fayisal sinir fonksiyonu değerlendirildiğinde; prednizolon verilen grupta ilk ayda düzelme oranı %70 (HB gradel-II) , 3. ayda %78 (HB gradel-II), 6. ve 12. aylarda %80 (HB gradel-II) olarak bulunmuştur. Vitamin kombinasyonu verilen grupta ilk ayda %39 (HB gradel-II), 3. ayda %60 (HB gradel-II) ve 12. aylarda %72 (HB gradel-II) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre İFSP' de erken dönemde verilecek olan yüksek doz kortikosteroid tedavisi paralizdeki spontan ilerlemeyi yavaşlatmakta ve iyileşmeyi hızlandırmaktadır³. Tsai ve arkadaşları yüksek doz steroidlerin kullanılmasının spinal kord hasarının tedavisinde faydalı olabileceğini belirtmişlerdir. Aksotomize tavşan dorsal kök gangliyon nöronlarına steroidlerin etkinliği araştırılmış ve immünohistokimyasal olarak steroidlerin büyümeyi arttırdığı tespit edilmiştir⁹¹.

Steroidin sinir iyileşmesindeki katkıları haricinde doku iyileşmesini azalttığını yapılan bazı çalışmalar ile tespit edilmiştir. Talas ve ark, trakeal anastomoz üzerine steroidin etkisini histopatolojik olarak epitelyal rejenerasyon, fibroblast proliferasyonu, kollajen içeriği ve anjiogenezisi değerlendirdikleri çalışmalarında steroidin trakeal anastomoz bölgesinde iyileşmeyi anlamlı olarak azalttığını bildirmişlerdir⁷.

Nguyen ve ark, steroidlerin ratlarda iyatrojenik yara iyileşmesinin erken dönemine etkilerini araştırmışlar ve cerrahi alanda bulunan lokositlerin sayısını %50 oranında anlamlı olarak azalttığını tespit etmişlerdir⁹².

Antienflamatuvar etkili bir madde olan A vitaminin kortikosteroidlerin olası istenmeyen etkilerinin önlenmesine de yardımcı olduğu bilinmektedir. Her ne kadar bu önleyici etki mekanizması tam olarak bilinmese de yara iyileşme sürecinde makrofaj ve monositlerin sayısında artış ve kortikosteroidlerin lizozimler üzerindeki etkisini engelleme ile gösterdiği düşünülmektedir⁶.

Retinoidler bazı hücrelerde büyüme ve diferansiyasyonu regüle etmektedirler. Steroidler ve retinoidler bu büyüme faktörleri üzerinde antagonistik etki göstermektedirler. Retinoidler ayrıca anjiyogenezisi uyarır ve kollajen metabolizmasına etki ederek iyileşme sürecine katkıda bulunur. Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda A vitamininin steroidlerin istenmeyen etkilerini engellediği yönünde sonuçlar bildirilmektedir⁷.

Steroidler İFSP dışındaki FSP'lerinin tedavisinde de kullanılır. İkinci en sıklıkla görülen travmatik FSP'lerinde sinir bütünlüğünden emin olduğu durumlarda iyileşme için geçen süre boyunca steroidlerin kullanılması sinirdeki ödem azaltması açısından yararlıdır. Travmatik sinir paralizilerinde FS'deki histolojik değişiklikler İFSP'i ile aynı olduğu dikkati çekmektedir⁵. Bu nedenle çeşitli tedavi yöntemlerinin etkinliğinin araştırılmasında travmatik sinir paralizisi modelinin kullanılmasını destekler. Bizde çalışmamızda bu modeli kullandık. Sıçan siyatik sinir modeli, sinir yaralanması sonrası fonksiyonel değişikliklerin incelenmesi, farklı cerrahi yöntemler ve medikal tedavilerin etkinliğinin araştırılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanında, periferik sinir araştırmalarında sıçan siyatik sinir ezilme yöntemi de sıklıkla kullanılan bir metoddur. Sinir ezilmesinde farklı tekniklerin kullanılması ve değerlendirme yöntemlerinin farklılık göstermesi, karşılaştırmalarda önemli güçlükleri ortaya çıkarmaktadır⁹³. Biz çalışmamızda periferik FSP modeli oluşturmak amacıyla sıçan FS yerine cerrahi olarak sinire ulaşımı kolay olan ve değerlendirilecek daha uzun sinir segmenti alınmasına uygun olan sıçan siyatik sinirini kullandık. Siyatik sinire Jewellery forceps yardımıyla ezilme tipi yaralanma oluşturduk.

Sinir rejenerasyonunun ölçülmesi, periferik sinir araştırmalarında önemli problemlerden birisidir⁹⁴. Günümüzde periferik sinir rejenerasyonunun değerlendirilmesinde histolojik, biyokimyasal, elektrofizyolojik ve immünohistokimyasal yöntemler analizlerinin birlikte korele edilmesinin önemi vurgulanmıştır⁹⁵. Biz de çalışmamızda bu parametreleri kullandık.

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 dokusunda, miyelin kılıf lamellerinin lipid içeriğinden zengin olması ve yaralanma sonrası ortamda superoksit anyonlar gibi oksidatif ajanların ortaya çıkması, dokuda lipid peroksidasyonuna neden olacağı ve buna bağlı olarak da

sinir liflerinin yapılarının bozulacağı açıktır. Gerçekten de sinir yaralanmasını takiben makrofajların bölgeye göç ettikleri ve şiddetli yaralanmalarda, enflamatuvar reaksiyonların meydana geldiği, buna bağlı olarak da hücrel yapıların bozulmasına neden oldukları bilinmektedir⁸⁸.

Sinir yaralanmaları sonucunda oluşan travma ve iskemiyin primer etkileri yanında ortaya çıkan ödem ve enflamatuvar reaksiyonların da hücre ve dokular üzerinde ciddi yapısal değişikliklere neden olabileceği yaygın olarak kabul edilmektedir⁸⁸. Yaralanma sonrası ortamda meydana gelen enflamatuvar reaksiyonlara bağlı olarak, çok miktarda superoksit anyonlarının ortaya çıktığı ve bu anyonların özellikle mitokondriyonlar başta olmak üzere, hücrel yapılar üzerinde dejeneratif etkilere neden oldukları rapor edilmiştir⁹⁶. Dolayısıyla, sinir rejenerasyonunun değerlendirilmesi ve olası nedenlerinin araştırılmasında, lipid peroksidasyonu, superoksit anyonların artışı, ödem ve enflamatuvar reaksiyonların meydana gelmesi primer doku hasarı yanında sekonder doku hasarlarına neden olmaktadır⁹⁷. Çalışmamızda lipid peroksidasyonunun önemli bir göstergesi olan MDA seviyesinin 1. hafta ve 1. ay kan ve sinirdeki ölçümlerinde sadece yüksek doz MP, sadece normal doz MP ve yüksek doz MP+ VA verilen grupta anlamlı derecede düştüğü istatistiksel olarak tespit edildi. Bu gruplar içerisinde en anlamlı MDA düşüklüğü 1. hafta ve 1. ay yüksek doz MP+ VA tedavi grubunda olduğu tespit edildi. Bu değerlerde steroid tedavisine ek olarak VA tedavisinin iyileşmedeki katkısını göstermektedir. Diğer bir lipid peroksidasyon ürünü olan NO' nun 1. hafta ve 1. ay kan ve sinirdeki ölçümleri kontrol grubuna göre karşılaştırıldı. Sadece yüksek doz MP, sadece normal doz MP, yüksek doz MP+VA ve normal doz MP+ VA tedavi grupları anlamlı derecede düşük bulundu. Kontrol grubuna göre en anlamlı düşme ise 1. hafta ve 1. ay için normal doz MP+VA verilen grupta tespit edildi. Bu gösterge de MDA gibi steroid tedavisine VA tedavisinin eklenmesinin doku ve kan lipid peroksidasyon ürünlerinde azalmaya yol açtığını düşündürmektedir.

Periferik sinir yaralanması sonrası gelişen sinir rejenerasyonunun objektif değerlendirmelerinden birisi de, miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin sayısal dağılımları ve oryantasyonların ölçülmesidir⁹⁵. Bizim çalışmamızda miyelinli aksonların ultrastrüktürel evreleme sistemine göre değerlendirme yapıldı. Çalışmamızda EM ile 1. hafta ve 1. ay incelemede sadece normal doz MP verilen grup ile yüksek doz MP+ VA verilen gruplar kontrol grubuna en yakın

gruplar olduğu belirlendi. Bu gruplarda çok sayıda normal görünümlü ve minör delamine miyelinli sinir lifleri arasında bazı alanlarda miyelin kılıfında belirgin delaminasyon, dejenerasyon gösteren ve miyelin ovoid cismin olduğu hasarlı miyelinli sinir lifleri saptandı. 1. ay incelemede yüksek doz MP+VA tedavisinin diğer gruplara göre kontrol grubuna en yakın değerlerde olduğu izlendi. Buna göre steroid tedavisi sinir iyileşmesini arttırdığı ve VA tedavisinin steroid tedavisi ile kullanıldığında iyileşmeyi pozitif yönde etkilediği görüldü. Yüksek doz MP ve normal doz MP tedavilerinin EM ile karşılaştırılmasında ise 1. ay değerlerine göre sinir iyileşmesi normal doz MP ile daha fazla gerçekleşmiştir.

Fasiyal paralizde erken dönemde tedavinin başlanması ve prognoz tayinini doğru olarak yapmak amacıyla birçok çalışma yapılmakta, araştırmalarda en doğru neticelerin elektrofizyolojik testlerle elde edildiği bildirilmektedir⁹⁷. Bu testler içinde en güvenilir olanı ENoG olup, erken dönemde tedavi seçiminde ve prognozu belirlemede yaygın olarak kullanılmaktadır⁹⁹.

Tojima ve ark., Bell's paralizili 551 hastayı ilk 2 hafta boyunca günlük ENoG yaparak takip etmişler ve Wallerian dejenerasyonunun 7. güne kadar uzadığını bundan dolayı tedaviye ilk 7 gün içinde başlanması gerektiğini, ENoG değerlerinin ise prognoz ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde pratik olarak kullanılabilceği sonucuna varmışlardır¹⁰⁰. Halvorson ve ark, FS'in dejenerasyonunu histolojik olarak incelemişler ve ENoG bulguları ile karşılaştırdıkları çalışmada ENoG'un travmatik fasiyal paralizilerde sinir dejenerasyonu ile korele olduğunu bildirmişlerdir¹⁰¹.

Elektrofizyolojik veriler incelendiğinde BKAP verilerinden genlik, fonksiyonel ve sağlam akson sayısının göstergesidir. Genliğin azalması aksonal dejenerasyonun göstergesidir. Latans ise miyelinizasyonun göstergesidir. Bu latansın uzaması demiyelinizasyonu göstermektedir¹⁴. 1. hafta genlik değerleri kontrol grubuna göre incelendiğinde aksonal dejenerasyon yüksek doz MP+idame doz MP tedavisinde anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Ayrıca kontrol grubuna en yakın değerler sadece VA verilen grupta idi. Böylelikle sinir iyileşmesinde VA tedavisinin yararlı etkilerinin olduğu inancındayız.

Çalışmamızdaki 1. ay latans değerleri bulgularına bakıldığında kontrol grubuna göre normal doz MP, normal doz MP+VA ,yüksek doz MP+idame MP grupları anlamlı derecede yüksek tespit edildi. Sadece yüksek doz MP, sadece VA ve yüksek doz MP +VA verilen gruplarda latans değerleri düşük tespit edildi.

Bu da demiyelinizasyonun bu gruplarda daha az olduğunu göstermektedir. Demiyelinizasyonun en az olduğu tedavi alan gruplardan yüksek doz MP+VA olması nedeniyle steroid tedavisine VA tedavisinin eklenmesinin miyelinizasyonu arttırdığını düşünmekteyiz.

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 bulunmuştur⁵². Anjiogenez; NO, VEGF (vascular endothelial growth factor) gibi ürünlerle damar geçirgenliğinde artış ile başlar⁶⁰. Vaskülogenez ise dolaşımda bulunan endotel hücre öncüllerinin (endotel progenitör hücreler) daha önceden var olan herhangi bir damardan köken almadan olgun endotel hücrelere dönüşerek yeni bir damar oluşturması olarak bilinir⁶¹. Işık mikroskobu ile incelenen sinirlerde immünohistokimyasal olarak NGF ve VEGF boyama yoğunluğu incelenerek sinir iyileşmesinde verilen tedavilerin etkinliği araştırıldı. Sıçan siyatik sinirlerinin immünohistokimyasal incelemesi ile NGF ve VEGF için; endonöryumda Schwann hücrelerinde boyanma yoğunluğu, epinöryum ve endonöryumda vasküler yapılarda boyanma yoğunluğu, fibroblastlarda boyanma yoğunluğu ve perinöryumda boyanma yoğunluğu değerlendirildi. Elektronmikroskopik incelemede normale en yakın gruplar olan sadece normal doz MP ve yüksek doz MP+ VA gruplarının siyatik sinir immünohistokimyasal incelemelerinde boyanma yoğunluğunun kontrol ve sham grubuna göre en fazla arttığı tespit edildi. Ayrıca sadece VA verilen grubun boyanma yoğunluğunun kontrol ve sham grubuna göre arttığı da görüldü. Bu da steroid tedavisine VA tedavisinin eklenmesinin sinirdeki büyüme faktörlerinden NGF'yi daha fazla arttırdığını işaret eder. VEGF boyamaların incelenmesinde ise sadece normal doz MP, yüksek doz MP+VA ve sadece VA tedavileri verilen gruplarda epinöriumda damar duvarı ve fibroblastların kontrol grubuna göre yoğun tutulum gösterdiği izlendi. Endonöryumda 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 salgırlarlar⁵⁶. Işık mikroskopisi ile HE incelemede mast hücre sayısının ve epinöriumda ödemin yüksek doz MP+ VA tedavisi verilen grupta diğer gruplara göre arttığı izlendi. Mast hücre sayısının sinir

iyileşmesindeki katkıları düşünülecek olursa MP tedavisine VA'nın eklenmesinin bu hücreleri arttırarak pozitif etki yarattığı düşünülebilir.

SONUÇLAR

PFSP'inde bilinen tedaviler sonrasında sekel kalma ihtimali mevcuttur. Bu sekeller kişide fonksiyonel, kozmetik ve ruhsal problemlere yol açabilir. Bu nedenle PFSP tedavisinde sinir iyileşmesini artıran tedavi alternatifleri araştırılmalıdır. Sunulan çalışmada ezilme tipi yaralanma uygulanan siyatik sinirde glukokortikoid türevi olan MP'nin uygulanması ile elde edilen bulguların deney kontrol grubuna göre daha iyi durumda olması, lipid peroksidasyonunun nisbeten azalması ilgi çekici bulundu. Sinir yaralanmasından hemen sonra uygulanan steroid tedavisi muhtemelen enflamasyonu azaltmakta ve buna bağlı olarak meydana gelen sekonder doku hasarlarının oluşumunu engellemektedir. Bunun yanı sıra tedaviye VA'nın eklenmesi sinir iyileşmesini arttırdığı yönünde bulgular tespit edildi. Bu bulgular da steroid tedavisinin VA ile birlikte kullanılması durumunda steroidin sinir iyileşmesini azaltan istenmeyen etkilerini azalttığı düşünüldü.

KAYNAKLAR

- 1- Peitersen E. The natural history of Bell's palsy. *Am J Otol* 1982;4(2): 107-11.
- 2- Austin JR, Peskind SP, Austin SG, Rice DH. Idiopathic facial nerve paralysis: a randomized, double-blind, controlled study of placebo versus prednisone. *Laryngoscope* 1993; 103(12): 1326-33.
- 3- Lagalla G, Logullo F, Di bela P, Provinciali L, Ceravolo M. Influence of early high-dose steroid treatment on Bell's palsy evolution *Neurol Sci* 2002; 23:107–112.
- 4- Adour K, Wingerd J, Bell DN, Manning JJ, Hurley JP. Prednisone treatment for idiopathic facial paralysis (Bell's palsy). *N Engl J Med* 1972; 287(25): 1268-72.
- 5- Grobman RL, Pollak A, Fisch U. Entrapment injury of the facial nerve resulting from longitudinal fracture of the temporal bone, *Otolaryngology head neck surg* 1989;101(3):404-8.
- 6- Reifen R. Vitamin A as an anti-inflammatory agent *Alternative Medicine Review, Proc Nutr Soc* 2002;61:397-400.
- 7- 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(2):109-16.
- 8- Anderson WAD, Anthony DG, Vogel FS. *Anderson's Pathology. Peripheral Nervous System.* 10th ed. St Louis: Mosby, 1996:2799-2810 .
- 9- Myers RR. Anatomy and microanatomy of peripheral nerve. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; 2:1-20.
- 10- Barnes G, Liang JN, Michaels L, Wright A, Hall S, Gleeson M. Development of the fallopian canal in humans: a morphologic and radiologic study. *Otol Neurotol.* 2001;22(6):931-7.
- 11- Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. *Text and Atlas of Histology* 5th ed. London: W.B. Saunders Company :1988.293.
- 12- Asbury AK, Johnson PC. *Pathology of peripheral nerve.* Philadelphia WB Saunders . *Major Probl Pathol.* 1978;9:1-311.

- 13-** Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus*, 2004; 16 (5): 1-7.
- 14-** Ertekin C. Santral ve Periferik Sinir EMG, Anatomi, Fizyoloji, Klinik. 1. baskı. İzmir: META basım, 2006; 74-101.
- 15-** Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002: 215-261.
- 16-** George A. Gates M. Facial Paralysis. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1987; 20: 113-131 .
- 17-** Ross MH, Pawlina W. *Histology: A text and atlas*. 5th ed. Baltimore, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- 18-** Maeyama H, Aoyagi M, Tojima H, Inamura H, Kohsyu H, Koike Y. Electrophysiological study on the pathology of synkinesis after facial nerve paralysis. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1994; 511: 161-4.
- 19-** Andrew K. *Classification of Nerve Injuries in Essential Neurosurgery*. 1th ed. Victoria: WB Longman Co, 1991 333-334.
- 20-** May M. Facial nerve paralysis. In paparella MM, Shumrick DA. (eds): *Otolaryngology*. Philadelphia : WB Saunders Co, 1991, 1097-1136.
- 21-** Charles HT, Terence M, Mackinnon SE. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Wolter Cluver, 2010; 73-83.
- 22-** Fernandez E, Pallini R, Lauretti L, Scogna A. Neurosurgery of the peripheral nervous system: injuries, degeneration and regeneration of the peripheral nerves. *Surg Neurol* 1997; 48: 446-447
- 23-** Satalof RT. Embryology of the facial nerve and its clinical applications *Laryngoscope* 1990; 100: 969-984
- 24-** Satalof RT, Selber JC. Phylogeny and embryology of facial nerve and related structures Part II Embryology *ENTJ*. 2003; 82: 764-774.
- 25-** 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.
- 26-** Lee KJ. Fasiyal Sinir Paralizisi. Önerci M, Korkmaz H (eds). *Essential Otolaryngology Baş ve Boyun Cerrahisi*. 8. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 69-89.
- 27-** Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002: 215-24.

- 28-** Weiglein AH. Postnatal development of the facial canal. An investigation based on cadaver dissections and computed tomography. *Surg Radiol Anat.* 1996;18(2):115-23.
- 29-** Ge XX, Spector GJ. Labyrinthine segment and geniculate ganglion of the facial nerve in fetal and adult temporale bones, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981;90(4 Pt 2):1-12.
- 30-** 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(5):686-9 .
- 31-** Graney DO, Rice DH. Anatomy. In: Cummings CW (eds). *Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 1nd ed. Vol. 2. St. Louis: Mosby, 1998; 757-770.
- 32-** May M. Trauma to the facial nerve. *Otolaryngol Clin North Am.* 1983;16(3):661-70.
- 33-** May M. Anatomy for the clinician. In: May M, SchaitkinBM. (ed). *The Facial nerve.* 1nd ed.New York: Theime; 2000:19-56.
- 34-** Gilden DH. Bell's palsy. *New Engl J Med.* 2004;351(13):1323-31.
- 35-** Peitersen E. Natural history of Bell's palsy, *Acta Otolaryngol Suppl* 1992;492:122-4.
- 36-** Adour KK, Byl FM, Hilsinger RL Jr, Kahn ZM, Sheldon MI. The true nature of Bell's palsy: Analysis of 1000 consecutive patients ,*Laryngoscope* 1978;88(5):787-801.
- 37-** Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Doi T, Hato N, Yanagihara N. Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. *Ann Intern Med.* 1996 ;124(1 Pt 1):27-30.
- 38-** Nieuwmeyer PA, Visser SL, Feenstra L. Bell's palsy: a polyneuropathy. *Am J Otol.* 1985 ;6(3):250-2.
- 39-** Palva T, Hortling L, Ylikoski J, Collan Y. Viral culture and electron microscopy of ganglion cells in Meniere's disease and Bell's palsy. *Acta Otolaryngol.* 1978;86(3-4):269-75.
- 40-** Fisch U, Felix H. On the pathogenesis of Bell's palsy. *Acta Otolaryngol* 1983;95(5-6):532-8.
- 41-** Peitersen E. Bell's Palsy: The spontaneous course of 2500 Peripheral Facial Nerve Palsies of Different Etiologies. *Acta Otolaryngol* 2002;(549):4-30.

- 42-** Davis RE, Telischi FF Traumatic facial nerve injuries: review of diagnosis and treatment. *J Craniomaxillofac Trauma*. 1995;1(3):30-41.
- 43-** Bowers MP. The management of traumatic facial nerve injuries. *J Natl Med Assoc*. 1975 ;67(2):103-5, 148.
- 44-** Fisch U. Facial paralysis in fractures of the petrous bone. *Laryngoscope*. 1974;84(12):2141-54.
- 45-** Adour KK, Boyajian JA, Kahn ZM, Schneider GS. Surgical and nonsurgical management of facial paralysis following closed head injury. *Laryngoscope*. 1977;87(3):380-90.
- 46-** Nielsen ELK, Wormald J. Facial nerve palsy in mastoid surgery *Journal Laryngol Otol*. 1997;111:113-116.
- 47-** Cramer HB;Kartush JM: Testing facial nerve function . *Otolaryngol Clin North Am*. 1991;24:555-570.
- 48-** Cummings C. W, Fredrickson J. M, Harker L. A, Krause C. J: *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1998;4 :2767-2783 .
- 49-** Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi 1. Baskı. Ankara:Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002: 261-328.
- 50-** Beck DL, Hall JW. Evaluation of the facial nerve via electroneuronography (ENoG). *The Hearing Journal*.2001;54(3):36–44.
- 51-** Aimoni C, Lombardi L, Gastaldo E, Stacchini M, Pastore A. Preoperative and Postoperative Electroneurographic Facial Nerve Monitoring in Patients With Parotid Tumors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*.2003;129:940–3.
- 52-** Sittel C, Guntinas O, Streppel M, Stennert E. Variability of repeated facial nerve electroneurography in healthy subjects. *Laryngoscope*.1998;108:1177–1180.
- 53-** 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*,1nd ed. New York: Raven Press. 1982:273-278.
- 54-** Smith IM, Cull RE. Bell's palsy-which factors determine final recovery? *Clin. Otolaryngol*. 1996;19:465-466.
- 55-** Douglas C. Anthony, F. Stephen V. Peripheral Nervous System. In: Ivan Damjanov, James Linder(eds) *Anderson's Pathology*. 1nd ed. St. Louis, Missouri: Mosby, 1996: 2799-2810.

- 56-** Hirata K, Kawabuchi M. Myelin phagocytosis by macrophages and nonmacrophages during wallerian degeneration. *Microscopy Research and Technique*, 2002; 57:541-547.
- 57-** Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. *Muscle & Nerve*, 2000; 23: 863-873.
- 58-** Frostick SP, Yin Q, Kemp GJ. Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery*, 1998;18: 397-405.
- 59-** Taniuchi M, Clark HB, Schweitzer JB, Johnson EM. Expression of nerve growth factor receptors by Schwann cells of axotomized peripheral nerves: ultrastructural location, suppression by axonal contact, and binding properties. *J Neurosci*. 1988;8(2):664-8.
- 60-** Colwell AS, Beames SR, Soo C, et al. Increased angiogenesis and expression of vascular endothelial growth factor during scarless repair. *Plast Reconstr Surg* 2005;115(1):204- 212.
- 61-** Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275: 964–967.
- 62-** Fansa H, Keilhoff G. Factors influencing nerve regeneration. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2003;35(2):72-82.
- 63-** Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1.baskı. Konya: Mimoza Yayınları.1995:1-47.
- 64-** Saran M, Michel C, Bors W. Reaction of NO with superoxide. *Free Radic Res* 1990; 10: 221 - 226.
- 65-** Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 1nd ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company. 1999.
- 66-** Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, 1. Baskı. Ankara:Feryal matbaacılık, 1993;2566-2626.
- 67-** Hilton G, Frei J. High-dose methylprednisolone in the treatment of spinal cord injuries. *Heart Lung*. 1991;20(6):675-80.
- 68-** Djupesland G, Berdal P, Johannessen TA, Degre M, Stien R, Skrede S. The role of viral infection in acute peripheral facial palsy. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1975; 79(3-4): 221-7.
- 69-** Picton T. Complications of steroid and ACTH therapy. In: Thomas P (eds). *Guide to steroid therapy*. 1nd ed. London: Lloyd-Luke Ltd, 1968: 47-61.

- 70-** Reid IR, Grey AB: Corticosteroid osteoporosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1992 ;7: 573-587.
- 71-** Özalp Dural EA. *Farmalokoloji*. 3.Bask.. Nobel Tıp Kitabevleri.2002:264-305.
- 72-**Charpentier, B., Bernardon, J.-M., Eustache, J., Millois, C., Martin, S.M., Shroot, B., Synthesis, Structure-Affinity Relationships, And Biological Activities of Ligands Binding to Retinoic Acid Receptor Subtypes, *J. Med. Chem.*, 1995; 38: 4993-5006.
- 73-** Greenwald DP, Sharzer LA, Padawer J, Levenson SM, Seifter E. Zone II flexor tendon repair: effects of vitamins A, E, beta-carotene. *J Surg Res*. 1990;49(1):98-102.
- 74-** Seifter E, Crowley LV, Rettura G, Nakao K, Gruber C, Kan D. Influence of vitamin A on wound healing in rats with femoral fracture. *Ann Surg*. 1975;181(6):836-41.
- 75-** Phillips JD, Kim CS, Fonkalsrud EW, Zeng H, Dindar H. Effects of chronic corticosteroids and vitamin A on the healing of intestinal anastomoses. *Am J Surg*. 1992;163(1):71-7.
- 76-** Ehrlich HP, Tarver H, Hunt TK. Effects of vitamin A and glucocorticoids upon inflammation and collagen synthesis. *Ann Surg*. 1973;177(2):222-7.
- 77-** Hunt TK, Ehrlich HP, Garcia JA, Dunphy JE. Effect of vitamin A on reversing the inhibitory effect of cortisone on healing of open wounds in animals and man. *Ann Surg*. 1969;170(4):633-41.
- 78-** Wiedermann U, Chen XJ, Enerbäck L, Hanson LA, Kahu H, Dahlgren UI. Vitamin A deficiency increases inflammatory responses. *Scand J Immunol*. 1996;44(6):578-84.
- 79-** Lee KH, Tong TG. Mechanism of action of salicylates. 8. Effect of topical application of retinoic acid on wound-healing retardation action of a few anti-inflammatory agents. *J Pharm Sci*. 1970;59(7):1036-8.
- 80-** Wicke C, Halliday B, Allen D, et. al. Effects of steroids and retinoids on wound healing. *Arch Surg*. 2000 Nov;135(11):1265-70.
- 81-** 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(5):496-500.

- 82-** Tüzgen S, Çetinkale O, Belge A, Bayındır Ç, Kızıltan M. Periferik sinir ekspansiyonunun sinir üzerindeki etkileri. *Türk Nöroşirürji Derg* 1993;3:49-52.
- 83-** Luna LL. Manual of staining methods of the armed forces institute of pathology. 1nd ed. New York: Hill Book Company, 1968:206-207.
- 84-** İplik H, Seven H, Elez F, Fienvar A. Bell paralizisinde anti-herpes antikor insidansı *KBB Postası Derg* 1999; 9(1): 68-70.
- 85-** Roob G, Fazekas F, Hartung HP Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment. *Eur Neurol.* 1999; 41(1):3-9.
- 86-** Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, et al. A randomised controlled trial of the use of aciclovir and/or prednisolone for the early treatment of Bell's palsy: the BELLS study. *Health Technol Assess.* 2009; 13(47):1-130
- 87-** Salinas RA, Alvarez G, Daly F, Ferreira J. Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 ;(3):CD001942.
- 88-** Stoll G, Müller HW. Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: basic insights. *Brain Pathology*, 1999; 9: 313-325.
- 89-** Atkins S, Smith KG, Loescher AR, Boissonade FM, Ferguson MWJ, Robinson PP. The effect of antibodies to TGF- β 1 and TGF- β 2 at a site of sciatic nerve repair. *J Peripheral Nervous System*, 2006; 11:286-293.
- 90-** 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.
- 91-** Tsai SY, Chiu PY, Yang CP, Lee YH. Synergistic effects of corticosterone and kainic acid on neurite outgrowth in axotomized dorsal root ganglion. *Neuroscience.* 2002;114(1):55-67.
- 92-** 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(4):313-8.
- 93-** 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.
- 94-** Santos X, Rodrigo J, Hontanilla B, Bilboa G. Evaluation of peripheral nerve regeneration by nerve growth factor locally administered with a novel system. *J Neuroscience Methods*, 1998; 85 (1): 119-127

- 95-** Gravvanis AI, Tsoutsos DA, Tagaris GA, et. al. Beneficial effect of nerve growth factor-7S on peripheral nerve regeneration through inside-out vein grafts: an experimental study. *Microsurgery*, 2004; 24:408-415.
- 96-** 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.
- 97-** 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(1):35-44.
- 98-** Yiğitbaşı OG, Güney E, Ersoy A, Ünlü Y. Normal Deneklerde Farklı Elektrot Pozisyonlarının ENoG ve NET Testi Sonuçlarına Etkisi. *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*, 1994;2(3):201–206).
- 99-** Engström M, Jonsson L, Grindlund M, Stalberg E. House-Brackmann and Yanagihara grading scores in relation to electroneurographic results in the time course of Bell's palsy. *Acta Otolaryngol*. 1998;118(6):783–9.
- 100-** Tojima H, Aoyagi M, Inamura H, Koike Y. Clinical advantages of electroneurography in patients with Bell's palsy within two weeks after onset. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1994;511:147–9.
- 101-** Halvorson DJ, Coker NJ, Wang-Bennett LT. Histologic correlation of the degenerating facial nerve with electroneurography. *Laryngoscope*. 1993;103(2):178–84.

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

BKAP :	Bileşik kas aksiyon potansiyeli
DNA :	Deoksiribonükleik asit
EM :	Elektron mikroskopisi
EMG :	Elektromiyografi
ENoG:	Elektronorönografi
FS :	Fasiyal sinir
FSP :	Fasiyal sinir paralizi
HB :	House Brackman
HE :	Hematoksilen eozin
HSV :	Herpeks simpleks virus
İFSP :	İdiyopatik fasiyal sinir paralizi
İGF-1 :	İnsülin-like growth factor-1
MDA :	Malondialdehit
MP :	Metilprednizolon
mRNA:	Messenger ribonükleik asit
NGF :	Nerve growth factor
NGFR:	Nerve growth factor receptor
NO :	Nitrik oksit
PFSP :	Periferik fasiyal sinir paralizi
PBS :	Fosfat buffer solüsyon
TGF-b:	Transforming growth factor beta
VA :	Vitamin A
VEGF :	Vasküler endotelial growth faktör
VZV :	Varisella zoster virus

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (Periferik sinir vasküler anatomisi)	10
Şekil 2 (Miyelinli sinirin enine kesiti)	12
Şekil 3 (Fasiyal sinir anatomisi)	23
Şekil 4 (Aksiyon potansiyeli parametreleri)	34
Şekil 5 (1. hafta genlik değerlerine göre istatistiksel grafik)	63
Şekil 6 (1. ay genlik değerlerine göre istatistiksel grafik)	64
Şekil 7 (1. hafta latans değerlerine göre istatistiksel grafik)	65
Şekil 8 (1. ay latans değerlerine göre istatistiksel grafik)	66
Şekil 9 (Sinirde 1. ay NO değerlerine göre istatistiksel grafik)	67
Şekil 10 (Sinirde 1. ay MDA değerlerine göre istatistiksel grafik)	68
Şekil 11 (Kanda 1. hafta MDA değerlerine göre istatistiksel grafik)	69
Şekil 12 (Kanda 1. hafta NO değerlerine göre istatistiksel grafik)	70
Şekil 13 (Kanda 1. ay MDA değerlerine göre istatistiksel grafik)	71
Şekil 14 (Kanda 1. ay NO değerlerine göre istatistiksel grafik)	72
Resimler	
Resim 1 (MP 100 sistemi ve EMG kaydı)	46
Resim 2 (Rat siyatik sinir anatomisi)	46
Resim 3 (Normal görünümlü sinir liflerinin elektronmikroskopik görüntüsü)	52
Resim 4 (Miyelin kılıflarda ayrılma, delaminasyon)	53
Resim 5 (Miyelin kılıflarda ileri düzeyde delaminasyon ve parçalanma)	54
Resim 6 (Miyelin kılıflarda ileri düzeyde delaminasyon ve disintegrasyon)	55
Resim 7 (Miyelin kılıflarda ileri düzeyde dejenerasyon)	56
Resim 8 (Periferik sinir kesitinin ışık mikroskopik görüntüsü ve NGF ile boyanma)	61
Resim 9 (VEGF ile perinöryumda orta derecede boyanma ve HE kesitlerde epinöryumda boyanma)	62

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (Seddon ve Sunderland sınıflamaları)	16
Tablo 2 (Fasiyal Paralizilerde Etyoloji)	24
Tablo 3 (HB fasiyal paralizi derecelendirme sistemi)	26
Tablo 4 (Deney hayvanı grupları)	44
Tablo 5 (Miyelinli aksonların ultrastrüktürel evreleme sistemi)	48
Tablo 6 (Miyelinli aksonların ultrastrüktürel evreleme sistemine göre sayıları)	57
Tablo 7 (HE kesit mast hücre sayısına ve epinöryumda ödeme göre yapılan skorlamalar)	58
Tablo 8 (NGF kesitlerine göre yapılan skorlamalar)	59
Tablo 9 (VEGF kesitlerine göre yapılan skorlamalar)	60
Tablo10 (1. hafta genlik değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları)	63
Tablo11 (1. ay genlik değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları)	64
Tablo12 (1. hafta latans değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları)	65
Tablo 13 (1. ay latans değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları)	66
Tablo 14 (1. ay sinirde NO değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları)	67
Tablo 15 (1. ay sinirde MDA değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları)	68
Tablo 16 (1. hafta kanda MDA değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları)	69
Tablo 17 (1. hafta kanda NO değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları)	70
Tablo 18 (1.ay kanda MDA değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları)	71
Tablo 19 (1.ay kanda NO değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları)	72

