

141876

T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

TRAVMATİK FASİAL SİNİR PARALİZİLERİNDE İYİLEŞME ÜZERİNE GGF,  
NGF, METİLPREDNİZOLON VE N-ASETİL SİSTEİN'İN ETKİLERİ:  
DENEYSEL BİR HAYVAN ÇALIŞMASI

T.C. FİRAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI  
DOKÜMANTASYON BİRİMİ

Dr. Mücahit YILDIZ  
Uzmanlık Tezi

141876

Danışman  
Yrd. Doç. Dr. Turgut KARLIDAĞ

Bu çalışma FÜBAB (Proje no: 916) tarafından desteklenmiştir

ELAZIĞ-2004

## DEKANLIK ONAYI

Prof.Dr. .... Prof. Dr. Özye ARDIÇOĞLU .....

Dekan

DEKAN

**Bu tez Uzmanlık Tez standartlarına uygun bulunmuştur.**

.....  
Doç. Dr. İrfan KAYGUSUZ

Kulaklı. Ahmet. Başer Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Turgut KARUDAĞ .....

Danışman

### Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..prof. Dr. Sinasi... DALÇIN.....

..Doç. Dr. İlçeyir... Gök.....

..Doç. Dr. Yavuz. Selim... İLHAN.....

..Doç. Dr. İrfan... KAYGUSUZ.....

..Yrd. Doç. Dr. Turgut... KARUDAĞ.....

.....  
.....

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

## TEŞEKKÜR

Kulak Burun Boğaz uzmanlık eğitimim süresince teorik ve pratik anlamda yetişmemde bana her türlü desteği sağlayan, bilgi ve birikimlerini bana aktaran, kendilerinden çok şey öğrendiğim başta tez hocam Yrd. Doç. Dr. Turgut Karlıdağ olmak üzere, Prof. Dr. Şinasi Yalçın'a, Doç. Dr. Üzeyir Gök'e, Doç. Dr. İrfan Kaygusuz'a, Yrd. Doç. Dr. Erol Keleş'e ve Uz. Dr. H. C. Alpay'a,

Kendileri ile çok şey paylaştığım, her zaman desteklerini hissettiğim ve gördüğüm, çok sıcak dostluklar kurduğum asistan arkadaşlarımdan Dr. Ayça Tazegül'e ve Dr. Zeliha Kapusuz'a ve tezimin hazırlanmasında, literatür taramasında ve hayvan deneylerinin yapılmasında emeklerini esirgemeyen Dr. Hasan Çetiner'e, Dr. Öner Sakalhoğlu'na, Dr. Hakan Dabak'a, Dr. Emrah Sapmaz'a ve Dr. Muhammed Yanılmaz'a, tezimin histopatolojik incelemelerini yapan Prof. Dr. Candan Özoğul ve Yrd. Doç. Dr. Neriman Çolakoğlu'na,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, acı ve tatlı çok şeyi paylaştığım KBB servis, ameliyathane ve poliklinik hemşirelerine ve personeline,

Uzmanlı eğitimim süresince daima yanımda olan ve beni sabırla destekleyen, tezim ile ilgili birçok konuda yardımcı olan sevgili eşim Gamze'ye

Teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1 Fasial Sinir (FS)	7
3.1.1 FS'nin Embriyolojisi	7
3.1.2 FS'nin Anatomisi	10
3.1.3 FS'nin Fizyolojisi	18
3.1.4 Periferik Sinirdeki Bağ Dokuları	18
3.1.5 FS'nin Fizyopatolojisi	21
3.2 Fasial Paralizi	22
3.2.1 Travmatik Fasial Paraliziler (TFP)	22
3.3 Sinir Yaralanmalarının Cerrahi Tedavisi	25
3.3.1 TFP'nin Cerrahi Tedavisinde Kullanılan Teknikler	26
3.3.2 Sinir Tamirinde Kullanılan Cerrahi Teknikler	31
3.4. Sinir Rejenerasyonu	32
3.5 Tedavi Gruplarına Uygulanan Ajanlar	36
3.5.1 Nerve Growth Faktör	36
3.5.2 Glial Growth Faktör	38
3.5.3 Metilprednizolon	40
3.5.4 N Asetil sistein	41
3.6 Tavşan Fasial Sinirinin Anatomisi	42
3.7 Elektron Mikroskopi	42
4. GEREÇ VE YÖNTEM	44
4.1 Denekler	44
4.2 Deneklerin Gruplara Ayrılması	44
4.3 Cerahi Prosedür	45
4.4 Spesmenlerin Elde Edilmesi ve Hazırlanması	47
4.5 Spesmenlerin Değerlendirilmesi	47
4.6 İstatistiksel Analiz	48
5. BULGULAR	49
6. TARTIŞMA	56
7. KAYNAKLAR	69
8. ÖZGEÇMİŞ	82

## TABLO LİSTESİ

	SAYFA
Tablo 1: FS paralizi tedavisinde kullanılan cerrahi teknikler	27
Tablo 2: Sinir dejenerasyonunun elektron mikroskop bulguları	53
Tablo 3: Sinir rejenerasyonunun elektron mikroskop bulguları	54
Tablo 4: Myelin debrislerin ışık mikroskopu ile değerlendirilmesi	55



## ŞEKİL LİSTESİ

	SAYFA
Şekil 1: Fasial sinirin şematik yapısı	16
Şekil 2: Tavşan FS'nin bukkal dalının görünümü	46
Şekil 3: FS'nin bukkal dalının sinir anastomozu yapıldıktan sonraki görünümü	46
Şekil 4: Sinir büyüme faktörü verilen grubun elektron mikroskopi görüntüsü (2.5µ kesit, M3000 büyütme)	50
Şekil 5: Glial büyüme faktörü verilen grubun elektron mikroskopi görüntüsü (2.5µ kesit, M3000 büyütme)	50
Şekil 6: N-asetil sistein verilen grubun elektron mikroskopi görüntüsü (2.5µ kesit, M3000 büyütme)	51
Şekil 7: Metilprednizolon uygulanan grubun elektron mikroskopi görüntüsü (2.5µ kesit, M3000 büyütme)	52
Şekil 8: Kontrol grubunun elektron mikroskopi görüntüsü (2.5µ kesit, M3000 büyütme)	52

## KISALTMALAR LİSTESİ

Fasial sinir	:FS
Periferik Fasial Paralizi	:PFP
Travmatik Periferik Fasial Sinir Paralizileri	:TPFSP
Glial büyüme faktörü	:GGF
Sinir büyüme faktörü	:NGF
Kortikosteroid	:KS
N asetil sistein	:NAC
Metilprednizolon	:MP
Bilgisayarlı tomografi	:BT
Elektron Mikroskopi	:EM
Brain derived neurotrophic factor	:BDNF
Tirozin kinaz	:Trk
Neureglinler	:NG
Dış Kulak Yolu	:DKY

## 1.ÖZET

Bu çalışmanın amacı travmatik fasial sinir paralizilerinde cerrahi anastomoz sonrası sinir iyileşmesi üzerine glial büyüme faktörü, sinir büyüme faktörü, metilprednizolon ve NAC tedavisinin etkinliğini araştırmaktır.

Çalışma, ağırlıkları 2500-3000 gram arasında değişen 50 adet dişi Yeni Zellanda türü tavşan üzerinde gerçekleştirildi. Tüm tavşanlar rastgele 10'arlı beş gruba ayrıldı ve tümüne aynı cerrahi prosedür uygulandı. Grup 1 (kontrol grubu): İlaç uygulanmayan grup, Grup 2 (Sinir büyüme faktörü grubu): Anastomoz bölgesine 250 ng/0.1ml sinir büyüme faktörü uygulanan grup, Grup 3 (Glial büyüme faktörü grubu): Anastomoz bölgesine 500 ng/0.1ml glial büyüme faktörü uygulanan grup, Grup 4 (NAC grubu): İntramusküler olarak 50 mg/kg/gün N-asetil sitein uygulanan grup, Grup 5 (Metilprednizolon grubu): İntramusküler olarak 1 mg/kg/gün metilprednizolon uygulanan grup. Büyüme faktörleri anastomoz bölgesine epinörium içerisine operasyon sonrası yapıldı ve tekrarlayan dozlar ise anastomoz bölgesine postoperatif 24. ve 48. saatlerde subkutan olarak uygulandı. Metilprednizolon ve NAC iki ay süresince günde tek doz intramusküler olarak yapıldı. Tavşanların yüzünün sol tarafında fasial sinirin bukkal dalı tanındı. Fasial sinirin bukkal dalından yaklaşık olarak 2 mm'lik sinir segmenti çıkartılarak sinirin serbest uçlar 9-0 monofilaman prolen ile anastomoz edildi. 2 ay sonra anastomoz bölgeleri çıkartılarak elektron mikroskopu ile incelendi.

Sinir rejenerasyonu açısından kontrol grubuna göre en iyi rejenerasyon bulguları glial büyüme faktörü verilen grupta, en kötü iyileşmenin ise metilprednizolon uygulanan grupta olduğu tespit edildi. Glial büyüme faktörü verilen grupta Schwann hücre ve glial hücre proliferasyonu mevcuttu. Rejenerasyon miktarı açısından grup 3'ü sırasıyla grup 2 ve grup 4 izliyordu. Grup 5'de myelinli sinir



liflerinde belirgin akson çekilmesi, ve aksonlar içindeki mitokondrilerde belirgin kristaliazis görüldü. Bu grupta anlamlı olarak rejenerasyon yoktu. Metilprednizolon uygulanan grupta kötü rejenerasyon bulgusu olan myelin debris sayısında artış mevcut iken, en az myelin debris sayısı ise glial büyüme faktörü uygulanan grupta saptandı ( $p<0.005$ ).

Sonuç olarak tavşanlarda travmatik fasial sinir paralizilerinde glial büyüme faktörü, sinir büyüme faktörü ve NAC verilmesinin rejenerasyon sürecini hızlandırdığı dikkat çekmektedir. Bu faktörlerin insanlardaki travmatik fasial sinir paralizilerinin tedavisinde uygulanabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Travmatik fasial paralizi, NGF, GGF, Metilprednizolon, NAC

## **2.ABSTRACT**

### **THE EFFECTS OF GLIAL GROWTH FACTOR, NERVE GROWTH FACTOR, N ACETYL CYSTEINE AND METHYLPREDNISOLONE ON NERVE HEALING IN THE TRAUMATIC FACIAL NERVE PARALYSIS: AN EXPERIMENTAL ANIMAL STUDY**

The aim of this study was to evaluate the effects of treatment with glial growth factor, nerve growth factor, N acetyl cysteine and methylprednisolone on nerve regeneration of nerve anastomosis in the traumatic facial nerve paralysis.

50 female New Zealand rabbits weighing between 2500-3000 gram were used for this study. All of the rabbits divided to 5 groups randomly and the same surgically procedure was applied to all animals. Group 1 (control group): No treatment was given. Group 2 (Nerve growth factor group): 250 ng/0.1ml nerve growth factor was given to anastomosis side. Group 3 (Glial growth factor): 500 ng/0.1ml glial growth factor was given to anastomosis side. Group 4 (N acetyl cysteine): 50 mg/kg/day N-acetyl cysteine was given intramuscularly. Group 5 (Methylprednisolone): 1 mg/kg/day Methylprednisolone was given intramuscularly. Growth factors were injected to epineurium of the anastomosis region and the same doses were repeated subcutaneously to the anastomosis side after 24 and 48 hours. Methylprednisolone and N-acetyl cysteine were injected intramuscularly once a day during 2 months. Buccal branch of the facial nerve was identified on the left side of the rabbit face. 2 millimeter segment of buccal branch of facial nerve was removed and free tips of nerve were anastomosed with 9-0 monofilament prolene. Anastomosis regions were removed after 2 months and researched by electron microscopy.

The best nerve regeneration was determined in glial growth factor group and worthless regeneration was determined in methylprednisolone group when compared to control group. Proliferation of glial and Schwann cells were seen in glial growth

factor group According to regeneration amount, Nerve growth factor group and N-acetyl cysteine groups were following the glial growth factor group respectively. Axonal regression and meaningful mitochondrial cristaliasis in myelinated nerve fibers were seen in group 5 and there was no significant regeneration in group 5. It was determined that numbers of myelin debris (findings of worthless regeneration) were decreased in glial growth factor group whether increased in methylprednisolone group ( $p < 0.005$ ).

In conclusion, in traumatic facial paralysis of rabbits, the roles of glial growth factor, nerve growth factor and N acetyl cysteine on increasing the nerve regeneration is notably. New studies in humans are needed for using these factors in the treatment of traumatic facial paralysis .

**Key words:** Traumatic facial palsy, NGF, GGF, Methylprednisolone, N acetyl cysteine

### 3. GİRİŞ

İnsan ilişkilerinde, sürekli göz önünde olması ve ifadenin bir göstergesi olarak kabul edilmesi nedeni ile mimikler ve yüzün simetrik görünümü çok önemlidir. Yüz mimiklerini sağlayan kasların tümünü Fasial sinir (FS) innerve etmektedir. Bununla birlikte tat alma duyusunun taşınması, yüksek gürültüden iç kulağın korunması gibi diğer bir çok fonksiyonu FS sağlamaktadır (1). Bir insanın yüz ifadesi, onun fiziksel ve kalıtsal özellikleri ile birlikte duygularını yansıtır. Kimliğin belirlenmesinde, kişinin çevre ile olan ilişkilerinde önemli görevi olan yüz mimikleri, yüz kaslarının tonus ve hareketini sağlayan FS tarafından kumanda edilir. Bilindiği gibi FS mikst bir yapıya sahiptir. Motor fonksiyonunun yanı sıra sensitif, tat ve parasempatik fonksiyonları da vardır. Bu işlevlerden dolayı, FS'in etkilendiği durumlarda, hastalarda gerek fonksiyonel, gerekse psişik birçok problemler meydana gelebilmektedir (2).

Travmatik fasial sinir paralizlerinde (TFSP) komplet kesi veya hasardan şüphe ediliyorsa FS en kısa zamanda cerrahi olarak tedavi edilmeli ve fonksiyonunu kaybeden sinire yeniden fonksiyon kazandırılmaya çalışılmalıdır (3). Literatüre bakıldığında glial büyüme faktörü (GGF), sinir büyüme faktörü (NGF), Metilprednizolon (MP) ve N-asetil sistein'in (NAC) TPFSP'de iyileşme üzerine olan etkileri değerlendirilmemiştir. TPFSP'de bilinen tedavi alternatifleri sonrasında sekel kalma ihtimali yüksektir (4). Bu sekeller kişide fonksiyonel, kozmetik ve ruhsal problemlerin oluşmasına neden olabilir. Bu nedenle periferik fasial paralizilerin (PFP) iyileşmesinde cerrahi tedaviye destek olarak sinir iyileşmesini arttıran yeni tedavi alternatiflerinin ortaya konulmasına ihtiyaç vardır.

TPFSP, genellikle yüz ve temporal kemik travmaları gibi kafa travmalarından sonra nadiren iatrojenik olarak meydana gelebilmektedir. İatrojenik nedenler

arasında timpanoplasti, radikal mastoidektomi, mastoid obliterasyon, modifiye radikal mastoidektomi, stapedektomi, endolenfatik keseye ve vestibüler sinire yönelik girişimler gibi timpano-mastoid cerrahiler, akustik tümör cerrahisi ve parotidektomi gibi girişimler sayılabilir (5). Yüz estetiğinde en önemli nokta her iki yüz yarımının, istirahatte veya hareket halinde simetrik olmasıdır. Bunların hepsi estetik açıdan önemli olmakla birlikte gözün kapanmasını sağlayan kasların paralizisi neticesinde gözde kuruma, ülserasyon, keratit ve hatta görme kaybının ortaya çıkması özel önem taşımaktadır. Bu nedenle TFSP'de komplet kesi veya hasardan şüphe ediliyorsa en kısa zamanda cerrahi olarak tedavi edilmelidir (1). Cerrahi tedavi seçenekleri arasında FS dekompresyonu; uçları karşılıklı duran sinir kesileri için uç- uca anostomoz, sinir dokusu kayıplarında fasial sinir seyrinin değiştirilerek karşılıklı getirilen sinir uçlarına uç- uca anostomoz ve aurikülaris magnus veya sural sinirden serbest sinir grefti ile onarım bulunmaktadır (6).

Nötrofik faktörler nöronları destekleyen, büyümeyi stimüle eden, hasarlanmış sinirlerin iyileşmesinin hızlandırıcı ajanlardır. GGF miyelizan hücrelerin yaşama süresini ve proliferasyonunu arttıran bir nöral sinyaldir. NGF, sinir sisteminin gelişiminde, farklılaşmasında, destek hücrelerinin devamlılığında ve sinir büyümesinin stimüle edilmesinde önemli bir role sahiptir (7). KS travmatik fasial paralizilerin tedavisinde kullanılan ancak etkinliği tam olarak ortaya konulamamış bir maddedir (8). NAC son zamanlarda oldukça güncel olan, antioksidan özelliği nedeni ile oksidatif stresi giderme ve hücre hasarını önleme, vaskülariteyi ve kapiller geçirgenliği artırma özelliği bulunan bir ajandır (9).

Bu çalışmanın amacı TPFSP'de anastomoz sonrası sinir iyileşmesi üzerine GGF, NGF, MP ve NAC tedavisinin etkinliğini araştırmaktır.

### 3.1 Fasial Sinir

#### 3.1.1 Fasial Sinirin Embriyolojisi

Embriyonel hayatın ilk üç ayı içerisinde FS'nin normal seyri, dallanması, kendi arasındaki ve diğer sinirlerle olan bağlantıları oluşmaktadır (10). Ancak FS'nin tam olarak gelişmesi doğumdan sonraki ilk dört yıl içerisinde gerçekleşmektedir (11). Embriyolojik olarak FS ikinci brankial arkta gelişir (12). FS'e ilişkin ilk doku gebeliğin ilk üç haftasında ortaya çıkar. Embriyonun henüz 3 mm büyüklüğünde olduğu bu zaman diliminde nöral krest rombensefalonun arka ve yanında hücre topluluğu olarak belirmiştir. Otik kapsülün ön kısmında yer almaktadır. Bu hücrelerden, aynı zamanda, VIII. kranial sinirde (vestibülokoklear sinir) kaynak alır. Bu nedenle, bu hücre grubu akustikofasial premordium olarak adlandırılır. Akustikofasial premordium dördüncü hafta sonunda belirgin hale gelmektedir (13). FS akustikofasial premordium'un dış tarafında yer almıştır ve ektodermin kalınlaşmış kısmı ile yakın ilişkidir. Bu kalınlaşmış ektoderme "placode" adı verilmektedir. Embriyo 32 günlük olduğunda genikulat ganglion ve korda timpani belirir ve sinirler ikinci faringeal arkın mezenşiminde sonlanır. Mezenşim bu noktada kalınlaşarak FS'nin ana gövdesini oluşturmaya başlar. Mezenşimin ön kısmında ise korda timpani gelişmektedir (14). Akustikofasial primordiuma yakın kısımda, fasial ve akustik parçalar olmak üzere sinirsel dokular iki ayrı parçaya ayrılırlar. Bu bölge beşinci hafta sonunda belirginleşir. Bu zaman diliminde FS'nin motor nükleusu da tanınmaya başlar. Nükleus iki parçaya ayrılır. Küçük ve arkada kalan parça aksesuar sinir nükleusunu meydana getirirken, önde kalan büyük parça ise esas çekirdeği oluşturacaktır. VI. ve VII sinir nükleusları birbirileri ile çok yakın ilişkidir ve ponsta yerleşmişlerdir. Mezensefalonun gelişmesi ile VI. sinir çekirdeği yukarı doğru yer değiştirir ve FS çekirdeğinden ayrılır. FS lifleri VI. sinir çekirdeğinin etrafından

dolaşır; buna FS'nin internal genusu yani "iç dirseği" adı verilmektedir. VI. ve VII. sinir çekirdekleri arasındaki bu yakın ilişki, konjenital Moebius sendromundaki bulguları, bazı akkiz vasküler ve tümöral bozukluklarda karşılaştığımız klinik tabloyu açıklamaktadır (11).

Gebeliğin yedinci haftasında FS kökleri belirgin hale geçer. Bu dönemde genikulat ganglion da belirgin hale gelmiştir. N. intermedius FS' in duyuşal parçasını oluşturur. Beyin sapını FS ve VIII. sinir arasında terk eder (15).

FS'nin iki ayrı fasiküle ayrıldığı ve bunların genikulat ganglionu alttan ve üstten dolaştıkları bilinmektedir. N. intermedius, FS'nin motor liflerinden ayrı ve bağımsızdır. Bu nedenle konjenital FS paralizilerinde, eğer motor nükleus gelişmemiş ise mimik kaslarında hareket görülmez, fakat tat ve gözyaşı gibi fonksiyonlar salim kalabilir. Bu nedenle topografik testler konjenital FS paralizilerinde değer taşımamaktadır (16).

FS genikulat ganglionun dışından dolaşırken koklea ile yakın ilişkide bulunmaktadır. Embriyo 44 günlük olduğunda ise genikulat ganglion alt tarafında koklea spiralleri belirmeye başlar. Stapes kası ve Reichart kıkırdağı da ortaya çıkar. Bunlara bağılı olarak korda timpaninin seyride değişir ve konkav gidişe döner. Embriyo 48 günlük olduğunda ise koklear kanal spiralleri FS'nin önüne geçer. Stapes ve stapes kası FS'nin derinine doğru belirginleşir. FS'nin horizontal parçasının ön ve altına doğru yer değiştirir. FS' nin en ön tarafında petrozal siniri verir ve posterior auriküler dal ortaya çıkar.

FS'nin temporal kemik içindeki seyri beyinden vertikal bir şekilde ikinci brankial arka ulaşır; fakat 6. haftadan itibaren sinir genikulat gangliondan arkaya doğru kıvrılır. Kısa bir horizontal yol aldıktan sonra, yeniden vertikal duruma gelir ve ikinci brankial arka ulaşır. FS'nin seyri 8. hafta sonunda membranöz labirent

çevresinde kıkırdak otik kapsül oluştuktan sonra son şeklini alır. Çünkü bu devrede membranöz labirent yetişkindeki çaplarına erişmektedir. İki hafta sonra kıkırdak kemikleşmeye başlar ve FS çevresindeki kemik duvar ancak beşinci haftadan sonra oluşur.

**FS'nin intratemporal dallarının embriyolojik gelişimi:** Embriyolojik olarak temporal kemik içinde FS'nin verdiği ilk dal korda timpanidir. Bunu büyük (majör) petrozal sinir izler. Korda timpani gebeliğin beşinci haftasında birinci faringeal cebin önünde belirir ve beşinci kranial sinirin mandibuler dalı yakınında sonlanır. Bir hafta sonra submandibuler bez ortaya çıkar. Beşinci kranial sinirin lingual dalıda belirginleşir. Lingual sinir ve korda timpani, yedinci haftanın sonunda birbirleriyle birleşirler. Stapes kası ve kasa giden FS dalı sekizinci hafta sonunda belirginleşir. Bu sırada petrozal sinirde oluşmaya başlamıştır ve FS ile timpanik pleksus arasında ince liflerle bağlantılar kurulur. N.vagus'un auriküler dalı, dokuzuncu sinir dalları ve FS'nin dalları anastomoz yaparak Dış kulak yolunun (DKY) hissiyetini sağlarlar. Timpanik pleksustan küçük ve rastgele dallar FS'ye ulaşır. Bu dalların FS'nin viral paralizilerinin nedeni olduğu düşünülmektedir (15). FS ile bazı kranial sinirlerin anastomoz yaptığı ve bu yolla değişik viral enfeksiyonların FS'ye geçtiği ve idiyopatik olarak kabul edilen Bell paralizisinin bu şekilde ortaya çıktığı yönünde görüşler vardır (11).

**FS'nin ekstratemporal dallarının embriyolojik gelişimi:** FS temporal kemik dışında dallanmaya, temporal kemiğe en yakın olan dalları vermekle başlar. Örneğin; önce postaurikuler daha sonra da digastrik dalı verir. Dalların meydana gelmesi yedinci hafta içinde olur. Bundan sonra FS'nin yüz kaslarına doğru geliştiği temporofasial ve servikofasial dalları verdiği görülür. Bu gelişme sekizinci haftaya



uyar. FS sekizinci haftanın sonunda başlayarak yüzde tam bir dallanma gösterir ve 12. haftanın sonunda gelişmesini tamamlar (11).

**FS'nin doğumdan sonraki gelişmesi:** Doğumda mastoid henüz gelişmemiştir ve timpanik halka dardır. FS mastoidden çıkışta hemen deri altında bulunur. Bu durum 2-4 yaşa kadar devam eder (17). Ayrıca çocuklarda başlangıçta miyelin liflerin sayısı azdır. Yaş ile miyelinli sinir liflerinin sayısı artar. Bu durum kırk yaşına kadar devam eder ve kırk yaşından sonra da tersine miyelinsiz sinir lifleri giderek artmaya başlar.

### **3.1.2 Fasial Sinirin Anatomisi**

Embriyolojik olarak ikinci yutak kavsine ait olan FS, motor, tat, sensitif ve parasempatik liflerden oluşmuş mikst bir yapı gösterir. Motor liflerin başlangıcı ponda bulunur ve motor nükleus, bir ana çekirdek iki aksesuar çekirdekten oluşmuştur.

Ana motor çekirdek, yukarıda V. sinirinin mastikatör çekirdeği, aşağıda IX. ve X. sinire ait nükleus ambiguus ile birlikte hücresel bir kolon oluşturur. Ana motor çekirdekte fonksiyonel olarak inferior, medial, dorsal, süperior ve ventral olmak üzere beş bölge vardır. Ventral bölge orbiküler ve frontal kasları, korpus trapezideus'un hemen gerisinde yer alan ve akustik uyarımların geldiği intermediyer bölge auriküler kasları, dorsal bölge peribukkal kasları, medial bölgenin büyük kısmı yanak kaslarını inerve eder (18).

Aksesuar motor çekirdekler dorsal ve ventral olmak üzere iki tanedir. Dorsal çekirdeğin, diğastrik adalenin arka karnını inerve ettiği gösterilmiştir. Ventral çekirdek ise ana çekirdeğin medial bölgesi ve olivo-protuberentia ile bağlantılıdır. Bu direk bağlantılar, ventral aksesuar çekirdeğin stapes refleksinde ve ossiküler adaptasyonda rol oynadığını göstermektedir.

Ana motor çekirdeğin orbiküler ve frontal kasları inerve eden ventral bölgesi bilateral kortikal inervasyon, diğer bölümleri kontralateral kortikal inversiyon alır. Bu kortikal bağlantılar dışında, fasikülüs genikulata, eksrapramidal sisteme ait değişik yollar, serebral ve serebellar turunkuslar ile ana motor çekirdek arasında bağlantılar vardır. Bunlar sayesinde sensitif uyaranlar fonksiyonel uyum ve diğer serebral motor merkezlerle senkron çalışma olanağı doğar (19).

FS'nin parasempatik lifleri, lakrimo-muko-nazal sistem ve nükleus salivatorius pontis olmak üzere iki bölgeden köken alır. FS'nin eksternal radiküller dalı boyunca yerleşmiş üç vejetatif nükleustan oluşan "lakrimo-muko-nazal sistem"den köken alan parasempatik lifler perifere doğru motor liflerle birlikte giderler. Ganglion genikuli seviyesinde n. petrosus süperfisyalis majör ile FS'den ayrılırlar. Nükleus salivatorius pontis kökenli parasempatik lifler ise n. intermedius içinde perifere doğru yol alırlar ve korda timpani aracılığıyla fasial sinirden ayrılırlar.

Dilin 2/3 ön bölümüne ait tat duyusunu taşıyan lifler korda timpani içerisinde fasial sinire ulaşır ve merkeze doğru ilerler. Bu yolun birinci motor nöronu ganglion genikuli de bulunur. Buradan itibaren n.intermedius içinde ilerleyen tat duyusu lifleri bulbusta ve ponsta traktus solitariusa katılırlar ve traktus solitari'de sonlanırlar. Bu çekirdekten başlayan yol (ikinci nöron) kortikal tat merkezlerine ulaşır (20).

DKY arka duvarı ve yakın timpan zar bölümünün, DKY girişinin, konkanın, tragusun, heliks, antiheliks ve lobülün bir kısmının cildine ait sensitif uyarımları taşıyan lifler ganglion genikuli'de bulunur. N. intermedius ile merkeze doğru ilerleyen bu sensitif lifler bulbusta n. intermedius'a ait desendan yola katılırlar ve bu yol ile ilgili nukleusta sonlanırlar (21).

Fasial sinirin sensöriyal dalları üç guruba ayrılır (18):

1) Özel visseral afferent lifler: Bu lifler, genikülat gangliondaki ünipolar nöronlardan çıkarlar. Korda timpani ve lingual sinir yoluyla perifere doğru yol alarak dilin 2/3 ön kısmının tat duyusunu sağlar. Merkeze doğru n. intermedius yoluyla traktus solitorus'a gelir ve nükleus solitorus'ta sonlanır. Genel visseral afferent liflerin genikülat ganglionunda birinci nöronları bulunur. FS motor dalları ile birlikte perifere doğru uzanarak yüzün derin duyusunu sağlar.

2) Genel visseral efferent lifler: Bunlar parasempatik sekretuar liflerdir. Ponsta fasial nükleusun hemen yanında bulunan süperior ve salivatör nükleustan başlarlar. Sekretuar dokulara dağılmadan önce V. kranial sinir dalları ile parasempatik ganglionlarda anastomoz yaparlar. Bazı lifler n. süperfisyalis majör ile sfenopalatin gangliona ulaşır ve buradan lakrimal ve palatin glandlara dağılır. Liflerin bir kısmı n. petrozis süperfisyalis minör ile otik gangliona gelirler. IX. kranial sinir ile birlikte parotis bezine sekretuar lifler verir. Bir kısım lifler de korda timpani yoluyla submandibüler ve sublingual bezlerin innervasyonunu sağlar.

3) Özel visseral efferent lifler: Bu lifler fasial sinirin motor nükleusundan orjin alırlar. Fasial sinirle, yüz adelerine, skalpa, platismaya, digastrik arka karnına ve stiloid adeleyle dağılırlar

FS'in beyin sapından ayrıldığı yerden, yüzün mimik kaslarına dağıldığı terminal bölümüne kadar olan seyri, özellikle klinik amaçlarla üç bölümde incelenir.

1) **İntrakraniyal Bölüm:** FS'in beyin korteksindeki ve beyin sapını terk ettiği sulkustan, iç kulak yolu fundusuna kadar olan kısmını içine alır. FS, intermediyer sinir (Wrisberg siniri), VIII. kranial sinir ve iç kulak yoluna giden damarların hepsine akustiko-fasial pedikül adı verilir (22). Akustiko-fasial pedikülün

her elemanı ayrı bir piamater kılıf ile sarılmıştır. Pedikülün arka kafa çukurunda izlediği yol şöyledir. Sulkustan çıktıktan sonra pedikül, sisterna pontoserebellaris lateraris içine dalar. Altında a. bazilaristen doğan, a. serebellaris posteror inferior, sinüs petrozis inferior ile alt ve dışında IX, X, XI. kranial sinirler bulunur. Üstünde tentorium serebelli ve bunun yapışma çizgisi boyunca sinüs petrozus süperior ile arka kısmında beyincik yarım küresi ile komşudur. Ön ve dış tarafında ise endolenfatik kesenin yerleştiği fossa angualis ve bunun altında endolenfatik kanal ve fossanın biraz üstünde ise fossa subarkuata bulunmaktadır. Pedikül bundan sonra iç kulak yoluna girer. 6-8 mm kadar olan iç kulak yolundaki seyir sonunda, iç kulak yolu fundusunun üst-ön kısmında FS, intermediyel sinir ile beraber meatal foramen, Fallop kemik kanalına girer. Sinirler ve birlikte oldukları damarlar, ortak bir araknoid kılıfı ile sarılı olarak iç kulak yolu girişine kadar gelirler (22).

**2) İntratemporal Bölüm:** FS, intratemporal bölümde Fallop kemik kanalı içinde bulunur. Üç segment ve iki dirsek yapacak şekilde kıvrımlı bir seyir izler (Şekil 1).

1) Labirenter segment (Petröz segment)

2) Timpanik segment

3) Mastoid segment

Birinci segment labirenter (petröz) segment adını alır. İç kulak yolu fundusundan ganglion genikulinin bulunduğu birinci dirseğe kadar olan bölümdür. Fasial kanalın bu ilk horizontal parçası FS ve intermediyer siniri ihtiva eder. Bu parçanın uzunluğu 3-5 mm kadardır. Birinci dirsekte, fallop kemik kanalının labirenter segmentinin dış uç tabanı arkada, tepesi önde olmak üzere üçgen şeklinde bir genişleme gösterir. Bu genişlemeye “ganglion genikuli loju” adı verilir. Ganglion

genikuli içerisinde FS ve intermediyel sinire ait lifler artık makroskopik olarak ayırt edilemez. Lakrimo-muko-nazal sisteme ait parasempatik lifler bu bölümden petröz sinirleri oluşturarak ayrılırlar.

Fasial kanal, iç kulak yolu başlangıcından vertikal krest'ten (Bill's bar) dolayı hafif bir daralma gösterir. Burada internal meatusun periostu, fasial kanalında daha kalındır. Dolayısıyla FS bu noktada kanalın diğer bölümlerine nazaran çok daha sıkışmıştır. Bell paralizinin tedavisinde labirenter segmentin dekompresyonu yapılacaksa, buradaki periost kesilerek sinir serbestleştirilmelidir (23).

FS Fallop kanalına girerken üç morfolojik özellik dikkate alınmalıdır (18).

1) İç kulak yolunda sinirlerin her elemanı ayrı bir piamater kılıf ile sarılmıştır. Fasial kanala girerken her bir kılıf araknoid ile devam eder. Bu piamater ilişkisi fundusa kadar uzanır ama foramende veya Fallop kanalının içinde bile devam edebilir.

2) Sinirin kanal içerisinde hafif bir daralması (0,68 mm) vardır. Bu darlık patolojik olarak düşünülmemelidir.

3) Sinir, öne ve içe doğru 132 derecelik bir kavis gösterir.

Ganglion genikuli'den sonra, sinirin ana eksenine paralel bir yön alması ve arkaya doğru kıvrılması ile "timpanik segment" başlar. Timpanik segmentin uzunluğu 10-12 mm kadardır. Bu segmentin horizontal segment olarak da adlandırılmasına karşın horizontal plan ile 35-40 derecelik bir açı yaptığı saptanmıştır. Böylece arkaya, dışa, birazda aşağıya doğru bir seyir izler. Bu parça, fasiyalin orta kulakla komşuluk yaptığı kısımdır. Ganglion genikuli'den sonra FS orta kulağın iç duvarının ön ve üstünde, tubanın hemen arkasında bulunur. Arada küçük bir kemik lamel vardır.

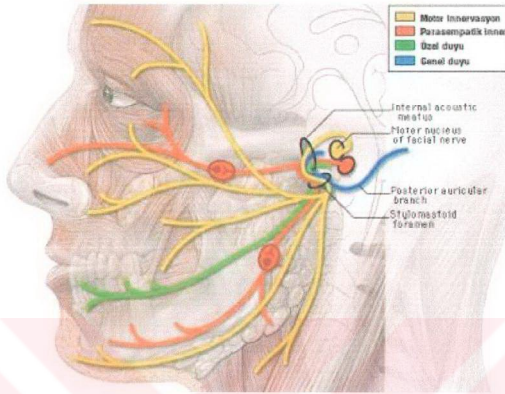
Kanalın dış tarafında korda timpani, malleus boynu ve başı, alt kısmında ise promontoryum vardır. Bundan sonraki seyrinde kanal biraz arkada processus kokleiformis ile komşuluk eder. FS, tensör timpanin'nin yaptığı bu çıkıntının 1-2 mm üst ve içinde bulunur. Bu çıkıntı, fasial kanalın nirengi noktalarından biridir. FS burada oval pencerenin ön kenarına gelmiş olur. Horizontal semisirküler kanalın altına girer ve ona paralel olarak oval pencere üstünde seyrine devam eder, oval pencereyi tıpkı bir kaş gibi üstten sınırlar. Bu bölgede fasial kanal çoğu zaman çok incedir veya kanal duvarı yoktur. FS açıkta olabilir (2).

Sinir bundan sonra ikinci dirseğini yapmaya başlar. İnkus horizontal kolunun yerleştiği fossa inkudis dirseğin başlangıç kısmına uyar. Fasialin ikinci dirseği 2-6 mm uzunluğundadır. 95-125 derecelik bir açı yapar, dirsek bazen çok keskin, bazen de aksine geniş açı yaparak üçüncü parçanın ortasına kadar devam edebilir. Yeni doğanda ve çocuklarda ikinci dirseğin geriye doğru döndüğü görülebilir. Bu pozisyon değişikliği ayrıca yetişkinde de olabilir ve bu durum FS seyrinde bir anomaliyi temsil edebilir.

Üçüncü bölüm veya mastoid segment, ikinci dirsek ile Stylomastoid foramen arasındadır. Sinir burada dikey bir konum alır. Ortalama 15 mm uzunluğundadır. Çapı 1 mm'den biraz daha büyüktür fakat stylomastoid foramende daralır.

**3) Ekstratemporal bölüm:** Stilomastoid foramenden sonra sinir parotis bezine gelinceye kadar hemen hemen horizontal durumda öne ve dışa doğru bir seyir izler. Stilo-digastrik üçgen aracılığıyla parotis bezine girer. Parotis bezine girince parotisi derin ve yüzeysel diye iki loba ayırır. Eksternal karotis arteri çaprazlar ve mandibula ramusunun arka kenarında iki önemli dala ayrılır. Bunlar, temporo-fasial ve serviko-fasial dallardır. Bu dallar, pes anserinus denen bir pleksus yaparak yüzün

mimik kaslarına ve ayrıca baş ve boyun üst parçasındaki kaslara dağılırarak onları innerve ederler (21).



Şekil 1: Fasial sinirin şematik yapısı

FS terminal dalları dışında fonksiyonel önemi olan dallar da vermektedir (23,1).

1) *Akustiko-fasial anastomoz*: İç kulak yolunda, intermediyer sinir ile vestibüller sinir arasındaki bu anastomozun iç kulağın nöro-vegetatif dengesinde etkili olduğu öne sürülmektedir. Meniere sendromundan sorumlu olması olasılığı üzerinde de durulmuştur.

2) *Petrozis süperfisyalis majör*: N. petrozis süperfisyalis majör, pterigo-platin gangliona giden preganglioner parasempatik lifler taşır. N. petrozis profundus majör ve karotisi çevreleyen sempatik liflerle birleşerek Vidian siniri oluşturur. Pterigoid kanal aracılığıyla pterigo-palatin gangliona ulaşır. Burada sinaps yapan parasempatik lifler lakrimal sekresyonu, burun boşluğu mukozasının otonom innervasyonunu ve sekresyonunu düzenler.



3) *Petrozis süperfisyalis minör*: FS'ye ait çok az sayıda parasempatik liften oluşmuştur. Bazen bulunmayabilir. Mevcut olduğu zaman n. petrozis süperfisyalis majöre paralel olarak ve bu sinirin dış tarafında seyrederek. Orta kulak mukozasına giden bir dal verdikten sonra, n. petrozis profundus minör ile birleşir ve ganglion otikum'a ulaşır.

4) *N. Stapedius*: Stapes kasına giden motor liflerden oluşan bu sinir, FS'nin mastoid segmentinin orta bölümünden ve ön yüzünden ayrılır. Piramidal kanalına geçtikten sonra stapes kasına ulaşır.

5) *Korda timpani*: Nükleus salivatorius süperior kökenli parasempatik lifler ve dilin aynı taraf 2/3 ön bölümünün tat duyusunu taşıyan liflerden oluşan bu sinirin FS'den ayrılma yeri çok değişik olmakla birlikte, genellikle foramen stylomastoideumun 4-5 mm proximalindedir. Timpan boşluğundan geçtikten sonra fissura petrotimpanika aracılığıyla kraniumdan çıkarak n. lingualis ile birleşir. Bu sinir ile submandibüler gangliona gelen parasempatik lifler sinaps yaptıktan sonra, submandibüler ve sublingual tükrük bezlerine ulaşır.

6) *Dış kulak yolu sensitif dalı*: Stylomastoid foramenden birkaç milimetre daha distalden ayrılır. Dış kulak yolu kıkırdak bölümünden geçerek dış kulak yolu ve kulak kepçesi cildine dağılır. FS'nin inerve ettiği bölgeye "Ramsey-Hunt bölgesi" adı verilir. Bu yan dallar dışında, FS'nin vagus ve glossofarengus ile anastomoz yapan dalları, posterior auriküller dalı, digastrik kasın arka karnı, stylohyoid kas ve styloglossus kasına giden dalları vardır.



### 3.1.3 Fasial Sinirin Fizyolojisi

Fasial paralizinin iyi anlaşılabilmesi için FS'nin anatomi ve fizyolojisinin iyi bilinmesi gerekir. VII. kranial sinir olan fasial sinir yapı olarak motor, sensoriyel ve parasempatik sekretuar lifler içeren bir sinirdir. Yaklaşık 10.000 fibril içerdiği, bunlardan 7000 tanesinin miyelinize ve motor fonksiyon yaptığı, 3000 kadarında miyelinize olmayan fibriller olduğu ve bunların da sensoriyel ve sekretuar görev yaptıkları kabul edilir (1).

Motor lifler başlıca, yüzün mimik kaslarını, boyunda platisma, digastrik kas arka karnı, postaurikular kas, stylohyoid kas ve stapedial kası innerve etmektedir.

Parasempatik lifler, süperior salivator nukleustan çıkan preganglionik liflerin bir kısmı nervus petrozis süperfisiyalis major olarak, ganglion sfenopalatine gelir. Post ganglionik lifler lakrimal ve palatin bezlere innevasyon sağlar. Diğer bir kısmı ise lesser petrosal sinir olarak otik gangliona gelip sinaps yapar. Buradan IX. kranial sinir lifleri ile birlikte parotis bezine parasempatik lifler şeklinde ulaşırlar. Bu parasempatik liflerin bir kısmı da korda timpani siniri aracılığı ile submandibular gangliona gelip sinaps yaparlar ve post ganglionik lifler, submandibular, sublingual ve diğer oral kavite içinde bulunan minör tükrük bezlerine parasempatik innervasyon sağlarlar (24).

Özel sensoriyel (visseral afferent) lifler, dilin 2/3 ön kısmından kaynaklanan tat duyusunu alır. Lingual sinir, korda timpani ve nervus intermedius aracılığı ile traktus solitarius ve nihayet nükleus solitarius da sonlanırlar.

### 3.1.4 Periferik Sinirdeki Bağ Dokuları

Periferik sinirde, anatomik olarak farklı yapılarda sinirin fonksiyonuna ve biyomekaniğine destek olan üç ayrı bağ dokusu bulunur. Bunlar epineurium, perineurium ve endoneuriumdur.

Epineurium gevşek areolar bağ dokudan oluşmuştur. İçindeki kollajen lifler sinir boyunca ilerlerler ve bunlar yaklaşık olarak 80 nm çapındadırlar. Epineuriumdaki kollajen lifler perineurium ve endoneuriumdakinden daha kalındır. Periferik sinirin kalınlığı arttıkça epineuriumun da kalınlığı artar. Epineuriumun içinde önemli hücresel, vasküler ve lenfatik yapılar vardır. Bu yapılar sinirin, travmaya olan cevabını etkiler. Sinir üzerinde yapılan kompresyonların etkisi epineurium içindeki yağ hücreleri tarafından azaltılır.

Perineurium, sinir liflerini sararak onları fasiküller haline sokan bağ doku kılıfıdır. Bu bağ doku içinde yaklaşık 15 tabaka halinde düzleşmiş poligonal hücreler bulunur. Bu hücreler bir bazal lamina ile birbirlerine bağlanırlar. Bu bazal laminanın diabetes mellitusda ve yaşlılıkta kalınlaştığı saptanmıştır (25). Perinöral hücreler özelleşmiş fibroblastlardır. Perineuriumda kollajen lifleri boyunca uzanırlar ve bunlar yaklaşık olarak 65 nm kalınlığındadırlar (26). Perineuriumun dış tabakasında yüksek oranda endositotik veziküller bulunur. Bunlar içeriye doğru inildikçe azalır, iç tabakada ise “tight junction” lı hücreler bulunur.

Perineuriumun morfolojik özellikleri değerlendirilecek olursa, perineuriumun semielastik ve semigeçirgen olduğu görülebilir (27). Normalde burada, diğer dokulardan daha yüksek oranda intersellüler basınç görülür. Bu basınç nedeni ile normal durumlarda bile perineurium üzerinde bir gerginlik vardır. Bu basınca endonöral sıvı basıncı adı verilir (26). Herhangi bir şekilde perineurium hasarı olduğunda, bu basınç nedeni ile sinir lifleri bu defektten dışarı herniye olur ve iskemiye bağlı olarak demiyelinizasyon oluşur.

Perineurium uzun aksta da bir gerginliğe sahiptir. Bu durum sinir kesilerinin cerrahisini daha da zorlaştırır. Sinirler bir lezyon oluşmaksızın %10'u kadar gerdirilebilirler. Yapılan araştırmalar, yapılan gerdirmenin bu oranı geçmesi halinde

önce perineuriumun, sonra da fasiküllerin olumsuz etkilenebileceğini göstermiştir (28).

Periferik sinirdeki en içteki bağ doku tabakasına endoneurium denir. Bu yapı tüm aksonu sarar. İçinde kollajen lifleri ve yoğun bağ doku elemanları vardır. Bu histolojik özellikleri ile sinir liflerine destek olur ve sinir liflerini dış etkilerden korur. Endoneuriumdaki kollajen liflerinin endonöral fibroblastlardan çok Schwann hücreleri tarafından yapıldığını gösteren bir takım bulgular da vardır (29).

Endoneuriumdaki hücrelerin sinir fonksiyonuna önemli katkıları vardır. Bunlardan en önemlileri endonöral hücrelerin yaklaşık %90'ını oluşturan Schwann hücrelerdir (30). Periferik sinirdeki her akson Schwann hücresi tarafından sarılmıştır. Bu hücreler miyelin sentezleri yaparak aksonları kaplarlar. Yapılan miyelinizasyon ile sinir lifleri yalıtkan hale gelir ki böylece iletim kapasitesi artar. 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. Schwann hücreleri etrafında bir bazal lamina bulunur. Bu yapı Schwann hücrelerini fibroblastlar, makrofajlar ve mast hücrelerinden ayıran temel yapıdır. Oluşan iskemiler sırasında 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 bilinir ve ilk olarak Augustus Waller tarafınca bildirilmiştir (26).

Schwann hücreleri, endoneuriumdaki iskemiye en hassas hücrelerdir. Bu hücrelerin iskemiye, mekanik basıya veya toksik etkenlere maruz kalması aksonların demiyelinize olmasına neden olur. Bu durumda yaygın bir hasar oluşarak sinir iletimi tam durabileceği gibi, sadece fokal Schwann hücre harabiyeti de görülebilir.

Demyelinize akson daha sonra Schwann hücreleri tarafından tekrar miyelinize edilir. Bu durum histolojik olarak, normal görülen akson üzerinde çok ince miyelin görülmesi ile anlaşılır. Ayrıca sinir iyileşmesini değerlendirmek amacıyla da çeşitli sınıflamalar yapılmıştır. 'British Medical Research Council'a ait, sinir iyileşmesini değerlendiren sınıflama bunun en önemli örneklerindedir (31).

### **3.1.5 Fasial Sinirin Fizyopatolojisi**

Tüm periferik sinirlerde olduğu gibi, FS'de de fonksiyon kaybına neden olan sinirdeki yaralanmalar mevcuttur. Prognostik öneme sahip bu yaralanma derecelerini, Sunderland'ın sınıflamasına göre 5 başlık altında toplayabiliriz. Bunu yaparken sinirin yapısının bilinmesi gerekir (Ortada akson, onları saran endoneurium, bunların dışında perineurium, en dışta ise epineurium yada Schwann kılıfı). Siniri oluşturan bu yapıların yaralanmalarına göre (32):

**I. derece yaralanma (Nöropraksi):** Aksonal akım durmuştur, etiyolojik faktör ortadan kalkınca sinir fonksiyonları tam olarak geri döner.

**II. derece yaralanma (Aksonotmezis):** Aksonal kopma vardır. Yaralanmanın seviyesinden motor son plaka kadar olan bölgede Wallerian dejenerasyon gelişmiştir. Sinir bütünlüğü tamdır ve sebep ortadan kalkınca normal fonksiyona döner. Günlük aksonal rejenerasyon miktarı 1 mm/gün olarak kabul edilir.

**III. derece yaralanma (Endonörotmezis):** Endoneurium defekti de olduğu için daha ağır bir yaralanmadır. İyileşme sürecinde akson yanlış endoneurium içine doğru rejenerasyon gösterebilir (misdirection) ve inkomplet iyileşmeler meydana gelebilir.

**IV. derece yaralanma (Perinörotmezis):** Sinirde daha da ağır lezyon vardır. Yanlış iyileşmeler daha fazla olmaktadır.

**V. derece yaralanma (Epinörotmezis):** Burada sinirde tam kopma söz konusudur. Kopan uçların, uç-uca getirilmediği sürece iyileşme şansı yoktur. Kopan uçlar karşı karşıya anastomoz edilse bile iyileşme hiçbir zaman komplet bir iyileşme olmayacaktır.

Paralitik FS'de eğer sebep enfeksiyon ise sinirin labirenter segmentinde boydan boya ödem bulunmakta, travmatik vakalarda ise redrograd ödem ve enflamasyon bulunmaktadır.

### **3.2 Fasial Paralizi**

FS seyri boyunca kasıtlı veya kasıtsız olarak, gerek kaza sonucu gerekse iatrojenik olarak travmalara maruz kalabilir. İdiopatik fasial paralizlerinden (Bell paralizisi de dahil) sonra en sık fasial paralizi sebebi travmatik nedenli fasial paralizlerdir (5).

Periferik fasial paralizi yapan birçok sebep vardır. Bu sebeplerden bazıları hayatı tehditdebilmektedir.. Vakaların büyük bir kısmında da belirgin bir sebep bulunamamakta ve bunlar idiyopatik grupta incelenen Bell's palsy olarak kabul edilmektedirler. Fasial paralizi sebepleri; idiyopatik hastalıklar, travmatik hatalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, tümöral hastalıklar ve diğer hastalıklar olmak üzere başlıca beş ana başlıkta toplanabilir.

#### **3.2.1 Travmatik Fasial Paraliziler**

Fasial paralizi yapan sebepler arasında, Bell paralizisinden sonra ikinci sırada gelmektedir. Künt travmalar sonucunda gelişen temporal kemik kırıklarında, ateşli silah yaralanmalarında, temporal kemik cerrahisi sırasındaki iatrojenik travmalarda, parotis bölgesinin penetran yaralanmalarında ve yüz bölgesinin cerrahisi sırasında gelişen iatrojenik travmalarda fasial paralizi görülebilir. Travmatik fasial paralizilerin

en sık nedeni trafik kazaları, düşme ve darp sonucunda gelişen temporal kemik kırıklarıdır.

Travma sonucu sinir, intrakraniyal, intratemporal ve ekstratemporal bölgelerden birinde etkilenebilir. Kaza sonucu meydana gelen fasial paraliziler özellik göstermeleri bakımından üç grupta incelenebilir.

-Kafa travmalarına bağlı fasial paralizler,

-Ateşli silahlarla meydana gelen fasial paraliziler,

-Boyun ve parotis bölgesi yaralanmaları sonucu ortaya çıkan fasial paraliziler.

Trafik kazalarının gün geçtikçe artması, kafa travmalarının sıklığını açıklamaktadır. Kafa travmalarına bağlı fasial paralizilerin sıklığı, literatürlere göre %2-3 arasında değişmektedir. N. olfaktorius hariç tutulursa (%6), kafa travmalarında en çok yaralanan sinir FS'dir (1).

Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi ile beyin cerrahisi bölümlerinin ilgi alanına giren bazı cerrahi girişimler sırasında, FS yaralanabilir. Bu cerrahi girişimlerden bazıları; timpanoplasti, radikal mastoidektomi, mastoid obliterasyon, modifiye radikal mastoidektomi, stapedektomi, endolenfatik kese ve vestibüler sinire yönelik girişimler gibi timpano-mastoid cerrahiler sırasında, akustik tümör cerrahisi gibi beyin cerrahilerinin, arka ve orta kraniyal fossaya yönelik ameliyatları, özellikle tümörlerinde uygulanan parotidektomiler olarak sıralanabilir. Akustik nörinom, posterior fossa meningiomları, temporal kemik kanserleri, glomus tümörleri ve özellikle malign parotis tümörlerinin cerrahi tedavisine bağlı olarak fasial paraliziler oluşabilir.

Temporal kemik kırıklarını, petröz parçasının uzun eksenine göre; longitudinal (eksene paralel), transvers (eksene dik) ve ikisinin birarada olduğu mikst kırıklar olarak üç başlıkta toplayabiliriz. Longitudinal kırıklarda %20 oranında fasial

paralizi ortaya çıkmaktadır. Transvers kırıklarda bu oran %50 civarında olup transvers kırıklarda total işitme kaybı riski yüksektir. Longitudinal kırıklarda fasial paralizi büyük oranda hematoma, ödem, gerilme ve kemik spiküllerinin (sivri parça) basısı gibi sekonder olaylara bağlı olduğu halde, transvers kırıklarda bunlara ilaveten sinir kopmaları da vardır. Longitudinal kırıklarda sinir daha çok genikülat ganglion bölgesinde etkilendiği halde, transvers kırıklarda bu alana, timpanik segment bölgesi de ilave olur.

Özellikle parotis bölgesine ve mastoid tepe önüne gelen, ateşli silah ve diğer kesici delici silahlarla yaralanmalarda oldukça sık fasial paraliziler görülmektedir. Bu bölgede de, sinirin kopmasına veya sekonder olaylara bağlı olarak paralizi gelişebilir.

İatrojenik fasial sinir paralizileri nadir olarak görülmesine rağmen hem hasta hem de cerrah için kötü bir durumdur ve insidansı % 1 olarak rapor edilmiştir (33). FS anatomik varyasyonlarında iatrojenik hasar oluşma riski yüksektir. En sık gözlenen varyasyon dehissanslar olup sıklıkla oval pencere üzerinde timpanik segmentte gözlenmektedir. Bununla birlikte genikülat ganglion ve mastoid segment civarında da dehissanslar gözlenmektedir. Paralizi sonrası en kısa sürede reeksplorasyon yapılmalıdır. Postoperatif fasial paralizi erken ve geç dönemde ortaya çıkabilmektedir. Nielssen ve ark. (33) yaptıkları çalışmada mastoid cerrahi sırasındaki iatrojenik fasial paralizi insidansını %1.7 olarak rapor etmişlerdir. FS'nin intratemporal bölümünün iatrojenik hasarlarının tedavisi sebebe bağlıdır. Sinirin kesilmek zorunda kaldığı fasial nörom gibi durumlarda mümkünse uç-uca anastomoz, değilse greft ile onarım yapılmalıdır.

Eğer FS'de hasar %30'dan fazla ise debride edilmeli ve reanastomoz yapılmalıdır (34). Bu işlem yapılırken gerginlik oluşmamalı ve re-routing yapılarak



denenmelidir. Fisch (35), risk altındaki hastalarda travmalardan sakınmak için monitörizasyon kullanımını önermiştir. Literatürlerde iatrojenik FS yaralanmalarının nedenleri arasında en sık timpanomastoid cerrahi bildirilmektedir. House ve arkadaşları (36) tarafından Hause Ear Clinic'te yapılan bir çalışmada 22 hastada postoperatif fasial paralizi oluşma nedeninin en sık mastoidektomi ve/veya timpanoplasti cerrahisine bağlı olduğu bildirilmiştir.

### **3.3. Sinir Yaralanmalarının Cerrahi Tedavisi**

Travmatik paralizilerin değerlendirilmesinde anemnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları çok önemlidir. Paralizinin oluş şekli, travma anında mı, yoksa daha sonra mı gelişmiş olduğu tedaviyi planlamada ve hastanın takibinde oldukça yol göstericidir. Travma anında gelişmiş bir paralizde veya kesi düşünülen bir vakada acil cerrahi girişim düşünülmelidir. Travmatik paralizi düşünülen bir vakada temporal bölgede ve mastoid bölgede bulunan bir ekimotik saha anlamlıdır. Temporal kemiğin radyolojik incelenmesinde, özellikle petröz kemiğe yönelik Towne grafisinde fraktür hattını görmek mümkündür ancak bilgisayarlı tomografi (BT) daha detaylı olarak fraktürü gösterecektir (1).

FS'nin intratemporal ve ekstratemporal seyirindeki künt ve penetran travmalara eşlik eden inkomplet veya travma anında bulunmayıp zaman içinde yavaş gelişen fasial paralizilerin nedeni sinirde ödem gelişmesine bağlıdır. Bunlarda tedavi Bell paralizisinde olduğu gibi elektrofizyolojik test sonuçlarına göre planlanmalıdır. Komplet paraliziye progresyon gösterip şiddetli sinir dejenerasyonu geliştiği belirlenen hastalarda ve travmayı takiben ani gelişen komplet paralizilerde, hasar bölgesinin cerrahi eksplorasyon endikasyonu vardır .

Cerrahi travmalara bağlı fasial paraliziler en sık serebello-pontin köşe cerrahisinde, iç ve orta kulağa yönelik cerrahi girişimlerde ve parotis bezi



cerrahisinde görülür. Cerrah, sinir kesisini operasyon sırasında farkederse gerekli onarımı da aynı anda yapmalıdır. Cerrahi girişim sonrasında farkedilen inkomplet paralizilerin nedeni sinirin gerilmesi, sıkıştırılması veya vaskülarizasyonunun bozulmasına bağlı gelişen ödemdir. Bu olgularda tedavi Bell paralizisinde olduğu gibi elektrofizyolojik test sonuçlarına göre planlanmalıdır. Cerrahi girişim sonrasında farkedilen komplet paralizilerde cerrahi uygulanan bölgede FS'nin eksplore edilmesi ve tespit edilen lezyona göre onarımın yapılması gerekir.

### **3.3.1 Travmatik Fasial Paralizinin Cerrahi Tedavisinde Kullanılan Teknikler**

IX. ve X. yüzyıllarda Arap doktorlar tarafından periferik sinir tamiri yapıldığı belirtilmiştir. O dönemde periferik sinir cerrahisinin konvülzyonlara yol açacağına inanıldığı da çeşitli kaynaklarda belirtilmiştir (37). İlk cerrahi sinir anastomozu 1872'de Letievan tarafından yapılmıştır (38). Bundan bir yıl sonra da Heuter tarafından epinöral sütürlerle ilk anastomoz yapılmıştır (39). Bu anastomozlar sonrasında enfeksiyonun önlenememesi, o dönemde temel başarısızlık nedeni olmuş ve cerrahi tedavinin gelişmesini önlemiştir. Birinci dünya savaşı döneminde, sinir yaralanmalarının tedavisinde, sinir mobilizasyonları, transpozisyonları ve hatta kemik kısaltma işlemleri denenmiş, fakat sonuçlar pek başarılı olmamıştır.

1964 yılında Edshage (40) epinöral tamirin, sinir uçlarının hatalı olarak karşı karşıya gelmesine neden olduğunu ve fasiküler itilmelerin olduğunu kendi çalışmasında göstermiştir (40). Benzer görüşte olan ve epinöral tamire karşı interfasiküler tamiri savunan Sunderland'ın çabaları ise cerrahi mikroskopun kullanılmaya başlanmasına kadar sonuçsuz kalmıştır (41,42).

Fasial paralizi tedavisinde kullanılan cerrahi girişimler tablo 1'de sunulmuştur (1).

Tablo1: FS paralizi tedavisinde kullanılan cerrahi teknikler.

<b>1- Fizyolojik işlemler</b> -Uç-uca anastomoz -Greftle onarım -Fasyo-fasial greftlerle onarımı	<b>4- Göze yapılan işlemler</b> -Altın ağırlık implantasyonu -Spring implantasyonu -Silastik uygulanması -Temporal adele transpozisyonu -Bick işlemi -Tarsorafi
<b>2- Dinamik işlemler</b> -Hipoglosso-fasial anastomoz -Temporal adele transpozisyonu -Masseter adelesinin transpozisyonu - Servikal adele ve sinir transpozisyonu	<b>5.Diğer cerrahi işlemler</b> -Platisma rezeksiyonu -Burun kanatlarının süspansiyonu -Fasya implantı -Stapes adele tendon kesilmesi -Lakrimal bezin kısmi kesisi
<b>3- Statik işlemler</b> -Palmaris longus kas transplantasyonu -Kaş kaldırma -Fasya lata askısı -Digastrik adele transpozisyonu -Yüz germe işlemleri -Blefaroplasti	

Timpanomastoid cerrahide, FS'nin iatrojenik olarak en sık hasarlandığı yer ikinci dirsek bölgesi ile mastoid segmenttir. Sinir çevresinin %50'den fazlası tahrip olmuş ise zedelenen segment rezeke edilmelidir (34). Bu durum greftlemeden daha iyi sonuç vermektedir (43). Sinir dokusu 1 cm 'den daha az zedelenmişse, sinire yeniden yol oluşturup uç-uca anastomoz yapmak mümkün olabilir.

İntratemoral FS hasarının tedavisi, travmanın sebebi göz ardı edilirse aynıdır. Sinir eksplorasyon sonrası sağlam bulunduysa, dekomprese edilir ve sinir kılıfı açılır. Sinirde kısmi bir hasar varsa, dekompresyon sırasında sinir kendi haline bırakılır ya da kemik parçacıkları kemik üzerinden çıkartılarak tedavi edilir. İntratemoral FS'deki hasar, gerginlik olmadan uç-uca anastomoz yapılamıyorsa greft tercih edilir (44).

FS eksplorasyonu için opere edilecek hastaya fonksiyonun geri dönüşünün çok uzun süre olabileceği anlatılmalıdır. Kopmamış bir sinirin rejenerasyonu yaklaşık günde 1 mm'dir. Uç-uca anastomoz veya greftleme ile sinirin anastomozu

sonucu rejenerasyon süresi tahmin edilemez. Serebellopontin açığı yaralanmasında onarımdan sonra fonksiyonun geriye dönüşü yaklaşık 15 ayda, genikülat ganglion hasarından sonra 9 ayda, pes anserinusdaki hasardan sonra 4 ayda gerçekleşir. Bunlar ortalama sürelerdir. Hastaya onarım ile muhtemel fonksiyonun geri dönüş arasındaki sürenin değişebilmesi anlatılmalıdır (4).

**Sinir anastomozu:** FS'nin onarımında aşağıdaki minimal parametreler olmalıdır (44):

1-İpsilateral fasial nükleus yeterli sayıda fonksiyon gören hücreye sahip olmalı,

2- Proksimal sinir segmenti fasial nükleusla bütün olmalı ve aksonal rejenerasyonu desteklemeli,

3- Distal segment fonksiyone kas birimleriyle temas halinde olmalı ve rejenerasyon alan aksonları kabul eden endonöral tüplere sahip olmalıdır.

Sinirde kullanılan sütür materyali 10/0 monofilament yapıda olmalıdır. Eğer sütür mobil bir kısımda yani temporal kemik dışında yapılmışsa silikon bir tüple korunmalıdır. Temporal kemik içinde sinire sütür koymak için iki ucun gergin olmaması ve birbirine yaklaştırılması gerekir. Bu nedenle FS yolunu değiştirmek düşünülebilir. Ancak bu iş ikinci dirsek hizasında yapılabilir. Bu yolla siniri, orta kulak yolundan doğrudan doğruya stylomastoid foramenine doğru geçirmek olanakları düşünülmüştür. Ancak bu işlem pratik bir yöntem değildir (1).

Bugün genellikle FS hasarında sütür ve greft kullanımı aynı sonuçları verdiği için greft kullanılması gittikçe yaygınlaşmaktadır. Sinirin yolunu değiştirmek hemen hemen bırakılmış gibidir. Sadece parotis için düşünülebilir. Sütür koymadan önce sinir uçlarının tazelenmesi gerekebilir. Bu konuda dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır (45):

1- Travma sonucu, sinir liflerinin yarısından fazlası sağlam görünüyorsa sadece dekompresyon yapmak ve sinir uçlarının karşı karşıya gelmesini sağlamak yeterlidir.

2- Sinir liflerinin yarısından fazlası sağlam olmasına rağmen lezyon yerinde sikatris dokusu veya nöroma meydana gelmişse, bunların rezeke edilmesi gerekir.

3- Sinirdeki defekt, sinirin yarısından fazla ise sinir dokusu kesilerek uç-uca anastomoz veya greft ile onarılır.

4- Sinir görünüşü olarak sağlam görünmesine rağmen atrofik ise atrofik ve sikatrisyel bölümünün çıkarılması gerekir. Sinir kesilecekse bunun için keskin mikrobistüriler kullanılır. Kesim yeri tam dik olmalıdır. Sinir liflerinin karşı karşıya gelebilmesi için bu çok önemlidir.

5-Sinir gövdesi için iki veya üç, sinirin distal dalları için bir veya iki suture kullanılır. Suture mikroskop altında atılmalı ve her iki ucun birbirine tam karşılıklı uyuşması şarttır.

FS'nin cerrahi tamirinde şunlara dikkat edilmelidir (1):

-Suture konurken hiçbir şekilde sinir gergin olmamalı ve mutlaka greft aradaki defekten daha uzun seçilmelidir.

-Sinir uçlarını suture için hazırlarken kesilme yüzünden meydana gelecek travma son derece az olmalıdır. Keskin mikrobistüriler kullanılmalıdır.

-Suture sayısı olanak verdiği kadar az sayıda olmalıdır.

-Fallop kanalı içinde sinir greftlenirse suture gerek yoktur.

-Epinörium suture yapılacak yerlerde kesilip çıkarılmalıdır.

-Anastomoz yapılan yerlerde suture, amniyon, silikon ve kollajen doku ile sarılmalıdır.

-Fasiküler anastomoz strlerinde en ince (10/0 monofilament) iplik kullanılmalıdır.

**Sinir Greftleri ile Tamir:** Sinir greftleri, sinirdeki defekt büyük ise kullanılır. İlk sinir grefti, 1930 yılında Bunnell tarafından kullanıldı. Bugün en sık plekss servikalis speriyorum auriküler dalı kullanılmaktadır. 10 cm'den büyük defektlerde ve n. auriklaris majör'n kullanılmadığı durumlarda n. suralis greft olarak kullanılır (46).

Ayrıca sinirin lif ve kalınlık bakımından FS ile aynı özellikleri göstermesi de bir tercih nedenidir. Sinirin kesilmesi, ameliyat sonrası, alınan bölge his kusurlarına neden olabilir. Kullanılan greftin uzunluğu, defektin uzunluğundan en az 4 mm fazla olmalıdır (1).

**Fasial sinir ile Diğer Sinirlerin Anastomozları:** FS'nin distal ucunun bir başka motor sinirinin proksimal ucu ile anastomoz yapılmasıdır. Bunun endikasyonları, greft ile onarımın yapılamadığı vakalardır. Çeşitli motor sinirler anastomoz için kullanılır. Ancak en çok kullanılanı hipoglosso-fasial anastomozdur(20). Hipoglosso-fasial sinir anastomozu, diğer kranial sinirler paralitik ise tavsiye edilmez. Özellikle X. kranial sinir paralizisi olan vakalarda yutma güçlüğü olanlarda veya Von Recklinghausen hastalığı gibi diğer kranial sinirlerin paralitik olabileceği vakalarda bu cerrahi yapılmaz (3).

**Reanimasyon Teknikleri:** FS'si hiçbir cerrahi yöntemle onarılamayan vakalarda ve yüz kaslarında atrofi meydana gelen eski fasial paralizili vakalarda, yüzdeki asimetriyi gidermek amacı ile bazı plastik müdahaleler yapılabilir. Travmanın zamanı, sebebi ve lokalizasyonu ne olursa olsun acil sonuç alınması gereken durumlarda bölgesel reanimasyon teknikleri büyük avantaj sağlar.

**Cerrahinin Zamanlanması:** Periferik sinir yaralanmalarında, cerrahinin zamanlaması uzun yıllardan beri tartışılmıştır. Sinir yaralanmaları ile ilgili bilgilerin çoğunluğunun dünya savaşları sırasında edinilmiş olması geç dönem cerrahi uygulaması fikrine popülerlik kazandırmıştır. Temiz, keskin ve 24 saatten az olan yaralanmalarda ise primer tamir endikasyonu vardır. Böylelikle normal görünümdeki anatomik yapılar içinde skar dokusu olmadan cerrahi yapmak mümkün olur. Distaldeki deinnerve olan dokunun kısa süre içinde reinnervasyonunun sağlanması acil cerrahi girişiminin önemini artırır. Grabb'in (47) yaptığı araştırmada, primer cerrahinin sekonder cerrahiye üstün olduğu görülmüştür.

### **3.3.2 Sinir Tamirinde Kullanılan Cerrahi Teknikler**

**Epinöral tamir:** Bu yöntem periferik sinir cerrahisinde uzun yıllardan beri uygulanan ve günümüzde de kullanılan bir tekniktir. Sinirin uçlarının hazırlanması cerrahinin başarısında çok önemlidir. Sinirin her iki ucundan düzgün bir şekilde kesilmesi gerekmektedir. Bu amaçla özel olarak tasarlanmış giyotinler kullanılabilir. Sinir uçları kesilmeden önce, iki adet birbirleri ile 180° açılı işaret sütürü konarak, uçlar tam olarak karşılaştırılmaya çalışılır. Daha sonra 8-0 veya 10-0 naylon sütürle, epinöral tabaka altındaki sinir dokusuna zarar vermeden dikilir. Harris ve Tindall (48) epinöral sütürlerin çok sıkı olmamasını, postoperatif ödem açısından önermektedirler.

**Fasiküler Tamir:** Fasiküler tamir, mikrocerrahi tekniğin gelişmesi ile ortaya çıkan ve fasikülerin karşı karşıya gelmesini sağlayan sütür tekniğidir. Bu yöntemde sinir uçları disseke edildikten sonra epineurium her iki uçtan birkaç milimetre açılır. Fasiküllerin büyüklükleri ve lokalizasyonları değerlendirilerek, proksimal ve distal fasiküller uç uca getirilir. Motor fasiküller sinir stimülatörü ile araştırılabilir. Bu

işlemden sonra her fasikül iki adet 10-0 veya 11-0 sütünle uç uca anastomoz yapılır. Atılan düğümlerin hafif gevşek olması, cerrahinin başarılı olmasını sağlar (48).

### **3.4 Sinir Rejenerasyonu**

Sinir rejenerasyonunun daha iyi kavranması ve cerrahi tekniklerin ilerlemesine rağmen hasarlı nöronda tam bir fonksiyonel düzelme olması çok nadirdir (49). Sadece Amerika Birleşik Devletlerinde yılda yaklaşık 200.000'den fazla sinir tamiri girişimi yapılmaktadır. (50). Sinir hastalıkları ve yaralanmalarında aksonal yeniden büyümeyi stimule edecek terapötik stratejiler, henüz emekleme çağındadır.

Schwann hücreleri, sinir rejenerasyonunda önemli bir yer tutarlar. Hem aksonların hedeflerine ulaşmaları için gereken fiziksel uyarıları oluştururlar hem de aksonal gelişmeyi destekleyen ekstraselüler proteinleri sağlarlar. Hasar gören bir sinirde Schwann hücreleri aktive olur, çoğalarak distal segmentte makrofaj aktivitesine yardımcı olurlar. Myelin fagosite edilse de Schwann hücreleri sağlam kalır. Schwann hücrelerinin oluşturduğu tübüller içine doğru akson rejenerasyonu kompleks bir süreçtir. Rejenere olan bir akson distale doğru birden fazla tomurcuk gönderebilir. Bunu hedef organa olan spesifiteye göre oluşan selektif atrofi izler (51,52).

Kesilen ve rejenere olan proksimal aksonun ucunda oluşan genişlemiş aksonal tomurcuklanmaya büyüme konisi adı verilir. Büyüme konisi, içinde aksonal büyüme ve rejenerasyon için gerekli destek dokulara ulaşacak noritlerden ve bol miktarda aksonal organel ve mikrofilamalardan oluşur. Optimal olarak büyüme konisi, Schwann hücre tüplerine yönelmektedir. Bu süreç pek çok mekanizma tarafından kontrol edilmektedir ve bazal lamina yapıları ile kontakt yönlendirme, nörotropizm-kemotaksis bunlardan bazılarıdır. Akson distal segmente ulaştıktan



sonra perifere doğru büyümeye devam eder ve hedef organa varmasından sonra maturasyon safhası başlar. Proksimalden distale doğru akson çapı artar, myelinizasyon bunu takip eder. Rejenere olmuş bir akson normalden daha küçüktür ve daha ince bir myelin tabakası vardır (53).

Sinir kesisi yada ciddi ezilme yaralanmalarından sonra proksimal ve distal sinir uçlarının primer reanastomozu ile hedef iskelet kasının optimal reinnervasyonu sağlanabilir. Eğer sütür hattında gerginliğe yol açmadan primer onarım yapılamıyorsa interpozisyonel sinir greftleri ile onarım en iyi fonksiyonel sonucu verir. İnterpozisyonel sinir greftleri reinnervasyona üç şekilde yardımcı olur. Öncelikle greftte yer alan endonöral tüpler rejenere olan aksonların defekti geçebileceği bir çatı sağlar. İkinci olarak Schwann hücreleri canlı oldukları sürece aksonal rejenerasyonu uyaran trofik faktörler sağlar. Üçüncü olarak greftteki Schwann hücreleri rejenere olan sinir liflerinin remyelinizasyonuna yardımcı olur (54)

Sinir tamiri bir hücreyel tamir işlemidir. Ampute edilen sinir hücreleri, kesilen kısımlarını kompanse etmek için yeni yollar oluşturarak aksoplazmik akımlarını tekrar kazanırlar. Nöronların sayısı artmaz fakat her bir hücrenin tamiri yoğun hücreyel proliferasyonun olduğu bir ortamda gerçekleşir. Bir akson kesildiğinde ilgili sinir hücresi karakteristik yapısal ve fonksiyonel değişiklikler geçirir. Grafstein'ın (55) belirttiği gibi ilk olarak Nissl tarafından (1892) gözlenen tipik cevap, hücre gövde hacminde artış, nükleusun perifere deplasmanı ve sitoplazmadan bazofilik materyalin kaybını içerir.

Bir sinir dalı kesildiğinde veya hasarlandığında her iki dalda normal morfoloji ve doku organizasyonunda önemli değişiklikler gerçekleşir. Proksimal dalda aksonlar ona karşılık gelen endoneural tüpü arkasında boş bir silindir olarak bırakarak yukarı



doğru az bir mesafe için dejenere olur. Ana Schwann hücreleri ana bazal lamina içinde proliferere olur ve proksimal daldan reinnervasyon için uygun olan distal dejenere sinirlerde uzanan Bungner bandları olarak bilinen hücre kolonlarını oluşturur.

Kesiden sonraki ilk birkaç gün içinde proksimal daldaki miyelinize aksonlar distale ilerleyen çok sayıda aksonal filiz ve ince miyelin kılıf üretir. Periferal sinir tamirinin başarısı dal aralığından distal dala doğru rejenere olan aksonların yoğunluğu, doğru hedeflere ulaşan bu aksonların popülasyonu ve yaptığı bağlantılarla belirlenir (56).

Son zamanlarda nöroglial hücrelerden olan astrositler ve mikroglia/makrofajlar üzerine dikkatler yoğunlaştırılmıştır. Glial hücre tipleri; hipertrofi, proliferasyon, migrasyon ve farklı morfolojik fenotiplere dönüşüm olmak üzere travmatik yaralanmalara güçlü cevap vermektedirler (57).

Endojen glial hücrelerin ilk yapısal cevapları, lezyon sonrası 5-20 dakika arasında gözlemlenir. Bu aktivasyon dinamik bir süreçtir ve lezyonun epimerkezinden nöropillere yayılır. Lezyondan 2-3 hafta sonra glial reaksiyon pik yapar, fakat belirgin astrositik değişiklikler gibi makrofajlar lezyondan 2 yıl sonra yapılırlar (58).

Sinirin yeniden büyümesi spesifik proteinlerin ekspresyonu ile kontrol edilmekte ve aksonal rejenerasyonun stimülasyonunu sağlayan uygun genlerin regulasyonu ile mümkün olabilmektedir. Aksonların yeniden büyümesini sınırlayan önemli ekstresek bir faktör lezyonlu sahada belirgin glial skar oluşmasıdır. Rejenerasyonun olduğu hemen her yerde, rejenere sinir lifleri nöroglial skarda durmakta veya pas geçmektedir. Skar matriksi aksonal büyümenin devam etmesini engeller ve aksonal rejenerasyona karşı mekanik bir bariyer olarak işlev görür.

Akson rejenerasyonunda normal süreçler; hasarlı aksonların yeniden büyümesi (spontan filizlenme), lezyon sahasına geçiş olması, uygun doğrultuda uzama olması, normal hedefin topografik reinnervasyonu ve önceki elektrofizyolojik niteliklerin restorasyonunu içermektedir (59).

Sunderland (32), endoneuriumun sağlam olduğu durumlarda aksonal rejenerasyon fonksiyonunun düzeldiğini buna karşın endoneurium yaralanmaları ile birlikte olan lezyonlarda fonksiyon kaybının düzelmediğini belirtmektedir. Buna karşın, yine aynı hücrelerde, akson rejenerasyonu için çok gerekli olmayan nörofilman yapımında ve nöronal uyarıcı enzim sentezinde belirgin bir düşüş olur (60).

Rejenerasyonun başlangıcında, aksonun ucu endonöral tüp içinde lezyonun olduğu bölgeye doğru ilerler. Proksimalde, aksonal büyümeye ait bulgular 24 saatin sonunda görülmeye başlar. Bu bulguların ortaya çıkışı lezyonun karakterine göre daha da gecikebilir. Travmanın olduğu bölgede, bağ doku yapılarının korunmuş olması rejenerasyonu, aksonal büyümeyi hızlandırır. Mira (61), çalışmasında bu gözlemi belirgin bir şekilde vurgulanmıştır.

Aksonunun büyümesi ve fonksiyonun düzelmesinde, Schwann hücrelerinin akson etrafında toplanarak miyelin sentezini başlatmaları da rol oynar. Bu yolla, remiyelinizasyon proksimal segmentten distale doğru ilerler. Yeni miyelinin yapımı için, eski miyelin artıkları ve kandan alınan kolesterol molekülleri kullanılır. Yeni miyelin, yaklaşık 7-15 gün içinde yapılır ve aksonal rejenerasyona eşlik eder. İki akson tam olarak kopmuşsa, araları sinir bağ dokusundan kaynaklanan fibroblastlar, perinöral hücreler, kollajen lifleri ve kapiller damarlarla dolar. Aksonal büyüme sırasında, kollajen lifleri sinir doğrultusuna paralel dizildikleri için belirgin bir engel

teşkil etmezler. Yine akson ucunun, distal aksone ve Schwann hücrelerine olan yönelme eğilimi aksonun rejenerasyonuna yardım eder (32).

### **3.5 Tedavi Gruplarına Uygulanan Ajanlar**

#### **3.5.1 Sinir Büyüme Faktörü (Nerve Growth Factor)**

Doku rejenerasyonunu ve farklılaşmasını arttıran moleküller genellikle büyüme faktörleri olarak sınıflandırılırlar. Bu soluble proteinler birkaç farklı molekül ailesine mensuptur ve her bir büyüme faktörü genellikle farklı biyolojik aktiviteleri etkilemektedir. Bazı durumlarda, büyüme faktörleri erişkinlerde hücresel çoğalmayı ve farklılaşmayı hızlandırdıklarından, bazı tedavilerde önemli roller oynayabilmektedirler. Büyüme faktör biyolojisinin bu yönü yara iyileşmesi ve nöral onarım olaylarında bu moleküllerin aktiviteleri ile örneklendirilmiştir

NGF, 1950 yılında Rita Levi-Montalcini tarafından, periferel nöron ve sempatik nöronların büyüme farklılaşmasını stimule edici niteliklerini araştırdığı sırada keşfedilmiştir (62). Nörotrofin ailesinin diğer üyeleri, brain derived neurotrophic factor, (BDNF), neurotrophin-3 (NT-3) ve neurotrophin-4/5 (NT-4/5) dir. NGF ailesi dışında nörotrofinlere mensup olan bazı protein aileleri de tarif edilmiştir (63).

Nörotrofik faktörlerin spesifik reseptörleri aracılığıyla nöral hücre sağkalım ve diferansiasyonunda rol aldığı gösterilmiştir. NGF ailesi biyolojik aktivitesini, tirozin kinaz reseptörleri (trkA, trkB ve trkC) ve düşük afiniteli reseptör p75'den meydana gelen iki tip transmembran glukoprotein aracılığıyla yapar. Bunlardan birincisi, yüksek afiniteli tirozin kinaz reseptörüdür (trk). Trk reseptörü; ekstrasellüler nörotrofin bağlanma bölgesi ve intrasellüler tirozin kinaz yerleşme alanından meydana gelen bir transmembran proteindir. Nörotrofinin trkA'ya bağlanmasını takiben, kompleks otofosforillenir, internalize olur ve aksonal büyüme ve nöron

surveyini sağlamakla görevli transkripsiyon faktörlerini aktive eden hücre gövdesine retrograd olarak taşınır. Tirozin Kinaz A'nın NGF için selektif olduğu dşntlseye, NT-3 ile bağlandığına dair kanıtlarda mevcuttur (64).

İkinci tip nörotrofin bağlanma reseptörü ise, düşük affiniteli p75 reseptörüdür. Bu reseptör, nonselektif olarak NGF, NT-3 ve BDNF'ye bağlanan bir transmembran proteindir. Bu faktörlerin reseptörleri Schwann hücrelerinde, lumbar spinal kord nöronlarında, dorsal kök ganglionlarında ve hedef kaslarında bulunmaktadır. Nörotrofik faktörler, gelişmekte olan ve matür sinir sisteminde nöronların yaşamını, büyümesini ve farklılaşmasını destekleyen ve sinaptik plastisitenin düzenlenmesini sağlayan moleküllerdir. Nervz dokuda nörotrofik faktörler ancak sınırlı miktarda bulunur ve gen transkripsiyonu ve protein sentezini indükleyen yollarda saatler-günler içinde hcesel değişikliklere neden olurlar.

NGF'nin temel olarak 3 fonksiyonu bulunmaktadır. Bunlar; periferel gangliadan nritlerin büyümesini stimüle etmek, nritlerin büyüme hızını ve doğrultusunu yönlendirmek ve son olarak da ganglion hücrelerinin canlı olarak kalmalarını sağlamaktır (neurotrophism) (65).

Neurotrofik faktörler, lokal olarak etki gösterip Schwann hücresi proliferasyonu etkilemekte ve rejenere olan aksonun myelinizasyonunu sağlamaktadır. Bu faktörlerin yaralanmaya cevapları çok karışık olmasına rağmen bir yada daha fazlasının lokal veya uygun olarak hedeflenmesi ile sinir rejenerasyonuna olumlu etki sağlarlar (66).

NGF ilk tanımlanan büyüme faktörü olmasına rağmen mitojenik etkisi yoktur. Duyarlı sinir hücrelerinde yaşamı ve sinir liflerinin büyümesini destekler. Yaralanma sonrasında Schwann hücreleri ve muhtemelen fibroblastlar, makrofajlar tarafından sentezlenip salınır ve sinir uçları tarafından içeri alınıp sinir terminaline

retrograd olarak taşınır. Schwann hücrelerinde sinir yaralanmalarından sonra artar ve rejenarasyon sonrasında bazal düzeyine döner. NGF, potansiyel olarak periferik sinir yaralanmalarında tedavi amaçlı olarak kullanılabilir. Schwann hücrelerinin, NGF salgıladığı ve bu sentez işleminin aksotomiden sonra distalde kalan Schwann hücrelerinde çok arttığı bulunmuştur (67).

Nörotrofinler hem periferik hem de santral sinir sisteminde spesifik nöral popülasyonların büyümesi ve sağkalımını teşvik eden hedef proteinleridir (68). NGF, gelişme sırasında nöronal büyüme ve adultlarda sinirin devamlılığının sağlanması, hasarsız sempatik nöronlar ve nöral krest kökenli duysal nöronların gelişimine katkıda bulunan en iyi bilinen nörotrofinlerden biridir (62).

Nöronların sağkalımı üzerine potent etkileri olması yanısıra NGF'nin aksonun yeniden büyümesi ve dallanması üzerine önemli etkileri olduğu in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (69). Nörit büyümesi üzerine böyle güçlü etkilerin olması, trofik faktörlerin yokluğunda rejenerasyonun yetersiz oluşunu ve lezyon sonrası nörotrofin uygulanmasının akson yeniden büyümesini arttırdığı görüşünü doğrulamaktadır.

### **3.5.2 Glial Büyüme Faktörü (Glial Growth Factor)**

Heregulinler, proliferasyon ve diferansiyasyon gibi cevaplara yol açan bir epidermal büyüme faktörü (EGF)-benzeri büyüme faktörleri ailesidir. Neureglinler (NRG) nervöz sistem, kalp, meme ve diğer organ sistemlerinde hücre-hücre etkileşimlerini düzenleyen uyarıcı proteinlerdir. 1992 yılında 4 grup tarafından ilk defa NRG'lerin var olduğu rapor edilmiştir (70). GGF peptid büyüme faktörlerle ilişkili bir aileyi teşkil eder. Literatürde çeşitli NRG izoformları için değişik isimler kullanılmıştır. Bunlar, acetylcholine receptor inducing activity, glial growth factor ,

heregulin, neu differentiation factor ve sensory and motor neuron-derived factor gibi isimlerdir.

Heregulinlerin, EGF reseptörü (EGFR, HER1, ErbB-1), HER2 (neu veya ErbB-2), HER3 (ErbB-3) ve HER4 (ErbB-4) olmak üzere 4 üyesi vardır: Neuregulinler etkilerini ErbB-2, ErbB-3 ve ErbB-4 reseptörlerini içeren EGF reseptör ailesi üyelerine bağlanarak gösterir. Neuregulinler ErbB tirozin kinaz reseptörlerini aktive eden bir polipeptid büyüme/farklılaşma faktörleri ailesidir (71). NRG'in ekstrasellüler alandaki reseptör tirozin kinaz ErbB-3 veya ErbB-4'e bağlanması sonucunda ErbB homo yada heterodimerlerine (sıklıkla ErbB-2) ayrılır, böylece intrasellüler sinyal yollarının aktive olmasıyla proliferasyonun inhibisyonu veya stimülasyonu, apoptosis (programlanmış hücre ölümü), migrasyon, farklılaşma ve adhezyon gibi hücrel cevaplar meydana gelir (72).

Son yıllarda glial faktör içeren Neuregulinlerin elde edilmesi ile Schwann hücrelerinin sayısının selektif ve kaydadeğer olarak artması mümkün olmuştur. GGF'lerin, Schwann hücrelerinin sağkalım, migrasyon ve proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca GGF'lerin sonradan Schwann hücrelerine farklılaşan prekürsör hücrelerinin sağkalımını artırdığı ortaya konmuştur. Schwann hücrelerinin iyi bilinen bir fonksiyonu duysal ve motor aksonlarının myelinizasyonun sağlayarak, aksiyon potansiyelinin hızlı iletimine katkıda bulunmaktır. Duyusal nöron-Schwann hücre kültürlerinde, Schwann hücreleriyle temasta olan duysal hücre aksonlarındaki proliferasyon hızı, Schwann hücreleriyle temasta olmayan aksonlarındakinden daha fazla bulunmuş ve bu büyümeyi teşvik edici aktivite, NRG uyarılarını inhibe eden antikorlar tarafından bloke edilmiştir (73, 74).

Neuregulinler; oligodendrosit öncüllerinin farklılaşması ve survivalı için gereklidir. Glial büyüme faktörlerinin (NRG gibi) eksikliği, sinaptik destabilizasyona

zemin hazırlar. NRG uyarımının, nöromüsküler bileşkelerin stabilizasyonu için gerekli olduğu açıktır ve astrosit biyolojisinde NRG'ler santral sinapsların oluşumu veya stabilizasyonunu sağlamaktadır (75).

NRG'ler Schwann hücre sağkalımını desteklediği bilinen tek trofik faktörler olduğundan kronik nöropatili hastaların tedavisinde potansiyel kullanıma sahiptir. Yüksek afiniteli bir neuregulin reseptörü olan ErbB-3 sadece Schwann hücre büyümesi için değil ayrıca duyuusal ve motor nöronlarının sağkalımı için de gereklidir (76).

Periferel sinir rejenerasyonunu artırmada Schwann hücrelerinin anahtar rolünün glial büyüme faktörleri ailesinin tüm üyelerinden oluşan çeşitli Schwann hücre mitojenlerine bağı olabileceğini gösterilmiştir. Neuregulin izoformları nöron membranına bağlanmakta veya salgılanmaktadır (77). Bunun sonucunda ekstrasellüler matriks proteinlerini sağlar, hücre hareketi ve yapışmasını kolaylaştıran spesifik adhezyon molekülleri için fiziksel iskelet oluşturur, ayrıca büyümede ve hücre sinyal oluşturma olaylarında önemli olan farklı ligandların salınma veya alınmasına bağı stimülatör faktörlerin bir kaynağı olarak görev yapar.

### **3.5.3 Metilprednizolon**

Metilprednizolon, mineralokortikoid etkinliği çok düşük, uzun etkili bir sentetik glukokortikoiddir. Glukokortikoidler genel olarak karbonhidrat metabolizması üzerine insüline zıt etki gösterirler. Karaciğerde glukoneogenezi arttırlar. Karaciğer hariç diğer dokularda protein sentezini inhibe ederler. Suprafizyolojik konsantrasyonlarda hangi etkene (mikroorganizma, kimyasal etkenler, mekanik etkenler, irradasyon gibi) bağı olursa olsun enflamasyonun tüm bulgularını ortadan kaldırırlar. Bu etkisini başlangıç döneminde nötrofil lökositlerden ve monositik makrofajlardan dokulara salınan kemotaktik faktörlerin sentez ve salınımını inhibe



ederek, daha sonra da makrofaj migrasyon inhibitör faktörü ve trombosit aktive edici faktörü inhibe edip lizozom membranlarını stabilize ederek sağlarlar (78). Antiinflamatuvar ve antialerjik etkilerinden dolayı metilprednizolon tüm otoimmün hastalıkların, aspirasyon ve kimyasal pnömoninin, maling tümörlerin ve birçok hemotolojik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Lipit peroksidasyonu inhibisyonu ve antioksidan özelliğinden dolayı yüksek dozlarda doku hasarını azaltmaktadır. Bu özelliğinden dolayı yüksek doz metilprednizolon kullanımının spinal kord hasarını azalttığı gösterilmiştir (79, 80).

#### **3.5.4 N-asetil sistein**

NAC basit bir aminoasit olan Cysteinin preasetilize formudur. Güçlü bir anti-oksidan, antitoksin ve immunomodülatuar bir ajandır. Serbest radikallerin oluşturduğu hücre hasarını normal metabolik aktiviteyi düzenleyerek ortadan kaldırır (81). Bu ajanın mukolitik ve anti-oksidan etkileri uzun süredir bilinmektedir. Asetaminofen zehirlenmesi sonrası karaciğer hasarının önlenmesi ve ifosfamid'in üriner sistem üzerindeki zararlı etkisinin önlenmesi amacıyla uzun süredir kullanılmaktadır. NAC, intrasellüler glutatyonun prekürsörüdür ve karaciğerde glutatyon S-transferaz aktivitesini belirgin olarak artırır. Bu aktivite ajanın anti-oksidan, anti-karsinojenik ve antimutajenik etkilerinin temelidir.

NAC'nin bakteriyel test sistemleri üzerindeki antimutajenik etkisi gösterilmiştir. Farelerde etil karbamat ile oluşturulan akciğer tümörlerinin NAC'nin takviyesi ile etkin biçimde önlendiği saptanmıştır (82). Uzun zamandır kronik akciğer hastalarında mukolitik olarak kullanılan bu ajanın, sigara içicilerde kanser oluşumunu engelleyerek ek bir yarar sağlayabileceği düşüncesi çarpıcıdır (83).



Ciddi nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde serbest radikal hasarının etkili olduğu belirtilmiştir. Herediter hareket bozuklukları, myotrofik lateralskleroz, multiple sklerozis, diyabetik nöropati ve Alzheimer hastalığı NAC ile tedavi edilmiştir. NAC nöral apoptozisi ve toxisiteyi azalttığı bildirilmiştir (84).

### **3.6 Tavşan Fasial Sinirinin Anatomisi**

Tavşan FS'si aurikula anteroinferior kısmından ekstrakranial kısma çıkmaktadır. Aurikula alt kısmında yerleşmiş olan parotis glandının derininde lokalizedir. Parotis glandı tamamen diseke edilirse FS'nin ana trunkusuna ulaşılır. Fasial sinir ana trunkusu yukarıdan aşağı ve içten dışa doğru bir seyir gösterir. FS'den yukarı doğru çıkan dal posterior aurikular sinir adını alır. Daha sonra aşağı ve geriye doğru boyna uzanan bir dal verir ve bu dal n. servikalis adını alır. Fasial sinir yaklaşık 1 cm'lik seyir gösterdikten sonra marjinal mandibular dalı verir. Bu dal aşağı doğru giderek ağız kenarı ve bıyık hareketlerini sağlar. Marjinal mandibular daldan sonraki kısım bukkal dal adını alır. Bukkal dal yaklaşık 2 cm kadar zigomatik adalenin üzerinde seyrederek ve 2 dalcığa ayrılır. Bu dallar dorsal ve ventral bukkal dallardır. Bu dalların terminal kısımları ise anastomoz yapar.

### **3.7 Elektron Mikroskop**

Elektron mikroskopları (EM) elektronlarla doku parçacıklarının etkileşmesi temeline dayanır. EM yüksek çözünüme gücü ile incelemeye elverişli (0.1nm) bir görüntüleme sistemidir. Uygulamada doku kesitlerinde 1 nm lik çözünüme gücü tatmin edici olmaktadır. Bu ışık mikroskobu ile elde edilebilen büyütmenin 400 kez daha fazlası demektir. EM çalışması ışığın cam merceklerdeki sapma davranışının benzeri olan elektron demetinin elektromanyetik alanlarda sapma ilkesine dayanır. Elektronlar vakum ortamında metalik bir flamanın yüksek derecede ısıtılması ile elde

edilebilir. Elektronlar salıverildikten sonra, katot ile anot arasında yaklaşık 60-100 kV yada daha fazla potansiyel farkına sokulur. Anot merkezinde ufak bir delik olan metalik bir plakadır. Elektronlar katotdan anota doğru ivme kazanarak hızlanır. Partiküllerinin bir kısmı anodun merkezindeki bu açıklıktan geçer ve sürekli bir elektron akımı (demeti) oluştururlar. Bu demet, optik mikroskopta olduğu gibi elektromanyetik mercekler tarafınca saptırılır. Böylece kondensatör, elektron demetini nesne düzlemine odaklar ve objektif, incelenen nesnenin bir görüntüsünü oluşturur. Elde edilen bu görüntü bir iki yansıtıcı mercekten daha da büyütülür. Son aşamada görüntü bir floresan ekranda görülür. Bu görüntü istenirse fotoğraf plakaları üzerine aktarılır. EM inceleme için daha ince (0.02-0.1 mikrometre) kesitler gerektiğinden gömme işleminde sert epoksi plastiği kullanılır. Bu şekilde elde edilen bloklar o denli serttir ki kesmek için elmas yada cam bıçaklar kullanmak gerekir. Elektron demeti camdan geçemediği için çok ince olan kesitler küçük metal ağırlar üzerinde toplanır. Kesitin metal taşıyıcının boşluklarına denk gelen bölümleri mikroskopta incelenebilir. Bazen EM de kullanılan cryofracture (dondurma-kırma) yöntemi dokuları tespit etmeye ve gömmeye gerek olmaksızın incelemeyi olanaklı kılar. Bu teknik artefaktsız olmamasına karşın ortaya çıkan artefaktlar başka yöntemlerdekinden daha azdır ve oluşan yarıklar şeklindeki açıklıklardan iç yapılara ait ayrıntılarda görülebilir.

## 4. GEREÇ VE YÖNTEM

### 4.1 Denekler

Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi Laboratuvarı'ndan temin edilen 2500-3000 gram ağılığında 50 adet dişi Yeni Zellanda türü tavşan üzerinde ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alınarak gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılacak sarf malzemeleri, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP proje no:916) birimi tarafından temin edildi. Tüm tavşanların fasial fonksiyonları değerlendirildi ve fasial fonksiyonları normal olanlar çalışmaya dahil edildi. Fasial fonksiyonların normal olması kriteri olarak; çiğneme esnasında simetrik bıyık hareketleri, enjektör yardımıyla basınçlı hava üflendiğinde göz kırpma refleksinin olması alındı. Hayvanlar Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde özel yemlere ve suya limitsiz olarak ulaşabilecekleri düzeneklerle standart olarak beslendi. Denekler beşerli olarak 10 ayrı kafese yerleştirildi.

### 4.2 Deneklerin gruplara ayrılması

Kullanılan 50 sağlıklı Yeni Zellanda tipi dişi tavşan 10'arlı beş gruba ayrıldı.

**Grup 1: Kontrol grubu.** Fasial sinir anastomozu yapıldıktan sonra hayvanlara hiçbir medikal tedavi uygulanmadı ve hayvanlar 2 ay süresince takip edildi.

**Grup 2: Sinir büyüme faktörü (Nerve Growth Factor) verilen grup.** Tavşanın yüzünün sol tarafında, fasial sinir bukkal dalının anastomoz bölgesinin proksimal ve distal kısmına, anastomoz bölgesine cerrahi işlem sırasında epinörium içerisine 250 ng/0.1 ml dozunda NGF (NT-3, Sigma Aldrich Inc., USA) uygulandı. Cerrahi işlemden 24 ve 48 saat sonra aynı doz NGF aynı bölgeye subkutan olarak uygulandı. Hayvanlar 2 ay boyunca takip edildi.

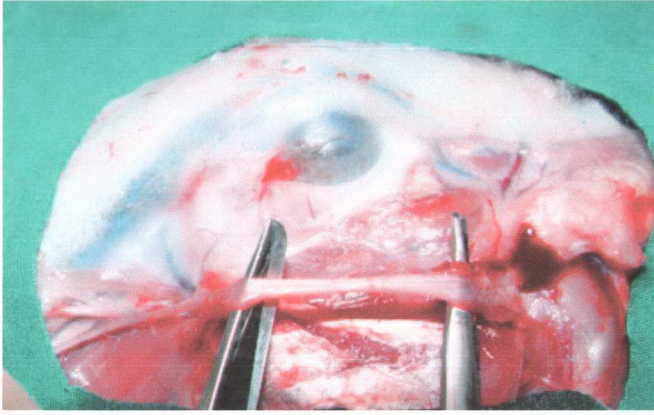
**Grup 3: Glial büyüme faktörü (Glial Growth Factor) verilen grup.** Tavşanın sol tarafında fasial sinir bukkal dalının anastomoz bölgesinin proksimal ve distal kısmına, anastomoz bölgesine cerrahi işlem sırasında epinörium içerisine 5000 ng/0.1 ml dozunda GGF yapıldı. Cerrahi işlemden 24 ve 48 saat sonra aynı doz GGF (Heregulin- $\alpha$ , Sigma Aldrich Inc. USA) aynı bölgeye subkutan olarak uygulandı. Hayvanlar 2 ay boyunca takip edildi.

**Grup 4: N asetil sistein verilen grup.** Cerrahi prosedür tamamlandıktan hemen sonra 50 mg/kg/gün tek doz intramusküler enjeksiyon şeklinde NAC (Asist, Bilim İlaç San, Türkiye) uygulaması iki ay süresince yapıldı.

**Grup 5: Metilprednizolon verilen grup.** Gruptaki tüm tavşanlara cerrahi prosedür tamamlandıktan hemen sonra günde bir kez 1mg/kg/gün dozunda intramusküler enjeksiyon şeklinde metilprednizolon (Prednol L, Mustafa nevzat İlaç San, Türkiye) uygulaması 2 ay süresince yapıldı.

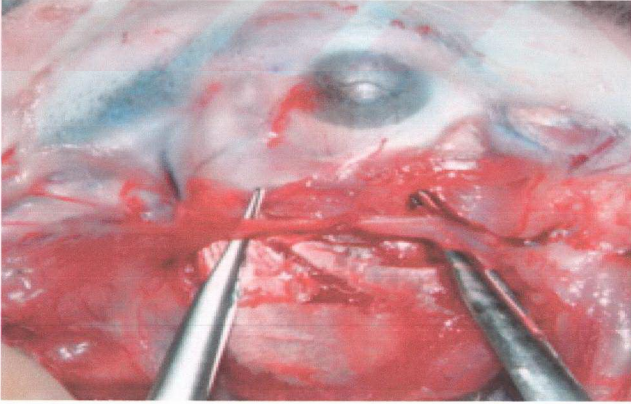
#### **4.3 Cerrahi Prosedür**

50 tavşanın tamamına aynı cerrah tarafından aynı standart cerrahi operasyon yapıldı. Tavşanlar 10 mg/kg xylazine hidroklorid (Rompun, Bayer İlaç, Türkiye) ve 50 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar, Eczacıbaşı İlaç, Türkiye) ile uyutuldu. Tavşanların fasial sinir trasesine uyan bölgelerindeki ciltleri traş edilip %70 etanol ve povidon iyod ile temizlenerek kurutuldu. Prosedür steril şartlarda operasyon mikroskobu (K. Zeiss, Almanya) yardımı ile yapıldı. Göz altından mandibulaya paralel yaklaşık 2 cm uzunluğunda horizontal bir insizyon yapıldı. Cilt, ciltaltı diseke edilerek yüzeysel fasiaya ulaşıldı ve mikroskopik diseksiyon yapılarak fasial sinirin bukkal dalı fasial sinir stimülatörü yardımı ile tanındı ve bukkal dal mikromakas (Aesculape, Almanya) ile kesildi (Şekil 2).



Şekil 2: Tavşan FS'sinin bukkal dalının görünümü

Fasial sinirin bukkal dalından yaklaşık olarak 2 mm'lik bir parça çıkartıldı. Distal ve proksimal uçlar arasında 9-0 monofilaman prolen suture (Ethicon, Almanya) ile epinöral dokuda üçgenin köşelerini oluşturulacak şekilde 3 adet suture ile sutureasyon işlemi yapıldı (Şekil 3).



Şekil 3: FS'nin bukkal dalının sinir anastomozu yapıldıktan sonraki görünümü

İlaç uygulamasını takiben cilt 4-0 ipek (Ethicon, Almanya) ile suture edilerek kapatıldı. Tavşanlara cerrahi işlemlerden bir saat önce ve cerrahi işleminden bir saat sonra profilaktik 20-40 mg/kg Cefazolin sodyum (Cefozin, Bilim İlaç, Türkiye) yapıldı. Cerrahi işlem sonrasında tüm gruplardaki tavşanlara (kontrol grubu hariç) ilaç uygulaması yapıldı ve 2 ay süresince tüm tavşanlar takip edildi.

#### **4.4 Spesmenlerin Elde Edilmesi ve Hazırlanması**

Tavşanlara postoperatif 8. haftada, intramusküler 10 mg/kg xylazine hidroklorid, 50 mg/kg ketamin hidroklorid yapıldı ve önceki insizyon yerinden cilt insizyonu yapılarak anastomoz bölgesine ulaşıldı. Anastomoz bölgesi sütür yardımı ile tanındı. Çevre dokulardan sinir diseke edilip serbestleştirildikten sonra anastomoz bölgesinin 5 mm proksimal ve 5 mm distalinden anastomoz sahasını içerecek şekilde fasial sinirin bukkal dalı eksize edilerek çıkartıldı. Çıkartılan spesimenler %10' luk glutaraldehit içine konarak elektron mikroskopi incelemesi için hazırlandı.

Elelektron mikroskopik incelenme için spesmenler fosfat tamponlu (Ph: 7.2) % 2.5 lik glutaraldehit ile tespit edildi. 24 saat süren tespit işlemi sonunda dokular fosfat tamponu ile yıkandı. Dokulara %1'lik osmiyum tetraoksit ile ikinci tespit yapıldı. Takiben fosfat tamponu ile yıkandı. Dereceli alkol serileri ile dehidratasyon yapıldı. Dokular Araldit Cy 212 + DDSA+ BDMA + Dibütül fitalat karışımına gömülüp bloklar hazırlandı. Bloklardan yarı ince ve ince kesitler alındı. Yarı ince kesitler Olympus BH2 fotomikroskopla (Almanya), ince kesitler is Karl Zeiss 952 (Almanya) elektron mikroskopi ile incelenerek görüntülendi

#### **4.5 Spesmenlerin Değerlendirilmesi**

Yarı ince doku kesitlerinde sinir rejenerasyonu için menfi olarak kabul edilen myelin debris figür yapıları Olympus ışık mikroskobuna takılan Eyepieces graticule (1x1 mm ebadında 100 eşit kareli oküler mikrometre) ile sayıldı. Her gruba ait 10



kesitten 6 adet alan ( x 40 objektif büyütme) sayıldı ve her grup için altı adet alanın ortalaması alındı. İnce kesitlerde ise 2.5 µm büyüklüğüne kesit alınarak x 3000 büyütme ile normal myelin yapısı, myelin artışı, Schwann hücre proliferasyonu, Schwann hücre sayısının artması, mitokondrilerin normal olması, endonöral myelin kalınlaşması, rejenerasyonun başlangıcı, endonöriumda fibrozis, kollajen lif artışı, akson çekilmesi, mitokondrial kristaliazis, myelin yapı bozukluğu, myelinsiz sinirler, akson yapı bozukluğu, rejenerasyon yokluğu, perinöral konnektif doku, perinöral fibrozis, fibröz doku artışı, vakuolar dejenerasyon değerlendirildi. Elde edilen bulgular ; Yok: (-), hafif: (+), orta: (++) , şiddetli: (+++) olarak derecelendirildi.

#### **4.6 İstatiksel Analiz**

İstatiksel analizler SPSS 10.0 bilgisayar programıyla yapıldı. Myelin debrislerinin varlığı açısından gruplar One way ANOVA testi ile karşılaştırıldı. Posthoc Benferoni testi yapılarak farklılıklar doğrulanmaya çalışıldı. Daha sonra gruplar arasındaki karşılaştırmalarda T test kullanıldı.  $P < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

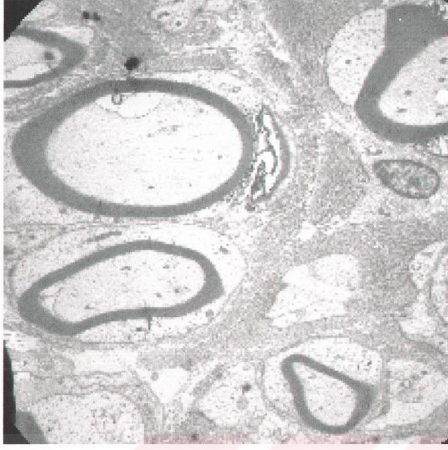
## 5. BULGULAR

Travmatik fasial paralizisi oluşturulan tüm grupların histolojik olarak yapılan elektron mikroskopi incelemelerinde değişiklikler her grup için ayrı ayrı değerlendirildi. EM incelemede histopatolojik olarak kontrol grubuna göre en iyi iyileşmenin GGF ile tedavi edilen grupta olduğu görüldü. Bunu sırası ile NGF uygulanan grup ve NAC uygulanan grup izliyordu. Kontrol grubuna göre en kötü rejenerasyon bulgularının olduğu grup ise steroid uygulanan grup idi.

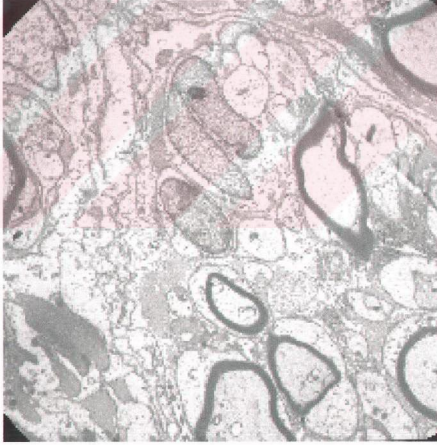
Sinir büyüme faktörü verilen grubun elektron mikroskopi incelemesinde; Schwann hücrelerinde ve sitoplazmasında myelinizasyon artmış, endonörium kalınlaşmış olarak tespit edildi. Myelin yapısı, akson sayıları ve akson sitoplazmaları normal olarak değerlendirildi. Akson sitoplazmaları içinde mitokondriler normal görünümdeydi. Mitokondrial kristaliazis ve akson çekilmesi yoktu. Ancak yer yer myelinsiz sinir lifleri de mevcuttu. Perinöral konnektif doku normal olarak değerlendirildi. Schwann hücrelerinde vacuolar dejenerasyon görülmedi. Endonöral fibrozis ve kolojen doku artışı yoktu (Şekil 4).

Glial büyüme faktörü verilen grubun yapılan EM incelemesinde remyelizasyon süreci başlamıştı ve ileri derecedeydi. Normal myelin yapısı mevcuttu. Bu grupta Schwann hücre ve glial hücre proliferasyonu gözlemlendi. Myelinsiz aksonlar vardı fakat bunlarda rejenerasyon süreci başlamıştı. Akson yapısı normaldi, akson çekilmesi ve mitokondrial kristaliazis ve fibroz doku artışı gözlemlenmedi. EM değerlendirmesinde diğer gruplar ile karşılaştırıldığında en iyi remiyelinizasyon bu grupta izlendi (Şekil 5).





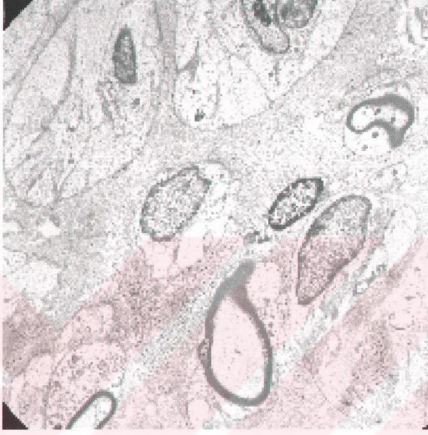
Şekil 4: Sinir büyüme faktörü verilen grubun elektron mikroskop görüntüsü (2.5µ kesit, M3000 büyütme)



Şekil 5: Glial büyüme faktörü verilen grubun elektron mikroskop görüntüsü (2.5µ kesit, M3000 büyütme)

NAC uygulanan grupta, remyelinizasyon bulguları gözlemlendi. Schwann hücreleri sayı olarak yeterliydi ve proliferasyon süreci başlamıştı. Schwann hücre sayısı kontrol grubuna göre artmıştı. Myelinize olan akson sayısı ve özellikle

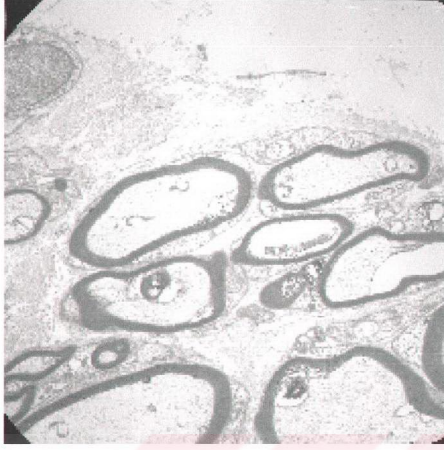
yapıları normal olarak değerlendirildi. Endonöral kalınlaşma ileri derecede mevcuttu. Myelinsiz sinirler mevcuttu. Normale yakın kollojen yapısı görülmekte idi. Akson mitokondrileri normal görünümde idi. Akson çekilmesi, mitokondrial kristalizis ve perinöral fibrozis yoktu (Şekil 6).



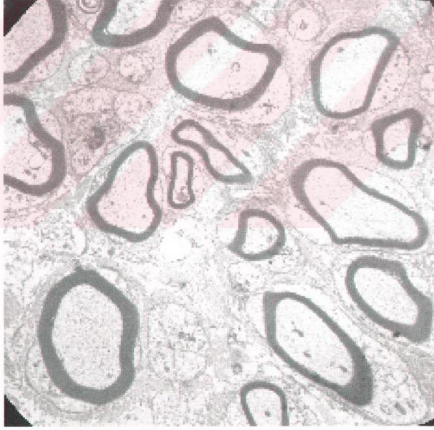
Şekil 6: NAC verilen grubun elektrom mikroskop görüntüsü (2.5µm kesit, M3000 büyütme)

MP uygulanan grupta endonöriumda fibrozis mevcuttu. Kollajen liflerinde artış vardı. Myelinli sinir liflerinde belirgin akson çekilmesi ve aksonlar içindeki mitokondrilerde belirgin kristalizis görüldü. Myelin yapısında dejenerasyon gözlemlendi. Myelin ve akson yapısı bozulmuştu. Myelin rejenerasyonu yoktu. Schwann hücreleri ve proliferasyon görülmedi (Şekil 7).

Kontrol grubunda, Schwann hücre sayısı çok fazla artmamış ve proliferasyon başlamış görünümdeydi. Akson yapısı ve içindeki mitokondriler normale yakın görünümdeydi. Akson çekilmesi ve mitokondrial kristalizis yoktu. Rejenerasyonla birlikte dejenerasyon bulguları vardı. Perinöral konnektif doku artışı minimaldi. Endonöral fibrozis yoktu (Şekil 8).



Şekil 7: Metilprednizolon uygulanan grubun elektron mikroskop görüntüsü (2.5µm kesit, M3000 büyütme)



Şekil 8: Kontrol grubunun elektron mikroskop görüntüsü (2.5µ kesit, M3000 büyütme)

Sinir hasarı sonrasında histopatolojik olarak gözlenen endonöriumda fibrozis, kollajen lif artışı, akson çekilmesi, mitokondrial kristaliazis, myelin yapı bozukluğu, myelinsiz sinirler, akson yapı bozukluğu, perinöral konnektif doku, perinöral fibrozis, fibröz doku artışı, vakuolar dejenerasyon gibi dejenerasyon bulguları tüm gruplar için tablo 2’de özetlenmiştir. Spesmenlerin EM incelemesinde dejenerasyon bulguları en fazla metilprednizolon uygulanan grupta (grup 5) gözlemlendi. Kontrol grubuna göre steroid grubunda daha fazla dejenerasyon bulgularının izlenmesi dikkat çekiciydi. NGF grubunda ise kontrol grubuna göre daha az dejenerasyon bulguları vardı. GGF uygulanan grupta (grup 3) ise hiçbir dejenerasyon bulgusu izlenmedi.

Tablo 2: Sinir dejenerasyonunun elektron mikroskopi bulguları

Histopatolojik bulgular	Grup1 (Kontrol)	Grup 2 (NGF)	Grup 3 (GGF)	Grup 4 (NAC)	Grup 5 (MP)
Endonöriumda fibrozis	-	-	-	+	+++
Kollajen lif artışı	-	-	-	+	+++
Akson çekilmesi	-	-	-	-	+++
Mitokondrial kristaliazis	-	-	-	-	+++
Myelin yapı bozukluğu	++	+	-	++	+++
Myelinsiz sinirler	++	+	-	++	+++
Akson yapı bozukluğu	++	+	-	++	+++
Perinöral konnektif doku	-	-	-	-	+++
Perinöral fibrozis	-	-	-	-	+++
Fibröz doku artışı	-	-	-	-	+++
Vakuolar dejenerasyon	-	-	-	-	+++

NGF: Sinir büyüme faktörü, GGF: Glial büyüme faktörü, NAC: N-asetil sistein  
MP: Metilprednizolon. Yok: (-), hafif: (+), orta: (++) , şiddetli: (+++)

Sinir hasarı sonrasında histopatolojik olarak gözlenen; normal myelin yapısı, myelin artışı, Schwann hücre proliferasyonu, Schwann hücre sayısının artması, mitokondrilerin normal olması, endonöral myelin kalınlaşması, rejenerasyonun başlangıcı gibi rejenerasyon bulguları tüm gruplar için tablo 3’de özetlenmiştir. EM incelemesinde en iyi rejenerasyon bulgularının GGF uygulanan grupta (grup 3)

olduğu tespit edildi. Bunu sırası ile NGF, NAC ve kontrol grubu izliyordu. En az rejenerasyon bulguları steroid uygulanan grupta izleniyordu.

Tablo 3: Sinir rejenerasyonun elektron mikroskopi bulguları

Histopatolojik bulgular	Grup1 (Kontrol)	Grup 2 (NGF)	Grup 3 (GGF)	Grup 4 (NAC)	Grup 5 (MP)
Normal myelin yapısı	+	+++	+++	+	-
Myelin artışı	-	+	+++	-	+
Schwann hücre proliferasyonu	+	+++	+++	++	-
Schwann hücre sayısının artması	-	++	+++	+	-
Normal mitokondri	+++	+++	+++	+++	-
Endonöral myelin kalınlaşması	-	-	+++	+	-
Rejenerasyonun başlangıcı	+	++	+++	++	-

NGF: Sinir büyüme faktörü, GGF: Glial büyüme faktörü, NAC: N-asetil sistein  
MP: Metilprednizolon, Yok: (-), hafif: (+), orta: (++) , şiddetli: (+++) olarak derecelendirildi.

Yarı ince doku kesitlerinde sinir rejenerasyonu için menfi olarak kabul edilen myelin debris figür yapıları ışık mikroskopu ile her grup için ayrı ayrı sayıldı. Myelin debris sayıları açısından kontrol grubuna göre en az myelin debris sayısı glial growth faktör verilen grupta elde edildi. GGF verilen grup diğer gruplarla karşılaştırıldığı zaman myelin debris sayısı anlamlı olarak daha az bulundu. GGF grubunu sırasıyla NGF ve NAC verilen grup izliyordu. En fazla myelin debrisleri ise steroid verilen grupta izlendi (Tablo 4).



Tablo 4: Işık mikroskopu ile myelin debrislerin (anormal myelin figürleri) değerlendirilmesi

Denekler	Myelin Debris Sayısı (n)				
	Kontrol	NGF	GGF	NAC	MP
1	82	29	6	70	112
2	97	29	5	91	97
3	121	33	5	109	118
4	78	38	6	67	108
5	109	39	12	103	117
6	92	25	5	91	121
7	101	31	7	95	109
8	108	39	8	100	116
9	89	27	5	67	117
10	99	29	6	92	98
<b>Toplam</b>	<b>976</b>	<b>319</b>	<b>65</b>	<b>885</b>	<b>1113</b>

n: Her gruptaki her bir denek için ışık mikroskopunda altı farklı alanda sayılan myelin debrislerinin ortalama sayısı.

NGF: Sinir büyüme faktörü, GGF: Glial büyüme faktörü, NAC: N-asetil sistein, MP: Metilprednizolon,

Varyans analizi,  $f=240.136$   $p<0.0001$ . T testi sonucunda;  $p<0.05$ ;

GGF grubu ile NGF, NAC, MP ve Kontrol grubu karşılaştırıldığı zaman  $p<0.005$ ,

NGF grubu ile GGF, NAC, MP ve Kontrol grubu karşılaştırıldığı zaman  $p<0.005$ ,

NAC grubu ile NGF, GGF, MP ve Kontrol grubu karşılaştırıldığı zaman  $p<0.005$ ,

MP grubu ile NGF, GGF ve Kontrol grubu karşılaştırıldığı zaman  $p<0.005$ ,

Myelin debris açısından varyans analizi uygulandığı zaman tüm gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ( $p<0.001$ ). Gruplar arası karşılaştırmada GGF verilen gruptaki myelin debris sayısının NGF, NAC, MP ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak az bulunduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ). Kontrol grubuna göre NGF ve NAC grubunda da myelin debris sayısı anlamlı olarak düşük iken MP grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığı zaman myelin debris sayısı anlamlı olarak artmış bulundu ( $p<0.005$ ).

## 6.TARTIŞMA

Travma, cerrahi, tümörler, kompresyon, enflamatuar durumlar yada enfeksiyonlar sonucunda hasar gören periferik sinir yapılarının onarımında anatomik, histolojik, patolojik olayların anlaşılması ve rekonstrüktif cerrahi yöntemlerin gelişmesi ile periferik sinir lezyonlarının ve bunlara bağlı defektiflerin onarımında büyük ilerleme kaydedilmiştir.

Primer sinir onarımı için ideal şartlar sağlansa bile hiçbir zaman yaralanma öncesindeki fonksiyonların %100'ü elde edilememektedir. Bugüne kadar primer sinir onarımları üzerinde yapılmış olan sayısız klinik ve deneysel çalışmada iyileşmeyi arttırmak ve fonksiyonel sonucu iyileştirmek için çok sayıda yöntem denenmiştir (85).

Ani başlayan travmatik komplet fasial paralizilerde hastanın genel durumu uygunsa derhal onarıma geçilmelidir. Travmayı takiben ilk 3 gün boyunca, distal FS, elektrik uyarımıyla tanınabilir. Çeşitli nedenlerden dolayı onarım üç gün içinde yapılmadıysa, o zaman teorik olarak en ideal süre 3. haftadır (3).

Mümkünse primer uç-uca anastomoz yapılmalıdır. Anastomoz yerinin gergin olmamasına dikkat edilmelidir. Anastomoz yerinin gergin olması veya basınç altında olması fibröz doku artışına neden olarak fonksiyonun geri dönüşünü bozabilir. Onarımda sinir grefti kullanılacaksa anastomoz noktalarının gergin olmaması için; greftin, defektten biraz daha uzun olması gerekir. Birçok çalışmada iyi bir anastomoz için sinirin perinöral olarak onarımını, atravmatik nonreaktif sütür materyali kullanmayı ve mümkün olan en az sayıda sütür konulması önerilmektedir. Küçük dalların anastomozunda ise tek bir sütürle onarım tavsiye edilmektedir (4). Çalışmamızda anastomoz bölgesinde gerginlik oluşmaması için 2 mm kadar küçük bir segment çıkarıldı ve anastomoz bölgesi üç adet sütür ile tamir edildi.

Schwann hücreleri periferik sinir sisteminde büyüme yüzeyi oluşturarak ve büyüme faktörü salgılayarak rejenerasyona destek olurlar. Sinir kesisinden sonraki birkaç gün içinde miyelin kırılmaya başlar ve distal kısımda akson dejenerasyonu meydana gelir (86). Schwann hücreleri sinir hasarından sonra rejenerasyonu artırır ve kesilmiş sinirde Schwann hücreleri filizlenerek sinirin yeniden büyümesine kılavuzluk yaparlar (87). Hasara uğrayan sinirde bir yandan yıkım sürerken bir yandan da rejenerasyon faaliyeti başlar. Sinir kesilerinden sonra başlayan rejenerasyon hızı insanlarda günde ortalama 1 mm'dir (1). Rejenerasyon hem Schwann hücrelerinde hem de kesik aksonun proksimal ucunda başlar. Akson kesi sahasına doğru Schwann hücrelerini izleyerek yeniden oluşmaya başlar. Sekiz haftalık süre fasial sinirin rejenerasyonu için yeterli süre olarak düşünülebilir. Periferik bir sinirin kesilmesi lezyonun distalindeki Schwann hücrelerini denerve eder. Bu akut denervasyondan sonra mitoz meydana gelir ve çeşitli büyüme faktörleri salgılanır (88). Sinirde rejenerasyon tamamlanmazsa hücrelerde atrofi ve daha sonra ölüm meydana gelir (89).

Travmaya bağlı olarak myelin kılıf etkilenmekte ve myelin debrisler oluşmaktadır. Myelin debrisler mikroglialar tarafınca ortadan kaldırılmakta ve bu işlem birkaç hafta sürmektedir. Akut demyelinizasyonda myelin debrisleri birkaç günde aksonlar içinde makrofajlarca ortadan kaldırılmaktadır. Demyelinize aksonlarda remyelinizasyon ancak bu myelin debrisleri tamamen ortadan kaldırıldıktan sonra başlamaktadır. Myelin debris miktarı ile neural rejenerasyon arasında ters bir ilişki vardır. Normal rejenerasyonda myelin debrisleri tamamen ortadan kaldırılır ve Schwann hücrelerinde debrisler çok nadir olarak görülürler. Myelin debrisler ne kadar çok artarsa sinir iyileşmesinde o kadar az olmaktadır (90). Kuhlman ve arkadaşları (91) myelin debrislerinin myelinizasyonu önlediğini ve bu



debrislerin immunoglobülinler ile temizlenmesinin remyelinizasyonu hızlandıracağını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda gruplar arasında yapılan karşılaştırmada kontrol grubuna göre GGF verilen grupta myelin debris sayısı en az iken steroid verilen grupta en fazlaydı ( $p<0.005$ ). GGF verilen grubu sırasıyla NGF ve NAC verilen grup izliyordu. Bu farklılık istatistiki olarak anlamlıydı ( $p<0.005$ ). Elektron mikroskopi inceleme sonucunda da en iyi nöral rejenerasyon GGF grubunda, en kötü rejenerasyon ise steroid grubundaydı ( $p<0.005$ ).

Periferik sinir rejenerasyonunu geliştirmek için değişik tedavi alternatifleri geliştirilmiştir. Bunlar fibrin glue, allogreft, silikon yatak, kollojen yatağı, polietilen tüpler ve özellikle nötrofik faktörlerin uygulanmasıdır (92).

Nörotrofinler, sinir büyüme faktörü (NGF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin-3 (NT3) ve nörotrofin-4 (NT4)'den oluşan ve sekrete edilen bir büyüme faktörü ailesidir. Bunlar doğal olarak oluşan hücre ölümü boyunca gelişen nöronların sağkalımını destekler. Yetişkin sinir sisteminde bunlar akut olarak travmatize olmuş ve dejenere olan nöronlar üzerine güçlü nöroprotektif etki gösterirler (63).

NGF santral ve periferik sinir sisteminde nöronal hücrelerin farklılaşması, yaşamı ve fonksiyonları için şarttır. NGF'nin nervöz sistemde reperatif ve proliferatif etkilerinin olmasından dolayı, doku iyileşmesi ve/veya pro-fibrojenik nitelikleri olabileceği öne sürülmüştür (68). NGF kullanılarak yapılan periferik sinir iyileşmesi çalışmaları duyu, motor ve otonomik sinir rejenerasyonuna olumlu ve hızlandırıcı etkilerini göstermiştir (93,94). NGF'nin, oksidan-antioksidan dengesi, akson tomurcuklanması, büyümesi ve sinaps oluşumunun büyüme ve gelişmenin tüm evrelerinde, yaralanma sonrasında, yaşlanma sürecinde rol aldığını öne sürülmüştür (95).

NGF, ilk defa Fernandez ve arkadaşları (96) tarafından lokal olarak ve ozmotik pompa yardımı ile düzenli miktarda sinir rejenerasyonu ile ilgili çalışmalarda kullanılmıştır. Bu çalışmada, spinal korda yapılan periferik sinir greftleri üzerine NGF'nin etkileri incelemiştir. Son yıllarda, NGF'nin basınç ülserlerinde, romatoid artritli hastalarda görülen vasküler ülserlerde ve korneal nörotrofik ülserlerde uzun süreli topikal verilmesinin iyileşmeyi arttırdığı gösterilmiştir (97). Biz de çalışmamızda literatüre uygun olarak NGF'yi anastomoz bölgesine lokal olarak uyguladık.

Rich (98), siyatik sinirin silikon odacık içinde iki sinir ucu arasında boşluk oluşturduğu modelinde eksojen NGF etkilerini araştırmış, NGF ile hem myelinli akson sayısında ve myelin kalınlığında hem de sinirin internal organizasyonunda daha iyi sonuçlar elde ettiğini bildirmiştir. Çalışmamızda travmatik fasial paralizide lokal olarak NGF kullandık. EM ile histopatolojik incelemede kontrol grubuna göre NGF grubunda akson sayısında, yapısında ve myelinizasyonda artma gözlemledik.

Yapılan başka bir FS kesisi modelinde, NGF ile daha fazla sayıda rejenerasyon olan akson sayılarına ulaşıldığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada doğal şartlarda NGF etkisinin sinir kesisinden dört gün sonra ortaya çıktığı ancak eksojen olarak ortama eklenen NGF ile 4-6 saat sonra sinir hücresinde daha güçlü etki sağlandığı öne sürülmüştür (99).

NGF'nin, genelde bağ dokusu artışını önlediğini gösteren bulgular doğrultusunda, kesi uçları arasındaki skar dokusunda miktarını azaltmaktadır. Ayrıca NGF, proksimalden rejenerasyon olan aksonların dallanmalarında da artışa neden olmaktadır. Böylece, hem skar dokusunun azalması, hem de aksonal dallanmanın artması sonucunda, NGF'li grupta distale ulaşan akson sayısında artış olur. Bu durum, aksonal rejenerasyonu olumlu yönde etkiler (99,100). Bizim çalışmamızda,

NGF verilen grupta skar formasyonu ve fibrozis görülmedi ancak kontrol grubunda ise perinöral konnektif dokuda artış izlendi. Bu bulgular NGF'nin bir taraftan skar formasyon oluşumunu önleyerek bir taraftanda aksonal dallanmayı ve büyümeyi arttırarak sinir rejenerasyonunu arttırdığını göstermektedir.

NGF, sinir rejenerasyonun erken dönemlerinde daha matür nöral organizasyon ve daha fazla proliferatif vaskularizasyon sağlar ve myelinli aksonların sayılarını arttırır ve aksonlara yön gösterir (101). Sinir anastomozu sonrasında NGF uyguladığımız grupta, sinir rejenerasyonu ile birlikte Schwann hücre sitoplazmalarında myelinizasyon artışı tespit ettik. Akson, sitoplazma ve mitokondri yapılarının normal sinir yapısına yakın olduğu çalışmamızda tespit edildi

İn-vivo spinal kord yaralanması deneysel modelinde, NGF aksonal büyüme ve sinir hücresi yaşamını artırıcı etkileri olduğu ortaya konulmuştur. Santral sinir sisteminde NGF'nin spinal kord duyu liflerinin rejenerasyonuna, spinal kord rejenerasyon potansiyelinin artmasına ve spinal korda yerleştirilen greftlerin rejenerasyonuna olumlu etkileri bulunmuştur (95).

Yapılan bir çalışmada salin doldurulmuş silikon tüpe NGF eklenmesi sonucunda, rejenere olan sinirde myelinli akson sayısının arttığı, periferik sinir köprüsünü çaprazlayan hipokampal nöronlarında rejenerasyonunun kolaylaştığı ve NGF'nin etkilerinin aksonal rejenerasyonun anlamlı derecede doza bağımlı olarak arttığını gösterilmiştir (102). Bu bulgular NGF'nin sinir rejenerasyonunu teşvik edebileceğini göstermektedir. Çalışmamızda da NGF uygulanan grupta akson rejenerasyonu artmıştı ve aksonların yapısı normal sinir yapısı görünümündeydi.

GGF2, primer olarak kranial sinirlerde myelin üzerine immün saldırıyı düzenlemekle beraber oligodentrosit proliferasyonu ve remyelinizasyon stimülasyonu ile sinir hasarını da düzeltmektedir. Bununla beraber neuregulin

sinyali myelin üreten hücrelere trofik bir destek sağlamaktadır (71). NRG güçlü Schwann hücre mitojenleridir. Rat siyatik sinirlerindeki aksotomi sonrası, NRG'lerin Wallerian dejenerasyonu boyunca Schwann hücre proliferasyonunu arttırdığı rapor edilmiştir (54). Glial growth faktör Schwann hücre mitojeni olup NRG'lerin ayrıca nöronlar üzerine nöronal sağkalım, farklılaşma ve migrasyon gibi direkt etkileri vardır (71).

Cannella ve ark (103), deneysel olarak oluşturdukları Multiple Sclerosis' de ilk 10 gün GGF uygulamış ve kontrol grubuna göre GGF ile tedavi edilen grupta daha fazla remiyelizasyon olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca subkutan enjeksiyonun intravenöz enjeksiyona göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Erken dönemde tedavi başlanan grupta rejenerasyon anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yaptığımız çalışmada GGF'yi sinir anastomozu yaptıktan hemen sonra epinöral doku içine enjekte ettik ve daha sonra 24. ve 48. saatlerde anastomoz bölgesine subkutan olarak uyguladık.

Jubran ve ark.'nın (92) yaptığı bir çalışmada fibrin glue içerisinde lokal olarak uygulanmış NGF, GGF ve fibroblast büyüme faktörünün kesilmiş siyatik sinirin iyileşmesi üzerine etkisi histolojik olarak değerlendirilmiştir. Histolojik incelemeler 1-12. haftalar arasında yapılmıştır. GGF uygulamasından sonra rejenerasyon olmuş nöronların sayısının ileri derecede arttığını tespit etmişlerdir. Histolojik olarak motor nöronların sayısı ve epinöral kalınlık incelenmiş ve GGF verilmesi ile motor iyileşme, sinir ileti hızı ve uyarılmış potansiyellerin arttığını ve akson rejenerasyonunun düzeldiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda histopatolojik inceleme 8. haftada yapıldı. GGF verilen grupta kontrol grubuna göre myelinizasyon artmış olarak bulundu. Endonörium kalınlaşması saptandı. Ayrıca aksonlar, sitoplazmaları ve içindeki mitokondriler normal olarak değerlendirildi.

Watanabe ve ark. (104) intravitreal uygulanan tek doz 1 mikrogram NGF ve 1 mikrogram GGF'nin anlamlı olarak retinal ganglion hücrelerini 1.8 kat arttırdığını göstermişlerdir.

GGF denervasyondan hemen sonra uygulanması *in vivo* olarak Schwann hücrelerinin ölümünü engellemiştir. Bu aksonlardaki hücreler aracılığı ile olmaktadır. GGF miyelizan hücrelerin surveyini ve proliferasyonunu arttıran bir nöral sinyaldır (103). Yapılan bir çalışmada 5 mikrolitre subkutan GGF'nin iki doz yapılması ile aksotomiye bağlı hücre ölümünün, GGF' nin ekzojen verilmesine bağlı olarak önlenildiği gösterilmiştir. Bu faktörün periferik sinirlerin gelişimi ve korunmasında oldukça önemli olduğu ortaya konulmuştur (105,106).

Sinir rejenerasyonunun biyolojisiyle ilgili yapılan çalışmalar GGF varlığında sinir rejenerasyonunda artış olduğunu göstermektedir. Myelinli akson sayısında artış içeren artmış total akson sayısı 12 hafta sonrasında rejenere olmuş dokudaki kan damarı sayısının önemli oranda artışıyla beraberdir. Schwann hücreleri GGF reseptörlerini eksprese eder ve mitojenik olarak bu büyüme faktörünün *in vitro* olarak eklenmesine duyarlıdır. Bununla beraber GGF anjiyogenik bir faktör olarak rapor edilmemektedir ve muhtemelen Schwann hücre gibi bir hedef hücre yoluyla kan damarlarının büyümesini indirekt olarak stimüle etmek için hareket ediyor olabilir. Mekanizma ne olursa olsun rejenere olan dokunun vaskülarizasyonu bu hayvan modelindeki sinir rejenerasyonunun esas bir komponentidir (77,107).

Bryan ve ark. (77), rat periferik sinir rejenerasyon modeli kullanarak *in vivo* yeni bir bioresorbabl poly(lactic-co-glycolic) asid klavuzu kombinasyonu ile sinir rejenerasyonunda GGF'nin rolünü incelemişlerdir. Rat siyatik sinirinden eksize edilen 1 cm'lik segmentten elde edilen Schwann hücrelerini izole etmişler ve GGF ile GGF olmaksızın sinir klavuzları üzerine ekimini yapmışlardır. Histolojik

çalışmalar saline kontrolleriyle karşılaştırıldığında ekzojen olarak eklenen Schwann hücreleri varlığında total akson sayısında ve myelinli aksonların sayısında bir azalma ortaya çıkmıştır. Tersine tek başına GGF'nin eklenmesi total akson sayısını yükseltmiş ve kan damarı sayısını önemli oranda arttırmıştır. GGF ile Schwann hücrelerinin kombine edilmesi tek başına GGF verilmesine göre en yüksek myelinizasyon indeksi ile sonuçlanmıştır.

Önceki çalışmalarda GGF'nin aksonların erken gelişim döneminde bulunduğu ve periferik nervöz sistemin organizasyonu için gerekli bir faktör olduğu ortaya konulmuştur. Neuroglinlerin Schwann hücre öncülerindeki apoptozisi invitro ve invivo olarak önlediği gösterilmiştir (104,105). Bizim çalışmamızda GGF verilen grupta remyelizasyon diğer gruplarla karşılaştırıldığı zaman anlamlı olarak daha fazlaydı. En fazla remyelizasyon, GGF verilen grupta bulundu. Myelin yapısı normaldi ve myelin dejenerasyonu yoktu. Remyelizasyon süreci GGF'de erken dönemde başlamıştı ve ileri derecedeydi. Bu grupta Schwann hücre ve glial hücre proliferasyonu mevcuttu. Myelinsiz aksonlar mevcutu ancak bunlarda rejenerasyon süreci başlamıştı. Bu grupta akson yapısı normaldi, akson çekilmesi ve mitokondrial kristalizasyon yoktu. Fibroz doku artışı görülmedi.

Kortikosteroidlerin direk sinir hasarı ve iyileşmeleri üzerine etkileri tam olarak ortaya konulamamıştır (108). Ancak kortikosteroidler dokuda inflamatuvar yanıtı azaltarak iyileşme cevabının oluşmasını sağlamaktadır. Fakat bu etki henüz tam olarak ortaya konulamamıştır (8). Antiinflamatuvar etki gösteren kortikosteroidlerin yara iyileşmesini kötüleştirdikleri ile ilgili çalışmalarda vardır (109).

Pessoa ve ark'nın (110) yara iyileşmesi ile ilgili yaptığı bir çalışmada steroid verilen hayvanlarda aşırı kollojen depozitleri, azalmış inflamatuvar yanıt ve yara

iyileşmesinin geciktiğini tespit etmişlerdir. Nguyen ve ark. (111) deksametazon sodyum fosfat, betametazon sodyum fosfat ve betametazon sodyum fosfat-asetat'ın ratlarda iatrojenik yara iyileşmesinin erken dönemine etkilerini araştırmışlardır. Kortikosteroidlerin cerrahi alanda bulunan lökositlerin sayısını %50 oranında anlamlı olarak azalttığını bulmuşlardır.

Talas ve ark. (112), trakeal anastomoz üzerine steroidin etkisini incelemişler ve histopatolojik olarak epitelyal rejenerasyon, fibroblast proliferasyonu, kollojen içeriği ve anjiogenezisi değerlendirmişler ve günlük deksametazon verilmesinin trakeal anastomoz bölgesinde iyileşmeyi anlamlı olarak azalttığını göstermişlerdir. MP sıklıkla optik sinir hasarında tedavi için kullanılır. Ohlsson ve ark. nın (113), yaptıkları çalışmada MP'nin retinal hücre yaşamı, hasarın olduğu bölgede makrofaj aktivitesi, akson dejenerasyonu ve rejenerasyonu üzerine herhangi bir etkisi olmadığını tespit etmişlerdir. Hirschberg ve ark. (114), farelerin optik sinirleri üzerinde hasar oluşturmuşlar ve deksametazon tedavisi uygulamışlardır. Deksametazonun elektrofizyolojik aktiviteyi, hasarlanmış sinirlerin nöral adezyonunu ve büyümesini azalttığını tespit etmişlerdir.

Sekiya ve ark. (115), yaptıkları hayvan çalışmasında MP'nin kompresyon sonucu oluşan kohlear sinir dejenerasyonunu üzerine etkisini araştırmışlardır. Kompresyon periodundan önce ve sonraki dönemde ratlara steroid verilmiş ve steroidin koklear nöronlarda hasarı önleyebileceğini belirtmişlerdir.

Skar formasyonunun önlenmesi sinir rejenerasyonunu hızlandırmaktadır. Farelerde siyatik sinirde rejenerasyonu önleyen sütür bölgesindeki skar formasyonu ve rejenerasyon üzerine MP asetatin etkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada, distal sinir



segmentindeki aksonlarda tedavi edilmeyen grup ile karşılaştırıldığı zaman büyüme ile ilgili herhangi bir fark olmadığı tespit edilmiştir (108).

Salinas ve ark. (116) yaptıkları çalışmada Bell paralizi tedavisinde kortikosteroidlerin etkisini incelemişler ve kortikosteroidlerin potent antiinflamatuvar etkisi nedeni ile sinir hasarını minimize edebileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmanın sonucunda steroid verilen grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fayda ve fark görülmemiştir. Tsai ve ark. (117) yüksek doz steroidlerin kullanılmasının spinal kord hasarının klinik tedavisinde faydalı olabileceğini belirtmişlerdir. Bu makalede aksotomize tavşan dorsal kök ganglion nöronlarına steroidlerin etkinliği araştırılmıştır. İmmunohistokimyasal olarak steroidlerin büyümeyi arttırdığı tespit edilmiştir.

Bansberg ve ark. (118), siyatik sinir rejenerasyonu üzerine triamcinolone acetonid'in etkisini incelemişlerdir. Primer sütür ile greft uygulaması karşılaştırmışlar ve steroid tedavisinin motor sinir tamirinde faydalı olabileceğini belirtmişlerdir. Primer olarak kesilmiş ve sütür ile anastomoz yapılmış bir çalışmada steroidin antiinflamatuvar, antiödematöz ve fibroblast inhibe edici etkisinin ve dejenerasyon ve rejenerasyon nöronların morfolojisinin nasıl olduğu araştırılmıştır. MP, prednisolone ve dexamethasone sinirin proximal ve distal kısmına lokal olarak uygulanmıştır. Sinirler ışık ve elektron mikroskopu ile incelenmiştir. Glukokortikoid verilen grupta skar formasyonu ve nöromanın azaldığı ve sinir rejenerasyonunun arttığı tespit edilmiştir (119). Yaptığımız deneysel çalışmada, sinir anastomozu sırasında steroid uyguladığımız gruptaki sinir rejenerasyonu bulguları hem kontrol hem de diğer ilaç uygulanan gruplar ile karşılaştırıldığında en kötü iyileşme bulgularına sahip olduğu görüldü. Steroid uygulanan grupta kötü yara iyileşmesini



gösteren endonöral fibrozis, kollojen lif artışı, myelinli sinirlerde belirgin akson çekilmesi, mitokondrial kristalizasyon ve myelin dejenerasyonu diğer gruplara göre anlamlı olarak daha fazlaydı.

NAC vaskülariteyi ve permabiliteyi arttırarak dolaşımı arttırmakta, serbest radikallerin salınımını azaltmakta ve hücrelerde iyileşmeyi sağlamaktadır (9). Henderson ve arkadaşları (120), Amyotrofik lateral skleroz gibi bozuklukların patogenezinde serbest radikallerin rolü olduğunu belirtmişlerdir. Serbest radikaller ve nöron dejenerasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için NAC'nin etkisini çalışmışlardır. Çalışma sonucunda motor nöron kaybının anlamlı olarak azaldığını, FS'de akson kalitesinin arttığını ortaya koymuşlardır.

Munoz ve ark. (81), NAC'nin nigrostriatal dopaminerjik terminaller üzerindeki etkilerini araştırmışlar ve NAC'nin açık nöroprotektif etkisi olduğunu, astrositlerde ve mikroglialarda aktivasyona neden olduğunu belirtmişlerdir. Parkinson hastalığında düşük doz NAC'nin sinir hücrelerini koruduğunu ileri sürmüşlerdir.

Nöron ölümü özellikle travmatik durumlar gibi bir çok nöropatolojik durumda önemli bir faktördür. Klinik olarak nöron ölümünü engelleyecek mevcut sinir koruyucu bir tedavi henüz yoktur. Ancak antioksidan ve mitokondri koruyucu ajanlar faydalı olabilir. NAC bir glutathione substratı olup nöron ölümünde koruyucu etkisi olup aynı zamanda mitokondrial yapıyı korumakta ve glial hücre ölümünü azaltmaktadır (121, 122). Çakır ve ark. (83) tavşanlarda NAC'nin spinal kord iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine etkisini araştırmışlar ve 50 mg/kg NAC verilmesinin motor disfonksiyonda anlamlı azalma sağladığını belirtmişlerdir. Wagner ve ark. (123), NAC ile günlük olarak beslenmenin Wallerian

dejenerasyonunu önlediğini ve NAC' den zengin diyetle beslenmenin ağırlı sinir hasarlarında faydalı olacağını belirtmişlerdir.

Xiong ve ark. (82), NAC'nin mitokondrial disfonksiyon ve travmatik beyin hasarı üzerine etkilerini farelerde araştırmış ve NAC'nin anlamlı olarak mitokondrial elektron transferini düzenlediğini göstermişlerdir. Travma sonrası erken dönemde NAC verilmesinin mitokondrial disfonksiyonu düzenleyerek beyin hasarını önlediğini ileri sürmüşlerdir. Fegahali ve ark. (84), NAC'nin cisplatin toksisitesine bağılı olarak meydana gelen iç kulak sensorial hücrelerdeki hasara karşı etkisini incelemişler ve çalışma sonucunda NAC'nin hem odituar hücreleri hemde tüylü hücreleri cisplatinin toksik etkilerine karşı koruduğunu ortaya koymuşlardır.

Love ve ark. (124), diabetik ratlarda NAC'nin sinir iletimi, kan akımı, matürasyon ve rejenerasyon üzerine etkilerini araştırmışlar ve myelinli rejenerasyonunun NAC ile arttığını tespit etmişlerdir. Ferrari ve ark. (125), yaptıkları bir çalışmada NAC'nin nöronal hücrelerde apoptotik ölüm üzerine etkileri araştırılmış ve NAC'nin glutathionun intraselüler seviyesini arttırarak apoptotik ölümü azalttığını tespit etmişlerdir. NAC uyguladığımız grupta endonörium kalınlaşmış bulundu. Bu grupta myelin yapısı normale yakındı. Myelinsiz sinirler mevcuttu ancak aksonlar, stoplazmaları ve yeni oluşmuş myelinler normale yakındı. Sinir rejenerasyonu başlamıştı. Rejenerasyonun tüm bulgular değerlendirildiğinde GGF ve NGF verilen gruptan sonra en iyi rejenerasyon bu gruptaydı.

Sonuç olarak literatüre bakıldığında GGF, NGF, MPve NAC'nin travmatik FS paralizlerinde iyileşme üzerine olan etkileri değerlendirilmemiştir. Travmatik periferik FS paralizlerinde bilinen tedavi alternatifleri sonrasında sekel kalma ihtimali yüksektir. Oluşacak bu sekeller kişide fonksiyonel, kozmetik ve ruhsal problemlerin oluşmasına neden olacaktır. Bu nedenle periferik fasial paralizlerin

iyileşmesinde cerrahi tedaviye destek olarak sinir iyileşmesini arttıran yeni tedavi alternatiflerin ortaya konulmasına ihtiyaç vardır. Yaptığımız deneysel hayvan çalışmasında travmatik fasial sinir paralizilerinde anastomoz sonrasında lokal olarak GGF ve NGF uygulamasının sinir rejenerasyonunu arttırdığı ortaya konulmuştur. Bu faktörlerin insanlarda meydana gelen travmatik fasial sinir paralizilerinin tedavisinde kullanılabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

- 1- Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002; 215-332.
- 2- Proctor B, Nager GT. The facial canal: normal anatomy, variations and anomalies.  
I. Normal anatomy of the facial canal. Ann Otol Rhinol Laryngol 1982;97:33-44.
- 3- May M. Surgical rehabilitation of facial palsy: Total approach. In May M The Facial Nerve. New York Thieme 1986; 248-278.
- 4- Briggs R, Mattox DE. Management of facial nevre in skull base surgery. Otolaryngol Clin North Am 1991;653-657.
- 5- May M. Trauma to the facial nevre. In May M: The Facial Nerve. New York Thieme 1986; 192-224.
- 6- Davis RE, Telischi FF. Traumatic facial nerve injuries: review of diagnosis and treatment. J Craniomaxillofac Trauma 1995;3:30-41.
- 7- Yian CH, Paniello RC, Spector JG. Inhibition of motor nerve regeneration in a rabbit facial nerve model. Laryngoscope 2001;111:786-791.
- 8- Prescott CA. Idiopathic facial nerve palsy (the effect of treatment with steroids). J Laryngol Otol 1988;102:403-407.
- 9- Puertollano MA, de Pablo MA, Alvarez de Cienfuegos G. Anti-oxidant properties of N-acetyl-L-cysteine do not improve the immune resistance of mice fed dietary lipids to Listeria monocytogenes infection. Clin Nutr 2003; 22: 313-319.
- 10- Sataloff RT, Selber JC. Phylogeny and embryology of the facial nerve and related structures. Part I: Phylogeny. ENTJ. 2003;82:704-712.
- 11- Weiglein AH. Postnatal development of the facial canal. An investigation based on cadaver dissections and computed tomography. Surg Radiol Anat 1996;18:115-123.

- 12- Sataloff RT. Embryology of the facial nerve and its clinical applications. *Laryngoscope* 1990;100:969-984.
- 13- Sataloff RT, Selber JC. Phylogeny and embryology of the facial nerve and related structures. Part II: Embryology. *ENTJ*. 2003;82:764 –774.
- 14- 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.
- 15- Eshraghi AA, Buchman CA, Telischi FF. Sensory auricular branch of the facial nerve. *Otol Neurotol* 2002;23:393-396.
- 16- Farrow JB, Santini H. Facial nerve identification in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985;93:173-176.
- 17- Gillman GS, Schaitkin BM, May M, Klein SR. Bell's palsy in pregnancy: a study of recovery outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:26-30.
- 18- Thomas PK, Ochoa J, Berthold CH, Carlsted T, Corneliussen O. Microscopic anatomy of the peripheral nervous system. In Dyck PJ, Thomas PK, *Peripheral Neuropathy*, WB Saunders, Philadelphia, 1993;28-92.
- 19- Terzis JK, Smith KL. Repair and grafting of the peripheral nerve. In McCarthy JG (Ed) *Plastic Surgery*, WB Saunders, Philadelphia, 1990.630-697.
- 20- Jackson CG, von Doersten PG. The facial nerve. Current trends in diagnosis, treatment, and rehabilitation. *Med Clin North Am* 1999;83:179-195.
- 21- Salame K, Ouaknine GE, Arensburg B, Rochkind S. Microsurgical anatomy of the facial nerve trunk. *Clin Anat* 2002;15:93-99.
- 22- Wetmore SJ. Surgical landmarks for the facial nerve. *Otolaryngol Clin North Am* 1991;24:505-530.

- 23- 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;22:931-937.
- 24- Ballenger JJ, SnowJB, Jr. *Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi*. Şenocak D (Çeviri Editörü). 15. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 2000; 1153-1165.
- 25- Johnson PC, Brendel K, Meezan E. Human diabetic perineurial cell basement membran thickening. *Lab Invest* 1981;44:265-270
- 26- Myers RR. Anatomy and microanatomy of peripheral nevre. *Otolaryngol Clin North Am* 1991;2:1-20.
- 27- Crescitelli F. Nevre sheath as a barrier to the action of the certain substances. *Am J Physiol* 1951;166:229-40
- 28- Haftek J. Strtch injury of peripheral nevre. Acute effects of stretching on rabbit peripheral nevre. *J Bone Joint Surg* 1970;52:354-365.
- 29- Yoshimura M, Amaya S, Tyujo M. Experimental studies on the tractioninjury of peripheral nerves. *Neuro Orthop* 1989;7:1-7.
- 30- Asbury AK, Johnson PC. *Pathology of peripheral nerve*. Philadelphia WB Saunders, 1978; 18-20.
- 31- Powell HC, Myers RR. Pathology of experimental nevre compression. *Lab Invest* 1986;55:91-100.
- 32- Sunderland S. The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle Nerve* 1990;13:771-784.
- 33- Nielsen ELK, Wormald J. Facial nevre palsy in mastoid surgery. *Journal Laryngol Otol*. 1997;111:113-116.
- 34- Gren JD, Shelton C, Brackmann DE. Surgical management of iatrojenik facial nevre injuries. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111:606-610.

- 35- Fisch U. Total facial nerve decompression and electroneurography. In Silverstein H, Norrell H. Neurological Surgery of the Ear. Birmingham, AL: Aesculapius Publishing Co, 1977;21-33.
- 36- House JW. Iatrogenic facial paralysis. ENTJ 1996;75:220-221.
- 37- Brock AJ. Greek Medicine. New York, 1979;5:628-633.
- 38- Haris ME, Tindall SC. Techniques of peripheral nerve repair. Neurosurgery 1991;2:93-104
- 39- McGillicuddy JE. Techniques of nerve repair, in Wilkins RH, Rengachary SS: neurosurgery, vol. 3, New York McGraw-Hill Book Company, 1985;1871-1881.
- 40- Edshage S. Peripheral nerve suture: a technique for improved intraneural topography. Evaluation of some suture materials. Acta Chir Scand 1964;331:1-104.
- 41- Sunderland S. Funicular suture and funicular exclusion in the repair of severed nerves. Br J Surg 1953;40:580-587.
- 42- Smith JW. Microsurgery of peripheral nerves. Plast Reconstr Surg 1964;8:38-43
- 43- Dew AL, Shelton C. Iatrogenic facial nerve injury: Prevalence and predisposing factors. ENT J. 1996;75:724-732.
- 44- Adkins WY, Osguthorpe DJ. Management of trauma of the facial nerve. Otolaryngol Clin North Am 1991;24:587-592.
- 45- Eby TL, Pollak A, Fisch U. Intratemporal facial nerve anastomosis: a temporal bone study. Laryngoscope 1990;100:623-628.
- 46- Lathrop FD. Facial paralysis of traumatic origin: Prevention and treatment. In English MG(ed): Otolaryngology, Philadelphia, Harper and Row, 1992;125-157.
- 47- Grabb WC. Median ulnar nerve sutures: an experimental study comparing primary and secondary repair in monkeys. J Bone Joint Surg, 1968;50:964-972.



- 48- Haris ME, Tindall SC. Techniques of peripheral nerve repair. *Neurosurgery* 1991;2:102-104.
- 49- Seckel BR. Enhancement of peripheral nerve regeneration. *Muscle Nerve* 1990;13:785-800.
- 50- Archibald P, Salessiotis AN, Winn SR. Basic fibroblast growth factor released from synthetic guidance channels facilitates peripheral nerve regeneration across long nerve gaps. *J Neurosci Res* 1989;23:232-289.
- 51- Wong BJ, Crumley RL. Nerve wound healing. An overview. *Clin North Am* 1995;28:881-895.
- 52- Bunge RP. The role of Schwann cell in trophic support and regeneration. *J Neurol* 1994;242:19-21.
- 53- Dellon AL. Wound healing in nerve. *Clin Plast Surg* 1990;17:545-570.
- 54- Carroll WR. Nerve grafting and neuromuscular transfers. *Otolaryngol Clin North Am* 1994;27:125-138.
- 55- Grafstein B. The nerve cell body response to axotomy. *Exp Neurol* 1975;48:32-38.
- 56- Povlishock JT, Christman CW. The pathobiology of traumatically induced axon injury in animals and humans, a review of current thoughts. *J Neurotrauma* 1995;12:555-564.
- 57- Ridet JL, Malhotra SK, Privat A, Gage FH. Reactive astrocytes: cellular and molecular cues to biological function. *TINS* 1997;20:570-577
- 58- Stoll G, Trapp BD, Griffin JW. Macrophage function during Wallerian Degeneration of rat optic nerve, clearance of degenerating of myelin. *J Neurosci* 1989;9:2327-2335.

- 59- Freed WJ, de Medinacelli L, Wyatt RJ. Promoting functional plasticity in the damaged nervous system. *Science* 1985;227:1544-1552.
- 60- Hoffman PN, Lasek RJ. Axonal transport of the cytoskeleton in regenerating neurons: Constancy and change. *Brain Res* 1980;202:317-333.
- 61- Mira JC. Quantitative studies of the regeneration of rat myelinated nerve fibres: variations in the number and size of regenerating fibres after repeated localised freezings. *J Anat* 1979;129:77-82.
- 62- Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science* 1987;237:1154-1162.
- 63- Levine JM. Increased expression of the NG2 chondroitin sulfate proteoglycan after brain injury. *J Neurosci* 1996;14:4716-4730.
- 64- Hellweg R, von Richthofen S, Anders D, Baethege CH, St Ropke H, Hartung D, Gericke C. The time course of nerve growth factor content in different neuropsychiatric disease- a unifying hypothesis. *J Neural Transm* 1998;105:871-903.
- 65- Eveleth DD. Nerve growth factor receptors: Structure and function. *In Vitro Cell Dev Biol* 1988;24:1148-1153
- 66- Crescitelli F. Nerve sheath as a barrier to the action of certain substances. *Am J Physiol* 1951;7:229-240.
- 67- Taniuchi M, Clark HB, Schweitzer JB, Johnson M. 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;8:664-681
- 68- Barbacid M. The trk family of neurotrophin receptors. *J Neurobiol* 1994;25:1386-1403.

- 69- Cohen A, Bray GM, Aguayo AJ. Neurotrophin 4/5 increases adult rat retinal ganglion cell survival and neurite outgrowth in vitro. *J Neurobiol* 1994;25:953-959.
- 70- Peles E, Bacus SS, Koski Ra, Lu D Wen HS, Ogden SG, Levy RB, Yarden Y. Isolation of the neu/Her-2 stimulatory ligand: a 44 kd glycoprotein that induces differentiation of mammary tumor tumor cells. *Cell* 1992;69:205-216.
- 71- Buonanno A, Fischbach GD. Neuregulin and ErbB receptor signaling pathways in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:287-296.
- 72- Yarden Y, Sliwkowski MX . Untangling the ErbB signaling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:127-137.
- 73- Salzer JL, Bunge RP, Glasser L. Studies of schwann cell proliferation . III. Evidence for the surface localization of the neurite mitogen. *J Cell Biol* 1980;84:767-778.
- 74- Wolpowitz D, Mason TB, Dietrich P, Mendelsohn M, Taömage DA, Role LW. Cysteine rich domain isoforms of the neuregulin 1 gene are required for maintenance of peripheral synapses. *Neuron* 2000;25:79-91.
- 75- Trachtenberg JT, Thompson WJ. Nerve terminal withdrawal from rat neuromuscular junctions induced by neuregulin and schwann cells. *J. Neurosci.* 1997;17:6243-6255.
- 76- Riethmacher D, Sonnenberg-riethmacher E, Brinkmann V, Yamaai T, Lewin GR, Birchmeier C. Severe neuropathies in mice with targeted mutations in the ErbB3 receptor. *Nature* 1997;389:725-730.
- 77- Bryan DJ, Holway AH, Wang KK, Silva AE, Trantolo DJ, Wise D, Summerhayes IC. Influence of glial growth factor and schwann cells in a bioresorbable guidance channel on peripheral nerve regeneration. *Tissue Eng* 2000;6:129-138.

- 78- Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara, Feryal Matbacılık 1993;2566-2626.
- 79- Uhler TA, Frim DM, Pakzaban P, Isacson O. The effects of megadose methylprednisolone and U-78517F on toxicity mediated by glutamate receptors in the rat neostriatum. *Neurosurgery* 1994;34:122-127.
- 80- Hilton G, Frei J. High-dose methylprednisolone in the treatment of spinal cord injuries. *Hear Lung* 1991;20:675-680.
- 81- Munoz AM, Rey P, Soto-Otero R, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL. Systemic administration of N-acetylcysteine protects dopaminergic neurons against 6-hydroxydopamine-induced degeneration. *J Neurosci Res* 2004;76:551-562.
- 82- Xiong Y, Peterson PL, Lee CP. Effect of N-acetylcysteine on mitochondrial function following traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma* 1999;11:1067-1082.
- 83- Cakir O, Erdem K, Oruc A, Kilinc N, Eren N. Neuroprotective effect of N-acetylcysteine and hypothermia on the spinal cord ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Surg* 2003;11:375-379.
- 84- Feghali JG, Liu W, Van De Water TR. L-n-acetyl-cysteine protection against cisplatin-induced auditory neuronal and hair cell toxicity. *Laryngoscope* 2001;111:1147-1155.
- 85- Shambough G, Clemis J. Facia nevre paralysis. In Paperalla M, Shumrick D(eds): *Otolaryngology*, vol 2. Philadelphia, WB. Saunders, 1991;1105-1189.
- 86- Byers JM, Clark KF, Thompson GC. Effect of pulsed electromagnetic stimulation on facial nerve regeneration. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:383-389.
- 87- Kass E. Glial cells and Neuronal Injury. *Neural Science Lecture* 2002;10:617-625.

- 88- Clemence A, Mirsky R, Jessen KR. Non-myelin-forming schwann cells proliferate rapidly during Wallerian degeretaion in the rat sciatic nerve. *J Neurocytol* 1989;18:185-192.
- 89- Hall SM. The biology of chronically denervated Schwann Cells. *Ann NY Acad Sci* 1999;883:109-115.
- 90- Spector JG, Lee P, Derby A. Rabbit facial nerve regeneration in autologous nerve grafts after antecedent injury. *Laryngoscope* 2000;110:660-667.
- 91- Kuhlmann T, Wolfgang B. Immnuglobulins induce increased myelin debris clearance by mouse macrophages. *Neuroscience Letters* 1999;275:191-194.
- 92- Jubran M, Widenfalk J. Repair of peripheral nerve transections with fibrin sealant containing neurotrophic factors. *Exp Neurol* 2003;181:204-212.
- 93- Bonini S, Lambiase A, Bonini S, Levi-Schaffer F, Aloe L. Nevre growth factor: an important molecule in allergic inflamation and tissue remodelling. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;118:159-162.
- 94- Gold BG. Axonal regeneration of sensory nevre sis delayed by continuous intrathecal infusion of nevre growth factor. *Neuroscience* 1997;76:1153-1158.
- 95- Hiraizumi Y, Fujimaki E, Transfeldt EE, Kawahara N, Fiegel VD, Knighton D, Sung JH. The effect of the platelet derived wound healing formula and the nevre growth factor on the experimentally injure spinal cord. *Neuroscience* 1996;34:394-402.
- 96- Fernandez E, Pallini R, Mercanti D. Effects of topically administered nevre growth factor on axonal regeneration in peripheral nevre autografts implanted in the spinal cord of rats. *Neurosurgery* 1990;26:37-42.
- 97- Bernabei R, Landi F, Bonini S. Effect of topical application of nevre growth factor on pressure ulcers. *Lancet* 2000;356:1739-1740.

- 98- Rich KM, Alexander TD, Pryor JC, Hollowell JP. Nerve growth factor enhances regeneration through silicone chambers. *Exp Neurol* 1989;105:162-170.
- 99- Chen YS, Wang-Bennet LT, Coker NJ. Facial nerve regeneration in the silicon chamber: the influence of nerve growth factor. *Exp Neurol* 1989;103:52-60.
- 100- Spector JG, Lee P, Derby A, Roufa DG. Comparison of rabbit facial nerve regeneration in nerve growth factor-containing silicone tubes to that in autologous neural grafts. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:875-885.
- 101- Conner JM, Varon S. Effects of exogenous nerve growth factor upon sympathetic terminals in the hippocampal formation. *Exp Neurol* 1995;136:123-135.
- 102- Borkenhagen M. The effect of NT-3 and BDNF released from nerve guidance channels on dorsal root regeneration. EPFL, Lausanne, Switzerland 1997;315-345.
- 103- Cannella B, Hoban CJ, Gao YL, Arenas RG, Lawson D, Marchionni M, Gwyne D, Raine CS. The neuroglial factor 2, diminishes autoimmune demyelination in a chronic relapsing model for multiple sclerosis. *Neuroscience* 1998;95:100-105.
- 104- Watanabe M, Tokita Y, Kato M, Fukuda Y. Intravitreal injections of neurotrophic factors and forskolin enhance survival and axonal regeneration of axotomized ganglion cell in cat retina. *Neuroscience* 2003;116:733-742.
- 105- Kopp DM, Trachtenberg JT, Thompson WJ. Glial growth factor rescues Schwann cells of mechanoreceptors from Denervation-induced Apoptosis. *Neuroscience* 1997;17:6697-6706.
- 106- Dong Z, Brennan A, Liu N, Yarden Y, Lefkowitz G, Mirsky R, Jessen KR. Neurodifferentiation factor is a neuron-glia signal and regulates survival, proliferation, and maturation of rat Schwann cell precursors. *Neuron* 1995;15:585-596.

- 107- Trachtenberg JT, Thompson VJ. Schwann cell apoptosis at developing neuromuscular junctions is regulated by glial growth factor. *Nature* 1996;379:174-177.
- 108- Nachemson AK, Lundborg G, Myrhage R, Rank F. Nerve regeneration and pharmacological suppression of the scar reaction at the suture site. An experimental study on the effect of estrogen-progesterone, methylprednisolone-acetate and cis-hydroxyproline in rat sciatic nerve. *Scand Plast Reconstr Surg* 1985;19:255-260.
- 109- Wicke C, Halliday B, Allen D, Roche NS, Scheuenstuhl H, Spencer MM, Roberts AB, Hunt TK. Effects of steroids and retinoids on wound healing. *Arch Surg* 2000; 135: 1265-1270.
- 110- Pessoa ES, Melhado RM, Theodoro LH, Garcia VG. A histologic assessment of the influence of low-intensity laser therapy on wound healing in steroid-treated animals. *Photomed Laser Surg* 2004;22:199-204.
- 111- Nguyen H, Lim J, Dresner ML, Nixon B. Effect of local corticosteroids on early inflammatory function in surgical wound of rats. *J Foot Ankle Surg* 1998;37:313-318.
- 112- Talas DU, Nayci A, Atis S, Polat A, Comelekoglu U, Bagdatoglu C, Renda N. The effects of corticosteroids on the healing of tracheal anastomoses in a rat model. *Pharmacol Res* 2002 ;45:299-304.
- 113- Ohlsson M, Westerlund U, Langmoen IA, Svensson M. Methylprednisolone treatment does not influence axonal regeneration or degeneration following optic nerve injury in the adult rat. *Neuroophthalmol* 2004;24:11-18.
- 114- Hirschberg DL, Yoles E, Belkin M, Schwartz M. Inflammation after axonal injury has conflicting consequences for recovery of function: rescue of spared axons is impaired but regeneration is supported. *J Neuroimmunol* 1994 ;50:9-16.



- 115- Sekiya T, Shimamura N, Suzuki S. Hatayama Methylprednisolone ameliorates cochlear nerve degeneration following mechanical injury. *Hear Res* 2001;151:125-132.
- 116- Salinas R, Alvarez G, Ferreira J. Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 2004;18:1942-1955.
- 117- 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;114:55-67.
- 118- Bansberg SF, McCaffrey TV. The effect of systemic triamcinolone acetonide on nerve repair. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;96:158-164.
- 119- Becker KW, Kienecker EW, Andrae I. Effect of locally applied corticoids on the morphology of peripheral nerves following neurotmesis and microsurgical suture. *Neurochirurgia* 1987;30:161-167.
- 120- Henderson JT, Javaheri M, Kopko S, Roder JC. Reduction of lower motor neuron degeneration in wobbler mice by N-acetyl-L-cysteine. *J Neurosci* 1996;16:7574-7582.
- 121- Hart AM, Terenghi G, Kellerth JO, Wiberg Sensory neuroprotection, mitochondrial preservation, and therapeutic potential of N-acetyl-cysteine after nerve injury. *M Neuroscience* 2004;125:91-101.
- 122- Cameron NE, Cotter MA. Effects of antioxidants on nerve and vascular dysfunction in experimental diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;45:137-146.
- 123- Wagner R, Heckman HM, Myers RR. Wallerian degeneration and hyperalgesia after peripheral nerve injury are glutathione-dependent. *Pain* 1998;77:173-179.
- 124- Love A, Cotter MA, Cameron NE Effects of the sulphhydryl donor N-acetyl-L-

cysteine on nerve conduction, perfusion, maturation and regeneration following freeze damage in diabetic rats. *Eur J Clin Invest* 1996;26:698-706.

125- Ferrari G, Yan CY, Greene LA. N-acetylcysteine (D- and L-stereoisomers) prevents apoptotic death of neuronal cells. *J Neurosci* 1995;15:2857-2866.



## 8. ÖZGEÇMİŞ

08. 05. 1974 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 1992 yılında girdiğim Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1998 yılında mezun oldum. 1998-2000 yılları arasında Elazığ 112 Acil Servisi'nde pratisyen hekim olarak çalıştım. 2000 yılında tıpta uzmanlık sınavını kazanarak Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda ihtisasa başladım. Halen bu klinikte araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim.



Dr. Yılmaz...  
Elazığ...