

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TAVŞANLARDA FASİYAL SİNİRİN AKUT HASARINDA**  
**TİTANYUM TÜPTE HAZIRLANAN TROMBOSİTTEN ZENGİN**  
**FİBRİNİN REJENERASYONA OLAN ETKİLERİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Fatma ŞENTÜRK**

**Trabzon 2019**

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TAVŞANLARDA FASİYAL SİNİRİN AKUT HASARINDA**  
**TİTANYUM TÜPTE HAZIRLANAN TROMBOSİTTEN ZENGİN**  
**FİBRİNİN REJENERASYONA OLAN ETKİLERİNİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Fatma ŞENTÜRK**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Osman BAHADIR**

**Trabzon 2019**

## ÖNSÖZ

Meslek hayatımda kendime kılavuz edineceğim, uzmanlık eğitimim süresince kendilerinden çok şey öğrendiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet İmamoğlu, Prof. Dr. Abdülcemal Işık, Prof. Dr. Osman Bahadır, Prof. Ahmet Ural, Doç. Dr. Selçuk Arslan ve Dr. Öğr. Üyesi Bengü Çobanoğlu'na,

Kendileri ile çalışmaktan her zaman keyif aldığım çok değerli ameliyathane, poliklinik, servis hemşire ve yardımcı personelimize,

Meslek hayatına başladığım ilk yıllarda bana çok şey öğreten değerli kıdemlilerime ve ikinci bir aile gibi olduğumuz değerli asistan arkadaşlarıma,

Bu tez çalışmasında bilgi, tecrübe ve katkıları ile bana yardımcı olan Fizyoloji Anabilim Dalı'dan Prof. Dr. Ahmet Ayar ve Dr. Osman Aktaş'a, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'dan Prof. Dr. Engin Yılmaz ve Dr. Ayşe Aktürk Bıyık'a ve Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'dan Doç. Dr. Esra Ercan'a,

Aldığım ilk nefesten itibaren her anımda yanımda olan ve her zaman devrilmez birer çınar gibi arkamda duran değerli annem ve babama, çok değerli kardeşlerime,

Bir hekim olarak kendisini takdir ettiğim ve örnek aldığım, koşulsuz sevgisiyle yanımda duran değerli eşim Dr. Nurcemal Şentürk'e,

Ve cerrahlığın zor olduğu bu dönemlerde anneliğin zorluğunu da yaşatan ama ayakta dik ve güçlü durmak için ilham aldığım biricik oğluma,

Sonsuz ve içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Fatma Şentürk



## ÖZET

# TAVŞANLARDA FASİYAL SİNİRİN AKUT HASARINDA TİTANYUM TÜPTE HAZIRLANAN TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN REJENERASYONA OLAN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Travma sonrası fasiyal sinir (FS) hasarı sık karşılaşılan bir durumdur ve oluşan fonksiyonel sorunlar nedeni ile hayat kalitesi olumsuz etkilenmektedir. Çeşitli cerrahi tekniklere rağmen bu durumun tamamen düzelmesi zordur ve iyileşmeyi artırıcı ek tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada fasiyal sinirin tam kat kesi hasarında iyileşmeyi artırıcı ajan olarak titanyum tüpte hazırlanan trombositten zengin fibrinin (T-TZF) etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmada 27 adet Yeni Zelanda tipi tavşan kullanıldı. Sham grubu (grup 1), sütür grubu (grup 2), sütür+T-TZF (grup 3) grubu olmak üzere 3 deneysel grup oluşturuldu ve deneklerin sağ fasiyal sinirinde çalışıldı. Başlangıçta gruplardaki denek sayıları sırasıyla 7, 10, 10 şeklinde belirlendi. 1. ve 2. gruplarda ikişer deneğin deney süresince ölmesi nedeni ile bu sayılar sırası ile 5, 8, 10 olacak şekilde deney tamamlandı. Sham grubunda fasiyal sinir trunkusu etraf dokulardan diseke edildi ve ek cerrahi müdahale uygulanmadan cilt kapatıldı. Sütür grubunda fasiyal sinir trunkusuna tam kat kesi yapıldı ve sinir uçları sütür ile anastomoz edildi. Sütür+ T-TZF grubunda fasiyal sinir trunkusuna tam kat kesi yapıldı. Sinir uçları sütür ile anastomoz edildikten sonra T-TZF membranı hasarlı alanın etrafına tüp şeklinde sarıldı. Tüm denekler cerrahi sonrası kornea refleksi, bıyık hareketi varlığı ve kulak düşüklüğü olup olmaması açısından haftalık olarak takip edildi. Cerrahi öncesi, cerrahi sonrası 1, 3, 5, 7 ve 10. haftalarda bilateral fasiyal elektromiyografi (EMG) yapıldı ve 10. haftada çıkarılan dokular histopatolojik incelemeye tabi tutuldu. Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı.

**Bulgular:** Fonksiyonel değerlendirmede sham grubu sonuçları her zaman sütür ve sütür+T-TZF gruplarından anlamlı olarak daha iyi bulundu. Sütür ve sütür+T-TZF gruplarında kornea refleksinde cerrahi sonrası ilk haftalara göre zamanla iyileşme izlenmesine rağmen her iki grup arasında haftalık takiplerde kornea refleksi açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Farkedilir bıyık hareketi sütür+ T-TZF

grubunda sütür grubuna göre 1 hafta erken olarak 8. haftada gözlendi. Sütür grubunda 7.haftada düzelen kulak dklg bulgusu sütür+ T-TZF grubunda 2 hafta daha erken olarak 5. haftada düzeldi. Elektrofizyolojik değerlendirmede sütür ve sütür+TZF gruplarında bileşik kas aksiyon potansiyeli(BKAP) maksimum amplitüd değerlerinin ve eik üstü uyarı ile tetiklenen BKAP amplitüd değerlerinin hasar sonrası anlamlı olarak dtg, bu değerlerde zaman içinde iyileşme olduğu görüldü. Sütür+T-TZF grubunda BKAP maksimum amplitüd değerlerinin tüm haftalarda sham grubu değerleri ve kendi preoperatif değerlerinden anlamlı derecede dk olduğu izlendi.Sinir ileti hızı değerleri hasar öncesi ve hasar sonrası haftalarda gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi.BKAP'ı tetiklemek için gerekli sinir uyarı eiğistr+T-TZF grubunda cerrahi sonrası preoperatif kontrol değerine göre anlamlı olarak arttı.Bu değerler sütür+T-TZF grubunda sütür grubuna göre 2 hafta daha erken olarak postoperatif 5. haftada preoperatif kontrol değerlerine benzer hale geriledi.

Histopatolojik incelemede sham grubunda diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha iyi sonuçlar elde edildi. Sütür+T-TZF grubunda yalnızca sütür grubuna göre daha az ödem ve vakuolizasyon izlenmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı izlenmedi. Miyelin kılıf kalınlığı açısından bu iki grup arasında anlamlı fark görülmedi.

**Sonuç:** T-TZF uygulamasının fonksiyonel iyileşmeyi kısmen hızlandırdığı, sinir ileti hızı, BKAP maksimum amplitüd değerleri ve eik üstü uyarı ile tetiklenen BKAP amplitüd değerlerine katkısı olmadığı görüldü. BKAP'ı tetiklemek için gerekli uyarı eik değerinde ise daha erken toparlamaya katkı sağladığı izlendi. Ödem ve vakuolizasyonu azaltma eğiliminde olduğu ancak miyelin kılıf kalınlığına herhangi bir katkısı olmadığı tespit edildi. Bu alımada T-TZF'nin sinir iyileşmesine fonksiyonel ve elektrofizyolojik olarak kısmi katkısı izlenmiştir. Ancak T-TZF'nin sinir iyileşmesine etkilerini daha iyi değerlendirebilmek için standart yöntemlerle yapılacak daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Fasiyal sinir, Trombositten zengin fibrin, Titanyum

## SUMMARY

### EVALUATION OF THE EFFECTS OF TITANIUM PREPARED PLATELET RICH FIBRIN ON REGENERATION IN ACUTE INJURY OF THE FACIAL NERVE IN RABBITS

**Introduction:** Post-traumatic facial nerve (FN) injury is a frequent condition and the quality of life is negatively affected due to functional problems. Despite various surgical techniques, it is difficult to fully recover and additional treatment modalities are needed to improve healing. The aim of this study was to investigate the efficacy of titanium prepared platelet rich fibrin (T-PRF) as a healing enhancer in the full-thickness incision of the facial nerve.

**Materials and methods:** 27 New Zealand rabbits were used in the study. Sham group (group 1), suture group (group 2), suture + T-PRF (group 3) group 3 experimental groups were formed and the right facial nerve was studied. Initially, the number of subjects in the groups was 7, 10, 10, respectively. In the 1st and 2nd groups, because the two subjects died during the experiment period, the experiment was completed to be 5, 8, 10, respectively. In the sham group, the facial nerve trunk was dissected and no additional surgical intervention was performed. In the suture group, a full-thickness incision was made to the facial nerve trunk and the nerve endings were sutured. In the suture + T-PRF group, a full incision was made to the facial nerve trunk. After the nerve endings were sutured, the T-PRF membrane was wrapped in a tube around the damaged area. All subjects were followed up weekly for the presence of corneal reflex, presence of whiskers and low ear. Bilateral facial electromyography (EMG) was performed preoperatively at 1, 3, 5, 7 and 10 weeks postoperatively, and tissues removed at 10 weeks were histopathologically examined. Intra-group and inter-group comparisons were made.

**Results:** In the functional evaluation, sham group results were found to be significantly better than suture + T-PRF groups at all times. Although suture and suture + T-PRF surgeries showed improvement in the corneal reflex over the first weeks, no significant difference was observed between the two groups in terms of

corneal reflex in weekly follow-up. Significant whisker movement was observed in the suture + T-PRF group at the 8th week and in the suture group at the 9th week. In the suture group the ear loss in the 7th week improved and in the suture + T-PRF group 2 weeks earlier than in the 5th week. In the electrophysiological evaluation, the maximum amplitude values of the compound muscle action potential (CMAP) and the threshold-over-stimulated CMAP amplitude values in suture and suture + T-PRF groups decreased significantly after the injury, and these values improved over time. However, CMAP maximum amplitude values were significantly lower in the suture + T-PRF group than the sham group values and their preoperative values in all weeks. The values of nerve conduction velocity did not show any significant difference between the groups before and after the injury. The nerve stimulation threshold required to trigger the CMAP was significantly increased in the suture + T-PRF group compared to the preoperative control value after surgery. These values were similar to the preoperative control values in the suture + T-PRF group 2 weeks earlier than in the suture group at 5 weeks postoperatively.

Histopathological examination showed significantly better results in the sham group compared to the other two groups. Although less edema and vacuolization were observed in the suture + T-PRF group compared to the suture group, this difference was not statistically significant. There was no significant difference in myelin sheath thickness between these two groups.

**Conclusion:** It was observed that T-PRF application partially accelerated functional recovery, but did not contribute to the CMAP amplitude values and nerve conduction velocity. It was observed that the warning threshold required to trigger CMAP contributed to earlier recovery. It was determined that it tended to reduce edema and vacuolization but did not contribute to myelin sheath thickness. T-PRF had partial functional and electrophysiological contribution to nerve healing. However, in order to better evaluate the effects of T-PRF on nerve healing, longer follow-up studies with standard methods are needed.

**Keywords:** Facial nerve, Platelet rich fibrin, Titanium



# İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b>	i
<b>ÖZET</b>	ii
<b>SUMMARY</b>	iv
<b>İÇİNDEKİLER</b>	vi
<b>KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ</b>	viii
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	x
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	xii
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Fasiyal Sinir	3
2.1.1. Fasiyal Sinir Embriyolojisi	3
2.1.2. Fasiyal Sinir Histolojisi	4
2.1.3. Fasiyal Sinir Anatomisi	6
2.1.4. Fasiyal Sinirin Fizyolojisi	13
2.2. Fasiyal Sinirin Fizyopatolojisi	14
2.2.1. Sinir Hasarı	14
2.2.2. Sinir Dejenerasyonu ve Rejenerasyonu	17
2.3. Fasiyal Paralizi	20
2.3.1. Travmatik Fasiyal Paraliziler	22
2.4. Fasiyal Sinir Paralizilerinde Kullanılan Topografik Testler	24
2.5. Fasiyal Sinir Paralizisinde Kullanılan Elektrofizyolojik Testler	25
2.6. Fasiyal Sinir Onarım Teknikleri	29
2.7. Trombositten Zengin Fibrin	30
2.7.1. Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin	31
2.7.2. Trombositten Zengin Fibrinin İçeriği	31
2.7.3. Titanyum Tüpte Hazırlanan Trombositten Zengin Fibrin	36
2.8. Tavşan Fasiyal Sinirinin Anatomisi	38
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	39
3.1. Denekler	39
3.1.1. Deneklerin Gruplara Ayrılması	39
3.2. Anestezi Prosedürü	40

3.3. T-TZF Hazırlama Prosedürü	40
3.4. Cerrahi Prosedür	41
3.5. Cerrahi Sonrası Değerlendirme	44
3.5.1. Fonksiyonel Değerlendirme	44
3.5.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme	45
3.5.3. Histopatolojik Değerlendirme	46
3.5.4. İstatistiksel Analiz	49
<b>4. BULGULAR</b>	<b>50</b>
4.1. Fonksiyonel Bulgular	50
4.2. Elektrofizyolojik Bulgular	54
4.3. Histopatolojik Bulgular	64
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>82</b>
<b>6. SONUÇ</b>	<b>94</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>96</b>

## KISALTMALAR VE SİMGELER

$\mu\text{v}$	:Mikrovolt
Ark.	:Arkadaşları
BKAP	:Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli
Cm	:Santimetre
CMAP	:Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli(Compound Muscle Action Potential)
EMG	:Elektromiyografi
ENoG	:Elektronörografi
FGF	:FibroblastBüyümeFaktörü
FN	:Fasiyal Sinir (Facial Nerve)
FS	:Fasiyal Sinir
Gr	:Gram
H&E	:Hematoksilen-Eozin
IGF	:İnsülin Kökenli Büyüme Faktörü (Insulin Like Growth Factor)
İAK	:İnternal Akustik Kanal
İL	:İnterlökin
İm	:İntramüsküler
L-TZF	:Lökosit ve trombosit zengin fibrin
L-TZP	:Lökosit ve trombosit zengin plazma
Mg/kg	:Miligram/Kilogram
Mg/ml	:Miligram/Mililitre
Mm	:Milimetre
MMP	:Matriks Metalloproteinaz
Msn	:Milisaniye
MST	:Maksimal Stimülasyon Testi
MÜP	:Motor Ünite Potansiyeli
N.	:Nervus
NET	:Sinir Uyarılabilirlik Testi
Ort	:Ortalama
PDGF	:Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (Platelet-Derived Growth Factor)

Ss	:Standart Sapma
S-TZF	:Saf trombositen zengin fibrin
S-TZP	:Saf trombositen zengin plazma
TGF	:Transforme Edici Büyüme Faktörü (Transforming Growth Factor)
TNF- $\alpha$	:Tümör nekrozis faktör-alfa
T-PRF	:Titanyum Tüpte Hazırlanan Trombositin Zengin Fibrin (Titanium Prepared Platelet Rich Fibrin)
T-TZF	:Titanyum Tüpte Hazırlanan Trombositin Zengin Fibrin
TZF	:Trombositin Zengin Fibrin
TZP	:Trombositin Zengin Plazma
VEGF	:Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor)

## ŞEKİLLER

Şekil 1.	Gestasyonun 4. haftasında fasiyoakustik primordium görünümü	3
Şekil 2.	Fasiyal sinir anatomisi	7
Şekil 3.	Fasiyal sinir liflerinin dağılımı	14
Şekil 4.	Seddon ve Sunderland sınıflamaları	17
Şekil 5.	T-PRF ve L-PRF yapılarının immunfloresan mikroskop ile analizi	37
Şekil 6.	Tavşanda sol fasiyal sinir trunkus ve dallarının görünümü	38
Şekil 7.	Deney hayvanlarının asit fuksin ile işaretlenmesine ait görünüm	40
Şekil 8.	Kan alınması ve TZF eldesi	41
Şekil 9.	İnsizyon yapılması ve fasiyal sinir trunkusunun görünür hale getirilmesi	42
Şekil 10.	Fasiyal sinir trunkusuna tam kat kesi yapılması ve sütürasyonu	43
Şekil 11.	Fasiyal sinir trunkusuna tam kat kesi yapılması, sütürasyonu ve TZF membranının kullanımı	44
Şekil 12.	Elektrotların yerleştirilmesi	45
Şekil 13.	EMG ölçüm düzeneği	46
Şekil 14.	Deney gruplarına ait uyarı eşığı ortalama değerlerinin zaman bağımlı seyri	55
Şekil 15.	Deney gruplarında BKAP maksimum amplitüd değerlerinin zaman bağımlı seyri	57
Şekil 16.	Deney gruplarında eşik üstü uyarı (eşiğinin % 20 fazlası) ile tetiklenen BKAP amplitüd değerlerinin zaman bağımlı seyri	59
Şekil 17.	Deney gruplarında eşik üstü uyarı (eşiğinin % 20 fazlası) ile tetiklenen BKAP ileti hızı değerlerinin zaman bağımlı seyri	62
Şekil 18.	Grup 1 sağ fasiyal sinir enine kesiti, ışık mikroskopik görünümü	66
Şekil 19.	Grup 1 sağ fasiyal sinir boyuna kesiti, ışık mikroskopik görünümü	66
Şekil 20.	Grup 2 sağ fasiyal sinir enine kesiti, ışık mikroskopik görünümü	67
Şekil 21.	Grup 2 sağ fasiyal sinir boyuna kesiti, ışık mikroskopik görünümü	68
Şekil 22.	Grup 2 sağ fasiyal sinir boyuna kesiti, ışık mikroskopik görünümü	68
Şekil 23.	Grup 3 sağ fasiyal sinir enine kesiti, ışık mikroskopik görünümü	69
Şekil 24.	Grup 3 sağ fasiyal sinir enine kesiti, ışık mikroskopik görünümü	70

Şekil 25. Grup 3 sağ fasiyal sinir boyuna kesiti, ışık mikroskopik görünümü 70



## TABLÖLAR

Tablo 1.	Fasiyal paralizde etyoloji	20
Tablo 2.	House-Brackmann fasiyal paralizi derecelendirme sistemi	21
Tablo 3.	Deney gruplarında haftalık kornea refleksi bulguları	51
Tablo 4.	Kornea refleksinin karşılaştırılmasının istatistiksel özeti	51
Tablo 5.	Deney gruplarında haftalık kulak düşüklüğü bulguları	52
Tablo 6.	Deney gruplarında haftalık bıyık hareketi bulguları	52
Tablo 7.	Deney gruplarında ağırlık ölçüm bulguları	53
Tablo 8.	Grupların bileşik kas aksiyon potansiyeli uyarı eşik değerleri (ort±ss, volt)	54
Tablo 9.	Grupların uyarı eşik değerlerinin karşılaştırılmasının istatistiksel özeti	56
Tablo 10.	Sağ taraf postoperatif uyarı eşik değerlerinin preoperatif değerler ile karşılaştırılmasının istatistiksel özeti	56
Tablo 11.	Grupların BKAP maksimum amplitüd değerleri	57
Tablo 12.	Grupların BKAP maksimum amplitüd değerlerinin karşılaştırılmasının istatistiksel özeti	58
Tablo 13.	Sağ taraf postoperatif BKAP maksimum amplitüd değerlerinin preoperatif değerler ile karşılaştırılmasının istatistiksel özeti	58
Tablo 14.	Grupların eşik üstü uyarı ile elde edilen BKAP amplitüd değerleri	59
Tablo 15.	Grupların eşik üstü uyarı ile elde edilen BKAP amplitüd değerlerinin karşılaştırılmasının istatistiksel özeti	60
Tablo 16.	Eşik üstü uyarı ile elde edilen sağ taraf postoperatif BKAP amplitüd değerlerinin preoperatif değerler ile karşılaştırılmasının istatistiksel analizi	61
Tablo 17.	Grupların sinir ileti hızı değerleri	61
Tablo 18.	Grupların sinir ileti hızı değerlerinin karşılaştırılmasının istatistiksel özeti	62
Tablo 19.	Sağ taraf postoperatif sinir ileti hızı değerlerinin preoperatif	63

	değerler ile karşılaştırılmasının istatistiksel özeti	
Tablo 20.	Grupların vasküler konjesyon bulguları	71
Tablo 21.	Vasküler konjesyonun histopatolojik bulgularının karşılaştırılmasının istatistiksel özeti	71
Tablo 22.	Grupların ödem bulguları	72
Tablo 23.	Ödemin histopatolojik bulgularının karşılaştırılmasının istatistiksel özeti	72
Tablo 24.	Grupların vakuolizasyon bulguları	73
Tablo 25.	Vakuolizasyonun histopatolojik bulgularının karşılaştırılmasının istatistiksel özeti	73
Tablo 26.	Grupların kollajen birikimi bulguları	74
Tablo 27.	Kollajen birikiminin histopatolojik bulgularının karşılaştırılmasının istatistiksel özeti	74
Tablo 28.	Grupların aksonal devamlılık bulguları	75
Tablo 29.	Aksonal devamlılığın histopatolojik bulgularının karşılaştırılmasının istatistiksel özeti	75
Tablo 30.	Grupların inflamatuvar hücre varlığı bulguları	76
Tablo 31.	İnflamatuvar hücre varlığının histopatolojik bulgularının karşılaştırılmasının istatistiksel özeti	76
Tablo 32.	Grupların fibrozis bulguları	77
Tablo 33.	Fibrozisin histopatolojik bulgularının karşılaştırılmasının istatistiksel özeti	77
Tablo 34.	Grupların Schwann hücre proliferasyonu bulguları	78
Tablo 35.	Schwann hücre proliferasyonunun histopatolojik bulgularının karşılaştırılmasının istatistiksel özeti	78
Tablo 36.	Grupların miyelin dejenerasyonu bulguları	78
Tablo 37.	Miyelin dejenerasyonunun histopatolojik bulgularının karşılaştırılmasının istatistiksel özeti	79
Tablo 38.	Grupların akson dejenerasyonu bulguları	79
Tablo 39.	Akson dejenerasyonunun histopatolojik bulgularının karşılaştırılmasının istatistiksel özeti	80
Tablo 40.	Grupların miyelin kılıf kalınlığı bulguları	80



Tablo 41. Miyelin kılıf kalınlığının histopatolojik bulgularının karşılaştırılmasının istatistiksel özeti

81



# 1.GİRİŞ

İlişkilerimizde çok önemli bir role sahip olan yüzün mimik hareketleri 7. kraniyal sinir olarak bilinen FS tarafından koordine edilmektedir. FS çeşitli fonksiyonlarda önemli rollere sahiptir ve hasarlanması kişilerde fonksiyonel, estetik ve psikolojik problemlere neden olabilmektedir.

Periferik fasiyal paralizinin çocuklarda en sık ve yetişkinlerde 2. en sık nedeni travmalardır. Yetişkinlerde ilk sırayı idiyopatik (Bell paralizi) paralizi almaktadır (1). Periferik sinir sistemi önemli bir tamir kapasitesine sahip olmasına rağmen, periferik sinir rejenerasyonu vücuttaki en yavaş rejeneratif süreçlerden birisidir. Periferik sinir tamirinde mikrocerrahi, greftleme, doku yapıştırıcıları, farmakolojik ajanlar, lazer, büyüme faktörleri gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Periferik sinir tamirinde cerrahi tedavide son yıllarda anlamlı değişiklikler yaşanmamıştır ve sinir tamirinin fonksiyonel sonuçları hala mükemmel değildir (2). Bu nedenle cerrahi tedaviye ek olarak sinir iyileşmesini arttıran yeni alternatif tedavilerin ortaya konulmasına ihtiyaç vardır (3).

Son yıllarda tıp ve diş hekimliği alanlarında trombosit zengin ürünlerin kullanımını giderek yaygınlaştırmıştır. TZF ilk olarak 2001 yılında Chouckroun tarafından geliştirilmiştir ve trombosit zengin ürünler arasında dikkat çekmektedir. Diğer trombosit zengin ürünlerin aksine TZF antikoagülan gerektirmez, otojen ve hazırlanması kolaydır. Tüm bu özellikleri nedeni ile yaygın kullanımını söz konusudur (4). Bazı çalışmalarda TZF'nin trombosit kökenli büyüme faktörü AB (platelet-derived growth factor AB=PDGF-AB), insülin kökenli büyüme faktörü (insulin like growth factor=IGF), transforme edici büyüme faktörü-1 (transforming growth factor-1=TGF-1) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor=VEGF) gibi büyüme faktörlerinden zengin olduğu, bu faktörlerin kontrollü ve uzun süreli salınım gösterdiği kanıtlanmıştır. TZF'nin kemik ve yumuşak dokuda yara iyileşme süresini kısaltıp kalitesini arttırmak gibi olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Literatürde TZF'nin kemik ve yara iyileşmesi üzerine etkilerini gösteren çalışmalar olmakla birlikte sinir rejenerasyonu üzerine etkilerini gösteren çalışmalar kısıtlıdır (2).

T-TZF fikri Tunalı ve arkadaşları (ark.) tarafından Chouckroun'un trombosit zengin fibrininde, titanyumun trombosit aktivasyonunda cam tüplerdeki silika aktivatörlerden daha etkili olabileceği hipotezinden yola çıkılarak geliştirilmiştir. Titanyum ile oluşturulan fibrin yapının cam tüpe göre daha sıkı bir ağ yapısına sahip olduğu ve dokudaki rezorbsiyonunun daha uzun sürdüğü gösterilmiştir. Bu materyal silikaya bağlı endişelerin eliminasyonu, kuru cam ya da cam kaplı plastik tüplerin kısa ya da uzun dönem olumsuz etkilerinden kaçınmak için tasarlanmıştır (5).

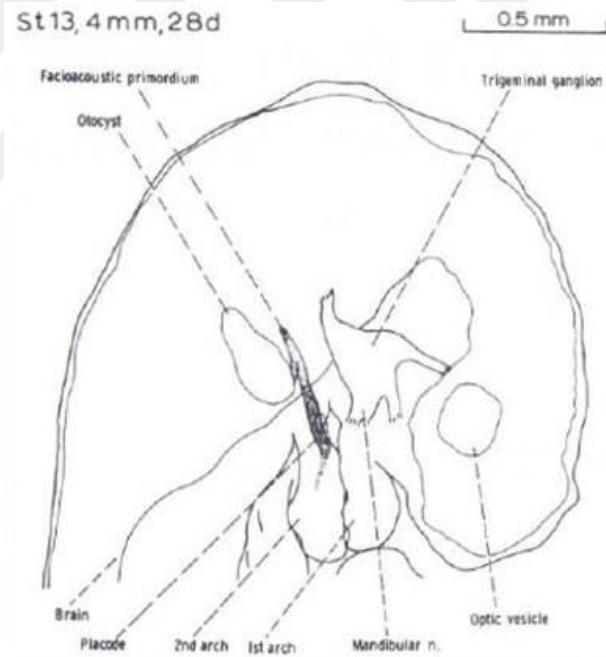
Bu çalışma, FS'nin akut kesi hasarında çeşitli büyüme faktörleri içeren T-TZF'nin sinir rejenerasyonu üzerine olan etkilerinin tavşan modelinde fonksiyonel, elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Fasiyal Sinir

#### 2.1.1. Fasiyal Sinir Embriyolojisi

FS ikinci brankiyal ark olarak bilinen hyoid arktan köken alır ve tam olarak gelişmesi doğumdan sonraki dört yıl içerisinde gerçekleşir (6). FS'nin dallanması ve anatomik bağlantıları intrauterin ilk 3 ay içerisinde gelişmektedir. Tanınabilir ilk FS dokusu gestasyonun üçüncü haftasında, rombensefalanonun arka ve yan, otik kapsülün ön kısmında hücre topluluğu olarak beliren nöral krestten oluşur. Bu nöral krest hücrelerinden aynı zamanda VIII. kraniyal sinir de köken aldığı için, bu yapı fasiyoakustik primordium olarak adlandırılmaktadır (7). FS fasiyoakustik primordiumun dış tarafında yer alır ve ektodermin kalınlaşmış kısmı (placode) ile yakın ilişkidir.



Şekil 1. Gestasyonun 4. haftasında fasiyoakustik primordium görünümü

(<https://slideplayer.com/slide/4330913/> Alice Lee October 28, 2004)

İntrauterin 5. haftanın başlarında primordiumun distal parçasından genikulat ganglion şekillenmeye başlar. FS ana trunkusu ve korda timpani olmak üzere 2 dala ayrılır (8,9,10).

5. haftanın sonundafasiyal ve akustik parçalar fasiyoakustik primordiuma yakın kısımda, iki ayrı parça olarak belirginleşir. Bu dönemde FS'nin motor nükleusu tanınmaya başlanır.

VI. ve VII. kraniyal sinir nükleusları birbirleri ile çok yakın yerleşmişken, mezensefalonun gelişmesi ile VI. sinir nükleusu yukarı doğru yer değiştirir ve uzaklaşır. FS lifleri VI. sinir nükleusunun etrafından dolaşır, bu yapıya FS'nin internal genusu yani "iç dirseği" adı verilmektedir (11). Nervus (n.) intermedius (Wrisberg siniri) beyin sapını VIII. sinir ve FS arasından terk eder ve duysal parçayı oluşturur (7, 12).

İntrauterin 6. haftada koklea, stapes kası ve Reichart kıkırdağına bağlı olarak FS'nin ve korda timpaninin seyri değişir.

İntrauterin 7. hafta sonunda stapes, FS'nin horizontal parçasının alt kısmına doğru yer değiştirir. Ayrıca FS kökleri ve genikulat gangliyon belirgin hale geçer. FS'nin verdiği ilk dal olan korda timpani gebeliğin 5. haftasında temporal kemik içinde belirmeye başlar. V. kraniyal sinirin lingual dalı ile 7. hafta sonunda birleşirler. Stapes kası ve bu kasa giden FS dalı 8. hafta sonunda belirginleşir. FS'nin seyri 8. hafta sonunda, kıkırdak otik kapsül oluşup da kemikleşmeye başladıktan sonra son şeklini alır (8-11). Ekstratemporal dallanma 8. hafta sonunda önce postaurikuler, ardından digastrik dal ile başlar. Bundan sonra, FS'nin yüz kaslarına doğru geliştiği, temporofasiyal ve servikofasiyal dalları verdiği görülür. FS 12. haftanın sonunda gelişimini tamamlar (9,11).

Doğumda mastoid kemik tam gelişmemiştir ve timpanik halka dardır. FS mastoid kemikten çıktıktan sonra hemen deri altında bulunur. Bu durum 2-4 yaşa kadar devam eder (13).

### **2.1.2. Fasiyal Sinir Histolojisi**

FS, pontin nukleusta yerleşmiş nöron hücresi ve inerve ettiği kas grubuna ulaşan aksonal liflerden oluşmuştur. Beyin sapında yerleşmiş toplam 7000 nöronun her biri 25 adet kas lifini inerve etmektedir. Aksonun ihtiyaçları hücre çekirdeği

tarafından karşılanmaktadır. FS'nin aksonu Schwann hücresi tarafından oluşturulan myelin kılıf ile kaplıdır. İki Schwann hücresi arasında myelin kılıfın olmadığı Ranvier düğümü olarak adlandırılan kısımlar vardır. Sitoplazmanın akson içindeki kısmına aksoplazma adı verilir. Aksonal transportta önemli görevler üstlenen nörofilament ve mikrotübül adıyla bilinen silindirik oluşumlar aksoplazma içerisinde yer alır. Aksoplazma hem aksonun canlılığını koruması için gereken maddeleri ulaştırır hem de aksonda oluşan katabolizma ürünlerini temizler. Aksonun canlılığını sürdürmesi nöronun gövdesinden aksona doğru olan aksoplazma akımının devam etmesi ile mümkündür (7).

Aksonun çapı, myelin kılıfın kalınlığı ve Ranvier düğümleri arasındaki uzaklığı ifade eden myelin kılıfın uzunluğu, fonksiyonel açıdan, bir sinir hücresinin en önemli oluşumlarıdır. İnsanda fasiyal sinir akson kalınlığı 3 ile 20 mikron arasında değişmektedir. Ranvier düğümleri arasında mesafe ise 0,1-1,8 mm arasındadır. FS gibi myelinli sinirlerde depolarizasyon "sıçrayıcı iletim" olarak bilinen Ranvier düğümleri arasında atlayarak ve normal iletiden daha hızlı olarak ilerler (14). Myelin kılıfın hasar gördüğü ve kısmi olarak iyileştiği durumlarda, Ranvier düğümleri arası mesafe bozulacağı için hem iletim yavaşlar, hem de depolarizasyon eşiği artar.

Epinörium, fasikülleri çevreleyen perinörium etrafında yer alır. Sinirin intrinsik arteriolar sistemi epinörium içinde yer alır. Buna ek olarak lenfatikler de bu planda yer almaktadır. Perinörium, difüzyonda önemli görevler üstlenir ve sinirin genel olarak sağlamlığını sağlar. Enfeksiyona karşı önemli bir bariyer oluşturur. Bu sebeple enfeksiyon varlığında sinirin bu tabakası açılmamalıdır. Ancak bu yapının bir diğer görevi intrafunikular basıncı oluşturmasıdır. Herhangi bir bası söz konusu olduğunda uygulanan dekompresyon girişimlerinde içerideki basıncı azaltmak amacı ile perinöriumun açılması gerekir. Endonörium, her bir sinir lifini ayrı ayrı saran kılıftır. Periferik sinir sisteminde yer alan her bir sinir lifi, bazal laminayı oluşturan, tip 4 kolajenden zengin ekstrasellüler matriks ile çevrilidir. Bunu Schwann hücresi çevrelemektedir (15).

### 2.1.3. Fasiyal Sinir Anatomisi

FS motor lifler, özel visseral tat lifleri, parasempatik otonomik lifler ve genel duyu lifleri içeren mikst bir sinir olup; motor, sensoryal, sekretuar ve sensitif olmak üzere dört ana görevi vardır.

Motor lifleri sadece yüzün mimik kaslarını değil, aynı zamanda ikinci brankial arkten kaynaklanan çeşitli kasları (stilooid, digastrik kas arka karnı, platisma, stapedijs ve aurikula kasları) da inerve eder.

FS motor liflerinin birinci nükleusu serebral kortekste presentral girusta, ikinci nükleusu ponsta bulunur. Ponsta bulunan motor nükleus, bir ana ve iki aksesuar nükleustan oluşmuştur.

Ana motor nükleus, yukarıda beşinci kraniyal sinir olan trigeminal sinirin mastikatör nükleusu, aşağıda dokuzuncu kraniyal sinir olan glossofarengeal sinir ile onuncu kraniyal sinir olan vagus sinirine ait nükleus ambigu ile birlikte hücresel bir kolon oluşturur. Ana motor nükleusta fonksiyonel olarak dorsal, intermediyer, mediyal ve ventral alt nükleusları bulunur. Dorsal alt nükleuslar orbiküler, frontal ve nazolabiyal kasları, mediyal alt nükleus auriküler kasları, ventral alt nükleus perioral ve peribukkal kasları, intermediyer alt nükleus ise platisma ve mental kasları inerve eder (16).

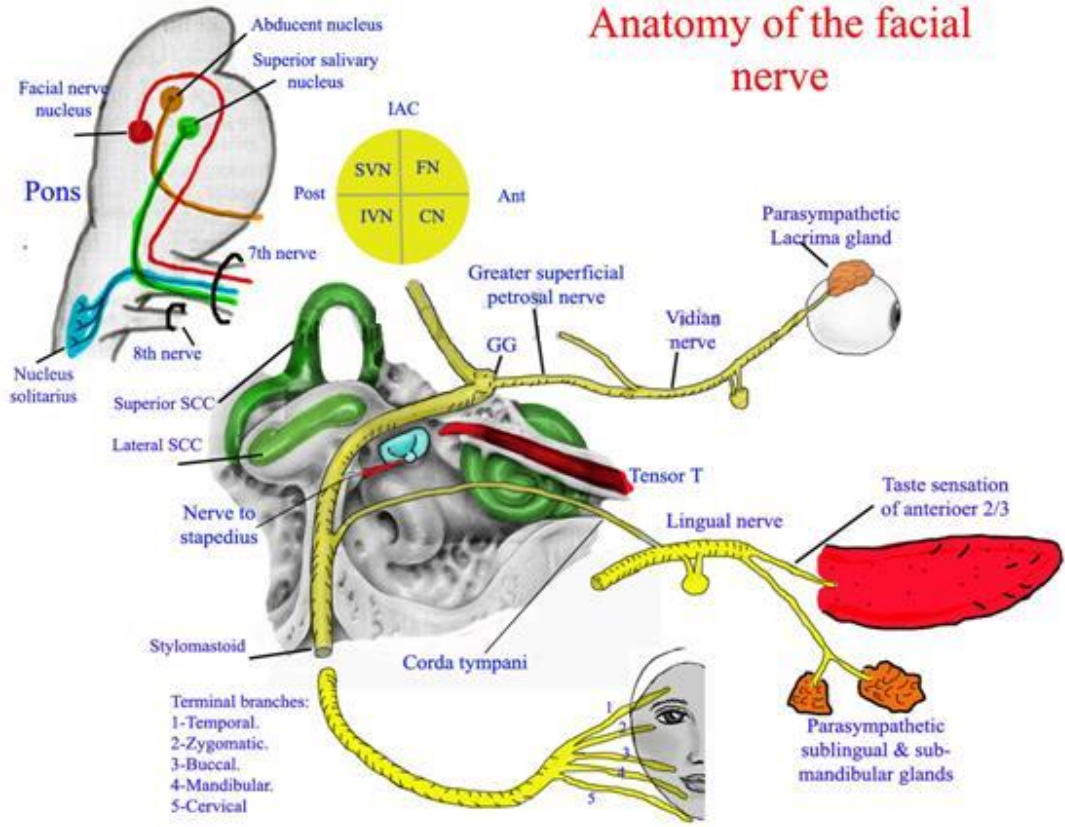
Dorsal ve ventral olmak üzere iki adet aksesuar motor nükleus mevcuttur. Dorsal aksesuar nükleus digastrik kas arka karnını inerve eder. Ventral aksesuar nükleus ise stapes kasını inerve eder (17).

FS anatomik olarak supranükleer, nükleer ve infranükleer olmak üzere 3 kısımdan oluşur.

-Supranükleer kısım, fasiyal sinirin korteks ile ponstaki nükleusları arasındaki kısımdır.

-Nükleer kısım, nükleusların bulunduğu kısımdır.

-İnfranükleer kısım ise, nükleuslardan uç dallara kadar olan kısımdır.



Şekil 2. Fasiyal sinir anatomisi

(<https://www.slideshare.net/RogerThota/facial-nerve-ppt-roger-original>)

### Supranükleer Fasiyal Sinir

FS motor nükleusunun primer santral bağlantıları piramidal yolun kortikobulber lifleri ile sağlanır. Alında frontal kasa giden ve FS çekirdeğinin rostral kısmından kaynaklanan lifler her iki taraftaki kortikobulber yollardan, yüzün alt kısımlarına giden lifler ise sadece kontralateral kortikobulber yoldan inerve olurlar. Bu inervasyon farklılığı, periferik ve santral fasiyal paralizilerin ayırıcı tanısında önemlidir. Santral fasiyal paralizilerde alın bölgesine giden liflerin fonksiyonu, sağlam ipsilateral korteksten katılan supranükleer lifler nedeniyle normaldir. Nükleer ve periferik fasiyal paralizilerde ise, yüz yarımına ait tüm liflerde fonksiyon kaybı meydana gelir (18).



## **Nükleer Fasiyal Sinir**

FS motor nükleusu ponsun alt 1/3 kısmında, X. kranial sinir nükleusunun (nükleus ambiguus) yakınında ve 4. ventrikülün tabanında yerleşmiştir. FS lifleri n. abducens çekirdeğinin etrafından dönerek ponsu terkederler.

FS'nin parasempatik lifleri gözyaşı ve tükürük salgılanmasında görev alırlar ve yine ponsda bulunan superior salivator nükleustan köken alırlar. Bu nükleustan çıkan lifler n. intermedius (Wrisberg siniri) içinde ilerler. Bu sinirin n. intermedius olarak adlandırılmasının nedeni VIII. kranial sinir ile FS arasında bulunmasından dolayıdır. Bu sinir, motor liflerle beraber ponsu terkeder(19).

FS'nin somatik duyuşal lifleri aurikula ve dış kulak yolu bölgesinden aldıkları duyuşları n. intermedius içerisinde ponsa getirir ve burada trigeminal sinire katılırlar. Özel duyuşal liflerin nöron gövdeleri genikulat gangliyonda yer alır ve dendritleri korda timpani içinde dilin ön 2/3 kısmından tat duyuşunu alır. Aksonları ise n. intermedius içinde ponsa giderek solitar nükleusta sonlanır (7).

## **İnfranükleer Fasiyal Sinir**

İnfranükleer kısım ise 6 bölümden oluşur.

- Serebellopontin köşe
- İnternal akustik kanal (İAK)
- Labirentin segment
- Timpanik segment
- Mastoid segment
- Ekstrakraniyal segment

## **Serebellopontin Köşe**

Ponstan beyin sapını terkeden FS'nin beyin sapından internal akustik kanala kadar olan segmentidir. FS burada posterior fossada bulunmaktadır. 23-24 milimetre (mm) dir. FS sinir İAK'a kadar, intermedius siniri, 8. sinir ve iç kulak yoluna giden damarlarla birlikte dir. Bu yapıların hepsine birden akustiko-fasiyal pedikül adı

verilir. Bu pedikülün her elemanı ayrı bir piamater kılıf ile sarılmıştır. Pedikül pontobulber oluktan çıktıktan sonra, sisterna pontoserebellaris lateralis içine girer. Inferiorunda a. bazilaristen çıkan, a. serebellaris posterior inferior, sinüs petrozis inferior ile inferolateralinde glossofaringeus, vagus ve aksesuar kranyal sinirleri ile komşudur (18).

Süperiorunda tentorium serebelli ve bunun yapışma çizgisi boyunca sinüs petrozis süperior ile posteriorunda serebellum ile komşudur. Anterolateralinde ise endolenfatik kesenin yerleştiği fossa angularis ve bunun inferiorunda endolenfatik kanal ve süperiorunda ise fossa subarkuata bulunmaktadır. Sinirler ve birlikte oldukları damarlar, ortak bir araknoid kılıf ile sarılı olarak İAK girişine kadar gelirler (20).

### **İnternal Akustik Kanal (Meatal Segment)**

Temporal kemiğin posterior yüzünde bulunan, giderek genişleyen huni şeklinde bir kanaldır. FS İAK içinde VIII. kranyal sinir, n. intermedius ve a. auditiva interna ile birlikte seyrederek ve birbirlerine gevşekçe bağlıdır. Bazen anterior inferior serebellar arter de bir loop yaparak İAK içinde yerleşim gösterebilmektedir. İnternal akustik kanal içerisindeki seyri esnasında fasiyal sinir ile VIII. kranyal sinirin vestibüler parçası arasında bağlantılar bulunur. Ancak koklear parçası ile böyle bir bağlantı yoktur. İnternal akustik kanalın iç kulak ile ilişkide olduğu kısım fundus olarak adlandırılır. Bu bölgede periost iç taraftan başlayarak giderek kalınlaşarak ve vertikal ile transvers krestleri oluşturur. Bu krestler İAK'ı süperior ve inferior ile anterior ve posterior olmak üzere bölerler. Vertikal olan kreste 'Bill's bar' adı verilir (19).

Vertikal krest fundusun süperiorda kalan bölümünü anteriorda FS kanalı, posteriorda ise süperior vestibüler sinir kanalına ayırır. İneriorda kalan bölümün anteriorunda ise koklear sinir yerleşim gösterir. Transvers krestin ise süperiorunda süperior vestibüler sinir, inferiorunda inferior vestibüler sinir bulunur. FS'nin İAK içindeki uzunluğu 8 - 11 mm arasında değişir ve İAK'daki seyri boyunca FS'nin dural kaplaması epinöriumuna dönüşüm gösterir (20).

## **Labirentin Segment**

FS, İAK fundusundan sonra yaklaşık 132 derecelik bir açı ile inferiora ve anteriora yönelerek genikulat gangliona uzanır. FS'nin meatal foramen den genikulat gangliona kadar olan en kısa (3-5 mm) ve en dar (0.68 mm) bölümüdür. Burada sinir kokleanın birinci turu ve superior semisirküler kanal ile komşu olduğundan bu kısma labirentin segment adı verilir (19).

Labirentin segment dışında tüm bölgelerde arterler arasında anastomozlar mevcuttur. Ancak labirentin segment terminal arter ile beslenir, anastomozların olmadığı tek bölgedir ve bu yüzden iskemiye açıktır. Ayrıca meatal foramen 0,68 mm çapıyla fasiyal kanalın en dar yeri olması nedeniyle iskemik değişikliklerden ilk etkilenir. Bu bölge sinirin travma veya enflamatuvar olaylardan en çok etkilenen bölgesidir. Bell paralizisinde sinirin labirentin segmenti dekomprese edilecekse meatal foramen periosteumun daraltıcı halkası kesilmelidir. FS'nin genikulat gangliyondan çıkan ilk dalı majör süperfisiyal petrozal sinirdir ve sekretuar liflerini lakrimal bezlere taşır. Genikulat gangliyondan çıkan ikinci dal olan eksternal petrozal sinir ise sempatik liflerini orta meningeal artere taşıyan ince bir daldır. Üçüncü dal minör süperfisiyal petrozal sinirdir. Bu sinir, timpanik pleksus liflerine bağlanarak IX. kranial sinire katılır ve sekretuar liflerini parotis bezine taşır (19).

## **Timpanik (Horizontal) Segment**

Genikulat ganglionsundan sonra FS 75 derecelik bir açı ile posteriora yönelerek timpanik kaviteye girer. Bu segment FS'nin orta kulakla komşuluk yaptığı kısımdır, horizontal semisirküler kanal ile oval pencere arasında seyrederek, piramidal eminense kadar uzanır. Bu segment horizontal segment olarak da adlandırılmasına karşın horizontal plan ile 35-40 derecelik bir açı yaptığı bilinmektedir. Böylece posteriora, laterale ve inferiora doğru bir seyir izler. Timpanik segmentin uzunluğu 10-12 mm kadardır (19).

FS timpanik kavite medial duvarının anterosüperiorunda ve östaki tüpünün hemen posteriorunda bulunur. Arada küçük bir kemik lamel vardır. Lateralinde korda timpani, malleus boynu ve başı, inferiorunda ise promontoryum vardır. Bundan

sonraki seyirinde, posteriorda tensör timpaninin kokleiform prosesi ile komşuluk eder. Bu çıkıntı, cerrahi sırasında Fallop kanalını işaret eden noktalardan biridir (21).

FS burada oval pencerenin ön kenarına gelmiş olur. Lateral semisirküler kanalın altına girer ve ona paralel olarak oval pencere üstünde seyirine devam eder. Bu bölgede fasiyal kanal çoğu zaman çok incedir veya kanal duvarı yoktur (20). Yetişkinlerde Fallop kanalı iki alanda belirgin daralır. Birincisi labirentin segmentin proksimal kısmında ve ikincisi timpanik segmentin orta bölümündedir (21,22).

Timpanik segmentin proksimal kısmı, lateral semisirküler kanalın inferior yüzeyine yakinken, distal kısmı posterior yüzeyinden uzaklaşacak şekilde posteriora doğru seyrederek. Burada inkusun kısa koluna olan uzaklık ortalama 3.31 mm olarak ölçülmüştür (23). FS konjenital açıklıklarının (dehisanslar) en fazla görüldüğü yer timpanik segmenttir. Özellikle oval pencerenin hemen üzerindeki kısımda dehisanslar sıktır. Piramidal eminensin hemen distalinde inferiora doğru 95-125 derecelik bir açı ile başka bir dönüş yaparak ikinci bir dirsek oluşturur. İnkus kısa kolunun yerleştiği fossa inkudis bu dirseğin başlangıç kısmına uyar. FS'nin ikinci dirseği 2-6 mm uzunluğundadır. Yeni doğanda ve çocuklarda ikinci dirseğin geriye doğru döndüğü görülebilir. Bu pozisyon değişikliği ayrıca yetişkinde de olabilir ve bu durum FS seyirinde bir anomaliyi temsil edebilir.

### **Mastoid (Vertikal) Segment**

İkinci dirsekten (piramidal eminens) stilomastoid foramene kadar olan kısımdır. Sinir burada vertikal bir konum alır. Ortalama 13-14 mm uzunluğundadır. Çapı 1 mm'den biraz daha fazladır fakat stilomastoid foramende daralır. FS geniş bir dirsek yaparak horizontal durumdan vertikal duruma geçer ve stilomastoid foramende son bulur. FS'nin mastoid segmenti intratemporal seyrin en uzun kısmıdır. FS bu segmentte stapedius kasına giden stapedial sinir, korda timpani ve posterior auriküler dal olmak üzere üç dal verir.

FS piramidal eminens ile komşuluk yaptığı yerde üçüncü dalı olan stapedial dalını verir. Korda timpani genellikle fasiyal sinirin mastoid segmentinin distal üçte birlik kısmından doğar. Korda timpani, orta kulak posterosuperiorundan anteriora

doğru malleus ve inkus arasından ilerleyip petrotimpanik oluktan (glasserian fissürü) geçip lingual sinir ile birleşir. Bu dal submandibuler ve sublingual bezlere, ağız içi minör tükürük bezlerine sekretuar lifler taşır ve dilin 2/3 ön kısmının tat duygusundan sorumludur (24).

### **Ekstratemporal Segment**

FS stilomastoid foramenden çıktıktan sonra anteriora, inferiora ve laterale doğru bir seyir izler. Yeni doğanlarda ve 2 yaşına kadar olan çocuklarda, FS mastoid kemikten çıkınca hemen cilt altında yer alır. İki yaşından sonra, mastoid tip ve timpanik halka oluştuğca, FS daha derin bir konum alır. Yetişkinlerde deri seviyesinden 5 cm kadar derinde olabilir (19). FS, stilomastoid foramenden çıktıktan sonra ve dallanmadan önce, digastrik kasın posterior karnına, stilohiyoid kasa ve postauriküler kaslara dallar verir. Mandibula arka kenarı hizasında stilodigastrik üçgenden parotis bezine girer. FS, temporal kemikten çıktığı yer olan stilomastoid foramen ile parotis bezine girdiğı yer arasındaki segmentte yaklaşık 3 mm çapındadır. FS daima, mastoid tip, dış kulak kanalı kıkırdağı, digastrik kasın posterior karnı üst sınırının birleştiğı noktada yer alır. Parotis bezine girince parotisi derin ve yüzeysel olarak iki loba ayırır. Eksternal karotid arteri çaprazlar ve mandibula ramusunun arka kenarında iki önemli dala ayırılır: Bunlar temporofasiyal ve servikofasiyal dallardır (25).

Temporofasiyal daldan temporal, zigomatik ve bukkal dallar, servikofasiyal daldan ise marjinal mandibular ve servikal dallar ayrılır. Bu dallar, pes anserinus denen dallanma paterni ile yüzün mimik kaslarına ve ayrıca baş ile boyun üst parçasındaki kaslara dağılarak onları inerve ederler (24).

Çoğunlukla (%70-90 olguda) üst ve alt ana dallar arasında anastomozlar bulunur. Sinirin lateral kantustan indirilen dik bir hattın anteriorunda kalan distal bölümlerinde oluşan bir hasar, bu dalların birbirleriyle sıkı anastomozlar oluşturması sebebiyle hemen her zaman sekelsiz olarak iyileşir. Dolayısıyla bu bölgedeki hasarların onarımına nadiren ihtiyaç duyulmaktadır. Frontal dal çoğunlukla tek başına diğerlerinden ayrı ve aralarında bağlantı olmaksızın seyrederek. Zigomatik dal

periferik dalların en geniş olup alt ve üstünde yer alan diğer dallara sıkı anastomozlar ile bağlıdır. Marginal mandibular, ekstrakranial cerrahi yaklaşımlarda en sık olarak yaralanan dal olup ancak %10-15 olguda diğer dallar ile anastomoz yapmaktadır. Servikal dal marginal mandibular dal ile beraber platizma kasının derininde, fasiyal arter ve venin süperfisiyalinde yer almaktadır. Marginal mandibular dal mandibulanın 1-2 santimetre (cm) kadar altına inebilmektedir. Çoğunlukla, en az varyasyon gösterdiği kısım olan angulus mandibulanın hemen anteriorunda identifiye edilir. Frontal ve marginal dallardaki kollaterallerin azlığı dolayısıyla bu ikisine lokalize paraliziler daha geç ve sekelli olarak iyileşmektedir (19).

#### **2.1.4. Fasiyal Sinirin Fizyolojisi**

FS yapı olarak motor, duysal ve parasempatik sekretuar liflerlerden oluşan karma bir sinirdir. Yaklaşık 10.000 lifi bulunur ve bunların 7000 tanesi miyelinize olup motor fonksiyon yapar. Yaklaşık 3000 lif miyelinize olmayıp duysal ve sekretuar görev yapmaktadır (25). FS'nin lifleri özelliklerine göre sınıflandırılmıştır.

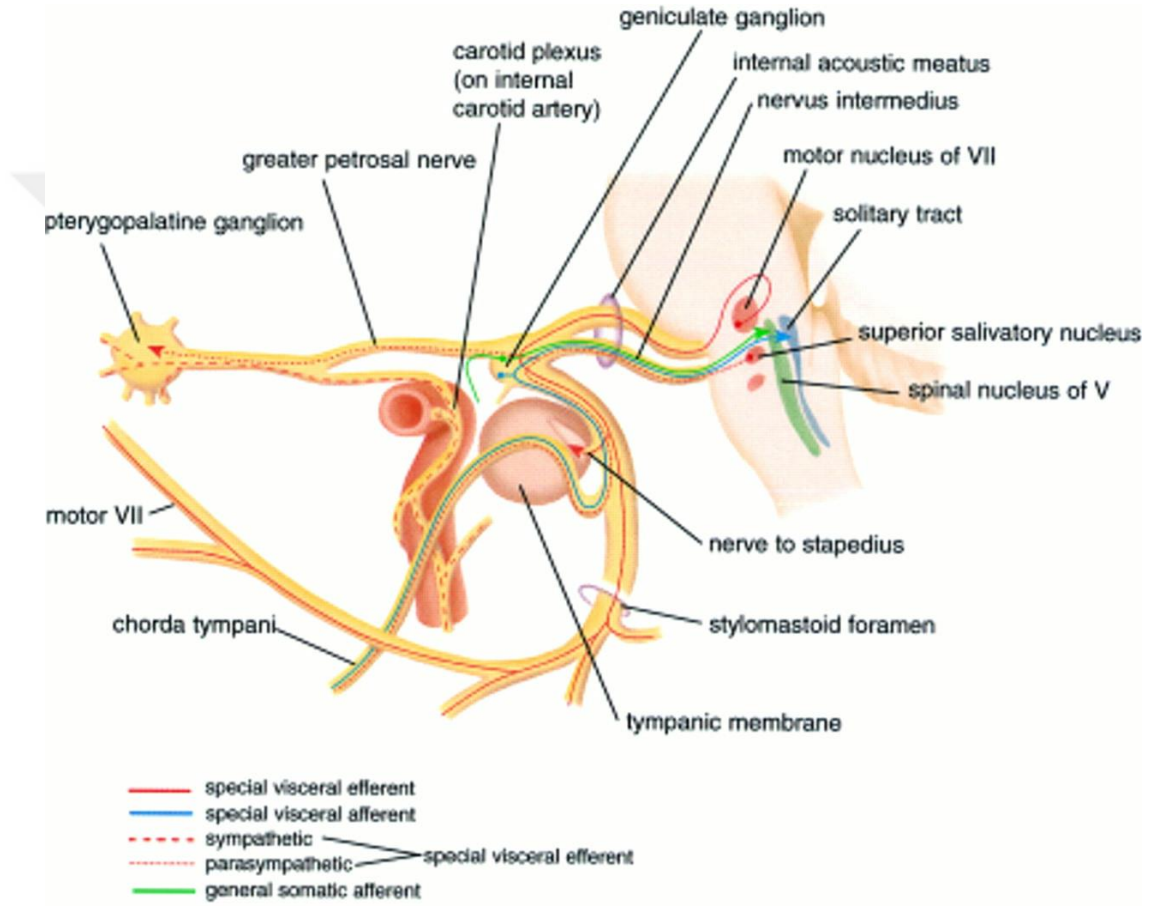
**Özel visseral afferent lifler:** Genikülat gangliondaki ünipolar nöronlardan çıkarak korda timpani ve lingual sinir yoluyla periferde doğru yol alarak dilin 2/3 ön kısmının tat duyusunu alırlar. Periferden n.intermedius yoluyla traktus solitarius'a gelir ve nukleus solitarius'ta son bulurlar.

**Genel somatik afferent lifler:** Dış kulak kanalı arka duvarı ve buna yakın timpanik membran bölümü ile dış kulak kanalı girişi ve aurikula bölgesinden ağrı, ısı ve dokunma duyularının taşınmasında görev alırlar. Genikülat gangliyona uğradıktan sonra n.intermedius yoluyla ponsta trigeminal sinire katılırlar ve buradan çıkan lifler kortekste girus postsentraliste sonlanır.

**Genel visseral efferent lifler:**Fasiyal sinirin parasempatik sekretuar lifleridir. Sekretuar dokulara dağılmadan önce 5. kranial sinir dalları ile parasempatik ganglionlarda anastomoz yapmaktadır. Majör süperfisiyal petrozal sinir lifleri sfenopalatin gangliyonuna ulaşmakta ve buradan lakrimal ve palatin glandlara dağılmaktadır. Minör süperfisiyal petrozal sinir ise otik gangliyonuna ulaşarak parotis

bezine sekretuar lifler vermektedir. Korda timpani yoluyla submandibüler ve sublingual bezlerin inervasyonunu sağlayan lifleri de verdiği bilinmektedir.

**Özel visseral efferent lifler:** Bu lifler FS'nin motor nukleusundan köken alırlar. Motor lifler üst göz kapağının levatoru dışında yüzün mimik kaslarını, platisma kasını, digastrik kas arka karnını, postaurikular kasları, stiloheyoid kası ve stapedius kasını innerve etmektedir.



Şekil 3. Fasiyal sinir liflerinin dağılımı

(<https://www.medicosite.com/facial-nerve/>)

## 2.2. Fasiyal Sinirin Fizyopatolojisi

### 2.2.1. Sinir Hasarı

FS meatal, labirentin ve timpanik bölümlerde tek fasikül, distal mastoid bölümde 2-3 fasikül, ekstrakranial bölümde 6-10 fasikülden oluşan multifasiküler

sinir yapısına sahiptir. En dış kısımda epinörium vardır. Fasiküllerin arasında perinörium tabakası bulunur (26).

Periferik sinir hasarı 1943 yılında Seddon tarafından 3 grup olarak tanımlanmıştır (27).

**Nöropraksi:** Reverzibl sinir ileti bloğu meydana gelmiştir, ancak aksonlar salimdir. Hasar distalinde Wallerian dejenerasyon oluşmaz.

**Aksonotmezis:** Aksonal hasar vardır, ancak epinörium intaktır. Hasarın distalinde Wallerian dejenerasyon oluşur.

**Nörotmezis:** Sinir komplet olarak kesilmiştir.

Sunderland 1951 yılında bu sınıflandırmayı geliştirmiş ve sinir hasarını beş gruba ayırmıştır (28).

**1. derece hasar:** Sinir ve akson yapısı sağlamdır. Hasarlı bölgede iletim bloğu vardır. Otonomik iletim korunmuştur. Distalde Wallerian dejenerasyon oluşmaz. İletimin engellenmesinin sebebi, biyokimyasal iyonik bozukluktur. Lezyonun distalindeki iletim normaldir. Bu tip lezyonlar klinik olarak hafif parezi veya geçici motor ve duyu kaybı şeklinde görülebilir. Seddon sınıflandırmasındaki karşılığı “nöropraksi” olarak bilinmektedir ve tamamen reversibl bir tablodur. Hafif şiddetteki travmalar sonrasında oluşur ve ortalama 6–8 haftada tamamen iyileşir.

**2. derece hasar:** Daha şiddetli travmalardan sonra akson ve myelin kılıf kopmuştur, distalde Wallerian dejenerasyon gelişir. Motor, duyu ve otonomik fonksiyonlarda tam kayıp vardır. Bu tip yaralanmalarda epinörium, perinörium, endonöral kılıf ve Schwann hücre kılıfları sağlamdır. Bu yapıların korunmasından dolayı fonksiyonel kayıp reversibldir. İyileşme aylar veya yıllar sürebilir. Rejenerasyon sürecinde akson sayısında azalma, nöronal hücre kaybı veya son organdaki irreversibl değişikliklere bağlı rezidüel kayıplar ortaya çıkabilir. Seddon, bu lezyonları “aksonotmezis” olarak adlandırmıştır.

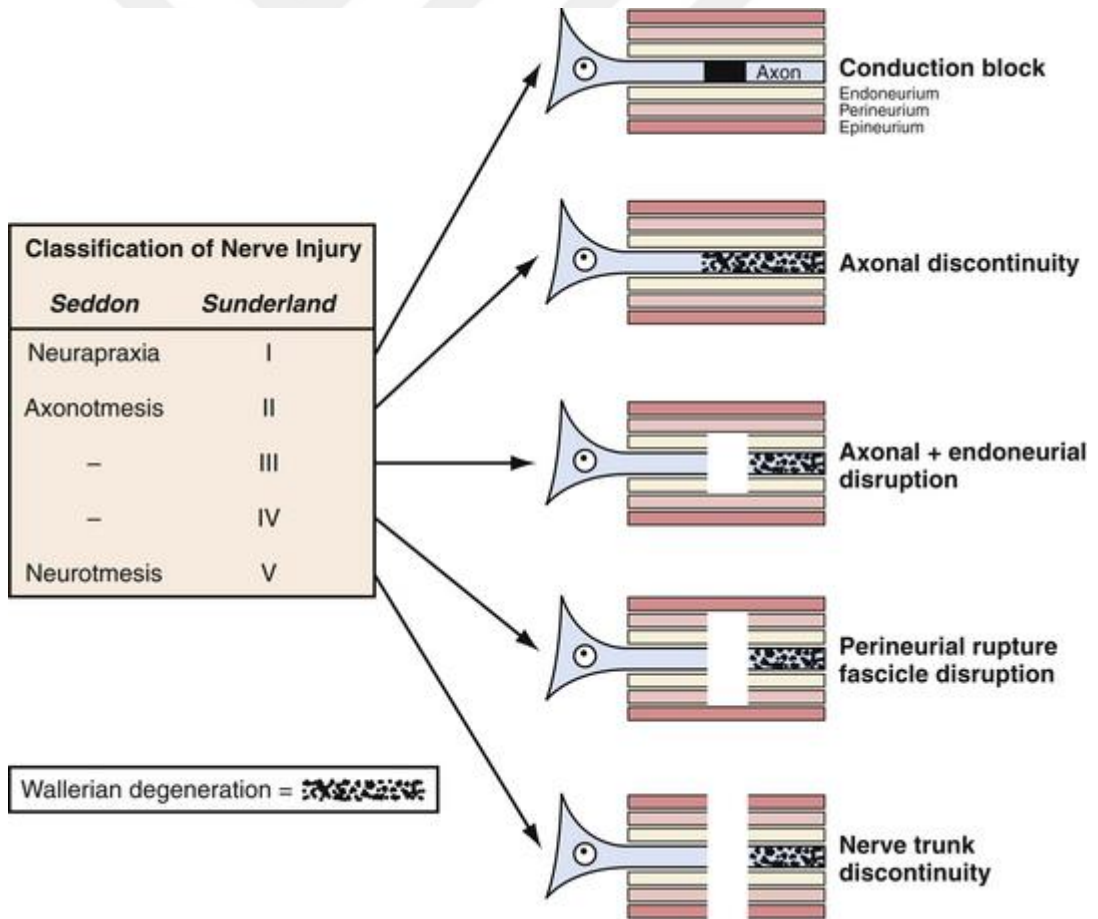
**3. derece hasar:** Endonöral bütünlüğün bozulduğu intrafasiküler hasar söz konusudur. Epinörium ve perinörium korunmuştur. Sıklıkla iskemi, traksiyon-kompresyon ve sıkışma nöropatileri bu tip lezyondan sorumludur. İntrafasiküler fibrozisin az olduğu durumlarda rejenerasyon mümkündür, bu tablo Seddon sınıflamasındaki “aksonotmezis” ile aynıdır. İntrafasiküler hasarın fazla



olduğu durumlarda daha çok fibrozis oluşur ve rejenere aksonların ilerlemesine engel olur, bu durum Seddon'a göre "nörotmezis" olarak tanımlanan lezyonları oluşturur. Lezyonun distalinde Wallerian dejenerasyon meydana gelir, total motor, duyu ve otonomik kayıp izlenir. Elektrofizyolojik olarak denervasyon bulguları tespit edilir. Reinnervasyon ve fonksiyonel iyileşme yeterli değildir.

**4. derece hasar:** Epinöryumun sağlam kaldığı, bunun dışındaki yapıların tamamen hasarlı olduğu yaralanma şeklidir. Fasiküler yapı kaybolmuş, sinir makroskopik olarak da incelmıştır. Total fonksiyonel kayıp gözlenir. Tesadüfen lezyon distaline ulaşabilen rejenere aksonlar bulunabilir.

**5. derece hasar:** Kesici alet yaralanmaları veya traksiyona bağlı sinirin kopması nedeniyle oluşan lezyonlardır. Sinirin anatomik bütünlüğü tamamen bozulmuştur, nöral veya bağ dokusu elemanlarından hiç birinde devamlılık yoktur. Kesi distalinde total fonksiyonel kayıp söz konusudur.



**Şekil 4. Seddon ve Sunderland sınıflamaları**

(<https://www.quora.com/What-does-the-term-otmesis-as-in-neurotmesis-and-axonotmesis-mean>)

### 2.2.2. Sinir Dejenerasyonu ve Rejenerasyonu

Sinir hasarı diğer vücut yaralanmalarından farklıdır; akson kesisi bütün sinir uzunluğunu etkilemekte ve onarım süreci en uzak mesafeyi kapsamaktadır. Travmayı takiben hem proksimal hem de distal kısımda değişiklikler meydana gelir.

Proksimaldeki dejenerasyon, travmanın şiddetine ve nörona yakınlığına göre farklı uzunluklarda olmaktadır. Genellikle travmaya en yakın son Ranvier boğumuna kadar distalde görülen dejenerasyonun aynısı gözlenir.

Distal segmentte Wallerian dejenerasyon ile geride kalan akson ve miyelin temizlenir, böylece rejenere olan yeni aksone yol hazırlanmış olur. Wallerian dejenerasyon, Schwann hücre proliferasyonunu uyaran makrofajların tübül içine girmesi ile başlar. Bu proliferasyon üçüncü gün pik yapar ve iki hafta devam eder. Bazal membran içinde uzunlamasına dizilen Schwann hücre sütunlarının yaptığı “Büngner” bantları ile aksonlar rejenerasyona hazırlanırlar (29). Schwann hücrelerinin salgıladığı büyüme faktörleri ve bazal laminanın iskelet görevi görmesi ile akson ilerlemesi sağlanır (30).

Yaralanmanın distalinde kalan akson ve miyelin kılıf tamamen dejenere olur; 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 (31).

Kesilen ve rejenere olan proksimal aksonun ucunda oluşan genişlemiş aksonal tomurcuklanmaya büyüme konisi adı verilir. Büyüme konisi aksonal büyüme ve rejenerasyon için gerekli destek dokulara ulaşacak nöritler ile bol miktarda aksonal organel ve mikrofilamalardan oluşur. Optimal olarak büyüme konisi Schwann hücre tüplerine yönelmektedir. Schwann hücre sütunlarına giren lifler efektör organa ulaşmaya kadar büyümeye devam ederler. Her Schwann hücre sütunu çeşitli liflerden uzantılar alır. Mikst sinir yaralanmalarında duyu liflerinin rejenerasyonu motor son plaklara bağlı sütunlara doğru gelişirse kas fonksiyonu geri dönmez (32,33). Motor lifler duyu son plaklarına bağlı sütunlara doğru gelişirse fizyolojik mekanizmalar devreye girerek budama ile uzaklaştırılır (34). Tek bir motor

aksonun kollateralleri ayrı bir kası reinerve edebilir ve tek bir duyu aksonunun kollateralleri ayrı deri alanının duyusunu alabilir.

Kesilen aksonlar travmayı takiben ilk 6 saat içinde rejenere olmaya başlar. Başlangıç filizler genellikle rezorbe olur, kalıcı filizler birinci günden sonra oluşur. Bu filizlerin distale ilerlemesi kesi alanında yavaşlar, buna skar gecikmesi denir. Bu gecikme sıçanlarda 48 saat kadar kısa olabilir, fakat şempanze ve insanlarda birkaç haftayı bulabilir. Bazı aksonlar onarım alanını karşıya geçip distal uca ulaşamazlar, kendi üzerlerine kıvrılarak Schwann hücreleri ve bağ dokusu ile beraber nöroma oluştururlar. Nöromalar sinir gövdesi içinde kaldıklarında "neuroma-in-continuity" adını alırlar ve yaptıkları bası ile fonksiyonel rejenerasyon sağlayacak aksonları da engellerler. Bu durum sinir onarımlarındaki başarısızlıkların en önemli sebeplerinden biridir.

Distal güdükte aksonların ilerleme hızı türe bağlıdır. Kemiricilerde 2-3,5 mm/gün iken insanda maksimum 1-2 mm/gün'dür. İlerleme hızı periferde yaklaştıkça azalır (30). Bu süreç pek çok mekanizma tarafından kontrol edilmektedir. Bazal lamina yapıları ile kontakt yönlendirme ve nörotropizm-kemotaksis bunlardan bazılarıdır.

Akson distal segmente ulaştıktan sonra periferde doğru büyümeye devam eder ve hedef organa ulaşımı takiben maturasyon safhası başlar. Proksimalden distale doğru akson çapı artar, miyelinizasyon bunu takip eder. Rejenere olmuş bir akson normalden daha incedir ve daha ince bir miyelin tabakası vardır (35).

Sinir kesisi ya da ciddi ezilme yaralanmalarından sonra proksimal ve distal sinir uçlarının primer reanastomozu ile hedef iskelet kasının optimal reinervasyonu 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 salgırlar. Üçüncü olarak greftteki Schwann hücreleri rejenere olan sinir liflerinin remiyelinizasyonuna yardımcı olur (36).

### **Hatalı Rejenerasyon**

**Basit yanlış yönlendirme:** Bir aksonun, daha önce innerve ettiği kasa giden tübül yerine farklı kasa giden tübül içine doğru yönlendirilmesidir. Bu durumun klinikteki karşılığı sinkinezidir.

**Karmaşık yanlış yönlendirme:** Tek bir aksonun farklı kaslara giden tübüller içine dallanarak innerve etmesidir. Bu durum klinikte kitle hareketi olarak gözlenir.

Hatalı rejenerasyonun diğer sekelleri tikler, spazmlar, kontraktürler, zayıflıklar ve gustatuar lakrimasyondur.

**Gustatuar lakrimasyon (Bogorad sendromu, Timsah gözyaşı sendromu):** Tükürük bezlerine gitmesi gereken liflerin hatalı olarak gözyaşı bezlerine yönlendirilmesi sonucunda yemek yerken gözyaşının akmasıdır.

### **2.3. Fasiyal Paralizi**

Fasiyal paralizi erişkinlerde en sık idiyopatik nedenlerle meydana gelmekte (Bell paralizi) ikinci en sık nedeni ise travmalar oluşturmaktadır. May ve Shambaugh, 1900-1990 yılları arasındaki literatürleri tarayarak 90 yıllık süre içinde yayınlanan periferik fasiyal paralizi nedenlerini saptamışlardır (Tablo 1) (37).

**Tablo 1. Fasiyal paralizide etyoloji(Mark May'den alınmıştır)**

İdiopatik:	Bell paralizisi Melkerson-Rosenthal sendromu
Travmatik:	Temporal kemik kırıkları Doğum travması Yüzdeki künt travmalar ve laserasyonlar Yüz ve temporal kemiğin penetran yaralanmaları Cerrahi travma
Enfeksiyöz:	Eksternal otit Otitis media Mastoidit Herpes zoster otikus (Ramsay Hunt sendromu) Kronik supüratif otitis media ve kolesteatom Malign otitis eksterna (Pseudomonas aeroginosa) Tüberküloz Lyme hastalığı Enfeksiyöz mononükleozis Akut süpüratif parotit
Neoplastik:	Glomus jugulare ve timpanikum tümörleri Temporal kemik ve parotis malign tümörleri Fasiyal sinir nörinomu Akustik nörinom Alt kranial sinir (n.IX, X, XI) nörinomları Meningjomlar Lösemiler Histiositozis-X
Konjenital:	Möbius sendromu* Travmatik ve forsepsli doğum
Metabolik ve Sistemik Nedenler:	Gebelik Diabetes mellitus Sarkoidoz* Guillian Barre sendromu* Otoimmün hastalıklar
(*) Bilateral fasiyal paralizi görülebilir.	

Fasiyal paralizi derecesinin belirlenmesinde günümüzde yaygın olarak kullanılan derecelendirme sistemi House-Brackmann evreleme sistemidir (38).

**Tablo 2. House-Brackmann fasiyal paralizi derecelendirme sistemi**

House-Brackmann fasiyal paralizi derecelendirme sistemi (1985)		
Disfonksiyon derecesi	Paralizinin derecesi (Grade)	Tanım
Normal	I	Bütün yüz bölgelerinde normal, simetrik fonksiyon
Hafif disfonksiyon	II	Sadece dikkatli inceleme ile farkedilebilen hafif kas zayıflığı Minimal efor ile gözünü tamamen kapatabilir. Maksimal efor ile gülümseme sırasında hafif asimetri. Güçlülükle farkedilebilen sinkinezi bulunabilir. Sinkinezi veya spazm yoktur.
Orta derecede disfonksiyon	III	Belirgin kas zayıflığı Kaşını kaldıramayabilir. Maksimal efor ile gözünü tam kapatabilir. Maksimal efor ile ağız köşesinde asimetrik hareket vardır. Belirgin, ancak fonksiyon bozukluğu yaratmayan sinkinezi veya kas spazmları bulunabilir.
Orta-şiddetli disfonksiyon	IV	Belirgin ve çehre bozukluğuna neden olan kas zayıflığı Kaşını kaldıramaz. Maksimal efor ile gözünü tam kapatamaz. Maksimal efor ile ağız köşesinde asimetrik hareket vardır. Şiddetli sinkinezi veya kas spazmları bulunabilir.
Şiddetli disfonksiyon	V	Zorlukla farkedilebilen hareket Göz kapağında çok zayıf hareket vardır, ancak gözünü kapatamaz. Ağız köşesinde çok zayıf hareket vardır. Sinkinezi, kontraktür veya spazm yoktur.
Komplet paralizi	VI	Yüzde hareket yoktur ve istirahat halinde tonus kaybolmuştur. Sinkinezi, kontraktür veya spazm yoktur.

### 2.3.1. Travmatik Fasiyal Paraliziler

Bell paralizi sonrası periferik fasiyal paralizinin en sık nedeni travmalardır. Künt travmalar sonucu gelişen temporal kemik kırıklarında, ateşli silah yaralanmalarında, temporal kemik cerrahisi sırasında iyatrojenik olarak oluşan travmalarda, yüz bölgesinin cerrahisi sırasında iyatrojenik olarak oluşan travmalarda ve parotis bölgesinin penetran yaralanmalarında fasiyal paralizi görülebilmektedir (39).

Sinir, intratemporal ve ekstratemporal bölgelerden birinde etkilenebilir. Kafa travmalarına bağlı fasiyal paralizilerin sıklığı, literatüre göre % 2-3 arasında değişmektedir. Kafa travmasına bağlı en çok yaralanan kranial sinir olfaktör sinir (%6) ikinci sıklıkla FS'dir (7). FS'nin travmatik yaralanmaları sıklıkla temporal kemik travmaları sonucu oluşmaktadır. Tüm temporal kemik fraktürlerinin yaklaşık %10'unda fasiyal paralizi görülmektedir. Temporal kemik fraktürleri transvers, longitudinal ve mikst olmak üzere üç sınıfa ayrılır. %40-50 oranı ile fasiyal paralizi gelişme olasılığı en sık transvers fraktürlerde ortaya çıkmaktadır (40).

Travmaya bağlı fasiyal paralizi gelişen olgularda cerrahinin zamanlaması ile ilgili çeşitli öneriler bulunmakla birlikte Chang ve Cass'ın 99 yılında yayınladıkları travmaya bağlı fasiyal paralizi tedavi algoritmasında travmanın hemen sonrasında başlayan ciddi fasiyal paralizilerde eksplorasyon yapılmasının endike olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte elektrodiagnostik testlerde sinir uyarılabilirlik testinde (NET) iki taraf arasında 3.5 miliamperden (mA) fazla eşik farkı olması durumunda, elektronörografide (ENoG) %95'in üzerinde nöral dejenerasyon ve elektromiyografi (EMG) de istemli motor ünitelerin olmaması durumunda da endikasyon bulunur (41).

Cerrahi eksplorasyonu belirlemede en önemli kriterlerden bir tanesinde hastanın radyolojik görüntülemesidir. Temporal kemik bilgisayarlı tomografisinde Fallop kanalını içerecek fraktür hattı mevcutsa ve klinik olarak ciddi düzeyde fasiyal paralizi varsa en kısa sürede cerrahi eksplorasyon gerekir. Uygulanacak cerrahi etkilenen alana yönelik olarak tercih edilmelidir. Bazı araştırmacılar longitudinal fraktürlerde sinire yaklaşım için transmastoid yaklaşımı savunmaktadırlar. Ancak en

sık genikulat ganglionun hasarlandığı göz önüne alınırsa bu bölgeye orta kafa çukuru yaklaşımı ile daha iyi hakim olunabilir (42). Bununla birlikte Coker ve ark.'ları Wallerian dejenerasyona dair bilgi bulunmayan temporal fraktüre bağlı fasiyal paralizi olgularında orta kraniyal fossa yaklaşımı ile birlikte transmastoid yaklaşımın kombine edilerek sinirin total olarak dekompresyona edilmesini önermişlerdir (43). Cerrahi müdahale sırasında sinir üzerinde kemik fragmanların sinire batması, hematoma gibi durumlar mevcutsa bunların temizlenmesi ama sinirin intakt bulunduğu ve intranöral hematomun olmadığı vakalarda sinir kılıfına dokunulmaması önerilmektedir. Darrouzet ve ark.'ları temporal fraktüre bağlı komplet fasiyal paralizi gelişen 115 hastanın 65 tanesini erken dönemde opere etmişler ve hastaların 2 yıllık takiplerinde %93 gibi bir oranda evre 1-3 düzeyinde iyileşme tespit etmişlerdir (44). Gecikmiş paralizilerin yanısıra hastanın hekime geç başvurduğu durumlarda ilk 3 haftadan sonra uygulanan dekompresyon sonuçlarının ilk 3 haftaya göre daha kötü olduğu bilinmektedir. Gecikmiş olgularda sinirin eksitabilitesinin gösterilmesi prognoz için önemli bir kriterdir (45).

FS'nin iatrojenik yaralanmaları otolojik ve nörootolojik cerrahilerin yanısıra çeşitli operasyonlara bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir. Hohman ve ark.'ları 102 iatrojenik fasiyal paralizi olgusunu incelediklerinde hastaların %40'nın oral ve maksillofasiyal cerrahi sonrasında, %25'nin baş boyun cerrahisi sonrası, %17'sinin otolojik yaklaşımlar, %11'nin kozmetik müdahaleler nedeniyle ve %7'sinin diğer nedenlerle geliştiğini analiz etmişlerdir (46). Cerrahi müdahale sırasında FS'nin korunduğu biliniyorsa ve erken dönemde fasiyal paralizi gelişmişse bu lokal anestezi ilaçlarının etkisine bağlı olarak oluşmuş olabilir ancak beklenen süre içinde gerileme görülüyorsa en kısa zamanda siniri eksplore etmek gerekir.

Otolojik cerrahiler sırasında sinirin en fazla hasar gördüğü kısım ikinci dirsek ve üst vertikal segment civarındır. Geç dönemde gelişen paralizi olguları sıklıkla sinirin kompresyonuna bağlıdır. Bu vakalarda medikal tedaviler denenebilir. Ancak erken dönemde gelişen bir olguda fasiyal sinirin eksplore edilmesi uygun olacaktır. Eksplozasyon sırasında yaralanma yerinin distal ve proksimal kısımları yeterli uzunlukta dekompresyona edilmelidir. Eğer sinirdeki hasarın boyutu sinirin 1/3 inden daha küçük ise ek işlem yapmak gerekmez. Ancak bundan daha büyük bir



hasarlanma söz konusu ise sinirin hasarlı kısmı rezeke edilir ve parsiyel inlay greft ya da kablo greft yerleştirilmelidir (47).

#### **2.4. Fasiyal Sinir Paralizisinde Kullanılan Topografik Testler**

FS, 4 ayrı fonksiyonu olan karma bir sinirdir ve temporal kemik içindeki seyri esnasında değişik dallara ayrılır. Farklı fonksiyonların ve sinir dallarının test edilmesi ile FS lezyonunun seviyesini saptamaya yönelik olarak kullanılan testlere topografik testler adı verilir. Ancak yapılan birçok araştırma sonucunda topografik testlerin lezyon seviyesini belirlemede yararlı olmadığı ortaya konmuştur (48,49).

##### **2.4.1. Schirmer Testi**

Gözyaşı sekresyonunun miktarını (n. petrozus süperfisiyalis majorun fonksiyonunu) değerlendiren bir testtir. Her iki alt göz kapağına 0.5 cm x 5 cm boyutlarında iki adet kurutma kağıdı yerleştirilir. Beş dakikada, sağlam ile paralitik taraf arasındaki ıslaklık farkının % 30'u aşmış olması veya her iki tarafta 25 mm'den az ıslaklık olması testin pozitifliğini gösterir. Bu durum lezyonun genikulat ganglionda veya proksimalinde olduğunu gösterir. Schirmer testi yalancı negatif sonuçlar verebilir (48,49).

##### **2.4.2. Akustik Refleks Testi**

Kulak zarı ve orta kulak patolojisi bulunmayan, normal işiten olgularda saf ses işitme eşiğinin 70-80 desibel üzerinde verilen akustik uyaran ile ipsilateral ve kontralateral stapes kasında kontraksiyon meydana gelir ve akustik refleks olarak adlandırılan bu durum impedansmetrik olarak kaydedilir. Refleksin alınamaması sonucu, FS hasarının, n. stapedius'un dallandığı ikinci dirseğin proksimalinde, yani timpanik segment ya da daha yukarısında olduğu kabul edilir. Tanı ve izlem süresince fasiyal paralizinin klinik evrelemesinin yanı sıra akustik refleks ölçümlerinin rutin olarak uygulanması önerilir (48,12).

### **2.4.3. Tad Testi (Gustometri ve Elektrogustometri)**

Dilin ön 2/3 kısmının tad duyusu test edilir. Tatlı, tuzlu, acı ve ekşi olmak üzere 4 farklı tadın her birinin üç farklı yoğunlukta dile uygulanması ile subjektif tad testi yapılır. Daha güvenilir olan objektif tad testinde, dilin her iki tarafına bağlanan elektrodlar ile gittikçe arttırılan akım şiddetinde uyarılarak metalik bir tadın hissedildiği eşik şiddeti saptanır. İki taraf eşik değerleri arasında farklılık olması testin pozitif olduğunu ve lezyonun korda timpaninin FS'den ayrıldığı noktanın proksimalinde olduğunu gösterir (48,50).

### **2.4.5. Tükürük (Blatt) Akım Testi**

Bu testte, her iki submandibular glandın ağız tabanına açılan Wharton kanalı kateterize edildikten sonra limon veya benzeri bir gıda ile sekresyon stimülasyonu yapılır ve tükürük miktarı ölçülür. Blatt testi ile korda timpani ile taşınan parasempatik sekretomotor liflerin fonksiyonu ölçülür. Paralizi olan taraftaki tükürük akımının sağlam tarafa göre % 25'den fazla azalması durumunda test pozitifdir. Bu durumda FS'yi etkileyen lezyonun korda timpaninin dallandığı bölgenin proksimalinde olduğu kabul edilir. Akım miktarının yanı sıra tükürük pH'sının ölçülmesi de önerilir. Normalde submandibuler tükürük pH'sı 6.4 veya daha yüksektir. Bu değer 6.1'in altında olması normal değildir (48,49).

## **2.5. Fasiyal Sinir Paralizisinde Kullanılan Elektrofizyolojik Testler**

FS paralizisinde gelişen nöronal hasarı değerlendirmek için birçok elektrodiagnostik test geliştirilmiştir. Bu testler hasarın olduğu yerin distalinde elektriksel stimülasyonla gelişen kas cevabını oluşturan nöral dejenerasyonu ölçmeye çalışırlar.

Sinir hasarı sadece basit ileti bloğu nöropraksi şeklindeyse devamlılık bozulmayacağından, lezyonun distalinden verilen elektriksel uyarı ile nöronal akım sürerek kas yanıtı oluşur. Aksonotmezis, nörotmezis gibi daha ağır sinir hasarında lezyonun distalinde Walleriyen dejenerasyon geliştiğinden akım iletilemez. Elektrofizyolojik testler, kötü iyileşme ile sonuçlanacak olguların önceden

belirlenmesi ve bunlara yönelik tedavilerin erkenden yapılması amacıyla uygulanırlar (48,50-52,).

### **2.5.1. Sinir İletim Hızının Ölçülmesi**

“Sinir latans testi” olarak da adlandırılır. Ekstratemporal kısmının herhangi bir noktasından uyarılması ile kastaki kasılma arasında geçen süre milisaniye (msn) olarak ölçülmektedir. Sağlam tarafla aralarında 4 msn'den fazla fark varsa patolojik kabul edilir (51).

### **2.5.2. Sinir Uyarılabilirlik Testi (NET)**

FS dejenerasyonunu göstermede kullanılan en basit testtir. Uyarıcı elektrod stilomastoid foramen üzerindeki cilde, diğer elektrod ise ön kola yerleştirilir. Önce sağlam taraftan başlanarak 0,3 msn süreyle elektriksel uyarı verilir ve uyarı şiddeti yüzde fark edilir kasılma oluşturana kadar artırılır. Yüzde uyarım oluşturan en düşük akım şiddeti eşik değer olarak kaydedilir. Aynı işlem paralizili tarafta da uygulanır ve eşik değerler karşılaştırılır. Eşik değerler arasında 3,5 mA'den fazla fark olması kötü prognozu gösterir ve olguların % 85'inde kötü iyileşme ile sonuçlanacağı varsayılır (51,52).

NET'in dezavantajları; subjektif olması, düşük uyarılma eşiklerinden dolayı sadece geniş miyelinli lifleri uyarması, bilateral paralizilerde ve ilk 3 gün ile 2-3. haftadan sonra kullanılamamasıdır. NET periferik fasiyal paralizinin iyileşmesi önceden belirlemek açısından güvenilir ve kullanışlı bir test değildir.

### **2.5.3. Maksimal Stimülasyon Testi (MST)**

NET'e benzeyen subjektif bir testtir. Elektrodlar aynı şekilde yerleştirilir ancak bu testte kasılma oluşturan eşik değer yerine, maksimal kasılmaya neden olan akım ile elde edilen kas yanıtları değerlendirilir. MST'nin amacı intakt olan bütün aksonları uyarak dejenere olan akson oranının belirlenmesidir. Paralizili taraftaki yanıtlar karşı tarafa göre %0 ile %100 arasında olacak şekilde belirtilir. Genellikle yanıtın olmaması veya çok azalmış olması anlamlı kabul edilir. Prognoz tayininde

MST daha yararlıdır (52). Dezavantajları; subjektif olması ve uyarının hastayı rahatsız etmesi, ilk 3-4 gün ve 2-3. haftadan sonra faydalı olmamasıdır (50,51).

#### **2.5.4. Elektronörografi (ENoG)**

Uyarılmış elektromiyografi veya nöromiyografi olarak da bilinir; FS paralizisinin izleminde ve prognozun belirlenmesinde en değerli objektif testtir. Uyarıcı elektrod stilomastoid foramen üzerindeki cilde, kayıt elektrodu ise nazolabiyal sulkusa yerleştirilir. Topraklama elektrodu altına yerleştirilir. Sinirin uyarılmasıyla senkronize kasılan motor ünitelerin oluşturduğu BKAP'ı ölçer. Sağlıklı insanda iki taraf arasında %3 oranında amplitüd farklılığı olabilir. ENoG sağlam ve parolitik taraflar için ayrı ayrı uygulanır ve parolitik taraftan elde edilen BKAP değeri normal tarafın %2si olarak ifade edilir. Sinirdeki dejenerasyon derecesi ölçülen BKAP amplitüdü ile ters orantılıdır; örneğin paralizili taraftaki BKAP amplitüdü sağlam tarafın %10'u ise sinir liflerinin % 90'ının dejenere olduğu kabul edilir.

Travmatik paralizinin başlangıcından sonra 6 gün ve Bell paralizilerde 14 gün içinde EnoG'da %90 veya daha fazla dejenerasyon saptanması cerrahi dekompresyon endikasyonu olarak kabul edilir. FS'de gelişen Wallerian dejenerasyon nedeniyle 3 ile 21. günler arasında anlamlıdır (51,53-55).

#### **2.5.5. Elektromiyografi (EMG)**

Kas kasılması ile ortaya çıkan motor ünite aksiyon potansiyellerinin, kas içine yerleştirilen elektrodlar aracılığı ile kaydedildiği objektif bir testtir. EMG kayıtları istirahat halinde ve istemli kasılma sırasında yapılır. Fasiyal paralizinin erken dönemlerinde yararlı değildir. EMG tetkikinin erken dönemde yararlı olduğu iki durum vardır. Birincisi; hasar sonrası istemli kas hareketi çabası sırasında motor ünite potansiyellerinin (MÜP) saptanması, sinirdeki kesinin tam kat olmadığını gösterir. İkincisi; paralizi sonrasındaki 2 haftada EMG ile erken istemli kasılmaların saptanması ile prognozun iyi olduğu anlaşılabilir (51,52).

İstirahat halindeki kasta hiçbir motor aktivite saptanmaz; aynı şey fibrozise uğramış kaslar içinde geçerlidir. Normal istemli hareketlerin yapılması sırasında

difazik ya da trifazik dalgalar görülür; bunların amplitüdüleri 50-1500 mikrovolt ( $\mu\text{V}$ ) arasında değişmektedir.

EMG paralizi izleyen 3. haftadan sonra en yararlı elektrofizyolojik testtir çünkü NET, MST ve ENoG testleri dejenerasyon tamamlandıktan sonra yararlı olamaz ve bu evrede sadece EMG bilgi verebilir. Denerve olan kas liflerinde 14-21. gün sonrasında EMG ile fibrilasyon potansiyelleri saptanabilir; fibrilasyon potansiyelleri Walleriyen dejenerasyonu gösterir. Fibrilasyon potansiyelleri düşük amplitüdü (10-200  $\mu\text{V}$ ) MÜP'tür. Bu potansiyeller, denerve olmuş tek bir kas lifinden kaynaklanan istemsiz ve gözle fark edilmeyen kontraksiyonları göstermektedir.

Polifazik MÜP rejenerasyon sırasında ortaya çıkan potansiyellerdir. Denerve kasın tekrar uyarı almaya başladığını gösterir (51). EMG'deprognozun diğer bir göstergesi ise 4-6. haftadan sonra ortaya çıkan ve rejenerasyonun göstergesi olan polifazik MÜP'lerdir. Bu iyileşme döneminin başladığını gösterir (50-52).

#### **2.5.6. Blink Refleksi (Göz Kırpma / Trigemino-fasiyal Refleks)**

Trigeminal ve fasiyal sinirler tarafından oluşturulan bir refleks arkıdır. İlk defa 1952 yılında Kugelberg tarafından gösterilen bu refleksin afferentini trigeminal sinirin supraorbital dalı, efferentini ise FS'nin frontal dalı oluşturur. Polisinaptik bir refleksdir. Refleks tek taraf supraorbital sinir uyarılarak her iki taraf orbikularis okuliden kayıt alma esasına dayanır. Özellikle fasiyal diskinezi ve hemifasiyal spazmı olan hastalarda faydalı bir yöntemdir. Bu refleks ile FS'nin intrakraniyal ve intratemporal bölümlerinin bütünlüğü değerlendirilebilir (12,51).

#### **2.5.7. Antidromik Potansiyeller**

Bir motor sinirin nöron ile nöromusküler kavşağı arasındaki bölgeden elektriksel veya mekanik olarak uyarılması ile oluşan aksiyon potansiyellerinin, hem kas lifine doğru (ortodromik), hem de sinir hücresine doğru (antidromik) iletilmesi esasına dayanan son yıllarda üzerinde çalışılan bir yöntemdir. Antidromik potansiyellerin ölçümünde amaç, FS'nin intrakraniyal ve intratemporal bölümlerinin

bütünlüğü hakkında non-invaziv olarak bilgi edinebilmek ve sinirdeki dejenerasyonu erkenden saptayabilmektir. Ancak antidromik potansiyellerin kaydedilmesi zordur ve FS lezyonu hakkında net bilgiler elde edilemez (52).

### **2.5.8. Manyetik Stimülasyon**

FS, manyetik alan aracılığı ile lezyonun proksimalinden uyarılır ve kasa yerleştirilen yüzey elektrodları ile kaydedilen elektriksel aktivite değerlendirilir. Manyetik stimülasyon testinin amacı sinirin intrakraniyal ve intratemporal bölümlerinin bütünlüğü hakkında non-invaziv olarak bilgi edinebilmek ve sinirdeki dejenerasyonu erkenden saptayabilmektir. Bu yöntemle, sinir ağrı ya da rahatsızlık hissi verilmeden maksimum uyarılabilir (51).

### **2.6. Fasiyal Sinir Onarım Teknikleri**

FS'detravma, iyatrojenik hasar, tümör invazyonu veya cerrahisi nedeniyle bir kayıp ya da kopma oluşursa sinirin onarımı için çeşitli teknikler mevcuttur. Sinir tamiri amacıyla kullanılan yöntemleri uç uca anastomoz, rerouting+uç uca anastomoz, greftleme, crossover anastomoz olarak sayabiliriz. Onarım için tercih edilecek yöntemin belirlenmesinde sinirdeki kaybın derecesi ve sinirin nerede hasarlandığı önemlidir. Fazla doku kaybının olmadığı olgularda hasarlanmış olan sinir uçları karşı karşıya getirilerek sütüre edilebilir. Temporal kemik içindeki hasarlanmalarda gerginlik oluşmasını azaltmak amacı ile sinirin seyri değiştirilerek(rerouting) yeni bir yol oluşturulur ve sinirin kesik iki ucu bir araya getirilir. Bu şekilde 1 cm'lik mesafe kazanmak mümkün olmaktadır. Eğer sinirde %50'den daha fazla bir hasarlanma varsa parsiyel ya da komplet greftleme yapılabilir.

Kablo greft olarak en çok tercih edilen sinir n.aurikularis magnusdur. Eğer 10 cm'den daha uzun bir greftleme ihtiyacı varsa n.suralis kullanılabilir. Gerek uç uca anastomozda gerekse greftleme öncesi sinir uçlarının diagonal kesilmesi önerilir. Eğer hasarlanma derecesi daha fazla ise ve sinirin proksimal ucuna ulaşamıyorsa bu durumda fasiyal sinirin diğer kafa çiftleriyle anastomozu gerekir. Anastomoz için n.hypoglossus ya da n.accessorius kullanılabilir. Burada amaç kullanılan sinirin

kontraksiyon etkisinden yararlanmak ve sinirin kendisine ait önemli bir defisit yaratmamaktır (56,57).

## **2.7. Trombositten Zengin Fibrin (TZF)**

Trombosit konsantrasyonlarının tıp alanında 1990'lı yıllarda başlayan kullanımını günümüze kadar genişleyerek artmıştır. Trombositler, yara iyileşmesini başlatan ve aktif olarak çeşitli büyüme faktörleri salgılayarak da yara iyileşmesini destekleyen hücrelerdir (58,59). Trombositler tarafından salınan bu büyüme faktörleri hücre çoğalmasını uyaran sinyaller oluşturarak, bağ dokusu iyileşmesi, kemik rejenerasyonu ve onarımı, fibroblastların mitogenezi ve yara bölgesinin anjiogenezinde artış ile makrofajların aktivasyonu üzerinde etkili olur (60). Yara iyileşmesini olumlu yönde etkilemek için büyüme faktörlerinin kullanımını oldukça ilgi çekici bulunmuş ve farklı teknikler kullanılarak birçok trombosit kaynaklı kan ürünü geliştirilmiştir (61).

Trombosit konsantratlarının hazırlanmasında değişik yöntemler mevcuttur. Farklı yöntemlerle elde edilen trombosit konsantratlarının içeriği de farklıdır. Trombosit konsantratları lökosit ve fibrin içerikleri göz önünde bulundurularak dört sınıfa ayrılmıştır (61).

- Saf trombositten zengin plazma (S-TZP)
- Lökosit ve trombositten zengin plazma (L-TZP)
- Saf trombositten zengin fibrin (S-TZF)
- Lökosit ve trombositten zengin fibrin (L-TZF)

Mevcut TZP yöntemlerinin hepsi ortak bazı noktalara sahiptir. Kan, cerrahiden hemen önce antikoagülanla alınır ve hızlıca santrifüj edilir. Trombosit konsantrasyonu hazırlama zamanı değişkendir fakat her zaman 1 saat içinde tamamlanır. İlk santrifüj basamağı kanı 3 tabakaya ayırır; kırmızı kan hücreleri en altta tabanda bulunur, hücresiz plazma (trombositten fakir plazma) üsttedir ve parlak (buffy) kılıf bu ikisinin arasındadır ve bu tabaka trombositten zengindir (61).

TZF ise bu protokollerin en son geliştirilenidir. Burada, kan herhangi bir antikoagülan olmadan alınır ve hızlıca santrifüj edilir. Doğal bir koagülasyon süreci oluşur ve kana herhangi bir biyokimyasal ajan uygulanmadan (antikoagülan, trombin veya kalsiyum klorite gerek olmadan) L-TZF kolayca toplanır (62-64).

### **2.7.1. Lökosit ve Trombositten Zengin Fibrin (Choukroun'un TZF'si) (L-TZF)**

L-TZF, yara iyileşmesi ile bağışıklıkta görev alan ve kana ait tüm bileşenleri içeren bir trombosit konsantrasyonudur (65-67). İlk defa Choukroun ve ark. tarafından 2001 yılında, Fransa'da geliştirmiştir (4). L-TZF'nin hazırlanmasında herhangi bir antikoagülan ajana gerek duyulmadığından, 2. nesil trombosit konsantresi olarak da kabul edilebilir. L-TZF'nin elde edilmesi için, kan antikoagülan içermeyen 10 ml'lik tüplere alındıktan sonra, bekletilmeden yaklaşık 400 g'de 10-12 dk boyunca santrifüj edilir. Santrifüj sonrası, fibrin pıhtısı tüpün orta kısmında oluşur. Tüpte en üstte hücresiz plazma, en altta ise kırmızı kan hücreleri yer alır. Bu tekniğin başarısı, kanın alınması ve ardından santrifüje yerleştirilmesine ayrılan zamana bağlıdır. Çünkü kandaki trombositler tüpün duvarı ile temas ettiğinde, antikoagülan olmadığından, trombosit aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonu hızla başlar. Kanın alınması için geçen süre ve santrifüje aktarma süresi uzar ise, fibrin dağınık bir şekilde polimerize olur ve kıvamı olmayan az miktarda kan pıhtısı oluştuğu gözlenir (68).

L-TZF, iki sert zemin arasında ezildiğinde güçlü bir membran haline gelir. Bu kan kaynaklı biyomateryal oral, maksillofasiyal, kulak burun boğaz ve plastik cerrahide kullanılmaktadır (69-73).

### **2.7.2. Trombositten Zengin Fibrinin İçeriği**

10 ml kanın santrifüjüyle elde edilen TZF kanın tüm bileşenlerini içermektedir. TZF içeriğinde trombositler, trombosit büyüme faktörleri, lökositler, sitokinler, fibrin, dolaşımdaki kök hücreler bulunmaktadır.



## **Trombositler**

Kemik iliğinde sentezlenen trombositler diskoidal ve çekirdeksiz hücrelerdir. 8-10 gün ömre sahiptirler. Vesitoplazmaları aktifleştiklerinde ortama granülleri salınır. A-granülleri spesifik ( $\beta$ -tromboglobulin gibi) ve non-spesifik (fibronektin, trombospondin, fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörleri, büyüme faktörleri, fibrinolizis inhibitörleri, immünglobulinler) ürünleri içerir. Yara alanından toplanarak hemostazı başlatmak ve desteklemek için aktive olmaları gerekir. Degranülasyonları sonucu yara iyileşmesinin ilk fazını başlatan sitokin ve büyüme faktörlerinin de fibrin matrisi içinde salınımı gerçekleşir. Santrifüj sonrası tüpün en üst ve en alt tabakasında trombosit bulunmaz. Sadece TZF pıhtısının olduğu tabakada bulunurlar. Yapılan çalışmalar trombositlerin özellikleri kırmızı pıhtı birleşiminde yoğun olduğunu göstermiştir (74).

TZF oluşum sürecinde antikoagülan kullanılmaması cam tüp içinde yoğun bir trombosit aktivasyonu başlatır. Aktivasyon sonucu trombositler içerisindeki sitokin ve büyüme faktörleri açığa çıkar. Açığa çıkan bu sitokinler yavaş polimerizasyon sonucu oluşan esnek fibrin ağı içinde haps olur (75). TZF matrisi glikozaminoglikanlar (heparin, hyaluronik asit) da gömülmüş halde bulunurlar. Histolojik olarak fibrinin fibriller yapısına bağlanmışlardır. Glikozaminoglikanlarında dolaşımdaki küçük peptitlere bağlanma gücü çok güçlüdür ve hücre göçünü ve iyileşme sürecini destekleme kapasiteleri oldukça yüksektir (74).

## **Trombosit Büyüme Faktörleri**

### **Transforme Edici Büyüme Faktörü- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)**

TGF $\beta$ , 30'dan fazla üyesi olan çok geniş bir süper ailedir. En çok üretilen izoformu TGF- $\beta$ 1'dir. Trombositlerin a-granüllerinden salınır ayrıca hücreler arası iletişimde de üretilir (76). Etkileri, uygulanan miktara, matrisi çevresi ve hücre tipine göre değişkenlik gösterir. Örneğin, osteoblastların çoğalmasını arttırdığı gibi kolayca inhibe de edebilir. Tüm sitokinler arasında en kuvvetli fibrozis ajanıdır (77).

Osteoblast ve fibroblastlarda kollajen-1 üretimini arttırır (fibrozis). Fibröz iyileşmeyi tetikleme potansiyeli nedeniyle enflamatuvar düzenleyici olarak dikkate alınır.

### **Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF)**

Trombosit kökenli büyüme faktörleri mezenkimal hücrelerin göçü, çoğalması ve sağ kalımları için gereklidir (78,79). Spesifik reseptörlerinin dağılımına göre bu hücrelerin gelişimini uyarabildikleri gibi inhibe edebilirler (80). Embriyonik gelişim ve tümör yenilenme mekanizmalarında rol alırlar. Bu nedenle PDGF'ler fizyolojik iyileşme ve ateroskleroz patogeneğinde ve birçok diğer fibroproliferatif hastalıkta (ör: neoplaziler, pulmoner ve renal fibrozis) kritik rol sahiptir (81).

### **İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)**

İnsülin benzeri büyüme faktörleri tümör hücreleri dahil birçok hücrenin farklılaşması ve çoğalması için pozitif düzenleyici ayrıca hücre koruyucu ajanlardır. Bu sitokinler hücreler için çoğalma mediatörleri olmalarına rağmen, hücreleri matriksteki birçok apoptotik uyarandan koruyan sinyaller üreterek apoptozu düzenleyen en önemli sitokinlerdir (82).

IGF'ler trombositlerden salgılanmalarına rağmen, dolaşımdaki kandaki yüksek oranda bulunurlar. Bir çalışmada TZF'deki IGF'nin trombosit aktivasyonundan kaynaklanmadığı, IGF'nin en yüksek konsantrasyonunun plazmada bulunduğu gösterilmiştir (83).

Büyüme faktörlerinin TZF'de 7.güne kadar yavaş salınım gerçekleştirdikleri bildirilmiştir. TZP'de sitokin ve büyüme faktörlerinin uzun süreli yavaş salınımı söz konusu değildir. Salınım hızı ve ömürleri kısadır (75,84).

### **Lökositler**

Trombositlerle ilişkili literatür, sınıflandırmada iki kilit parametre olan fibrin ve lökositlerin etkisini genellikle göz ardı eder. Bazı otörler herhangi bir bilimsel kanıt olmamasına rağmen lökositlerin çıkarılmasını önerir (76). Bazı çalışmalar ise

antienfeksiyöz ajan olmaveimmünregülasyondakiönemlirollerinden dolayı trombosit konsantrasyonlarında lökositlerivurgular (85).

## **Sitokinler**

### **Enflamatuvar Sitokinler**

Enflamasyonda rol alan sitokinlerin sayısı oldukça çoktur. Bunlardan en önemlileri interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ )'dır.IL-1  $\beta$  enflamasyon kontrolünde kilit role sahiptir (86).T-helper lenfosit uyarılmasını sağlar.TNF- $\alpha$  ile birlikte kemik oluşumunu önleyip yıkımını artırır (87).TNF- $\alpha$ , enflamatuvar hücrelerin fagositoz vesitotoksisite kapasitesini ve IL-1 ve IL-6 sentezini artırır (88).IL-6, B lenfositler için farklılaşma faktörü, T lenfositler için aktivatördür. Antikor salınımını uyarır(89).

### **İyileşme Sitokinleri**

IL-4'ün enflamasyonda temel göreviiyileşmeyi desteklemektir.Fibroblastlardan kollajen sentezini artırır ve IL-1 $\beta$  tarafından matris metalloproteinaz-1 (MMP-1) ve MMP-3'ün uyarılmasını önler (90).IL-1 $\beta$  aracılı tüm enflamatuvar sinyal yollarını önler (91).VEGF, bilinen en güçlü ve yaygın vasküler büyüme tetikleyicisidir (92). Endotel hücre davranışlarında (çoğalma, göç, özelleşme ve hücre sağ kalımı gibi) önemli roller oynar (93,94). Bu sitokinin varlığı bile anjiogenezi başlatmak için yeterlidir.

Bu lökositik beş sitokin trombositler gibi polimerizasyonsüresincefibrinağdahapsolmuşdurumdadır veyavaşçasalınırlar.TZF'dehapsolmuşveyavaşsalınan bu sitokinler, TZF'nin bağışıklıksağlamasında kilit nokta olabileceğini düşündürür.TZF'deki sitokinlerinkendimiktarlarınikontrolmekapasiteleri de vardır.Yapılan bir çalışmada aynı miktarda serum, TZF ve trombositten fakir plazmadakiIL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$  ve VEGF miktarları araştırılmıştır (89).Sonuçlar VEGF dışında araştırılan tüm parametrelerin TZF'de en yüksek miktardabulduğunu göstermiştir.Bu durum TZF'deki yavaş aktivasyonun lökosit degranülasyonunu sağladığı anlamına

gelmektedir. İmmün sitokin miktarındaki bu artış TZF'nin savunma kapasitesini göstermektedir. Ayrıca trombosit konsantrasyonlarında trombosit ve lökositlerin ayrı ayrı etkileri henüz tam olarak açıklanamamıştır. Lökositlerin gözlemlenen etkilerinin ne kadarından sorumlu olduğu net değildir (61).

## **Fibrin**

TZF'de bulunan maddeler yumuşak doku iyileşmesi ve olgunlaşmasının üç bileşeni olan anjiogenez, immünite ve epitelyal kapanmayı destekler. Anjiogenez yara içinde yeni kan damarlarının oluşumudur. Fibrin anjiogenez için doğal bir rehberdir. Fibrin matriksin direk olarak anjiogenezi yönlendirdiği gösterilmiştir (89). Fibrin matriksin anjiogenez özelliği fibrin jelin 3 boyutlu yapısı ve ağda hapsolan sitokinlerin aktiviteleri ile açıklanır (95). Ayrıca anjiogenezin temel çözünebilen faktörleri olan temel fibroblast büyüme faktörü (b-FGF), VEGF, anjiopietin ve PDGF fibrin jelde bulunur. B-FGF ve PDGF'nin fibrine afinitesinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (96,97). Fibrinin bazı büyüme faktörlerine bağlanması anjiogenez etkisini açıklayabilir. Anjiogenezin önemli bir fazı da endotelyal hücrelerden  $\alpha\beta 3$ -integrin üretimidir. Bu molekül endotel hücrelerinin fibrin, fibronektin ve vitronektine bağlanmasını sağlar. Fibrin bu molekülün ekspresyonunu artırır (96).

Fibrin matriks epitelyal hücre ve fibroblastları etkileyerek yara alanını kaplar. Yara kenarlarında epitel hücreleri bazal ve apikal uçlerini kaybederler ve yara alanında bazal ve apikal yönde genişleyerek yarası kapatırlar. Hücre göçü fibrinojen, fibronektin, tenascin ve vitronektin ile düzenlenir. İntegrin ekspresyonunu düzenlemek, fibroblast çoğalmasını ve yara alanına göçünü düzenlemek için fibrin, fibronektin, PDGF ve TGF- $\beta$  varlığı gereklidir (98). Tüm bunlar dikkate alındığında TZF mikrovaskülarizasyon gelişimini sağlayan ve epitelyal hücre göçünü yönlendiren fibrin bazlı doğal bir biyomateryaldir. Açık yaraları korumak ve iyileşmeyi hızlandırmak için bu tarz bir membranın önemi açıktır. Aynı zamanda lökositleri ve bu maddelerin göçünü artırır (89).

Fibrin matriksin yoğunluğu ve içeriği herhangi bir trombosit konsantrasyonu için önemli bir parametredir.

### **Dolaşımdaki Kök Hücreler**

Kemik iliğinden köken alan mezenşimal hücreler birçok dokunun rejenerasyonuna katılır. Bu farklılaşmamış hücrelere aalanında toplanır ve farklı hücre tiplerine dönüşürler (99,100). Başlangıçta farklılaşma fibrin ve fibronektin tarafından oluşturulan geçici yama matriksinde oluşur. Bununla birlikte hücrelerin transplantasyonunda fibrin, destekleyici matriks olarak kullanılır (101,102,103).

### **2.7.3. Titanyum Tüpte Hazırlanan Trombositten Zengin Fibrin (T-TZF)**

Son yıllarda çeşitli alanlarda trombosit kökenli ürünlerin kullanımı giderek yaygınlaşmış L-TZF ile ilgili başarılı klinik sonuçlar rapor edilmiştir. Ancak bazı hekimler silika aktivatörleri içeren cam kaplı kan tüplerinin sağlığa zararları konusunda endişe duymaktadırlar. O'Connell ve ark.'ları kaçınılmaz silika temasını tanımlamış küçük silika parçacıklarının kan katmanları arasında kalabileceğinden tedavide kullanıldığında hastaya ulaşmasının mümkün olduğundan bahsetmişlerdir (104).

L-TZF farklı toplama tüplerinde denendiğinde (kuru cam yada cam kaplı plastik tüp) yada farklı kompresyon (kuvvetli ya da yumuşak) işlemlerinden geçirildiğinde membran yapısının etkilenmediği gösterilmiştir (69).

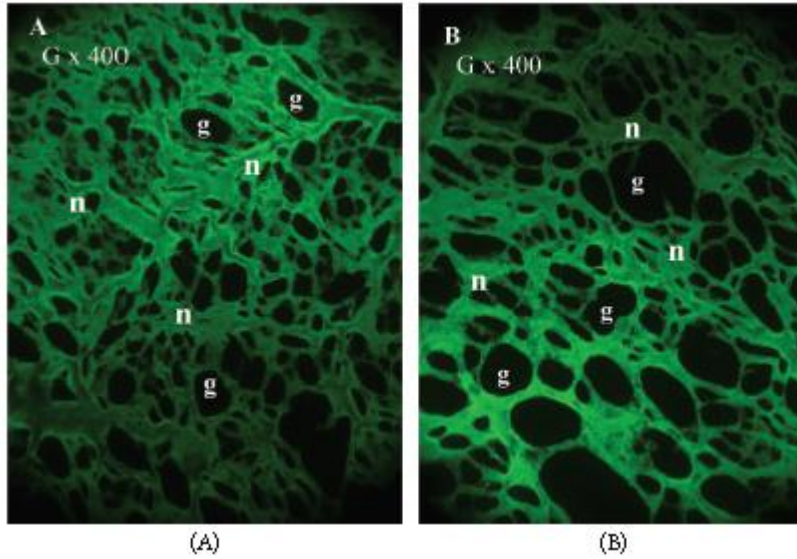
Farklı çalışmalarda L-TZF ile ilgili endişeler dile getirilmiş ancak bunların hiçbiri cam tüp ile ilgili anlamlı bir sakınca belirtmemiştir. Tunalı ve ark.'ları tüpün yapısını değiştirilerek başlangıç L-TZF'sini modifiye etmişler tüpün yapısında biyoygunluğu daha fazla olan titanyumu kullanmışlar ve titanyum tüpte hazırlanan platelet zengin fibrinin yapısını tanımlamış ve L-TZF ile karşılaştırmışlardır (5).

Çalışmalarında sistemik hastalığı olmayan, sigara kullanmayan ve son 2 haftadır ilaç kullanım öyküsü olmayan 10 gönüllü erkeğin antekübital veninden 18

ml kan alarak bu kanı 9'ar ml eşit olacak şekilde titanyum tüpe ve kuru cam tüpe aktarmışlardır. 2,800 rpm'de 12 dk santrifüj sonrası elde ettikleri L-TZF ve T-TZF yapılarını ışık mikroskobu, immunfloresan mikroskobu ve elektron mikroskobunda analiz etmişlerdir.

Işık mikroskobunda bakıldığında T-TZF ve L-TZF'nin her ikisinin de iyi organize bir yapısının olduğu görülmüş, L-TZF ile karşılaştırıldığında T-TZF örneklerinin devamlı bütünlük içerisinde yüksek organize bir ağ yapısı gösterdiği izlenmiştir. T-TZF örneklerinde fibrin çizgisinin ve fibrin ağının daha kalın ve daha belirgin olduğu görülmüştür (5).

İmmunfloresan mikroskobu ile bakıldığında her iki grupta da fibrin ağının matur ve yoğun olduğu, T-TZF grubunda fibrin yapının daha kalın ve iyi organize olduğu görülmüş. Elektron mikroskobisinde T-TZF grubunda iyi organize matriks ve fibrin maturasyonu gözlenmiş. Histomorfometrik değerlendirmede T-TZF fibrin ağının L-TZF'ye göre istatistiksel anlamlı olarak daha geniş bir alan kapladığı görülmüştür (5).



**Şekil 5. T-PRF ve L-PRF yapılarının immunfloresan mikroskop ile analizi.** A. Matür ve yoğun T-PRF yapısında küçük boşluklar izleniyor. B. Matür ve yoğun L-PRF yapısında daha büyük boşluklar izleniyor.

Sonuç olarak Tunalı ve ark.'ları T-TZF'nin temel histolojik yapı olarak L-PRF ile benzerlik gösterdiğini ancak klasik L-TZF'den farklı olarak daha sıkı ve

daha kalın bir yapıya sahip olduğu bildirmişlerdir. Bu farklılığın cam tüpe kıyasla titanyumun daha iyi bir hemouyuma sahip olmasından ve tüpün daha polimerize bir fibrin formasyonu oluşumuna öncülük etmesinden kaynaklanıyor olabileceğini belirtmişlerdir (5).

## 2.8. Tavşan Fasiyal Sinirinin Anatomisi

Tavşan FS'si aurikula anterior inferiorundan ekstrakranial çıkış yapmaktadır. Aurikula inferiorunda yerleşmiş olan parotis bezinin derininde yer alır. Parotis bezi tamamen disseke edilirse FS'nin ana trunkusuna ulaşılır. FS ana trunkusu yukarıdan aşağı ve içten dışa doğru bir seyir gösterirken FS'den yukarı doğru çıkan dal posterior aurikular sinir olarak adlandırılır. Daha sonra aşağıya ve geriye uzanan bir dal verir ve bu dal n. servicalis olarak adlandırılır. FS yaklaşık olarak 1 cm'lik seyir gösterdikten sonra marjinal mandibular dalı verir. Bu dal ağız kenarı ve bıyık 20 hareketlerini sağlamaktadır. Marjinal mandibular daldan sonraki dal bukkal dal olarak adlandırılır. Bukkal dal yaklaşık olarak 2 cm kadar zigomatik adale üzerinde seyrederek ve iki dalcığa ayrılır, bu dallar dorsal ve bukkal dallardır (105).



Şekil 6. Tavşanda sol fasiyal sinir trunkus ve dallarının görünümü

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan 07.06.2017 tarihinde 2017/23 protokol numarası ile onay alınarak Karadeniz Teknik Üniversitesi Cerrahi Uygulama Araştırma Merkezinde gerçekleştirilmiştir. Ayrıca bu araştırma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje kodu: TTU-2018-6999).

#### 3.1. Denekler

Dış merkez deney hayvanı üretim laboratuvarından temin edilen ağırlıkları 2000-3000 gram (gr) arasında değişen ortalama 6 aylık 27 adet Yeni Zelanda tipi erkek tavşan standart koşullar altında (21-22 °C oda sıcaklığında, 12 saat ışık ve 12 saatlik karanlık siklusunda) yem ve sudan kısıtlama yapılmadan tutulmuştur. Öncelikle tavşanlara bıyık hareketleri, kornea refleksi ve diğer yüz yarısıyla karşılaştırma yapılarak fasiyal sinir muayenesi yapılmış ve fasiyal sinir muayenesi normal olduğu izlenen 27 adet tavşan çalışmaya dahil edilmiştir.

##### 3.1.1. Deneklerin Gruplara Ayrılması

Deney hayvanları randomize olarak 3 gruba ayrıldı.

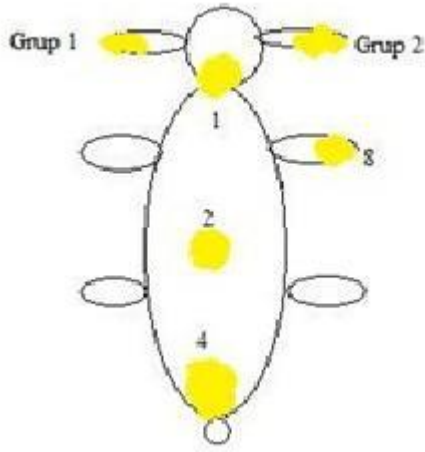
**Grup 1:** Sham grubu (n:7)

**Grup 2:** Sütür grubu (n:10)

**Grup 3:** Sütür+T-TZF grubu (n:10) olarak belirlendi.

Tavşanlar takipte karışıklık olmaması amacıyla asit fuksin boyası ile aşağıdaki şemada belirtildiği gibi işaretlendi (Şekil 7). Ayrıca grupları ayırtmak amacıyla sham grubunun (grup 1) sol kulağı, sütür grubunun (grup 2) sağ kulağı asit fuksin boyası ile boyandı. Sütür+T-TZF grubuna ise herhangi bir kulak boyaması yapılmadı. Takiplerde işaretlerde silinme olması halinde asit fuksin ile boyama yenilendi.





**Şekil 7. Deneş hayvanlarının asit fuksin ile işareşlenmesine ait görünüm**

Deneş hayvanın baş kısmının asit fuksin ile işareşlenmesi 1 numaralı denek olduğunu, sırt bölgesinin işareşlenmesi 2, kuyruk bölgesinin işareşlenmesi 4, sağ ayak bölgesinin işareşlenmesi 8 numaralı denek olduğunu göstermektedir. Bu numaraların herhangi iki ya da üçünün birlikte bulunması sayıların toplamına denk gelen denek numarasını ifade etmektedir.

### **3.2. Anestezi Prosedürü**

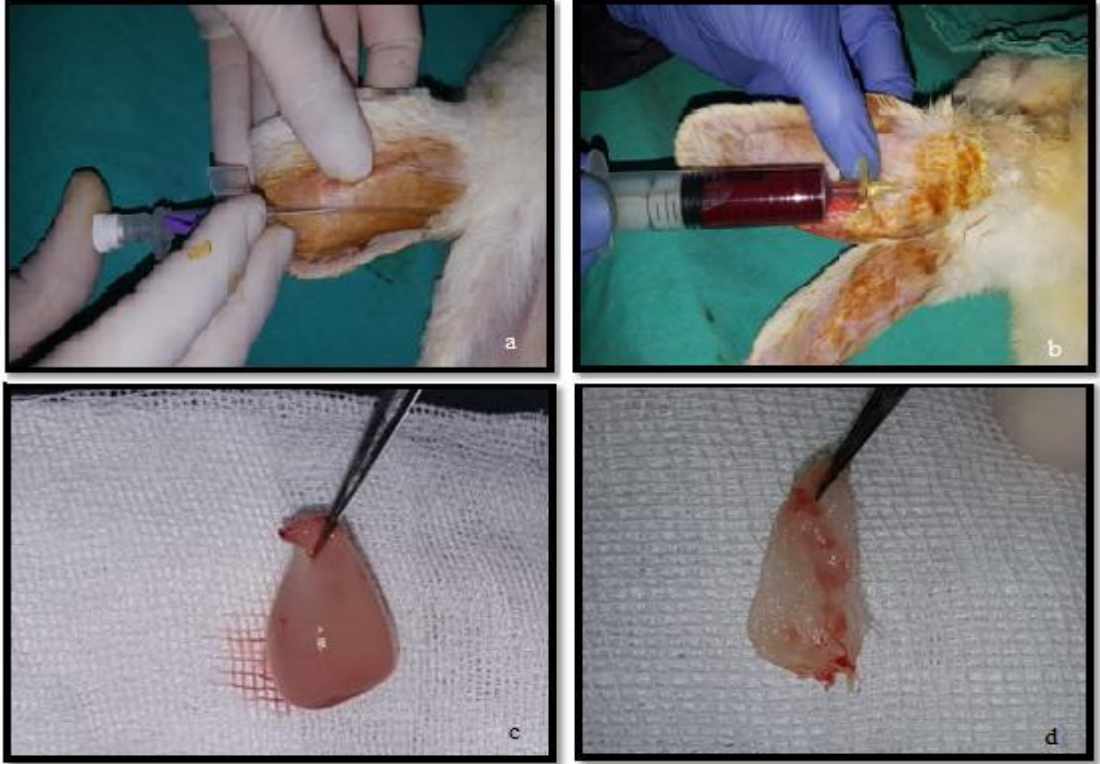
Standart deneş hayvanları laboratuvar koşulları sağlanan tavşanlara işlemden 1 saat önce ve 1 saat sonra profilaktik olarak 20-40 miligram/kilogram(mg/kg) sefazolin sodyum (Eqizolin-im/iv 1000 mg 1 flakon) intramüsküler (im) olarak uygulandı. İm 35 mg/kg ketamine hydrochloride (Ketalar® 500 mg enjektabl flakon, Pfizer) ve 5 mg/kg xylazine hydrochloride (Rompun®, Bayer Andina) ile genel anestezi sağlandı. Ayrıca cerrahi insizyon öncesi insizyon bölgesine prilokain (Priloc %2 enjeksiyonluk solüsyon içeren flakon, Vem) enjeksiyonu ile lokal anestezi uygulandı.

### **3.3. TZF Hazırlama Prosedürü**

Sütür+T-TZF grubundaki (grup 3) her deneşin sağ ya da sol kulak marjinal arterinden öncesinde %10'luk polivinilpirolidon iyot (polividon - iyot) solüsyonu ile saha temizliği yapılarak 26G (mor branül) ve 24G (sarı branül) intraket yardımı ile steril enjektöre 10 ml kan alındı. Alınan kan 2 adet titanyum tüpe 5 er ml eşit olacak

şekilde hızlıca aktarıldı ve santrifüj edildi. Santrifüj işlemi oda sıcaklığında bir masa santrifüjü kullanılarak 15 dakika (dk) boyunca 3,500 rpm de yapıldı, 15 dk'nın sonunda tüpler cihazdan çıkarıldı ve 2-3 kez çalkalanarak tekrar 15 dk 3,500 rpm'de santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonrası steril bir cımbız kullanılarak elde edilen pıhtı (T-TZF) titanyum tüplerden çıkarıldı. Elde edilen pıhtı tabandaki kırmızı kan hücrelerinden ayrılarak gazlı bez arasında ezilerek kullanılacak membran haline getirildi.

Tavşan TZF hazırlama prosedürü konusunda literatürde santrifüjhızı ve süresi açısından farklı uygulamalar mevcuttur (106-109). Öncelikle literatür ile benzer santrifüj koşulları tatbik edilmiş ancak istenilen pıhtı oluşmaması nedeniyle kendi santrifüj yöntemimiz olan 2 aşamalı santrifüj yöntemi uygulanmıştır.

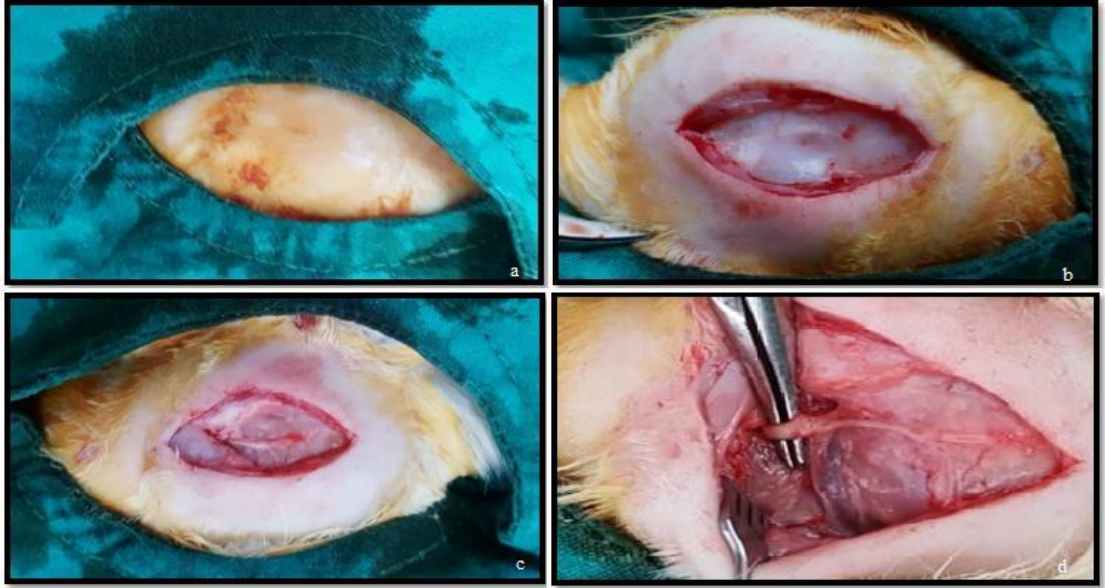


Şekil 8. Kan alınması ve TZF eldesi a. Tavşanların kulak arterine branül yerleştirilmesi b. Kulak arterinden kan alınması c. Alınan kanın santrifüjü sonrası elde edilen TZF d. TZF'nin gazlı bez arasında ezilerek membran haline getirilmiş formu

### 3.4. Cerrahi Prosedür

Tavşanların sağ fasiyal sinirleri üzerinde çalışıldı. Sağ yüz traş edilip cerrahi olarak hazırlandı. Cerrahi saha %10'luk polividon - iyot solüsyonu ile temizlendikten sonra sağ preaurikuler yaklaşık 5 cm'lik insizyonla cilt cilt altı dokular geçildi. Sphincter colli superficialis kasının masseterik parçası geçilerek masseter kas üzerinde fasiyal sinirin bukkal dalı görünür hale getirildi. Bukkal dal proksimale doğru takip edilerek parotis bezi medialinde fasiyal sinir ana trunkusu stilomastoid foramenden çıkış yeri ve bifurkasyo bölgesi arasında ortaya kondu.

**Grup 1 (Sham grubu, n:7);** yukarıda belirtilen cerrahi prosedüre uygun olarak fasiyal sinir ana trunkusu stilomastoid foramenden çıkış yeri ve bifurkasyo bölgesi arasında ortaya kondu. Sinir ortaya konduktan sonra herhangi bir işlem uygulanmadan cilt 4.0 ipek ile suture edilerek kapatıldı.



**Şekil 9. İnsizyon yapılması ve fasiyal sinir trunkusunun görünür hale getirilmesi** a. İnsizyon bölgesinin hazırlanması b. Cilt ve cilt altı dokuların geçilerek bukkal dalın görünür hale getirilmesi c. Bukkal dalın trunkusa doğru takip edilmesi d. Fasiyal sinir trunkusunun etraf dokulardan diseksi edilmesi

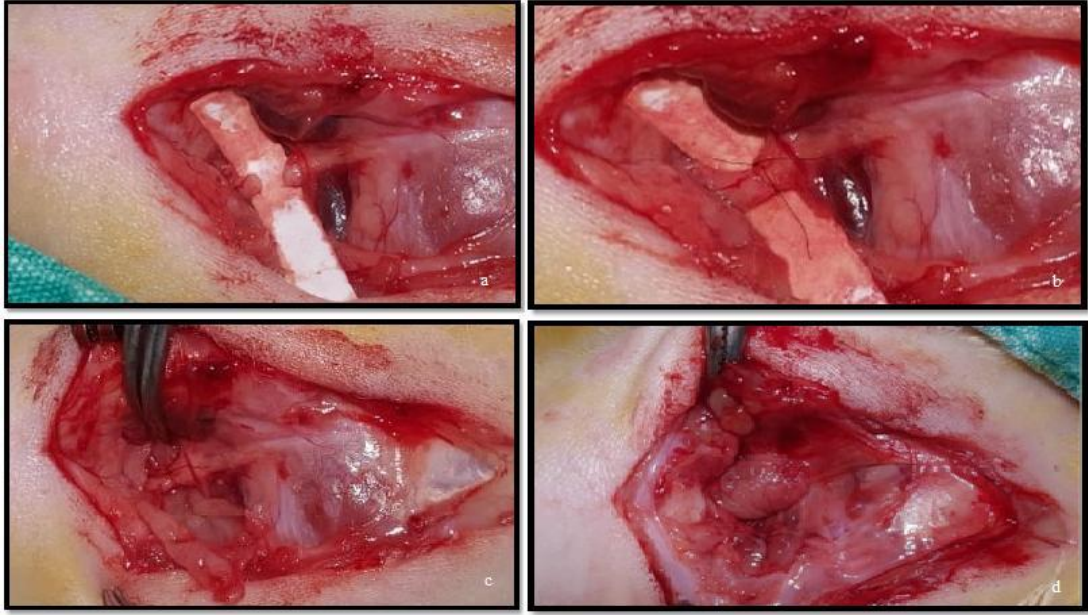
**Grup 2 (Sütür grubu, n:10);** deneklerin sağ fasiyal sinir trunkusu aynı prosedürle stylomastoid foramenden çıkış yeri ve bifurkasyosu arasında ortaya kondu. Cerrahi mikroskop ve mikrocerrahi aletler kullanılarak sinir trunkusuna tam kat kesi yapıldı. Ardından kesi bölgesi 9.0 mikrosütür ile 0 ve 180 derecede 1'er adet olacak şekilde

toplam 2 adet sütür atılarak anastomoz edildi. Sonrasında cilt 4.0 ipek ile sütüre edilerek kapatıldı.



**Şekil 10. Fasiyal sinir trunkusuna tam kat kesi yapılması ve sütürasyonu.** Sağ fasiyal sinir trunkusu b. Fasiyal sinir trunkusuna tam kat kesi yapılması (kesi altına gr net sağlamak amacıyla steril kağıt yerleştirilmiştir) c. Kesi yapılan alanın sütürasyonu

**Grup 3 (Sütür+T-TZF grubu, n:10);** deneklerin sağ fasiyal sinir trunkusu aynı prosedürle stylomastoid foramenden çıkış yeri ve bifurkasyonu arasında ortaya kondu. Cerrahi mikroskop ve mikrocerrahi aletler kullanılarak sinir trunkusuna tam kat kesi yapıldı. Ardından kesi bölgesi 9.0 mikrostr ile 0 ve 180 derecede 1 er adet olacak şekilde toplam 2 adet sütür atılarak anastomoz edildi. Her hayvanın prosedüre uygun olarak hazırlanan kendi T-TZF'si sinir hasarı oluşturularak sütüre edilen alanın üzerine tp şeklinde sarıldı. Sonrasında cilt 4.0 ipek ile sütüre edilerek kapatıldı.



**Şekil 11. Fasiyal sinir trunkusuna tam kat kesi yapılması, sütürasyonu ve TZF membranının kullanımı** a. Fasiyal sinirin trunkusuna tam kat kesi yapılması b. Sinir uçlarının primer sütür ile anastomozu c. TZF membranının yerleştirilmesi d. TZF membranının fasiyal sinir trunkusu etrafına tüp şeklinde sarılması

### 3.5. Cerrahi Sonrası Değerlendirme

Anestezi etkisi geçtikten sonra kornea refleksi, kulak ve bıyık hareketleri bakılarak işlemin başarısı değerlendirildi. Grup 1’de deneklerin kornea refleksi, kulak ve bıyık hareketlerinin normal olduğu görüldü, grup 2 ve grup 3’te sağ gözde kornea refleksinin, sağ yanakta bıyık hareketlerinin olmadığı ve sağ kulağın düşük olduğu izlendi.

İşlem sonrası iki gün boyunca içme sularına 2 miligram/mililitre (mg/ml) parasetamol koyularak deneklere verildi. İşlem sonrası işlem yapılan taraftaki sağ göze her gün keratiti önlemek ve göz yüzeyini nemlendirmek amacıyla etken madde olarak karbomer içeren (Lipotears Bausch&Lomb %0.2) oftalmik jel sürüldü.

#### 3.5.1. Fonksiyonel Değerlendirme

Cerrahi sonrası tüm deneklere haftalık olarak bıyık hareketi ve kornea refleksi muayenesi yapıldı. Ayrıca tüm denekler kulak düşüklüğü açısından haftalık olarak takip edildi.

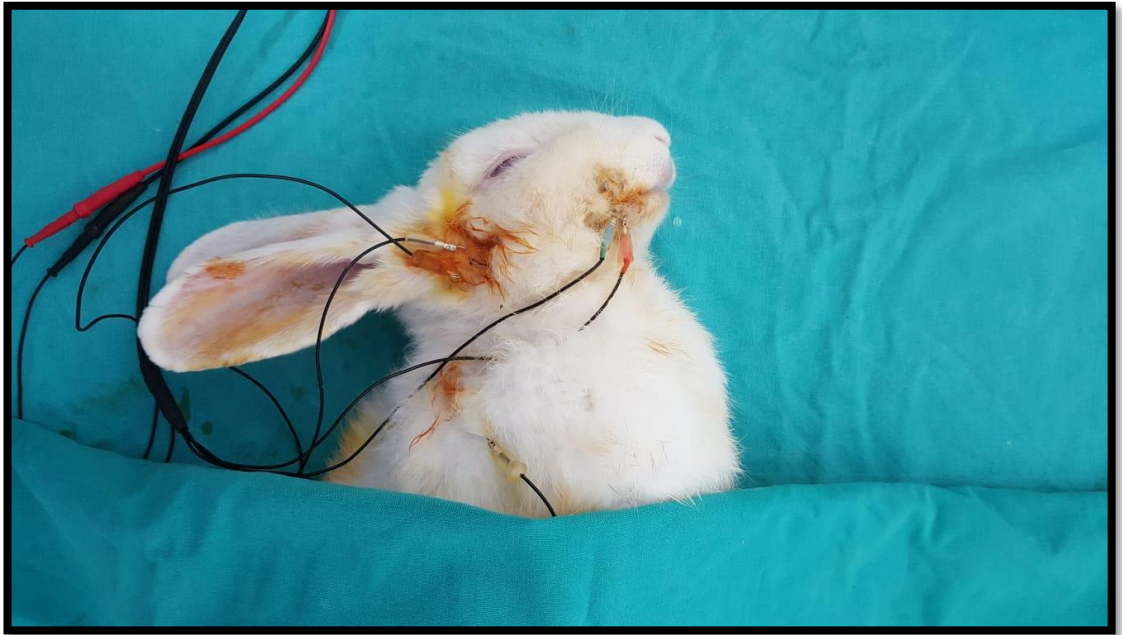
Tüm denekler cerrahi öncesi, postoperatif 1. hafta, 3. hafta, 7. hafta ve 10. haftalarda kilo ölçümü yapılarak takip edildi.

### 3.5.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme

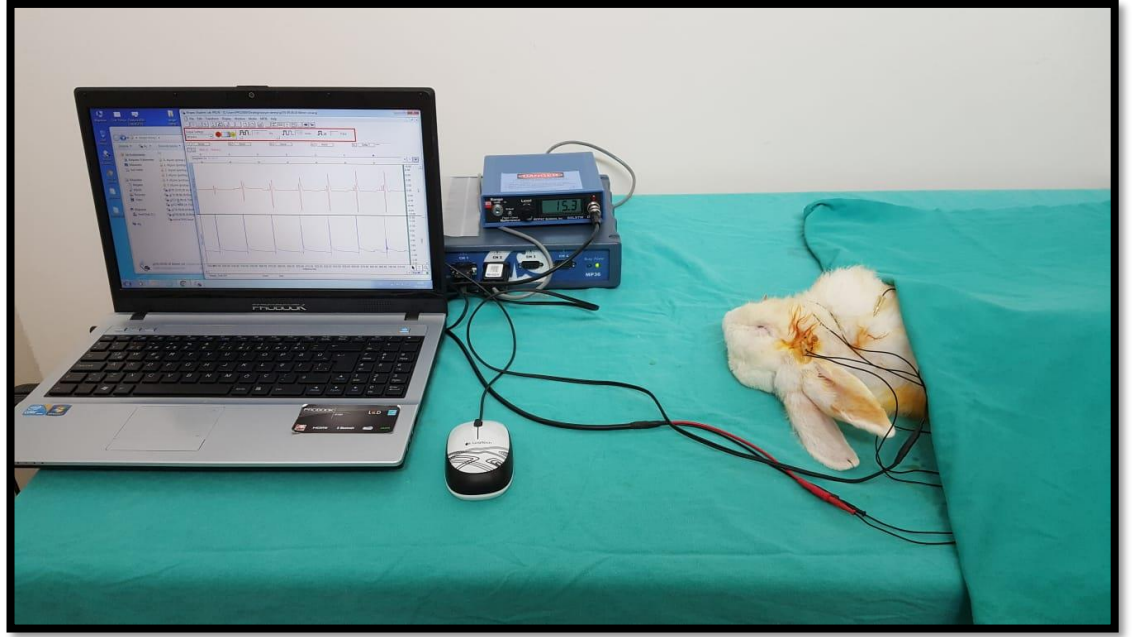
Cerrahi öncesi, cerrahi sonrası 1, 3, 5, 7 ve 10. haftalarda olmak üzere tüm deneklere bilateral fasiyal EMG yapıldı. EMG işlemi öncesi deneklere im 35 mg/kg ketamine hydrochloride ve 5 mg/kg xylazine hydrochloride ile genel anestezi uygulandı. EMG ölçümünde uyarı için iki uçlu ve kayıt için üç uçlu iğne elektrotlar kullanıldı.

İki adet iğne uçlu elektrotstilomastoid foramenin aşağısında fasiyal sinir trunkus hattı üzerine yaklaşık 1 cm aralıklı olarak en az 0.5 cm ile 1 cm derine olacak şekilde batırıldı ve sinir hattının anatomik olarak iki iğne elektrot arasından geçmiş olduğundan emin olundu.

Üç uçlu kayıt elektrodunun mavi ve kırmızı kodlu iğneleri bıyık bölgesindeki mimik kaslarına 0.5 cm ile 1.5 cm aralıklı olarak batırıldı. Üçüncü siyah kodlu iğne elektrodu referans uç olup kastan uzak bir yer olarak sırt bölgesine en az 0.5 cm ile 1 cm derine olacak şekilde yerleştirildi.



Şekil 12. Elektrotların yerleştirilmesi



**Şekil 13. EMG ölçüm düzeneği**

EMG ölçümü esnasından uyarı vermek için BSLSTM stimulatör modülü ve kayıt için MP36 ünitesi kullanıldı. Tüm ölçümler Karadeniz Teknik Üniversitesi Cerrahi Uygulama Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. 1 volt uyarı verilerek kayda başlandı şayet EMG cevabı yok ya da düşük çıkıyorsa stimulatör voltajı 1 volt artırılarak supramaksimal uyarı düzeyi tespit edildi ve kayıt alındı.

Alınan kayıtlarda fasiyal sinir uyarılma eşik düzeyini belirlemek için verilen uyarı miktarı, oluşan BKAP maksimum amplitüd değeri, uyarı eşığının % 20 üzerinde uyarı verildiğinde elde edilen BKAP amplitüd değeri ve sinir ileti hızı ölçüldü.

### **3.5.3. Histopatolojik Değerlendirme**

Postoperatif 10.haftada im 35 mg/kg ketamine hydrochloride ve 5 mg/kg xylazine hydrochloride ile anestezi sağlanarak deneklerin sağ yüz ve sol yüz yarımaları traş edildi. Sağ eski insizyon yerinden cilt tekrar insize edilip sinir diseke edildi ve kesi bölgesinin 5 mm proksimal ve distalinden fasiyal sinir ana trunkusu kesilerek çıkarıldı. Aynı şekilde işlem uygulanmayan sol fasiyal sinir trunkusu da ortaya konarak 1 cm lik kısım eksize edildi.

Ardından deneklere sağ ya da sol karotis arter kesisi ile kansızlaştırma uygulanarak ötenazi işlemi gerçekleştirildi.

### **Işık Mikroskopik İnceleme İçin Dokuların Hazırlanması**

Dokuların takibi, kesit alma ve boyama işlemleri Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Dokular ışık mikroskopik inceleme için %10'luk formaldehit içinde 48 saat fikse edildi. Fiksasyon işlemi takiben akan çeşme suyunda 24 saat boyunca yıkandı. Yükselen dereceli alkollerden (%70, %90, %96, %100) geçirilerek dehidrate edildikten sonra ksilende şeffaflaştırılıp parafin bloklara gömüldü (110,111).

Dokuların takibi:

1. % 70'lik alkol..... 1 gün
2. % 90'lık alkol ..... 1 gün
3. % 96'lık alkol ..... 1 gün
4. % 100'lük alkol ..... 1 gün
5. % 100'lük alkol..... 1 saat (1 kez)
6. Ksilen ..... 5 dakika (3 kez)
7. Dokular eritilmiş parafin içerisinde 58 °C'de etüvde 3 kez 15 dakika bekletildi ve sonrasında tekrar etüv içerisinde 2 saat bekletildi.
8. Dokular bloklandı.

Elde edilen bloklardan öncelikle tam otomatik mikrotom (LEICA RM 2255, Tokyo, Japan) yardımıyla dokuya ulaşana kadar 10 µm'lik kesitlerle parafin bloklar trimlendi ve dokuya ulaşınca dokudan 5 µm'lik ince kesitler alındı. Kesitler 37 °C'de Benmari içindeki sıcak su üzerinde kırışıkların açılması için bekletilerek lam üzerine alındı. Lam üzerine alınan dokular genel histolojik yapıyı gözlemlemek amacıyla Hematoksilen-Eozin (H&E) boyama yöntemi ile boyandı.



## Hematoksilen-Eozin Boyama Yöntemi

Kesit alma işlemi tamamlandıktan sonra lam üzerine alınan dokular H&E boyaması için zembile yerleştirildi. Parafinin erimesi için 1 saat 58°C etüvde bekletildi ve doku boyama cihazında (LEICA auto stainer XL, Minnesota, USA) sırasıyla aşağıdaki işlemlerden geçirildi (111).

1. Ksilen ..... 5 dakika
2. Ksilen ..... 5 dakika
3. %100'lük alkol ..... 5 dakika
4. %96'lık alkol ..... 5 dakika
5. %70'lik alkol ..... 5 dakika
6. Distile su ..... 2-3 dakika
7. Hematoksilen ..... 2,5 dakika
8. Musluk suyu ..... 5 dakika
9. Asit alkol ..... 2 saniye
10. Distile su ..... 1 dakika
11. Amonyaklı su ..... 10 saniye
12. Distile su ..... 1 dakika
13. Eozin ..... 1,5 dakika
14. Distile su ..... 1 dakika
15. % 70'lik alkol ..... 5 dakika
16. % 96'lık alkol ..... 5 dakika
17. %100'lük alkol ..... 5 dakika
18. Ksilen ..... 5 dakika
19. Ksilen ..... 5 dakika
20. Entellan ile kapatma işlemi uygulandı (112).

Çıkarılan fasiyal sinir örnekleri yukarıdaki işlemlerden geçirildikten sonra elde edilen materyallerde ödem, vasküler konjesyon, vakuolizasyon, fibrozis, kollajen birikimi, miyelin ve akson dejenerasyonu, aksonal devamlılık, inflamatuvar hücre varlığı, Schwann hücre proliferasyonu ve miyelin kılıf kalınlığı değerlendirildi.

Miyelin kılıf kalınlığı değerlendirilmesikantitatif, diğer histopatolojik değerlendirmeler semi-kantitatif olarak yapıldı.

#### **3.5.4. İstatistiksel Analiz**

Tüm veriler SPSS 22.0 istatistik programına aktararak analiz edildi. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%), sayısal değişkenler için ortalama (ort), standart sapma (ss) olarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Ölçümsel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Veriler normal dağılım göstermediğinden her bir grup içerisindeki sağ ve sol histolojik veri düzeyi değişkenleri Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. Vücut ağırlığının ve miyelin kılıf çap ölçüm değerlerinin normal dağılım göstermediği belirlendiğinden bu parametreler ve ordinal histolojik veri düzeyi değişkenleri gruplar arasında Kruskal Wallis varyans analizi ile karşılaştırıldı. Posthoc analizler, Mann Whitney U testi kullanılarak yapıldı, posthoc analizlerde elde edilen p değerleri Bonferroni düzeltmesi yapılarak yorumlandı. Fizyolojik değerlendirmede, Student's t testi, çift yönlü varyans analizi ve tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi kullanılarak hesaplama yapıldı. Çift yönlü varyansanalizininposthoc hesaplaması için ise Dunnet's testi kullanıldı. Bağımsız guruplarda, iki gubun karşılaştırması için (sağ - sol) Student's t testi , üçlü gurupların karşılaştırması için ise varyans analizi (Dunnet's testi) kullanıldı. Grup içi zaman bağımlı değişkenlerin istatistiksel değerlendirmesinde ise tekrarlayan ölçümlerde varyans annalizi kullanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## **4. BULGULAR**

#### 4.1. Fonksiyonel Bulgular

Deneklerin haftalık olarak kornea refleksine bakıldı. Ayrıca her denek haftalık olarak bıyık hareketi varlığı ve kulak düşüklüğü olup olmaması açısından değerlendirildi. Buna ek olarak deneklerin izlemde cerrahi öncesi, cerrahi sonrası 3. hafta, 7. hafta ve 10. haftalarda olmak üzere toplam 4 kez kilo takibi yapıldı. Grup 1'deki deneklerden 1 tanesi 6. haftada 1 tanesi 9. haftada öldü. Grup 2'deki deneklerden 1'i 4. haftada 1 tanesi 9. haftada öldü. Deneklerin ölüm nedenini açıklayacak ek patoloji izlenmemesi nedeni ile ölümlerin tekrarlayan anestezinin kümülatif etkisine bağlı olduğu düşünüldü. Ölen deneklerin klinik takip sonuçları ölüm haftalarına kadar analizlere dahil edildi. Gruplar arası haftalık karşılaştırmalar yapıldı.

Kornea refleksi değerlendirilirken Borin ve ark. tarafından tariflenen 5 kategorili değerlendirme skalası kullanıldı (113).

- 0: gözle görülür kapanma hareketi yok
- 1: palpebral fissürde 1/3'den daha az daralma
- 2: palpebral fissürde 1/3 ile 2/3 arasında daralma
- 3: palpebral fissürün 2/3'ünden daha fazla daralma
- 4: korneaya dokunulmasıyla gözün tamamen kapanması

Deneklerde bıyık hareketi varlığı ve kulak düşüklüğü olup olmaması ise var yok şeklinde haftalık olarak değerlendirildi.

Deneklerin *kornea refleksleri* haftalık olarak değerlendirildiğinde tüm haftalarda her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi. Gruplar arası posthoc analiz yapıldığında grup 1 (sham grubu) kornea reflekslerinde cerrahi sonrasında cerrahi öncesine göre farklılık izlenmedi, diğer iki gruba göre kornea refleksleri anlamlı olarak daha iyi saptandı. Grup 2(sütür grubu) ve grup 3'te (sütür+T-TZF grubu) cerrahi sonrası takip eden haftalarda kornea refleksinde iyileşme izlenmesine rağmen bu iki grup arasında kornea refleksleri açısından haftalık takiplerde istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 3).

**Tablo 3. Deney gruplarında haftalık kornea refleksi bulguları**

<i>Kornea refleksi</i>										
Gruplar	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta	6. hafta	7. hafta	8. hafta	9. hafta	10. hafta
<b>Grup 1</b> (n=7)*										
4	7	7	7	7	7	7	6	6	6	5
<b>Grup 2</b> (n=10)**										
0	7	4								
1	3	6	10	9	5	3	1	1	1	
2				1	4	6	4	3	3	3
3							4	5	5	5
4										
<b>Grup 3</b> (n=10)										
0	10	8	3	3						
1		2	6	6	5	4	1			
2			1	1	4	5	7	6	5	1
3					1	1	1	3	4	8
4							1	1	1	1
<b>p-değeri</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>

\*6. ve 9. haftada ölen deneklerin bulguları ölüm haftalarına kadar çalışmaya dahil edilmiştir.

\*\*4. ve 9. haftada ölen deneklerin bulguları ölüm haftalarına kadar çalışmaya dahil edilmiştir.

**Tablo 4. Kornea refleksinin karşılaştırılmasının istatistiksel özeti**

<i>Kornea refleksi için p-değeri (sağ taraf)</i>										
Gruplar	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta	6. hafta	7. hafta	8. hafta	9. hafta	10. hafta
<b>G1-G2</b>	<i>0,001</i>	<i>0,005</i>	<i>0,001</i>	<i>0,002</i>	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,007</i>	<i>0,003</i>	<i>0,003</i>	<i>0,001</i>
<b>G1-G3</b>	<i>&lt;0,001</i>	<i>&lt;0,001</i>	<i>&lt;0,001</i>	<i>&lt;0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,001</i>	<i>0,002</i>	<i>0,003</i>	<i>0,003</i>	<i>0,014</i>
<b>G2-G3</b>	<i>0,970</i>	<i>0,685</i>	<i>1,000</i>	<i>1,000</i>	<i>1,000</i>	<i>1,000</i>	<i>1,000</i>	<i>1,000</i>	<i>1,000</i>	<i>0,758</i>

Denekler işlem yapılan sağ tarafta kulak düşüklüğü olup olmaması ve bıyık hareketi varlığı açısından değerlendirildi bu değerlendirme yapılırken var yok şeklinde skala kullanıldı. Dikotom veriler (var, yok) kullanılması ve gruplardaki denek sayılarının azlığı nedeni ile bu iki parametre için istatistiksel ölçülebilir p değeri elde edilemedi.

Sağ kulak düşüklüğü olup olmaması açısından değerlendirme yapıldığında grup 1’de hiçbir denekte sağ kulak düşüklüğü izlenmedi. Grup 2’de ilk üç hafta tüm deneklerde sağ kulakta düşüklük izlendi ve bu düşüklüğün 4. haftadan itibaren düzelmeye başladığı, 7. haftadan itibaren ise tüm deneklerde düzeldiği görüldü. Grup

3'te ise kulak düşüklüğünün grup 2'den daha erken olarak 3. haftadan itibaren düzelmeye başladığı, 5.haftadan itibaren ise tüm deneklerde kulak düşüklüğünün düzeldiği izlendi (Tablo 5).

**Tablo 5. Deney gruplarında haftalık kulak düşüklüğü bulguları**

<i>Kulak düşüklüğü</i>										
Gruplar	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta	6. hafta	7. hafta	8. hafta	9. hafta	10. hafta
<b>Grup1(n=7)*</b>										
Yok	7	7	7	7	7	7	6	6	6	5
Var										
<b>Grup2(n=10)**</b>										
Yok				2	5	5	9	9	9	8
Var	10	10	10	8	4	4				
<b>Grup3(n=10)</b>										
Yok			4	4	10	10	10	10	10	10
Var	10	10	6	6						

\*6. ve 9. haftada ölen deneklerin bulguları ölüm haftalarına kadar çalışmaya dahil edilmiştir.

\*\*4. ve 9. haftada ölen deneklerin bulguları ölüm haftalarına kadar çalışmaya dahil edilmiştir.

Sağ yanakta *bıyık hareketi* olup olmaması açısından denekler değerlendirildiğinde grup 1'de çalışma süresince haftalık takiplerde bıyık hareketlerinin sürekli mevcut olduğu görüldü. Grup 2'de sağ yanakta 9. haftadan itibaren, grup 3'te ise sağ yanakta 8. haftadan itibaren farkedilir bıyık hareketi kaydedildi. 10. haftaya gelindiğinde grup 2'deki 8 deneğin 7'sinde, grup 3'teki 10 deneğin 8'inde bıyık hareketi varlığı görüldü (Tablo 6).

**Tablo 6. Deney gruplarında haftalık bıyık hareketi bulguları**

<i>Bıyık hareketi</i>										
Gruplar	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta	6. hafta	7. hafta	8. hafta	9. hafta	10. hafta
<b>Grup1(n=7)*</b>										
Var	7	7	7	7	7	7	6	6	6	5
Yok										
<b>Grup2(n=10)**</b>										
Var									3	7
Yok	10	10	10	10	9	9	9	9	6	1
<b>Grup3(n=10)</b>										
Var								4	4	8
Yok	10	10	10	10	10	10	10	6	6	2

\*6. ve 9. haftada ölen deneklerin bulguları ölüm haftalarına kadar çalışmaya dahil edilmiştir.

\*\*4. ve 9. haftada ölen deneklerin bulguları ölüm haftalarına kadar çalışmaya dahil edilmiştir.

Grupların cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası kilo ölçümlerine bakıldığında hiçbir grupta cerrahi sonrası kilo kaybı izlenmedi. Her üç grubun cerrahi öncesi, cerrahi sonrası 3. hafta, cerrahi sonrası 7. hafta ve cerrahi sonrası 10. hafta ağırlık ölçümleri değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi.

**Tablo 7. Deney gruplarında ağırlık ölçüm bulguları**

<i>Ağırlık ölçümleri ort±ss (gram)</i>				
<b>Gruplar</b>	Cerrahi öncesi	Cerrahi sonrası 3.hafta	Cerrahi sonrası 7.hafta	Cerrahi sonrası 10.hafta
<b>Grup 1 (n=7)*</b>	2537,14±340,96	2660,00±249,33	2825,00±204,52	2916,00±281,65
<b>Grup 2 (n=10)**</b>	2425,00±315,33	2425,00±288,06	2616,66±350,64	2734,37±373,31
<b>Grup 3 (n=10)</b>	2545,50±220,61	2614,50±274,57	2709,50±339,26	2714,50±384,28
<b>p- değeri</b>	0.645	0.153	0.538	0.409

\*6. ve 9. haftada ölen deneklerin bulguları ölüm haftalarına kadar çalışmaya dahil edilmiştir.

\*\*4. ve 9. haftada ölen deneklerin bulguları ölüm haftalarına kadar çalışmaya dahil edilmiştir.

## 4.2. Elektrofizyolojik Bulgular

Preoperatif ve postoperatif 1. hafta, 3. hafta, 5. hafta, 7. hafta ve 10. haftalarda olmak üzere toplam 6 kez bilateral fasiyal EMG ölçümü yapıldı. Grupların sağ ve sol fasiyal sinir bileşik kas aksiyon potansiyelini (BKAP) tetiklemek için gerekli en düşük uyarı (uyarı eşiği) şiddeti, elde edilebilen BKAP maksimum amplitüd, eşik üstü uyarı (eşiğin % 20 üstü) verildiğinde elde edilen amplitüd ve sinir ileti hızı değerleri hesaplandı.

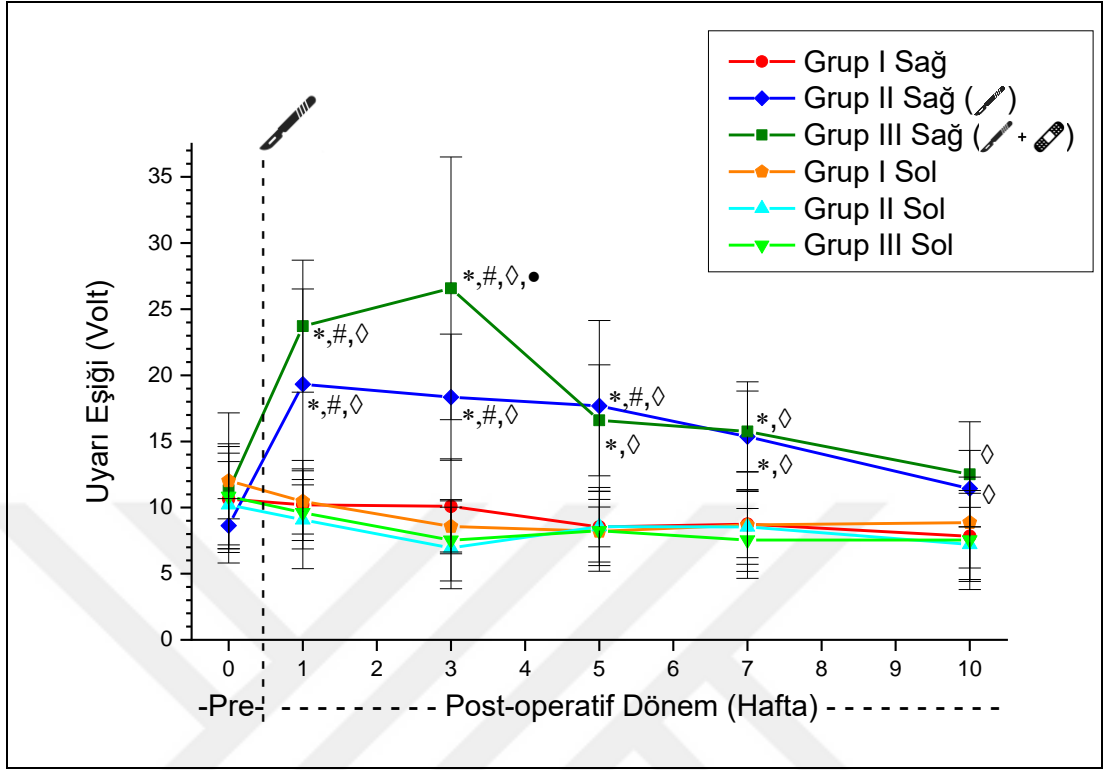
Gruplar arası cerrahi işlem uygulanan sağ ve herhangi işlem uygulanmayan sol taraflar arasında karşılaştırmalar yapıldı. Her grubun kendi içinde cerrahi işlem uygulanan sağ taraf postoperatif değerleri kendi preoperatif durumuna göre haftalık olarak değerlendirildi. Ayrıca her grup kendi içinde cerrahi işlem uygulanan sağ ve herhangi bir işlem uygulanmayan sol taraf değerleri karşılaştırıldı ve değerlendirme yapıldı.

Grup 1’de 6. ve 9. haftada ölen deneklerin, grup 2’de 4. ve 9. haftada ölen deneklerin bulguları ölüm haftalarına kadar değerlendirmelere dahil edilmiştir.

Deney gruplarında sağ ve sol fasiyal sinirde BKAP tetiklemek için gerekli en düşük uyarı (uyarı eşiği) şiddeti (volt cinsinden) verileri ortalama±standart sapma (ort±ss) tablo 8’de yer almaktadır.

**Tablo 8. Grupların bileşik kas aksiyon potansiyeli uyarı eşik değerleri (ort±ss, volt)**

	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Preoperatif	10.64±3.47	12.02±5.13	8.64±2.04	10.21±4.39	11.31±2.16	10.85±3.96
Postop. 1. hafta	10.21±3.34	10.46±2.46	19.32±7.02	9.07±3.70	23.72±4.99	9.61±2.10
Postop. 3. hafta	10.09±3.58	8.57±1.93	18.34±4.76	6.94±3.08	26.57±9.92	7.52±3.07
Postop. 5. hafta	8.53±1.50	8.20±3.01	17.68±6.45	8.56±2.95	16.59±4.19	8.24±2.36
Postop. 7. hafta	8.74±2.52	8.67±4.03	15.36±4.14	8.53±2.82	15.75±3.06	7.55±2.37
Postop. 10. Hafta	7.82±3.25	8.86±3.43	11.43±2.88	7.21±2.80	12.51±3.97	7.54±3.73



Şekil 14. Deney gruplarına ait uyarı eşiği ortalama değerlerinin zaman bağımlı seyri

- \* aynı taraf grup 1'e göre anlamlı derecede farklıdır (p< 0,05)
- # aynı grup preop. haftasına göre anlamlı derecede farklıdır (p< 0,05)
- ◇ aynı grup sol tarafına göre anlamlı derecede farklıdır (p< 0,05)
- aynı taraf grup 2'ye göre anlamlı derecede farklıdır (p< 0,05)

BKAP tetiklemek için gerekli en düşük uyarı (uyarı eşiği) şiddeti sham grubu (grup 1) sağ tarafta postoperatif ölçüm yapılan haftalar boyunca preoperatif kontroldeğerlerine göre anlamlı derecede farklı değildi.

Grup 2 (sütür grubu) ve grup 3'ün (sütür+T-TZF grubu) işlem yapılan sağ taraf uyarı eşiği bulguları 10. haftaya kadar sham grubunun sağ taraf uyarı eşik değerlerinden anlamlı olarak yüksekti, bu fark 10. haftada anlamsız hale geldi.

Ayrıca grup 2 ve grup 3'ün sağ taraf uyarı eşik değerleri arasında postoperatif haftalık takiplerde 3. hafta dışında anlamlı farklılık izlenmedi. Grup 2 ve grup 3'ün cerrahi işlem uygulanan sağ taraf uyarı eşik değerleri postoperatif tüm haftalarda kendi sol taraflarına kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksekti.



Ancak sinir kesisi ve sütürasyon uygulanan grup 2 sağ tarafta kesiyi takiben uyarı eşik değeri anlamlı derecede yükseldi ve bu durum postoperatif 7. haftaya kadar devam etti; ardından bu fark kontrol değerlerinden istatistiksel olarak anlamsız seviyeye geriledi. Kesi ve sütürasyona ek olarak T-TZF uygulanan grup 3 sağ tarafta ise ilk haftadan itibaren kontrol değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıkan uyarı eşik değerleri postoperatif 5. haftada kontrol değerlerinden farksız hale geldi. Grup 3 sağ tarafta uyarı eşiği bakımından toparlanma 2 hafta daha erken gerçekleşti.

**Tablo 9. Grupların uyarı eşik değerlerinin karşılaştırılmasının istatistiksel özeti**

<i>Grupların kendi içinde sağ ve sol taraf uyarı eşik değerlerinin karşılaştırılması (p-değeri)</i>							
	preop	Postop Hafta	1. Postop Hafta	3. Postop Hafta	5. Postop Hafta	7. Postop Hafta	10. Postop Hafta
<i>Grup 1</i>	0,568	0,881	0,343	0,800	0,975	0,635	
<i>Grup 2</i>	0,325	<b>0,001</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,005</b>	<b>0,001</b>	<b>0,010</b>	
<i>Grup 3</i>	0,753	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,010</b>	
<i>Gruplar arası sağ taraf uyarı eşik değerlerinin posthoc analizi (p-değeri)</i>							
<i>Grup 1-Grup 2</i>	0,357	<b>0,015</b>	<b>0,074</b>	<b>0,003</b>	<b>0,004</b>	<b>0,253</b>	
<i>Grup 1-Grup 3</i>	1,000	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,005</b>	<b>0,002</b>	<b>0,070</b>	
<i>Grup 2-Grup 3</i>	0,780	<b>0,294</b>	<b>0,043</b>	1,000	1,000	1,000	
<i>Gruplar arası sol taraf uyarı eşik değerlerinin posthoc analizi (p-değeri)</i>							
<i>Grup 1-Grup 2</i>	1,000	1,000	<b>0,769</b>	1,000	1,000	1,000	
<i>Grup 1-Grup 3</i>	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	
<i>Grup 2-Grup 3</i>	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	

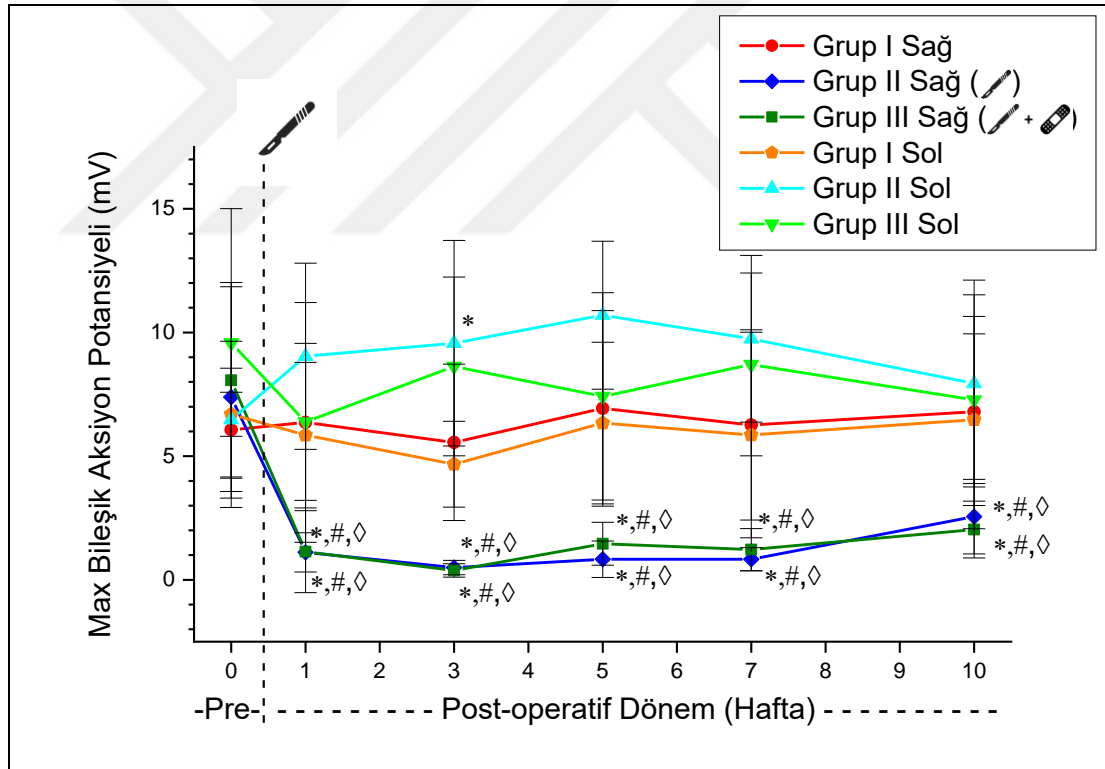
**Tablo 30. Sağ taraf postoperatif uyarı eşik değerlerinin preoperatif değerler ile karşılaştırılmasının istatistiksel özeti**

<i>Grupların kendi içinde sağ taraf postoperatif uyarı eşiği değerlerinin preoperatif değerlerle karşılaştırılması (p-değeri)</i>					
	Preop-postop 1. hafta	Preop-postop 3. Hafta	Preop-postop 5. hafta	Preop-postop 7. hafta	Preop-postop 10. Hafta
<i>Grup 1</i>	1,000	0,999	0,780	0,865	0,609
<i>Grup 2</i>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,004</b>	0,051	0,839
<i>Grup 3</i>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,249	0,438	0,996

Deney gruplarında elde edilen BKAP maksimum amplitüd değerleri (milivolt cinsinden) ort $\pm$ ss olarak tablo 11’de gösterildi.

**Tablo 11. Grupların BKAP maksimum amplitüd değerleri (ort $\pm$ ss) (milivolt)**

	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Preoperatif	6.06 $\pm$ 2.48	6.69 $\pm$ 0.89	7.39 $\pm$ 4.46	6.47 $\pm$ 3.16	8.06 $\pm$ 3.95	9.58 $\pm$ 5.42
Postop. 1. hafta	6.36 $\pm$ 4.84	5.84 $\pm$ 2.94	1.11 $\pm$ 0.79	9.04 $\pm$ 3.76	1.14 $\pm$ 1.65	6.38 $\pm$ 3.17
Postop. 3. hafta	5.55 $\pm$ 3.16	4.67 $\pm$ 1.73	0.49 $\pm$ 0.29	9.56 $\pm$ 4.15	0.37 $\pm$ 0.27	8.62 $\pm$ 3.61
Postop. 5. hafta	6.93 $\pm$ 3.95	6.33 $\pm$ 3.26	0.83 $\pm$ 0.73	10.70 $\pm$ 2.99	1.4 $\pm$ 0.86	7.41 $\pm$ 4.19
Postop. 7. hafta	6.26 $\pm$ 3.84	5.85 $\pm$ 4.15	0.83 $\pm$ 0.46	9.74 $\pm$ 3.36	1.22 $\pm$ 0.85	8.70 $\pm$ 3.69
Postop. 10. hafta	6.79 $\pm$ 4.73	6.47 $\pm$ 3.46	2.55 $\pm$ 1.50	7.93 $\pm$ 4.17	2.03 $\pm$ 1.14	7.27 $\pm$ 3.37



**Şekil 15. Deney gruplarında BKAP maksimum amplitüd değerlerinin zaman bağımlı seyri**

- \* aynı taraf grup 1’e göre anlamlı derecede farklıdır (p < 0,05)
- # aynı grup preop. haftasına göre anlamlı derecede farklıdır (p < 0,05)
- ◇ aynı grup sol tarafına göre anlamlı derecede farklıdır (p < 0,05)

Uyarı sonrası elde edilen BKAP maksimum amplitüd değerleri sham grubu (grup 1) sağ tarafta postoperatif ölçüm yapılan tüm haftalarda preoperatif kontroldeğerine göre anlamlı derecede farklı değildi.

Grup 2 (sütür grubu) ve grup 3'te (sütür+T-TZF grubu) cerrahi yapılan sağ tarafta elde edilen BKAP maksimum amplitüd değerlerinin cerrahi sonrası düştüğü ve bu değerlerin tüm haftalarda sham grubu sağ tarafından ve kendi sağ taraf preoperatif kontrol değerlerinden anlamlı derecede daha düşük olduğu izlendi.

Ayrıca grup 2 ve grup 3 sağ taraf BKAP maksimum amplitüd değerlerinin postoperatif haftalık takiplerde anlamlı farklılık göstermediği görüldü. Grup 2 ve grup 3'ün sağ taraf BKAP maksimum amplitüd değerleri postoperatif tüm haftalarda kendi sol taraflarına kıyasla anlamlı ölçüde daha düşük izlendi.

**Tablo 12. Grupların BKAP maksimum amplitüd değerlerinin karşılaştırılmasının istatistiksel özeti**

<i>Grupların kendi içinde sağ ve sol taraf BKAP maksimum amplitüd değerlerinin karşılaştırılması (p-değeri)</i>										
	preop	Postop hafta	1. Postop Hafta	3. Postop Hafta	5. Postop Hafta	7. Postop hafta	10. Postop hafta			
<i>Grup 1</i>	0,540	0,818	0,530	0,764	0,863	0,907				
<i>Grup 2</i>	0,604	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,004				
<i>Grup 3</i>	0,484	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,001				
<i>Gruplar arası sağ taraf BKAP maksimum amplitüd değerlerinin posthoc analizi (p-değeri)</i>										
<i>Grup 1-Grup 2</i>	1,000	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	0,018				
<i>Grup 1-Grup 3</i>	0,910	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	0,005				
<i>Grup 2-Grup 3</i>	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000				
<i>Gruplar arası sol taraf BKAP maksimum amplitüd değerlerinin posthoc analizi (p-değeri)</i>										
<i>Grup 1-Grup 2</i>	1,000	0,196	0,027	0,086	0,174	1,000				
<i>Grup 1-Grup 3</i>	0,430	1,000	0,091	1,000	0,446	1,000				
<i>Grup 2-Grup 3</i>	0,256	0,269	1,000	0,203	1,000	1,000				

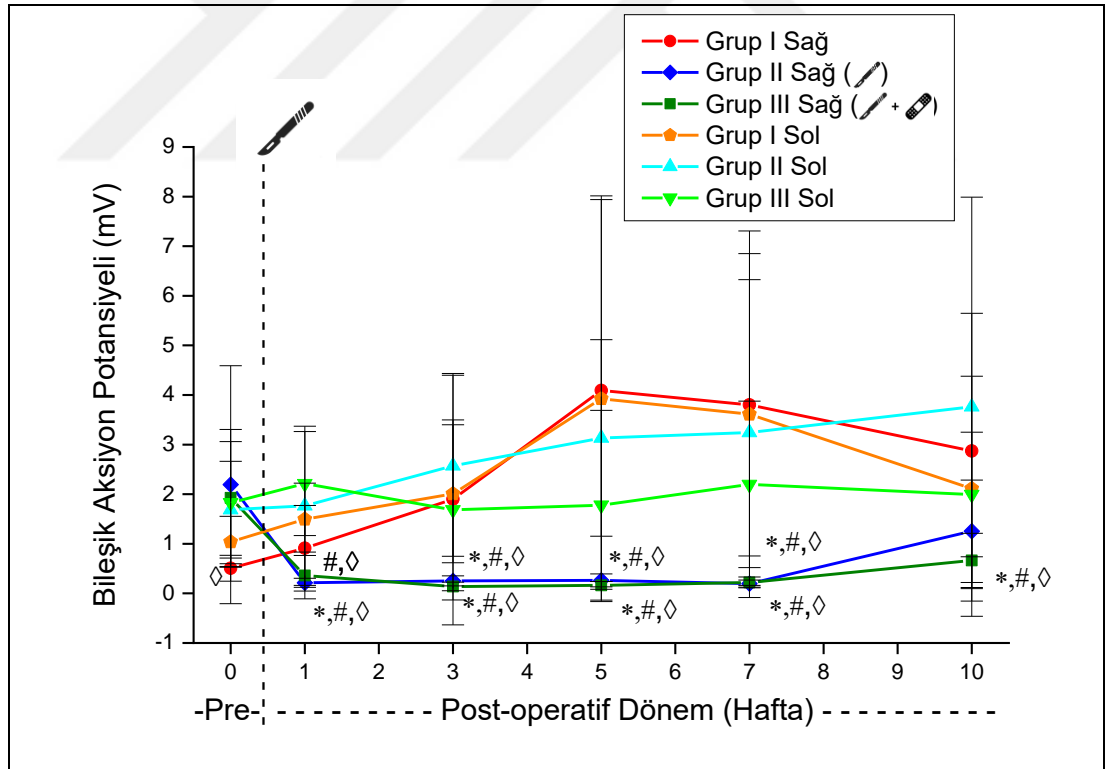
**Tablo 13. Sağ taraf postoperatif BKAP maksimum amplitüd değerlerinin preoperatif değerler ile karşılaştırılmasının istatistiksel özeti**

<i>Grupların kendi içinde sağ taraf postoperatif BKAP maksimum amplitüd değerlerinin preoperatif değerlerle karşılaştırılması (p-değeri)</i>					
	Preop-postop 1. hafta	Preop-postop 3. Hafta	Preop-postop 5. Hafta	Preop-postop 7. hafta	Preop-postop 10. hafta
<i>Grup 1</i>	1,000	1,000	0,998	1,000	0,999
<i>Grup 2</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<i>Grup 3</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Deney gruplarında eşik üstü uyarı (eşiğin % 20 fazlası) ile tetiklenen BKAP amplitüd değerleri (milivolt cinsinden) ort $\pm$ ss tablo 14’te gösterildi.

**Tablo 14. Grupların eşik üstü uyarı ile elde edilen BKAP amplitüd değerleri (ort $\pm$ ss) (milivolt)**

	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Preoperatif	0.50 $\pm$ 0.27	1.04 $\pm$ 0.51	2.19 $\pm$ 2.39	1.68 $\pm$ 0.97	1.92 $\pm$ 1.38	1.82 $\pm$ 1.23
Postop. 1. hafta	0.91 $\pm$ 0.86	1.49 $\pm$ 0.72	0.21 $\pm$ 0.09	1.76 $\pm$ 1.60	0.36 $\pm$ 0.47	2.21 $\pm$ 1.04
Postop. 3. hafta	1.90 $\pm$ 2.53	2.00 $\pm$ 1.39	0.25 $\pm$ 0.10	2.57 $\pm$ 1.82	0.13 $\pm$ 0.08	1.68 $\pm$ 1.81
Postop. 5. hafta	4.09 $\pm$ 3.85	3.92 $\pm$ 4.08	0.26 $\pm$ 0.13	3.13 $\pm$ 1.98	0.16 $\pm$ 0.77	1.77 $\pm$ 1.91
Postop. 7. hafta	3.80 $\pm$ 3.04	3.61 $\pm$ 3.69	0.19 $\pm$ 0.07	3.24 $\pm$ 3.08	0.22 $\pm$ 0.10	2.19 $\pm$ 1.67
Postop. 10. hafta	2.87 $\pm$ 2.77	2.11 $\pm$ 2.26	1.25 $\pm$ 1.03	3.76 $\pm$ 4.22	0.66 $\pm$ 0.54	1.99 $\pm$ 1.25



**Şekil 16. Deney gruplarında eşik üstü uyarı (eşiğinin % 20 fazlası) ile tetiklenen BKAP amplitüd değerlerinin zaman bağımlı seyri**

- \* aynı taraf grup 1’e göre anlamlı derecede farklıdır (p< 0,05)
- # aynı grup preop. haftasına göre anlamlı derecede farklıdır (p< 0,05)
- ◇ aynı grup sol tarafına göre anlamlı derecede farklıdır (p< 0,05)

**Tablo 15. Grupların eşik üstü uyarı ile elde edilen BKAP amplitüd değerlerinin karşılaştırılmasının istatistiksel özeti**

<i>Grupların kendi içinde sağ ve sol taraf eşik üstü uyarı ile elde edilen BKAP amplitüd değerlerinin karşılaştırılması (p-değeri)</i>										
	preop	Postop hafta	1. Postop hafta	3. Postop Hafta	5. Postop hafta	7. Postop hafta	10.			
<i>Grup 1</i>	0,540	0,818	0,530	0,764	0,863	0,907				
<i>Grup 2</i>	0,604	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,004				
<i>Grup 3</i>	0,484	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	0,001				
<i>Gruplar arası sağ taraf eşik üstü uyarı ile elde edilen BKAP amplitüd değerlerinin posthoc analizi</i>										
<i>Grup 1-Grup 2</i>	0,167	0,040	0,043	0,005	<0,001	0,183				
<i>Grup 1-Grup 3</i>	0,311	0,136	0,029	0,003	<0,001	0,032				
<i>Grup 2-Grup 3</i>	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000				
<i>Gruplar arası sol taraf eşik üstü uyarı ile elde edilen BKAP amplitüd değerlerinin posthoc analizi</i>										
<i>Grup 1-Grup 2</i>	0,599	1,000	1,000	1,000	1,000	0,953				
<i>Grup 1-Grup 3</i>	0,363	0,739	1,000	0,364	1,000	1,000				
<i>Grup 2-Grup 3</i>	1,000	1,000	0,778	0,960	1,000	0,605				

Eşik üstü uyarı (eşiğinin % 20 fazlası)sonrası elde edilen BKAP amplitüd değerleri sham grubu (grup 1) sağ tarafta postoperatif ölçüm yapılan tüm haftalarda preoperatif kontroldeğerine göre anlamlı derecede farklı değildi.

Grup 2 (sütür grubu) ve grup 3 (sütür+T-TZF grubu)'ün eşik üstü uyarı ile elde edilen BKAP amplitüd değerlerinin işlem yapılan sağ tarafta cerrahi sonrası düşüşü izlendi. Grup 2 sağ tarafta bu düşüş kendi preoperatif durumuna göre 10. haftaya kadar anlamlılık gösterdi ve 10. haftada bu düşüş anlamlı derecede farklı izlenmedi. Grup 3 sağ tarafta ise kendi preoperatif durumuna göre anlamlı olan bu düşüklüğün tüm haftalarda devam ettiği görüldü.

Ayrıca grup 2 ve grup 3'ün sağ taraf eşik üstü uyarı ile elde edilen BKAP amplitüd değerlerinin postoperatif haftalık takiplerde anlamlı farklılık göstermediği görüldü. Grup 2 ve grup 3'ün sağ taraf eşik üstü uyarı ile elde edilen amplitüd BKAP değerleri postoperatif tüm haftalarda kendi sol taraflarına kıyasla anlamlı ölçüde daha düşük izlendi.

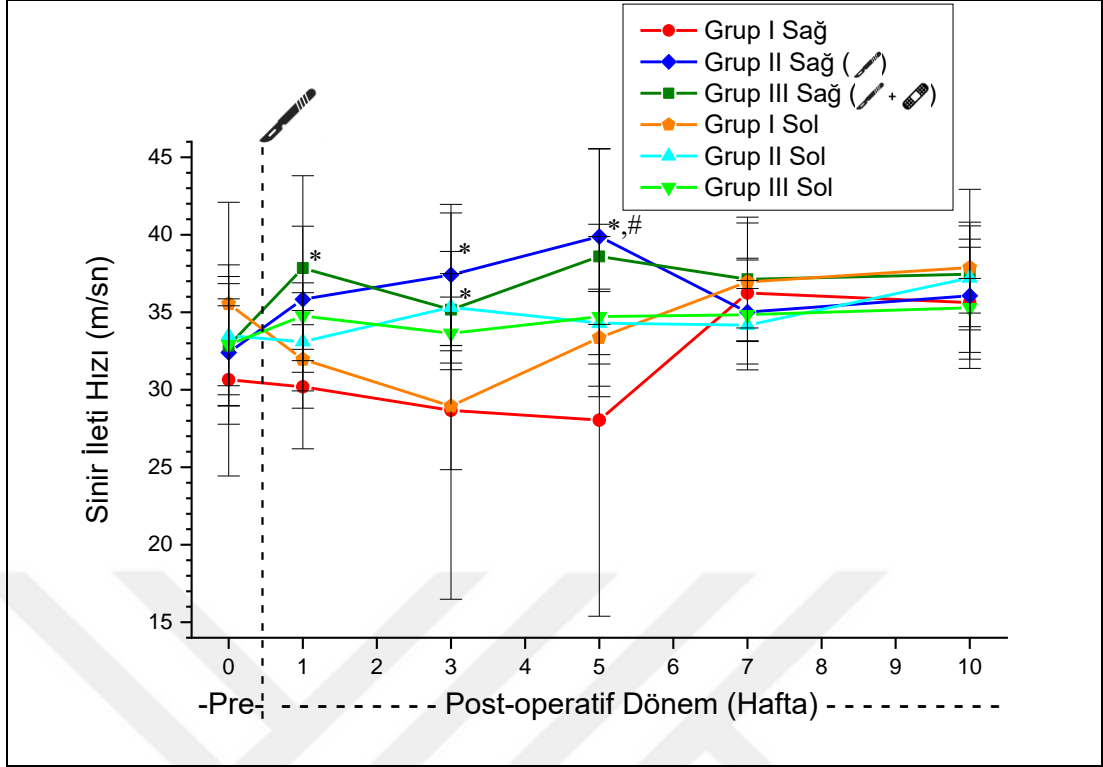
**Tablo 16. Eşik üstü uyarı ile elde edilen sağ taraf postoperatif BKAP amplitüd değerlerinin preoperatif değerler ile karşılaştırılmasının istatistiksel analizi**

<i>Eşik üstü uyarı ile elde edilen sağ taraf postoperatif BKAP amplitüd değerlerinin preoperatif değerlerle karşılaştırılması (p-değeri)</i>					
	Preop-postop 1. hafta	Preop-postop 3. Hafta	Preop-postop 5. hafta	Preop-postop 7. hafta	Preop-postop 10. hafta
<i>Grup 1</i>	1,000	0,908	0,121	0,217	0,616
<i>Grup 2</i>	0,003	0,003	0,007	0,003	0,478
<i>Grup 3</i>	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

Deney gruplarında eşik üstü uyarı (eşiğinin % 20 fazlası) ile tetiklenen BKAP ileti hızı değerleri (sinir ileti hızı) (metre/saniye cinsinden) ort±ss olarak tablo 17’de gösterildi.

**Tablo 17. Grupların sinir ileti hızı değerleri (ort±ss) (m/sn)**

	<i>Grup 1</i>		<i>Grup 2</i>		<i>Grup 3</i>	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
<i>Preoperatif</i>	30.64±6.20	35.54±6.55	32.40±3.46	33.49±3.81	32.84±2.57	32.91±5.14
<i>Postop. 1. Hafta</i>	30.19±4.00	31.96±3.15	35.83±4.71	33.09±3.19	37.84±5.96	34.75±2.14
<i>Postop. 3. Hafta</i>	28.67±3.83	28.94±12.45	37.41±4.54	35.32±3.60	35.17±2.32	33.63±2.34
<i>Postop. 5. Hafta</i>	28.03±12.64	33.35±3.12	39.88±5.67	34.29±2.03	38.59±6.93	34.71±5.16
<i>Postop. 7. Hafta</i>	36.23±2.24	36.95±3.80	35.01±3.35	34.16±2.87	37.12±4.01	34.83±1.69
<i>Postop. 10. Hafta</i>	35.62±1.55	37.88±2.93	36.06±3.65	37.21±3.35	37.45±5.48	35.28±3.90



Şekil 17. Deney gruplarında eşik üstü uyarı (eşiğinin % 20 fazlası) ile tetiklenen bileşik aksiyon potansiyellerinin iletisi hızı değerlerinin zaman bağımlı seyri

\* aynı taraf grup 1'e göre anlamlı derecede farklıdır ( $p < 0,05$ )

# aynı grup preop. haftasına göre anlamlı derecede farklıdır ( $p < 0,05$ )

Tablo 18. Grupların sinir iletisi hızı değerlerinin karşılaştırılmasının istatistiksel özeti

Grupların kendi içinde sağ ve sol taraf sinir iletisi hızı değerlerinin karşılaştırılması ( $p$ -değeri)										
	preop	Postop Hafta	1. Postop Hafta	3. Postop Hafta	5. Postop Hafta	7. Postop hafta	10. Postop hafta			
Grup 1	0,176	0,392	0,958	0,301	0,697	0,168				
Grup 2	0,514	0,146	0,271	0,020	0,574	0,522				
Grup 3	0,967	0,141	0,159	0,173	0,114	0,323				
Gruplar arası sağ taraf sinir iletisi hızı değerlerinin posthoc analizi ( $p$ -değeri)										
Grup 1-Grup 2	1,000	0,129	<0,001	0,042	1,000	1,000				
Grup 1-Grup 3	0,854	0,024	0,004	0,061	1,000	1,000				
Grup 2-Grup 3	1,000	1,000	0,554	1,000	0,584	1,000				
Gruplar arası sol taraf sinir iletisi hızı değerlerinin posthoc analizi ( $p$ -değeri)										
Grup 1-Grup 2	1,000	1,000	0,203	1,000	0,197	1,000				
Grup 1-Grup 3	0,923	0,167	0,516	1,000	0,443	0,589				
Grup 2-Grup 3	1,000	0,602	1,000	1,000	1,000	0,794				

Sinir ileti hızı değerleri grup 2 (sütür grubu) sağ tarafta 3. ve 5. haftalarda, grup 3 (sütür+T-TZF grubu) sağ tarafta 1. ve 3. haftalarda sham grubu (grup 1) sağ taraf değerlerine göre anlamlı derecede farklı izlendi.

Sinir ileti hızı grup 1 sağ tarafta postoperatif ölçüm yapılan haftalar boyunca preoperatif kontroldeğerine göre anlamlı derecede farklı değildi. Grup 2 (sütür grubu) ve grup 3 (sütür+T-TZF grubu) sinir ileti hızı değerleri işlem yapılan sağ tarafta cerrahi sonrası kendi sol taraflarına ve preoperatif kontrol değerlerine göre anlamlı derecede farklı değildi. Yalnızca grup 2’de 5. haftada sinir ileti hızı değerleri kendi sol tarafına ve preoperatif durumuna göre anlamlı derecede yüksek idi.

Grup 2 ile grup 3 işlem yapılan sağ taraflar arasında cerrahi öncesi dönemde ve cerrahi sonrası takip eden haftalarda sinir ileti hızı değerlerinde anlamlı derecede farklılık izlenmedi.

**Tablo 19. Sağ taraf postoperatif sinir ileti hızı değerlerinin preoperatif değerler ile karşılaştırılmasının istatistiksel özeti**

<i>Grupların kendi içinde sağ taraf postoperatif sinir ileti hızı değerlerinin preoperatif değerler ile karşılaştırılması (p-değeri)</i>						
	Preop- postop hafta	1.	Preop-postop 3. Hafta	Preop-postop 5. hafta	Preop-postop 7. hafta	Preop-postop 10. hafta
<i>Grup 1</i>	1,000		0,993	0,975	0,652	0,788
<i>Grup 2</i>	0,483		0,115	0,007	0,772	0,477
<i>Grup 3</i>	0,211		0,890	0,104	0,372	0,293



## 4.2. Histopatolojik Bulgular

10. haftanın sonunda deneklerin yaklaşık 1 cm uzunluğundaki sağ ve sol fasiyal sinir trunkusları çıkarıldı. Çıkarılan sinir dokusunda sütür hattı ve dallanma noktası makroskopik olarak gözlendi. Sütür hattı ve dallanma noktası görüldükten sonra bu hattın proksimalinden boyuna kesitler, distalinden enine kesitler alınıp H&E ile boyanarak histolojik değerlendirme yapıldı. Kesitleri alınan ve hematoksil-eozin boyama protokolleri uygulanan örnekler histopatolojik incelemede kullanılan ışık mikroskopu (Olympus BX-51;olympus Optical Co, Ltd, Tokyo, Japan) ile değerlendirilmeye alındı.

Boyuna kesitlerde vasküler konjesyon, ödem, vakuolizasyon, kollajen birikimi, aksonal devamlılık, inflamatuvar hücre varlığı, fibrozis ve Schwann hücre proliferasyonu semi-kantitatif olarak değerlendirildi.

Miyelin dejenerasyonu ve akson dejenerasyonu değerlendirmesi ise enine kesitlerde semi-kantitatif olarak yapıldı. Ayrıca enine kesitlerde myelin kılıf kalınlığı mikrometre cinsinden kantitatif olarak Olympus Database Manual cellSens Life Science Imaging Software programı Version 510\_UMA \_Database\_cellSens19-Krishna-en-00 ile ölçüldü.

Deney süresince grup 1'den 2 ve grup 2'den 2 denegin ölmesi nedeni ile grup 1'den 5, grup 2'den 8, grup 3'ten 10 denegin sağ ve sol fasiyal sinirlerinin histopatolojik incelemesi yapıldı.

Vasküler konjesyon, ödem, vakuolizasyon, kollajen birikimi, inflamatuvar hücre, fibrozis, miyelin dejenerasyonu ve akson dejenerasyonu değerlendirilirken aşağıdaki semi-kantitatif skora sistemi kullanıldı.

➤ 0: yok, 1: hafif, 2: orta, 3: yüksek

Aksonal devamlılık değerlendirilirken 1: devamlı, 2: orta, 3: zayıf olacak şekilde semi-kantitatif skora sistemi kullanıldı.

Schwann hücre proliferasyonu değerlendirilirken 0: yok, 1: yüksek, 2: orta, 3: düşük olacak şekilde semi-kantitatif skorlama sistemi kullanıldı.

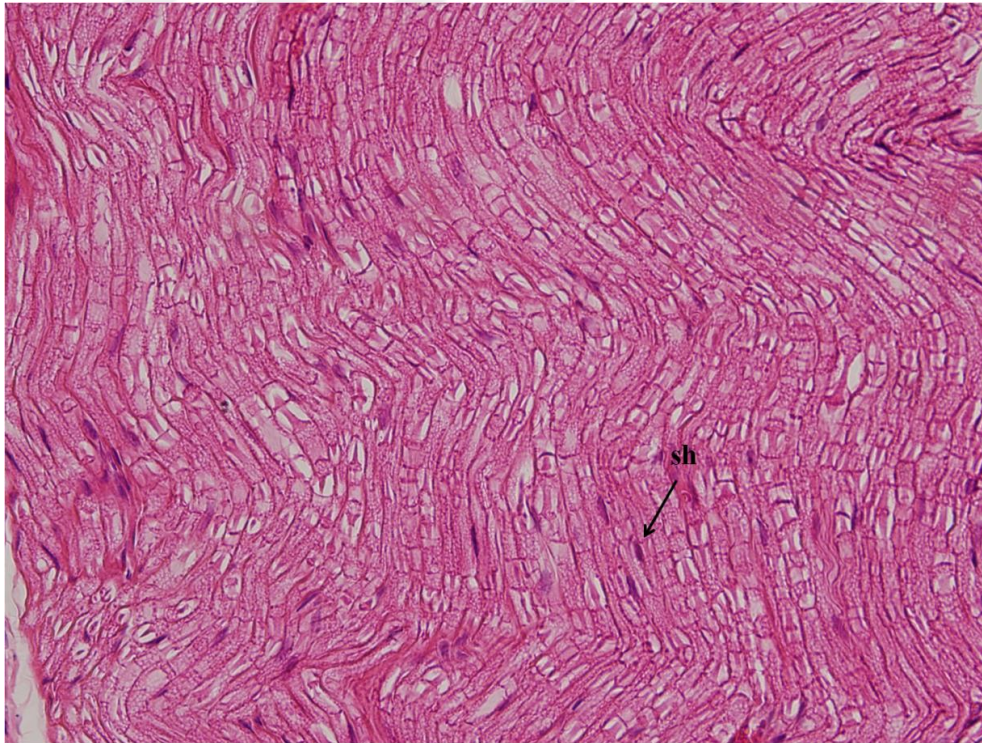
*Grup 1'e* ait örneklerden elde edilen *sağ fasiyal sinir* kesitlerinde yapılan incelemelerde, sinir en dıştan fibröz bağ dokudan oluşan epinörium ile çevrili idi. Daha içerde fasiküller halinde olan akson demetlerini saran perinörium bağ tabakası gözlemlendi. En içte daha ince endonörium bağ dokusunun tek tek sinir liflerini çevrelediği görüldü. Endonöriumun içerisinde fibroblast ve Schwann hücreleri izlendi. Sinir liflerinin aralarındaki fibroblastlar, ince uzun sitoplazmik uzantılarıyla karakterize idi. Schwann hücreleri, oval ya da yuvarlak çekirdekleri ile ayırt edildi. Aksonun etrafında Schwann hücreleri tarafından yapılan miyelin kılıf gözlemlendi. Miyelinli sinir liflerinin aralarında miyelinsiz sinir lifleri, bağ dokusu hücreleri ve kan damarları da ayırt edildi. Sinirin boyuna kesitlerinde, sinir en dışta epinörium ile çevrili idi. Aksonal devamlılığın mevcut olduğu ve yer yer kan damarları içerdiği gözlemlendi.

*Grup 1, grup 2 ve grup 3'e ait sol fasiyal sinir* örneklerinden elde edilen kesitlerdeki bulgular ile grup 1 sağ fasiyal sinir örneklerinden elde edilen kesitlerdeki bulgular benzer özellikteydi.



Şekil 18.

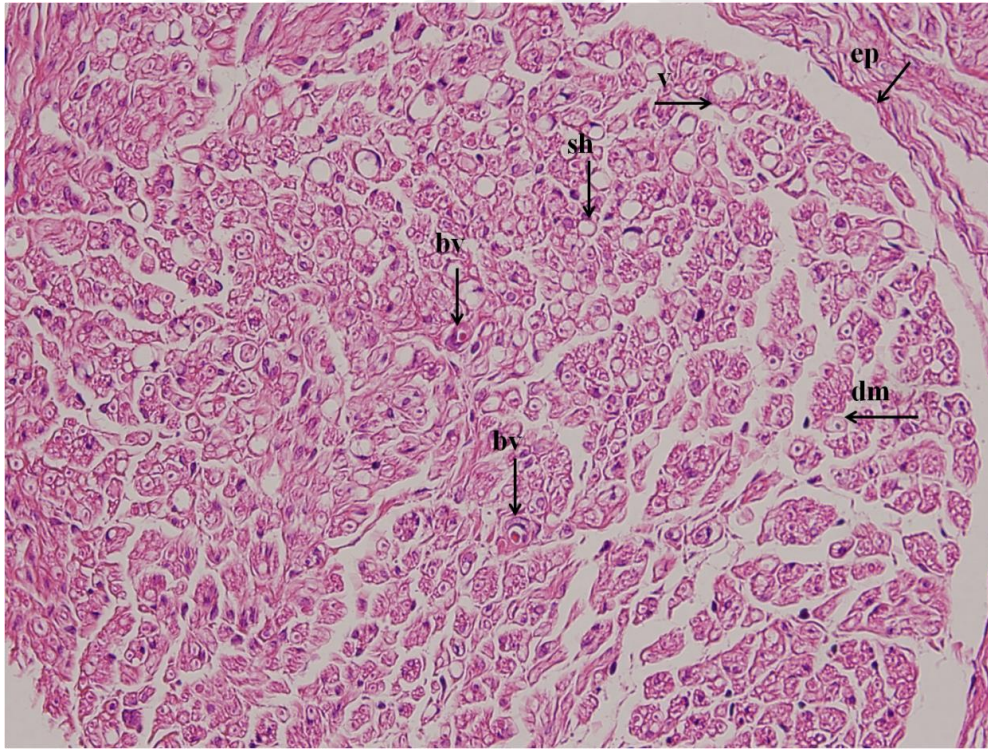
Grup 1 sağ fasiyal sinir enine kesiti, ışık mikroskopik görünümü (ep: epinöriyum, p: perinöriyum, e: endonöriyum, bv: kan damarı, sh: Schwann hücre nükleusu, a: akson) (H&E, X40)



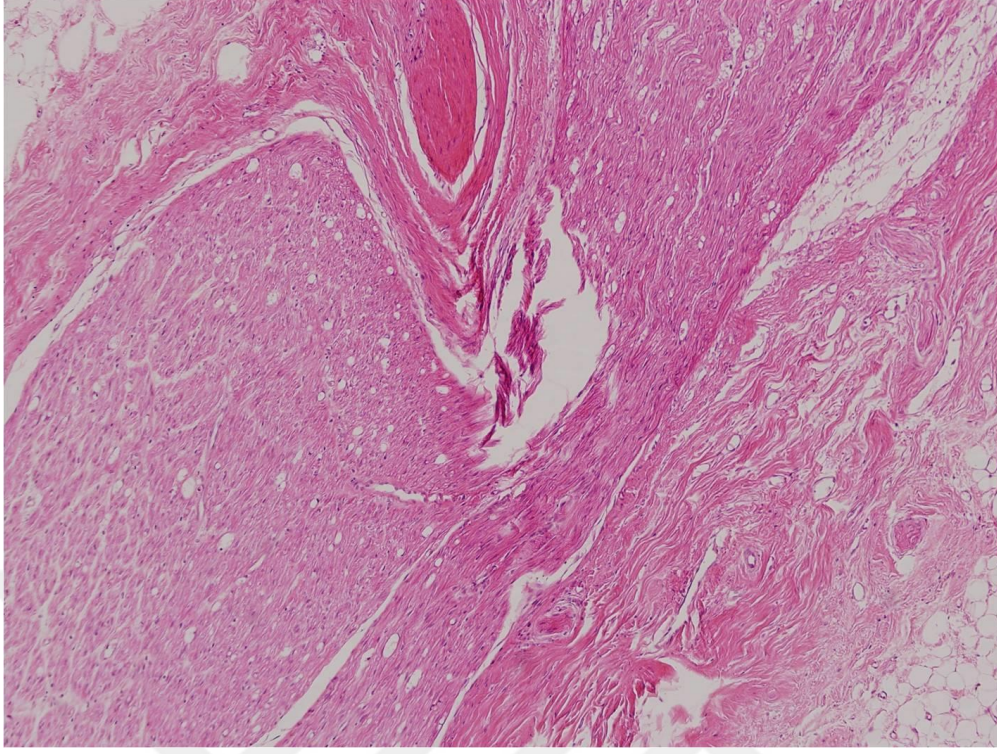
Şekil 19.

Grup 1 sağ fasiyal sinir boyuna kesiti, ışık mikroskopik görünümü (sh: Schwann hücresi (H&E, X40 )

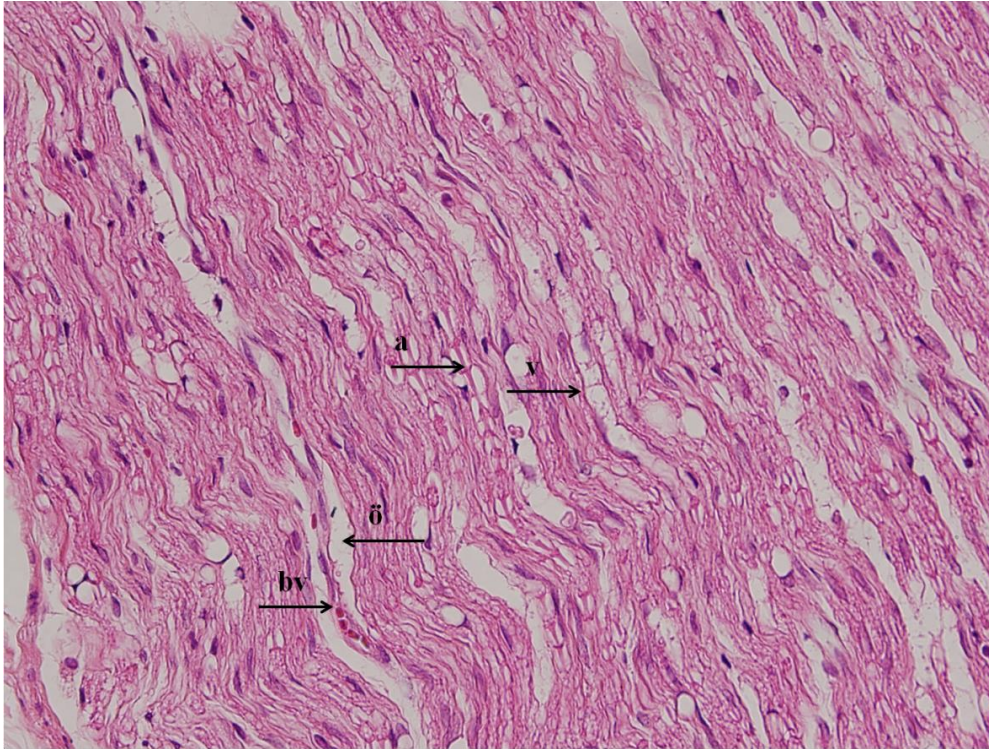
Grup 2'ye ait olan örneklerden alınan sağ fasiyal sinir kesitlerinde yapılan incelemelerde sinirin dıştan epinörium ile çevrili olduğu gözlemlendi. Epinöriumun altında, içerisinde miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin bulunduğu sinir fasikülleri ayırt edildi. Epinörium etrafında ve sinirin içinde kan damarlarında artış, vasküler konjesyon ve yer yer ödem gözlemlendi. Kollajen liflerden zengin fibröz bağ dokusunda artış izlendi. Miyelinli aksonların bazı alanlarında normal görünüm izlenmesine rağmen, sinir liflerinin çoğu kısımlarında miyelin kılıf ve akson yapısının dejenere olduğu ve vakuolizasyon gösterdiği belirlendi. Miyelin kılıf dejenerasyonunun belirgin olduğu sinir liflerinde, aksonun genellikle büzüştüğü, akson ile miyelin kılıf arasında çeşitli büyüklüklerde vakuollerin meydana geldiği, miyelin kılıfın yer yer akson içerisine doğru invajine olduğu, bazı miyelinli sinir liflerinde miyelin kılıfın sinir lifi dışına doğru çıkıntı oluşturduğu ve bazı aksonların tamamen dejenere olduğu izlendi.



Şekil 20. Grup 2 sağ fasiyal sinir enine kesiti, ışık mikroskopik görünümü (ep: epinörium, bv: kan damarı, sh: schwann hücresi, dm: dejenere miyelin kılıfı ) (H&E, X40)

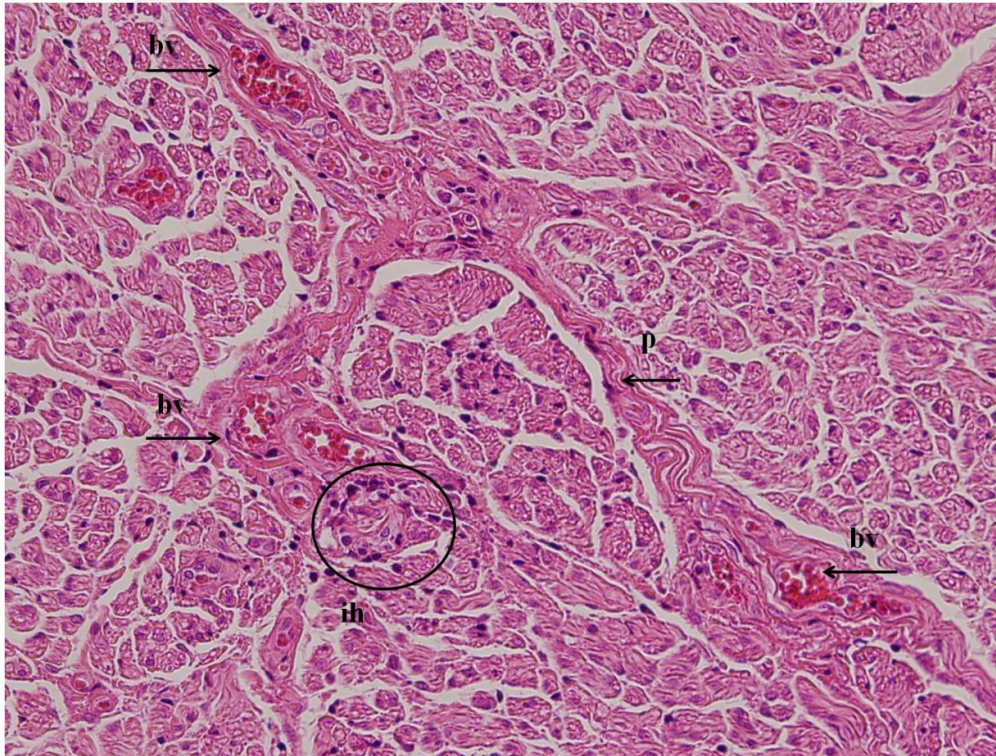


Şekil 21. Grup 2 sağ fasiyal sinir boyuna kesiti, ışık mikroskopik görünümü (skar dokusu)(H&E, X10)

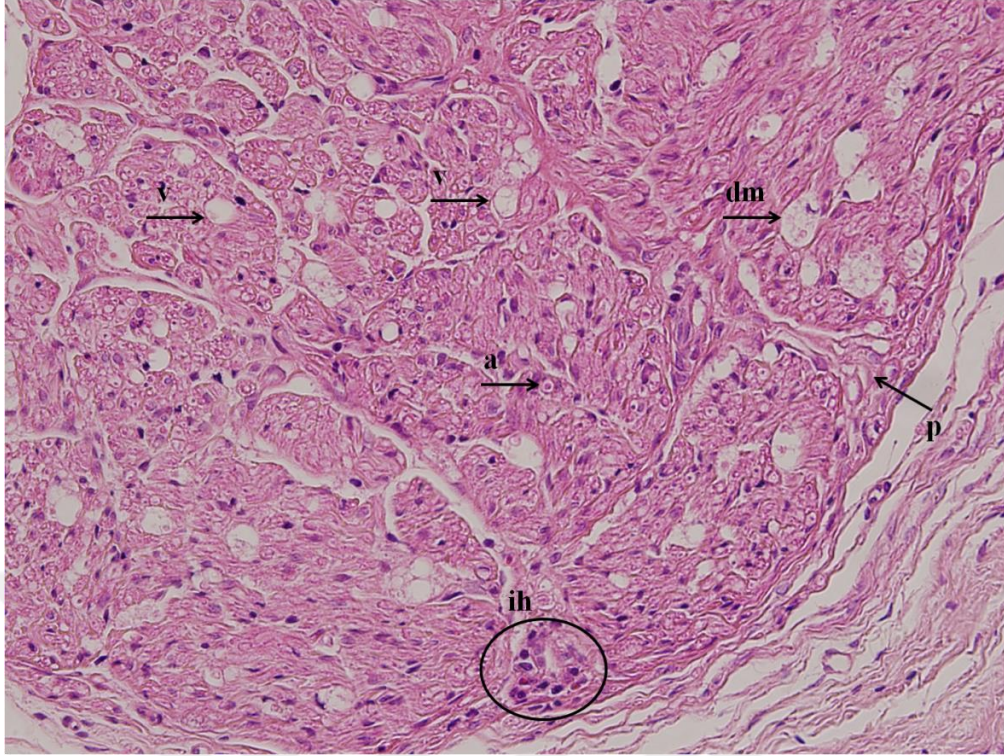


Şekil 22. Grup 2 sağ fasiyal sinir boyuna kesiti, ışık mikroskopik görünümü (bv: kan damarı, ö: ödem, v: vakuolizasyon, a: akson) (H&E, X40)

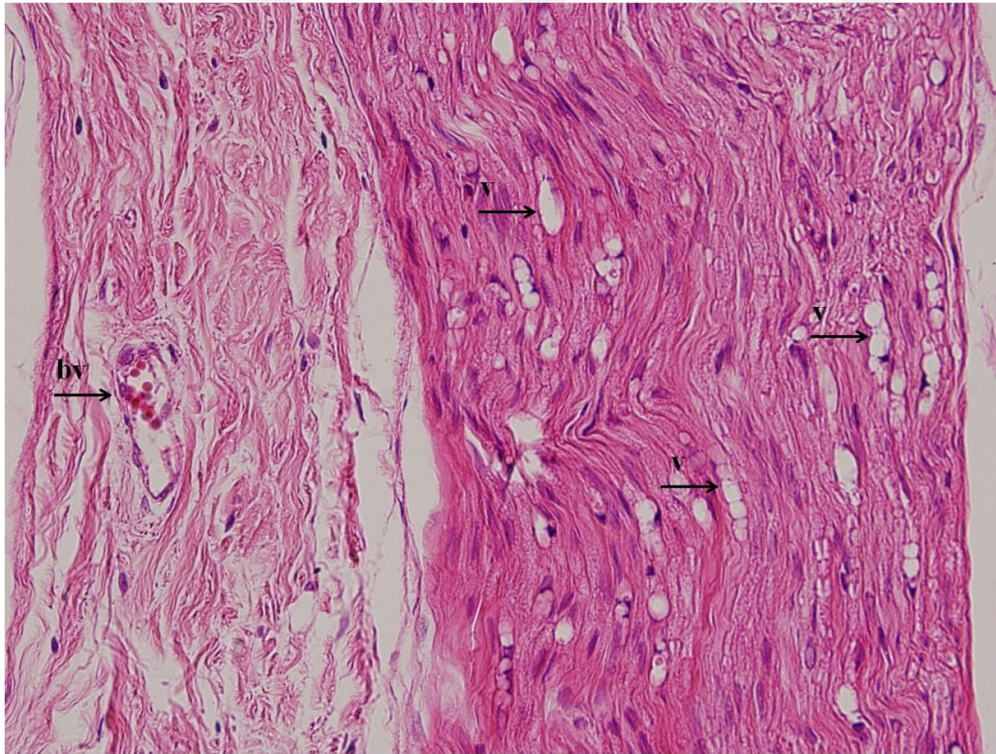
Grup 3'e ait olan örneklerden alınan sağ fasiyal sinir kesitlerinde yapılan incelemelerde sinirin dıştan epinörium ile çevrili olduğu gözlemlendi. Epinöriumun altında, içerisinde miyelinli ve miyelinli sinir liflerinin bulunduğu sinir fasikülleri ayırt edildi. Epinörium etrafında ve sinir lifleri arasında vaskülarizasyonda artış, vasküler konjesyon ve yer yer ödem gözlemlendi. Miyelinli aksonlar bazı alanlarda normal görünümde olmalarına rağmen, sinir liflerinin çoğu kısımlarında miyelin kılıf ve akson yapısı dejenere idi ve vakuolizasyon gözlemlendi. Miyelin kılıfının normal lameller yapısının bozulduğu, sinir liflerinin içinde fibröz doku geliştiği ve yer yer eozinofilik artış olduğu izlendi. Miyelin kılıf dejenerasyonunun belirgin olduğu sinir liflerinde, aksonun genellikle büzüştüğü, akson ile miyelin kılıf arasında çeşitli büyüklüklerde vakuollerin meydana geldiği, miyelin kılıfın yer yer akson içerisine doğru invajine olduğu, bazı miyelinli sinir liflerinde miyelin kılıfın sinir lifi dışına doğru çıkıntı oluşturduğu ve bazı aksonların tamamen dejenere olduğu izlendi. Vakuolizasyon ve ödem grup 2'ye kıyasla grup 3'tesemi-kantitatif olarak daha az izlendi.



Şekil 23. Grup 3 sağ fasiyal sinir enine kesiti, ışık mikroskopik görünümü (p: perinörium, bv: kan damarı, ih: inflamatuvar hücre artışı) (H&E, X40)



Şekil 24. Grup 3 sağ fasiyal sinir enine kesiti, ışık mikroskopik görünümü (p: perinöriyum, ih: inflamatuvar hücre artışı, v: vakuolizasyon, a: akson, dm: dejenere miyelin ) (H&E, X40)



Şekil 25. Grup 3 sağ fasiyal sinir boyuna kesiti, ışık mikroskopik görünümü (bv: kan damarı, v: vakuolizasyon) (H&E, X40)

Deney gruplarının vasküler konjesyon bulguları tablo 20’de gösterildi.

**Tablo 20. Grupların vasküler konjesyon bulguları [sıklık (yüzde)]**

Vasküler konjesyon	Grup 1 (n=5)		Grup 2 (n=8)		Grup 3 (n=10)	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Yok	3 (%60)	3 (%60)	-	6 (%75)	-	5 (%50)
Hafif	2 (%40)	2 (%40)	3 (%37.5)	2 (%25)	1 (%10)	4 (%40)
Orta	-	-	1 (%12.5)	-	7 (%70)	1(%10)
Yüksek	-	-	4 (%50)	-	2 (%20)	-
<b>Toplam</b>	<b>5 (%100)</b>	<b>5 (%100)</b>	<b>8 (%100)</b>	<b>8 (%100)</b>	<b>10 (%100)</b>	<b>10 (%100)</b>

**Tablo 21. Vasküler konjesyonun histopatolojik bulgularının karşılaştırılmasının istatistiksel özeti**

	p-değeri
Grupların kendi içinde sağ ve sol taraf vasküler konjesyon bulgularının karşılaştırılması	
Grup 1	1,000
Grup 2	0,017
Grup 3	0,007
Gruplar arası sağ ve sol taraf vasküler konjesyon bulgularının karşılaştırılması	
Sağ	0,006
Sol	0,509
Gruplar arası sağ taraf vasküler konjesyon bulgularının posthoc analizi	
Grup 1-Grup 2	0,013
Grup 1-Grup 3	0,011
Grup 2-Grup 3	1,000

Her üç grup *vasküler konjesyon* açısından değerlendirildiğinde işlem yapılmayan sol taraflar için gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,509$ ). İşlem yapılan sağ taraflara bakıldığında grup 1’de vasküler konjesyon değerlerinin grup 2 ve grup 3’e göre anlamlı olarak daha düşük olduğu ve vasküler konjesyon açısından gruplar arası anlamlı farklılık olduğu belirlendi ( $p=0,006$ ). Posthoc analizde grup 2 ve grup 3 arasında vasküler konjesyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ( $p=1,000$ ). Ayrıca her grup kendi içinde sağ ve sol taraf olarak karşılaştırıldığında, grup 2 ve grup 3’te sağ taraflarda vasküler konjesyon bulgularının hem histolojik hem de istatistiksel bakımdan sol tarafa göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi (Tablo 21).



Deney gruplarında gözlenen ödem bulguları tablo 22’de gösterildi.

**Tablo 22. Grupların ödem bulguları [sıklık (yüzde)]**

Ödem	Grup 1 (n=5)		Grup 2 (n=8)		Grup 3 (n=10)	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Yok	1 (%20)	4 (%80)	-	5 (%62.5)	-	9 (%90)
Hafif	4(%80)	1(%20)	1 (%12.5)	3 (%37.5)	5 (%50)	1 (%10)
Orta	-	-	5 (%62.5)	-	2 (%20)	-
Yüksek	-	-	2 (%25)	-	3 (%30)	-
<b>Toplam</b>	<b>5 (%100)</b>	<b>5 (%100)</b>	<b>8 (%100)</b>	<b>8 (%100)</b>	<b>10 (%100)</b>	<b>10 (%100)</b>

**Tablo 23. Ödemin histopatolojik bulgularının karşılaştırılmasının istatistiksel özeti**

	p-değeri
Grupların kendi içinde sağ ve sol taraf ödem bulgularının karşılaştırılması	
Grup 1	0,083
Grup 2	0,011
Grup 3	0,004
Gruplar arası sağ ve sol taraf ödem bulgularının karşılaştırılması	
Sağ	0,020
Sol	0,387
Gruplar arası sağ taraf ödem bulgularının posthoc analizi	
Grup 1-Grup 2	0,017
Grup 1-Grup 3	0,121
Grup 2-Grup 3	1,000

Ödem bulgularına bakıldığında işlem yapılmayan sol taraflar için gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,387$ ). İşlem yapılan sağ taraflara bakıldığında gruplar arası ödem açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlendi, posthoc analiz yapıldığında bu farklılığın grup 1 ve grup 2 arasındaki farklılıktan kaynaklandığı ( $p=0,017$ ), grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Ayrıca gruplar kendi içerisinde sağ ve sol olarak değerlendirildiğinde, grup 2 ve grup 3’te sağ taraftaki ödem sol tarafa göre anlamlı olarak daha yüksek oranda izlendi (Tablo 23).

Deney gruplarında gözlenen vakuolizasyon bulguları tablo 24’te gösterildi.

**Tablo 24. Grupların vakuolizasyon bulguları [sıklık (yüzde)]**

Vakuolizasyon	Grup 1 (n=5)		Grup 2 (n=8)		Grup 3 (n=10)	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Yok	4 (%80)	3 (%60)	-	7 (%87.5)	-	10 (%100)
Hafif	1 (%20)	2 (%40)	-	1 (%12.5)	-	-
Orta	-	-	1 (%12.5)	-	4 (%40)	-
Yüksek	-	-	7 (%87.5)	-	6 (%60)	-
<b>Toplam</b>	5 (%100)	5 (%100)	8 (%100)	8 (%100)	10 (%100)	10 (%100)

**Tablo 25. Vakuolizasyonun histopatolojik bulgularının karşılaştırılmasının istatistiksel özeti**

	p-değeri
Grupların kendi içinde sağ ve sol taraf vakuolizasyon bulgularının karşılaştırılması	
Grup 1	0,317
Grup 2	0,008
Grup 3	0,004
Gruplar arası sağ ve sol taraf vakuolizasyon bulgularının karşılaştırılması	
Sağ	0,001
Sol	0,105
Gruplar arası sağ taraf vakuolizasyon bulgularının posthoc analizi	
Grup 1-Grup 2	0,001
Grup 1-Grup 3	0,005
Grup 2-Grup 3	1,000

Grupların işlem yapılmayan sol tarafları karşılaştırıldığında, *vakuolizasyon* açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,105$ ). İşlem yapılan sağ taraflara bakıldığında gruplar arası anlamlı farklılık izlendi ( $p=0,001$ ) ve posthoc analizde bu farkın grup 1’den kaynaklandığı görüldü. Grup 2 ve grup 3 sağ taraflarında vakuolizasyon grup 1’e göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Grup 3’te daha az vakuolizasyon izlenmesine rağmen grup 2 ile grup 3 arasında vakuolizasyon açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=1,000$ ). Grupların kendi içinde sağ ve sol taraflarına bakıldığında, grup 2 ve grup 3 sağ taraf vakuolizasyon bulgularının sol taraflara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu (Tablo 25).

Deney gruplarında gözlenen kollajen birikimi bulguları tablo 26’da gösterildi.

**Tablo 26. Grupların kollajen birikimi bulguları [sıklık (yüzde)]**

Kollajen birikimi	Grup 1 (n=5)		Grup 2 (n=8)		Grup 3 (n=10)	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Yok	-	4 (%80)	-	8(%100)	-	9 (%90)
Hafif	5 (%100)	1 (%20)	1 (%12.5)	-	1 (%10)	1 (%10)
Orta	-	-	3 (%37.5)	-	8 (%80)	-
Yüksek	-	-	4 (%50)	-	1 (%10)	-
<b>Toplam</b>	<b>5 (%100)</b>	<b>5 (%100)</b>	<b>8 (%100)</b>	<b>8 (%100)</b>	<b>10 (%100)</b>	<b>10 (%100)</b>

**Tablo 27. Kollajen birikimin histopatolojik bulgularının karşılaştırılmasının istatistiksel özeti**

	p-değeri
Grupların kendi içinde sağ ve sol taraf kollajen birikimi bulgularının karşılaştırılması	
Grup 1	0,046
Grup 2	0,010
Grup 3	0,004
Gruplar arası sağ ve sol taraf kollajen birikimi bulgularının karşılaştırılması	
Sağ	0,003
Sol	0,468
Gruplar arası sağ taraf kollajen birikimi bulgularının posthoc analizi	
Grup 1-Grup 2	0,003
Grup 1-Grup 3	0,029
Grup 2-Grup 3	0,951

*Kollajen birikimi* bulgularına bakıldığında grup 2 ve grup 3 sağ tarafları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p=0,951$ ). Grup 1 sağ tarafta kollajen birikimi grup 2 ve grup 3 sağ taraflarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu. Grupların işlem yapılmayan sol tarafları kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. Burada her üç grup sağ tarafta kollajen birikimi sol tarafa göre anlamlı olarak daha yüksek olarak bulundu (Tablo 27).

Deney gruplarında gözlenen aksonal devamlılık bulguları tablo 28’de gösterildi.

**Tablo 28. Grupların aksonal devamlılık bulguları [sıklık (yüzde)]**

Aksonal devamlılık	Grup 1 (n=5)		Grup 2 (n=8)		Grup 3 (n=10)	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Devamlı	4 (%80)	5 (%100)	-	8 (%100)	2 (%20)	9 (%90)
Orta	1 (%20)	-	7 (%87.5)	-	6 (%60)	1 (%10)
Zayıf	-	-	1 (%12.5)	-	2 (%20)	-
<b>Toplam</b>	<b>5 (%100)</b>	<b>5 (%100)</b>	<b>8 (%100)</b>	<b>8 (%100)</b>	<b>10 (%100)</b>	<b>10 (%100)</b>

**Tablo 29. Aksonal devamlılığın histopatolojik bulgularının karşılaştırılmasının istatistiksel özeti**

	p-değeri
Grupların kendi içinde sağ ve sol taraf aksonal devamlılık bulgularının karşılaştırılması	
Grup 1	0,317
Grup 2	0,007
Grup 3	0,021
Gruplar arası sağ ve sol taraf aksonal devamlılık bulgularının karşılaştırılması	
Sağ	0,018
Sol	0,522
Gruplar arası sağ taraf aksonal devamlılık bulgularının posthoc analizi	
Grup 1-Grup 2	0,021
Grup 1-Grup 3	0,051
Grup 2-Grup 3	1,000

Sinir kesisi yapılan grup 2 ve 3 sağ taraflarında yalnızca sinir diseksiyonu yapılan grup 1 sağ tarafa göre *aksonal devamlılığın* daha zayıf olduğu ve bunun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görüldü (Tablo 28,29). Her üç grubun sol taraflarına bakıldığında aksonal devamlılık açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü ( $p=0,522$ ). Grup 2 ve grup 3 sağ tarafta aksonal devamlılığın kendi sol taraflarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha zayıf olduğu, grup 1 sağ ve sol taraf arasında ise aksonal devamlılık açısından anlamlı farklılık olmadığı görüldü (Tablo 29).

Deney gruplarında gözlenen inflamatuvar hücre varlığı bulguları tablo 30’da gösterildi.

**Tablo 30. Grupların inflamatuvar hücre varlığı bulguları [sıklık (yüzde)]**

İnflamatuvar hücre varlığı	Grup 1 (n=5)		Grup 2 (n=8)		Grup 3 (n=10)	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Yok	2 (%40)	5 (%100)	-	8 (%100)	-	10 (%100)
Hafif	3 (%60)	-	-	-	1 (%10)	-
Orta	-	-	8 (%100)	-	8 (%80)	-
Yüksek	-	-	-	-	1 (%10)	-
<b>Toplam</b>	5 (%100)	5 (%100)	8 (%100)	8 (%100)	10 (%100)	10 (%100)

**Tablo 31. İnflamatuvar hücre varlığının histopatolojik bulgularının karşılaştırılmasının istatistiksel özeti**

	p-değeri
Grupların kendi içinde sağ ve sol taraf inflamatuvar hücre varlığı bulgularının karşılaştırılması	
Grup 1	0,083
Grup 2	0,005
Grup 3	0,003
Gruplar arası sağ ve sol taraf inflamatuvar hücre varlığı bulgularının karşılaştırılması	
Sağ	<0,001
Sol	1,000
Gruplar arası sağ taraf inflamatuvar hücre varlığı bulgularının posthoc analizi	
Grup 1-Grup 2	0,001
Grup 1-Grup 3	0,001
Grup 2-Grup 3	1,000

Her üç grubun sol tarafına bakıldığında hiçbir grupta *inflamatuvar hücre varlığı* izlenmedi. İnflamatuvar hücre varlığının grup 2 ve grup 3’ün sağ taraflarında grup 1’e göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu ancak grup 2 ve grup 3 sağ tarafları arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Ayrıca grup içi karşılaştırma yapıldığında grup 2 ve grup 3 sağ taraflarında sol tarafa göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek inflamatuvar hücre varlığı izlendi (Tablo 31).

Deney gruplarında gözlenen fibrozis bulguları tablo 32’de gösterildi.

**Tablo 32. Grupların fibrozis bulguları [sıklık (yüzde)]**

Fibrozis	Grup 1 (n=5)		Grup 2 (n=8)		Grup 3 (n=10)	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Yok	5 (%100)	5 (%100)	-	8 (%100)	-	10 (%100)
Hafif	-	-	2 (%25)	-	2 (%20)	-
Orta	-	-	3 (%37.5)	-	7 (%70)	-
Yüksek	-	-	3 (%37.5)	-	1 (%10)	-
<b>Toplam</b>	5 (%100)	5 (%100)	8 (%100)	8 (%100)	10 (%100)	10 (%100)

**Tablo 33. Fibrozisin histopatolojik bulgularının karşılaştırılmasının istatistiksel özeti**

	p-değeri
Grupların kendi içinde sağ ve sol taraf fibrozis bulgularının karşılaştırılması	
Grup 1	0,083
Grup 2	0,011
Grup 3	0,004
Gruplar arası sağ ve sol taraf fibrozis bulgularının karşılaştırılması	
Sağ	0,002
Sol	1,000
Gruplar arası sağ taraf fibrozis bulgularının posthoc analizi	
Grup 1-Grup 2	0,002
Grup 1-Grup 3	0,006
Grup 2-Grup 3	1,000

Her üç grubun da işlem yapılmayan sol tarafında *fibrozis* izlenmedi. Ancak grupların sağ taraflarına bakıldığında fibrozis açısından istatistiksel anlamlı farklılık olduğu izlendi, posthoc analizde bu farkın grup 1’den kaynaklandığı görüldü. Grup 2 ve grup 3 sağ taraflarında grup 1’e göre daha yüksek fibrozis olduğu görüldü, ancak grup 2 ve grup 3 arasında fibrozis açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p=1,000). Ayrıca grup 2 ve grup 3 sağ taraflarda işlem yapılmayan sol taraflarına göre istatistiksel olarak daha yüksek oranlarda fibrozis izlendi (Tablo 33).

Deney gruplarında Schwann hücre proliferasyonu bulguları tablo 34’te gösterildi.

**Tablo 34. Grupların Schwann hücre proliferasyonu bulguları [sıklık (yüzde)]**

Schwann hücre proliferasyonu	Grup 1 (n=5)		Grup 2 (n=8)		Grup 3 (n=10)	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Yok	5 (%100)	5 (%100)	-	8 (%100)	-	10 (%100)
Hafif	-	-	-	-	-	-
Orta	-	-	5 (%62.5)	-	9 (%90)	-
Yüksek	-	-	3 (%37.5)	-	1 (%10)	-
<b>Toplam</b>	<b>5 (%100)</b>	<b>5 (%100)</b>	<b>8 (%100)</b>	<b>8 (%100)</b>	<b>10 (%100)</b>	<b>10 (%100)</b>

**Tablo 35. Schwann hücre proliferasyonunun histopatolojik bulgularının karşılaştırılmasının istatistiksel özeti**

	p-değeri
Grupların kendi içinde sağ ve sol taraf Schwann hücre proliferasyonu bulgularının karşılaştırılması	
Grup 1	1,000
Grup 2	0,009
Grup 3	0,002
Gruplar arası sağ ve sol taraf Schwann hücre proliferasyonu bulgularının karşılaştırılması	
Sağ	0,000
Sol	1,000
Gruplar arası sağ taraf Schwann hücre proliferasyonu bulgularının posthoc analizi	
Grup 1-Grup 2	0,008
Grup 1-Grup 3	0,000
Grup 2-Grup 3	1,000

Yalnızca sütürasyon yapılan grup 2 ve sütürasyon+T-TZF uygulanan grup 3’te Schwann hücre proliferasyonu izlendi, diğer incelemelerde Schwann hücre proliferasyonu görülmedi (Tablo 34). Schwann hücre proliferasyonu açısından grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü ( $p=1,000$ ).

Deney gruplarında gözlenen miyelin dejenerasyonu bulguları tablo 36’da gösterildi.

**Tablo 36. Grupların miyelin dejenerasyonu bulguları [sıklık (yüzde)]**

Miyelin dejenerasyonu	Grup 1 (n=5)		Grup 2 (n=8)		Grup 3 (n=10)	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Yok	5 (%100)	4 (%80)	-	5 (%62.5)	-	9 (%90)
Hafif	-	1 (%20)	-	3 (%37.5)	-	1 (%10)
Orta	-	-	3 (%37.5)	-	9 (%90)	-
Yüksek	-	-	5 (%62.5)	-	1 (%10)	-
<b>Toplam</b>	<b>5 (%100)</b>	<b>5 (%100)</b>	<b>8 (%100)</b>	<b>8 (%100)</b>	<b>10 (%100)</b>	<b>10 (%100)</b>

**Tablo 37. Miyelin dejenerasyonunun histopatolojik bulgularının karşılaştırılmasının istatistiksel özeti**

		p-değeri
Grupların kendi içinde sağ ve sol taraf miyelin dejenerasyonu bulgularının karşılaştırılması		
	Grup 1	1,000
	Grup 2	0,010
	Grup 3	0,004
Gruplar arası sağ ve sol taraf miyelin dejenerasyonu bulgularının karşılaştırılması		
	Sağ	0,001
	Sol	0,569
Gruplar arası sağ taraf miyelin dejenerasyonu bulgularının posthoc analizi		
	Grup 1-Grup 2	0,005
	Grup 1-Grup 3	0,001
	Grup 2-Grup 3	1,000

İşlem yapılan sağ taraflara bakıldığında grup 1’de *miyelin dejenerasyonu* izlenmedi, grup 2 ve grup 3’te miyelin dejenerasyonu grup 1’e göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Grup 2 ve grup 3’te miyelin dejenerasyonu açısından istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (p=1,000). Grup 2 ve grup 3’te işlem yapılan sağ taraflarda sol tarafa göre istatistiksel anlamlı olarak miyelin dejenerasyonunun daha fazla olduğu görüldü (Tablo 37).

Deney gruplarında gözlenen akson dejenerasyonu bulguları tablo 38’de gösterildi.

**Tablo 38. Grupların akson dejenerasyonu bulguları [sıklık (yüzde)]**

Akson dejenerasyonu	Grup 1 (n=5)		Grup 2 (n=8)		Grup 3 (n=10)	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
Yok	5 (%100)	5 (%100)	-	7 (%87.5)	-	9 (%90)
Hafif	-	-	1 (%12.5)	1 (%12.5)	-	1 (%10)
Orta	-	-	6 (%75)	-	8 (%80)	-
Yüksek	-	-	1 (%12.5)	-	2 (%20)	-
<b>Toplam</b>	5 (%100)	5 (%100)	8 (%100)	8 (%100)	10 (%100)	10 (%100)



**Tablo 39. Akson dejenerasyonunun histopatolojik bulgularının karşılaştırılmasının istatistiksel özeti**

		p-değeri
Grupların kendi içinde sağ ve sol taraf akson dejenerasyonu bulgularının karşılaştırılması		
	Grup 1	1,000
	Grup 2	0,010
	Grup 3	0,004
Gruplar arası sağ ve sol taraf akson dejenerasyonu bulgularının karşılaştırılması		
	Sağ	0,001
	Sol	1,000
Gruplar arası sağ taraf akson dejenerasyonu bulgularının posthoc analizi		
	Grup 1-Grup 2	0,005
	Grup 1-Grup 3	0,001
	Grup 2-Grup 3	1,000

*Aksonal dejenerasyonun* da miyelin dejenerasyonu ile benzer şekilde işlem yapılan sağ taraflara bakıldığında grup 2 ve grup 3'te grup 1'e göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu, ancak grup 2 ve grup 3 sağ taraflar arasında akson dejenerasyonu açısından istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü ( $p=1,000$ ). Ayrıca işlem yapılan sağ tarafta grup 2 ve grup 3'te sol tarafa göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek oranda aksonal dejenerasyon izlendi (Tablo 39).

*Miyelin kılıf kalınlığı* mikrometre cinsinden kantitatif olarak ölçüldü ve tablo 40'da gösterildi. Grupların sol tarafları arasında ortalama miyelin kılıf kalınlığı açısından anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,113$ ). Grupların sağ taraflarına bakıldığında, ortalama miyelin kılıf kalınlığında istatistiksel anlamlı farklılık izlendi ( $p=0,002$ ), posthoc analizde bu farklılığın grup 1'den kaynaklandığı görüldü (Tablo 27). Grup 1 sağ tarafta miyelin kılıf kalınlığı grup 2 ve grup 3 sağ taraflarına göre ortalama olarak daha yüksek izlendi (Tablo 40). Ancak grup 2 ve grup 3 arasında ortalama miyelin kılıf kalınlığı açısından anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,983$ ). Grup 2 ve grup 3'te işlem yapılan sağ taraflarda miyelin kılıf kalınlığı işlem yapılmayan sol taraflara göre anlamlı olarak daha düşük izlendi (Tablo 41).

**Tablo 40. Grupların miyelin kılıf kalınlığı bulguları (ort±ss)**

	Grup 1 (n=5)		Grup 2 (n=8)		Grup 3 (n=10)	
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	Sağ	Sol
<b>Miyelin kılıf kalınlığı (µm)</b>	2.88±0.31	3,040±0.48	1.08±0.29	2.61±0.32	1.03±0.27	2.50±0.28

**Tablo 41. Miyelin kılıf kalınlığının histopatolojik bulgularının karşılaştırılmasının istatistiksel özeti**

	p-değeri
Grupların kendi içinde sağ ve sol taraf miyelin kılıf kalınlığı bulgularının karşılaştırılması	
Grup 1	0,345
Grup 2	0,012
Grup 3	0,004
Gruplar arası sağ ve sol taraf miyelin kılıf kalınlığı bulgularının karşılaştırılması	
Sağ	0,002
Sol	0,113
Gruplar arası sağ taraf miyelin kılıf kalınlığı bulgularının posthoc analizi	
Grup 1-Grup 2	0,035
Grup 1-Grup 3	0,002
Grup 2-Grup 3	0,983

## 5. TARTIŞMA

Travma, parotis tümör cerrahisi, temporal kemik cerrahisi sonucunda fasiyal sinir hasarı gelişebilir (114). Sinir hasarı söz konusu olduğunda cerrahi müdahale ve diğer biyolojik ajanların yardımı olmaksızın prognoz oldukça kötüdür ve oluşan fonksiyonel sorunlar nedeni ile hayat kalitesi anlamlı ölçüde etkilenmektedir (114, 115).

Periferik sinir hasarının tedavisinde son yıllarda mikrosütürasyon, yapıştırma, greftleme, tübülizasyon, lazer birleştirme gibi teknikler sıklıkla kullanılmaktadır. Sinir hasarı sonucu oluşan kısa defektlerin tamirinde uç uca anastomoz yapılmaktadır. Uzun defektlerin tamirinde ise otolog sinir grefti kullanımı altın standarttır. Otolog sinir grefti kullanımı ikinci bir cerrahi gerektirmesi, cerrahi süreyi uzatması, donör bölgesinde duyu kaybı, skar oluşumu ve ağrıya neden olması gibi bazı dezavantajlara sahiptir (116-119). Bu nedenle sinir greftine alternatif olarak hücresel komponentleri olan ve büyüme faktörleri içeren sinir rejenerasyonu için uygun mikroçevreyi sağlayan tübülizasyon teknikleri tanımlanmıştır (120).

Tübülizasyon tekniğinin sinir hasarında hasarlı uçlar arasında köprü oluşturup rehber görevi gördüğü, hücre çoğalması ve akson rejenerasyonu için uygun bir mikroçevre sağlayarak rejenerasyon kapasitesine olumlu katkıları olduğu iyi bilinmektedir. Aynı zamanda tübülizasyon sinir uçlarını skar dokusu oluşumundan korumakta ve nörofibrom oluşumunu engellemektedir (121).

Son yıllarda özellikle kemik ve yara iyileşmesinde trombositten zengin ürünlerin giderek artan kullanımı söz konusudur. İçerikleri ve elde edilmiş yöntemlerine göre farklı şekillerde sınıflandırılan bu ürünlerin ilki TZIP'dir. Antikoagülan içeren tüpler kullanılarak hazırlanan bu materyal içerdiği zengin büyüme faktörleri nedeni ile çeşitli alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (61). Sinir hasarında iyileştirici ajan olarak bu ürünün kullanıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur.

Farrag ve ark. rat fasiyal sinirinde kesi hasarı modelinde sütür, sütürle birlikte ya da yalnız olarak fibrin yapıştırıcı, TZP ve trombosit fakir plazma kullanarak oluşturdukları deneysel gruplarda fonksiyonel, elektrofizyolojik ve histomorfometrik değerlendirme yapmışlardır. Bıyık hareketi varlığına göre yapılan subjektif fonksiyonel değerlendirmede sütür+TZP grubunda en iyi fonksiyonel sonuçları elde etmişler ancak bu sonuçların yalnızca sütür grubuna göre anlamlı farklılık göstermediğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada sütüre ek olarak TZP kullanımının elektrofizyolojik olarak latans ve süre parametrelerine olumlu katkı sağladığı, histolojik olarak ise akson sayısının TZP+sütür grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada TZP'nin sinir iyileşmesinde fibrin yapıştırıcıya göre daha üstün olduğu raporlanmıştır (122).

Cho ve ark. kobaylarda fasiyal sinir kesi hasarı modelinde TZP ve nöral indüklü mezenşimal kök hücre (nMSCS) etkinliğini karşılaştırmak için sütür (kontrol), sütür+TZP, sütür+nMSCS ve sütür+TZP+nMSCS deneysel gruplarını oluşturmuşlardır. Bu çalışmada bıyık hareketi ve kornea refleksi ile yapılan fonksiyonel değerlendirmede kontrol grubu ile kıyaslandığında her üç grubun da anlamlı iyileşme gösterdiği bulunmuştur. Elektrofizyolojik olarak sütür+TZP+nMSCS grubunda en iyi amplitüd ve BKAP alanı değerleri elde edilmiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında her üç grupta da miyelin kılıf kalınlığı ve miyelinize akson sayısı artmış ancak en iyi sonuçlar TZP ve nMSCS birlikte kullanıldığında elde edilmiştir. Bu çalışmada nMSCS'nin TZP'den üstün olmadığı gösterilmiştir (123).

Elgazzar ve ark. rat siyatik sinir kesi hasarı modelinde sham (kesi uygulanmayan), siyanoakrilat ile anastomoz, siyanoakrilat+TZP deneysel gruplarında 12 hafta sonunda proksimal ve distal segmentlerden alınan örneklerde histopatolojik inceleme yapmışlardır. Proksimal ve distal segmentlerde rejenere sinir lif sayısının TZP grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada siyanoakrilat ile sinir anastomozu sonrası TZP uygulamasının rejenere sinir sayısını arttırdığı gösterilmiştir (124).

Sariguney ve ark. rat siyatik sinir kesi modelinde TZP etkinliğini değerlendirmek amacıyla sham, 2 sütür, 6 sütür, 2 sütür+TZP, 6 sütür+TZP olmak üzere 5 deneysel grup oluşturmuşlardır. Siyatik fonksiyonel indeksi kullanarak yapılan fonksiyonel değerlendirmede ek olarak TZP eklenmesinin sütür gruplarında fonksiyonel iyileşmeye katkısı olmadığını göstermişlerdir. Elektrofizyolojik değerlendirmede 2 sütür ve 2 sütür+TZP gruplarında latansın sham grubuna göre anlamlı olarak daha uzun olduğu, 6 sütür ve 6 sütür+TZP gruplarında ise latans parametresinin sham grubundan farklı olmadığını raporlamışlardır. Amplitüd ve BKAP alanı parametrelerinin tüm deneysel gruplarda sham grubundan daha düşük değerler gösterdiğini, ancak sham grubu dışındaki tüm deneysel gruplarda bu parametrelerin benzer olduğunu bulmuşlardır. Histopatolojik incelemede epinöral kalınlığın tüm deneysel gruplarda sham grubuna göre arttığı ve sham grubu dışındaki gruplarda epinöral kalınlık açısından farklılık olmadığı izlenmiştir. Bu çalışmada TZP'nin periferik sinir iyileşmesine belirgin bir katkısı olmadığı gösterilmiştir (125).

Trombositten zengin ürünler arasında ikinci jenerasyon olarak bilinen TZF, TZP'den farklı olarak antikoagülan gerektirmemesi, otojen olması, hazırlanması ve kullanımının kolay olması nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Trombositlerin aktivasyonu sonucu ortaya çıkan PDGF-AB, VEGF, IGF, TGF-1 gibi büyüme faktörleri ve sitokinler santrifüj esnasında TZF ağı içerisine hapsolurlar ve yara iyileşmesi esnasında bu faktörlerin uzun süreli ve yavaş salınımı gerçekleşir (70,75). Bu etkileri nedeni ile TZF'nin kemik ve yara iyileşmesini hızlandırdığı ve iyileşme kalitesini artırdığı gösterilmiştir (65). Ayrıca TZF membranında lökositlerin korunduğu ve bu lökositlerin enfeksiyonların önlenmesinde etkili olduğu, immun sistemin regülasyonuna katkısı olduğu konusunda görüşler mevcuttur (85).

Chouckroun tarafından geliştirilen bu ürün (4) daha sonra Tunalı ve ark. tarafından modifiye edilmiş, kan toplanması esnasında kullanılan tüplerdeki slikaya bağlı olumsuzluklardan kaçınmak için biyouyumluluğu yüksek olan titanyum tüplerin kullanımı gündeme gelmiştir. Titanyum tüp ile elde edilen TZF'nin Chouckroun'un klasik TZF'siyle temelde benzerlik göstermesine rağmen daha organize bir ağ yapısına sahip olduğu, elde edilen fibrin ağ yapının daha sıkı ve kalın olduğu gösterilmiştir (5).

Yüksek kaliteli otojen bir TZF membranının elde edilebilmesi için en az 8-10 ml kana ihtiyaç vardır. Bu çalışmada tavşan modeli seçilmesinin ana nedeni yeterli kan miktarını elde ederek uygun T-TZF materyalini hazırlayabilmektir. Ayrıca TZF'nin diğer trombositten zengin ürünlerin aksine antikoagülan gerektirmeyen tüplerle kolaylıkla hazırlanabilmesi, elde edilen membranın güçlü bir yapıya sahip olması ve membranın lokal olarak tüp şeklinde uygulanabilmesi nedeniyle TZF tercih edilmiştir. Tunalı ve ark.'nın yaptıkları çalışmada cam tüplerdeki slikeya bağlı endişelerden bahsedilmesi ve alternatif olarak titanyum ile hazırlanan tüplerde oluşan T-TZF yapısının daha geniş ağ yapısına sahip olması, daha kalın ve sıkı bir ağ yapısı göstermesi nedeniyle de sinir rejenerasyonunu artırıcı ajan olarak T-TZF kullanılmıştır.

Literatürde tavşanlarda TZF membranının elde edilmesiyle ilgili farklı santrifüj uygulamaları mevcuttur (106-109). Çalışmamızda literatürde belirtilen bu santrifüj yöntemlerini (farklı devir ve sürelerde) denememize rağmen istenilen TZF membranını elde edemedik. Bu nedenle kendi yöntemimiz olarak 3500 rpm'de 15 dk santrifüj ettiğimiz kanı 2-3 kez yavaşça çalkalayarak tekrar 3500 rpm'de 15 dk boyunca santrifüj ettik. Bu uygulamanın sonunda sinir hasarında kullanacağımız güçlü TZF membran yapısını elde etmeyi başardık.

Bu çalışma fasiyal sinir kesisi sonrası lokal T-TZF uygulamasının içerdiği zengin büyüme faktörlerinin uzun süreli ve yavaş salınımı sonucu uygun mikroçevre oluşturularak ve tübülizasyon etkisi göstererek sinir iyileşmesine olumlu katkılar sağlayacağı hipotezi ile tasarlanmıştır. Çalışmamız fasiyal sinir kesisi modelinde sinir rejenerasyonunun gösterilmesi amacıyla T-TZF'nin kullanıldığı ilk çalışma olması nedeni ile önemlidir.

Literatürde T-TZF ile yapılmış çeşitli klinik ve deneysel çalışmalar mevcuttur. Uzun ve ark.yaptıkları bir çalışmada multiple gingival defektlerde konnektif doku grefti ve T-TZF kullanımını karşılaştırmışlar, T-TZF'nin etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğunu göstermişlerdir (126).

Başka bir çalışmada kemik içi defektlerde açık flep debridmanı yapılması ile buna ek olarak klasik TZF ve T-TZF kullanımları karşılaştırılmış, bu iki materyalin kemik içi defektlerde yalnızca açık yara debridmanına göre klinik ve radyolojik olarak iyileşmeye olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir (127).

Hipertansiyonu olan ve sigara içicilerinde yapılan klasik TZF ve T-TZF yapılarını değerlendiren bir diğer çalışmada T-TZF'nin klasik TZF'den daha yüksek organize ve kalın bir ağ yapısına sahip olduğu gösterilmiştir (128).

Bir diğer çalışmada T-TZF'nin damakta mukozal yara iyileşmesinde epitelizasyonu artırdığı, kanamayı azalttığı ve mukozal yara iyileşmesine olumlu katkıları olduğu raporlanmıştır (129).

Tunalı ve ark.'nın bir çalışmasında tavşanda yara iyileşmesi modelinde T-TZF'nin yeni kemik formasyonu ve konnektif doku oluşumunu indüklediği gösterilmiştir (130).

TZF'nin kemik ve yara iyileşmesine olumlu katkıları olduğunu gösteren çok sayıda çalışma olmakla birlikte literatürde bu materyalin sinir iyileşmesine etkisini değerlendiren çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır.

Roth ve ark. ratlarda siyatik sinir kesi hasarı modelinde otolog sinir grefti ve TZF kaplı ven grefti etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında sham, otolog sinir grefti ve TZF kaplı ven grefti deney gruplarında fonksiyonel değerlendirmede siyatik sinir fonksiyonel indeks skorunu kullanmışlardır. Otolog sinir grefti ve TZF kaplı ven grefti gruplarında zaman içinde anlamlı iyileşmeler izlenmişler ancak her zaman sham grubunun fonksiyonel indeks skorunu daha düşük olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada otolog sinir grefti ve TZF kaplı ven grefti grupları arasında ise siyatik fonksiyonel indeks skoru açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (131).

Lichtenfels ve ark. ratlarda siyatik sinir kesi hasarı modelinde otolog sinir grefti, silikon tüp+salin solüsyonu, silikon tüp+TZP, silikon tüp+TZF deney gruplarında 30, 60 ve 90. günlerde siyatik fonksiyonel indeksi kullanarak fonksiyonel değerlendirme yapmışlardır. Cerrahi sonrası 30. günde silikon tüp+TZF

ve otolog sinir grefti sonuçlarının benzer olduğunu göstermişlerdir. 60. günde silikon tüp+TZP ve silikon tüp+TZF gruplarının sonuçlarının otolog sinir grefti ve silikon tüp+salin solüsyonu gruplarıyla benzer olduğunu ancak otolog sinir greftinin salin grubundan daha iyi iyileşme gösterdiğini raporlamışlardır. 90. güne gelindiğinde ise otolog sinir grefti, silikon tüp+TZP, silikon tüp+TZF gruplarının her üçünde iyi iyileşme sonuçları ile ilişki olduğu ve bu üç grup arasında fonksiyonel iyileşme sonuçları açısından anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir (132).

Torul ve ark. ratlarda siyatik sinir ezilme tipi hasar modelinde kontrol, hasar, TZF ve PRGF deney gruplarında diğer çalışmalara benzer şekilde siyatik fonksiyon indeks skorlamasını kullanmışlardır. Postoperatif 60. günde yaptıkları değerlendirmede hasar grubunda TZF ve PRGF gruplarına göre daha yüksek fonksiyonel indeks skoru bulmuşlar ancak TZF ve PRGF grupları arasında fonksiyonel değerlendirmede anlamlı farklılık izlememişlerdir (133).

Şenses ve ark. ratlarda siyatik sinir kesi hasarı modelinde kontrol (sütür), sütür+TZF ve sütür+5 mm açıklık+TZF deneysel gruplarında 12 haftalık takip periyodu sonrasında siyatik fonksiyonel indeks skorlamasını kullanmışlardır. Kontrol grubunda fonksiyonel indeks skorlarını daha iyi bulmalarına rağmen çalıştıkları 3 deneysel grupta da fonksiyonel değerlendirmede anlamlı farklılık gözlememişlerdir (2).

Çalışmamızda fonksiyonel olarak kornea refleksi, bıyık hareketi varlığı ve kulak düşüklüğü olup olmamasını değerlendirdik. Sütür ve sütür+T-TZF gruplarında cerrahi sonrası elde edilen kötü fonksiyonel sonuçlarda zaman içerisinde artan bir iyileşme tespit ettik. Kaybolan bıyık hareketinin sütür grubunda 9. haftadan itibaren, sütür+T-TZF grubunda daha erken olarak 8. haftadan itibaren farkedilir hale geldiğini gözlemledik. Mevcut kulak düşüklüğünün sütür grubunda 4. haftada düzelmeye başlayıp 7. haftada tamamen düzeldiğini, sütür+T-TZF grubunda ise daha erken olarak 3. haftada düzelmeye başlayıp 5. haftada tamamen düzeldiğini gözlemledik. Kornea refleksi ile değerlendirmede her iki grupta da zamanla iyileşme izlense de iki grup arasında kornea refleksi açısından haftalık takiplerde anlamlı farklılık izlemedik.



Elektrofizyolojik testler iyileşmenin farklı evrelerinde aksonal rejenerasyonu değerlendirmeyi sağlar ve periferik sinir iyileşmesini değerlendirebilmek için kullanılan en iyi yöntemlerden biridir (134).

Latansın (uyarı- kasılma cevabı ortaya çıkma zamanı) uzaması, kasta aksiyon potansiyeli tetikleyebilmek için gerekli en düşük uyarı şiddetinin artması yani uyarı eşiğinin yükselmesi ve aynı şiddetteki uyarıya cevabın amplitüd voltajının düşmesi nöromüsküler fonksiyonun bozulması durumunu yansıtır.

Sinirde hasar oluşması sonrasında uyarı verilmesi ile aksiyon potansiyeli tetiklenmesi arası latansın uzaması, uyarı eşiğinin yükselmesi ve cevaplarda amplitüdün düşmesi beklenmektedir.

Sinir hasarı ile bu değerlerin düşmesi, toparlanma zamanıyla bu değerlerin tekrar kontrol değerlerine doğru yaklaşması iyileşme belirteçidir.

Torul ve ark. ratlarda siyatik sinir ezilme tipi hasar modelinde kontrol, hasar, TZF ve PRGF deney gruplarında postoperatif 60. günde yaptıkları elektrofizyolojik ölçümlerde amplitüd ve latans parametrelerini değerlendirmişlerdir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında latansın hasar, TZF ve PRGF gruplarında uzadığını ancak bu üç grup arasında latans açısından farklılık olmadığını göstermişlerdir. Amplitüdün kontrol grubuna göre hasar, TZF ve PRGF gruplarında azaldığını, ancak TZF grubunda hasar ve PRGF gruplarına göre anlamlı olarak daha iyi olduğunu göstermişlerdir (133).

Bayram ve ark. tavşanlarda siyatik sinirde ezilme tipi hasar modelinde kontrol ve TZF deney gruplarında hasar öncesi ve 12. haftanın sonunda elektrofizyolojik değerlendirme yapmışlardır. Bu çalışmada ileti hızı TZF grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek, hasar öncesi döneme göre daha düşük bulunmuştur. Farklı zamanlarda bakılan ileti hızının gruplar arası anlamlı farklılık göstermediği belirtilmiştir. Bu çalışmada hasar öncesi ve sonrası dönemde yapılan elektrofizyolojik değerlendirmede her iki grup arasında amplitüd değerleri açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. (135).

Şenses ve ark.siyatik sinir kesi hasarı modelinde kontrol (sütür), sütür+TZF ve sütür+5 mm açıklık+TZF deneysel gruplarında elektrofizyolojik olarak ortalama sinir ileti hızı ve distal latans parametrelerini değerlendirmişlerdir. Bu üç deneysel grup arasında sinir ileti hızı ve distal latans değerleri açısından anlamlı farklılık izlememişlerdir (2).

Çalışmamızda cerrahi sonrası tekrarlayan EMG'ler yapılmış, iyileşmenin seyri elektrofizyolojik olarak göstermek amaçlanmıştır. Çalışmamızda preoperatif ve postoperatif 1, 3, 5, 7 ve 10. haftalarda yapılan bilateral fasiyal EMG ölçümlerinde sinir ileti hızı değerleri hasar öncesi ve hasar sonrası haftalarda sham, sütür ve sütüre+TZF grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

Ayrıca çalışmamızda sham grubunda BKAP maksimum amplitüd değerlerinin işlem sonrası takip haftalarında değişmediği görülmüştür. Sütür ve sütür+TZF gruplarında BKAP maksimum amplitüdünün hasar sonrası anlamlı olarak düştüğü zaman içerisinde iyileşme olsa dahi 10. haftada bile preoperatif durum ve sham grubu değerlerinden anlamlı olarak daha düşük olduğu görülmüştür. Haftalara göre sütür ve sütür+TZF gruplarında maksimum BKAP amplitüd değerleri ve eşik üstü uyarı ile tetiklenen BKAP amplitüd değerleri açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu durum bize sinir hasarı sonrası sütünasyona ek olarak lokal T-TZF membran uygulamasının BKAP amplitüd değerlerine katkısı olmadığını göstermektedir.

Ek olarak BKAP'ı tetiklemek için gerekli sinir uyarı eşiği sütür grubunda cerrahi sonrası preoperatif kontrol değerine göre anlamlı olarak artmış olmakla birlikte bu artış postoperatif 7. haftada kontrol değerinden farksız hale gelmiştir. Benzer şekilde sütür+T-TZF grubunda uyarı eşiğinin cerrahi sonrası arttığını ancak sütür grubuna göre daha erken olarak postoperatif 5. haftada preoperatif kontrol değerlerine benzer hale geldiği görüyoruz. Bu durum bize T-TZF'nin BKAP'ı tetiklemek için gerekli uyarı eşik değerinde daha erken toparlamaya katkı sağladığını göstermektedir.

Roth ve ark. ratlarda siyatik sinir kesi hasarı modelinde otolog sinir grefti ve TZF kaplı ven grefti etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında sham, otolog sinir grefti ve TZF kaplı ven grefti deney gruplarında histopatolojik değerlendirme yapmışlardır. Akson çapı, miyelin kılıf kalınlığı, sinir lifi çapının otolog sinir grefti ve TZF kaplı ven grefti grubunda sham grubundan daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada sinir lifi yoğunluğu ve sinir alanı dışında otolog sinir grefti ve TZF kaplı ven grefti grupları arasında histolojik olarak farklılık izlenmemiştir. Motor nöron sayısının sham grubunda diğer iki gruptan daha fazla olduğunu, ancak otolog sinir grefti ve TZF kaplı ven grefti grupları arasında motor nöron sayısı açısından farklılık olmadığını raporlamışlardır. (131).

Lichtenfels ve ark. ratlarda siyatik sinir kesi hasarı modelinde otolog sinir grefti, silikon tüp+salin solüsyonu, silikon tüp+TZP, silikon tüp+TZF deney gruplarında histolojik değerlendirmede sinir hasarı bölgesinin proksimal, medial ve distal kısımlarından kesitler alarak inceleme yapmışlardır. Proksimal kısımdaki sinir lifi çapının otolog sinir grefti ile silikon tüp+TZP, silikon tüp+TZF gruplarında benzer olduğunu göstermişlerdir. Medial kısımdan alınan örneklerde ise en yüksek sinir lifi çapını otolog sinir grefti grubunda ölçmüşlerdir. Bu çalışmada distal kısımdan alınan örneklerde deneysel gruplar arasında sinir lifi çapı açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Akson çapı, miyelin kalınlığı ve sinir lifi yoğunluğu açısından proksimal, medial ve distal segmentlerde yapılan değerlendirmelerde bu dört deneysel grup arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Sonuç olarak bu çalışmada otolog sinir grefti, silikon tüp+TZP, silikon tüp+TZF gruplarında siyatik sinir hasarı sonrası fonksiyonel iyileşmenin olduğu gösterilmiş ancak bu iyileşme morfolojik analizde gösterilememiştir (132).

Daha önce yapılmış başka bir çalışmada ratlarda siyatik sinir tamirinden sonra 50 haftaya kadar akson çapı ve miyelin kılıf kalınlığının arttığı gösterilmiştir (136). Bu bilginin aksine Farrag ve ark. ratlarda fasiyal sinir kesisi modelinde yaptıkları çalışmada 8 haftalık iyileşme süresinin başarılı sonuçları gözlemlemek için yeterli olduğunu ifade etmişlerdir(122).

Torul ve ark.ratlarda ezilme tipi hasar modelinde kontrol, hasar, TZF ve PRGF deney gruplarında stereolojik değerlendirmelerinde miyelinize akson sayısı, akson alanı, miyelin kılıf kalınlığı ve akson alanının miyelin kılıf kalınlığına oranına bakmışlardır. Miyelinize akson sayısının kontrol grubuna göre hasar ve TZF gruplarında daha düşük olduğunu, PRGF grubunda ise kontrol grubu ile benzer olduğunu göstermişlerdir. Akson alanının tüm gruplarda kontrol grubuna göre düşük olduğunu, TZF ile PRGF grupları arasında ise akson alanı açısından farklılık olmadığını göstermişlerdir. Miyelin kılıf kalınlığının kontrol grubunda diğer üç gruba göre daha yüksek olduğu ancak hasar, TZF ve PRGF grupları arasında miyelin kılıf kalınlığı açısından fark olmadığını gösterilmiştir. Akson alanı ve miyelin kılıf kalınlığı oranına baktıklarında gruplar arasında anlamlı farklılık bulmamışlardır. Sonuç olarak bu çalışmada TZF ve PRGF'nin miyelin kılıf kalınlığına katkısı olmadığı, PRGF'nin sinir iyileşmesinde TZF den daha etkin olduğu gösterilmiştir(133).

Bayram ve ark.tavşanlarda siyatik sinirde ezilme tipi hasar modelinde kontrol ve TZF deney gruplarının her ikisinde histolojik değerlendirmede remiyelinizasyon, vasküler formasyon oluşumu, geniş çaplı akson hasarı, kollajen formasyonu oluşumunu gözlemlemişler, bu bulguların TZF grubunda daha belirgin olduğunu raporlamışlardır. Miyelinize aksonlar için iç akson çapını dış sinir lifi çapına bölerek g-ratio hesaplamışlar ve bu oranın TZF grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Aksonların ortalama yoğunluğu açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlememişler ancak TZF grubunda akson yoğunluğunun daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (135).

Şenses ve ark. ratlarda siyatik sinir kesi hasarı modelinde kontrol (sütür), sütür+TZF ve sütür+5 mm açıklık+TZF deneysel gruplarında histopatolojik olarak akson devamlılığını, fibroblast ve kollajen birikimi, inflamatuvar hücre infiltrasyonunu ve kapiller oluşumunu değerlendirmişlerdir. 5 mm açıklık+TZF grubunda myelin kalınlığını ve kapiller skorlarını daha düşük izlemişlerdir. Kontrol grubunda total histolojik skorları daha yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmada sinir kesisi sonrası TZF membran kullanımının histopatolojik olarak iyileşmeye ek katkısı olmadığını gösterilmiştir (2).

Çalışmamızda hasar bölgesinde oluşan histolojik olayları daha iyi gözlemleyebilmek için hasar bölgesinin proksimal kısmından boyuna kesitler, distal kısmından enine kesitler aldık. Yapılan histopatolojik incelemede ödem, vakuolizasyon, vasküler formasyon oluşumu, akson dejenerasyonu, miyelin dejenerasyonu, kollajen birikimi, fibrozis, inflamatuvar hücre birikiminin sham grubunda sütür ve sütür+TZF gruplarında daha düşük oranlarda olduğunu gördük. Akson devamlılığı ve miyelin kılıf kalınlığını en yüksek sham grubunda izledik. Schwann hücre proliferasyonunu yalnızca sütür ve sütür+TZF gruplarında gözlemledik. Sütür+TZF grubunda semi-kantitatif olarak ödem ve vakuolizasyon daha düşük izlenmesine rağmen bu iki grup arasında histolojik iyileşme ve miyelin kılıf kalınlığı açısından anlamlı farklılık olmadığını tespit ettik.

Histopatolojik olarak TZF membranının beklenen faydayı sağlamaması tüp şeklinde yerleştirilen bu membranın bölgedeki yara iyileşmesini uyarmasına rağmen kollajen infiltrasyonunu engelleyememesi, içerdiği lökositler nedeni ile enflamasyona neden olması, miyelinizasyonun ve aksonal rejenerasyonun tamamlanması için gereken sürenin yetersiz oluşu hipotezleri ile açıklanabilir.

Sonuç olarak Roth ve ark.fonksiyonel ve histolojik benzer iyileşme sonuçları elde etmeleri nedeni ile TZF kaplı ven grefti kullanımının otolog sinir grefti kullanımına alternatif bir yöntem olabileceğini savunmuşlardır (131).

Lichtenfels ve ark.yaptıkları fonksiyonel değerlendirmede sinir iyileşmesinde TZF kaplı silikon tüp kullanımının boş silikon tüp kullanımından daha üstün olduğunu ve otolog sinir grefti kullanımı ile benzer fonksiyonel sonuçlara sahip olduğunu göstermişlerdir. Ancak sinirdeki bu fonksiyonel iyileşme bulgularını histolojik olarak doğrulayamamışlardır (132).

Torul ve ark.hasar bölgesine TZF uygulamasının tedavi uygulanmamasına göre fonksiyonel iyileşmeye katkısı olduğunu, elektrofizyolojik olarak amplitüdü artırdığını ancak histolojik olarak miyelin kılıf kalınlığına herhangi bir katkısı olmadığını göstermişlerdir (133).

Bayram ve ark. hasar bölgesine TZF uygulamasının elektrofizyolojik ve histolojik olarak sinir iyileşmesine olumlu bir katkı sağlamadığını raporlamışlardır (135).

Şenses ve ark. ise sinir hasarında lokal TZF kullanımının iyileşme sürecine fonksiyonel, elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak katkısı olmadığını savunmuşlardır (2).

Yaptığımız bu çalışmada, lokal T-TZF membran uygulamasının gözlenebilir bıyık hareketi ve kulak düşüklüğünün düzelmesi açısından olumlu katkıları olduğunu, uyarı eşiği bulgularını olumlu etkilediğini gösterdik. Histopatolojik olarak istatistiksel anlamlı olmasa da vakuolizasyonu ve ödemi azalttığını tespit ettik. Miyelin kılıf kalınlığına anlamlı bir katkısı olmadığını göstermiş olduk.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda fasiyal sinir kesisi sonrasında sütünasyon ile anastomoz yapılan tavşanlarda T-TZF'nin sinir rejenerasyonuna etkileri fonksiyonel, elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

- Sütün ve sütün+T-TZF gruplarında cerrahi sonrası kornea refleksinin, bıyık hareketinin azaldığını ve kulak düşüklüğü geliştiğini tespit ettik. Bu fonksiyon kayıplarında zaman içerisinde iyileşmeler meydana geldiğini haftalık takiplerde gözlemledik. Bıyık hareketinin sütün grubunda 9. haftadan itibaren, sütün+T-TZF grubunda daha erken olarak 8. haftadan itibaren farkedilir hale geldiğini gözlemledik. Kulak düşüklüğünün sütün grubunda 4. haftada düzelmeye başlayıp 7. haftada tamamen düzeldiğini, sütün+T-TZF grubunda ise daha erken olarak 3. haftada düzelmeye başlayıp 5. haftada tamamen düzeldiğini gözlemledik. Kornea refleksi ile değerlendirmede her iki grupta da zamanla iyileşme izlense de iki grup arasında kornea refleksi açısından haftalık takiplerde anlamlı farklılık izlemedik. Bu sonuçlar bize T-TZF uygulamasının fonksiyonel iyileşmeyi kısmen hızlandırdığı gösterdi.
- Çalışmamızda preoperatif ve postoperatif 1, 3, 5, 7 ve 10. haftalarda yapılan bilateral fasiyal EMG ölçümlerinde sinir ileti hızı değerleri hasar öncesi ve hasar sonrası haftalarda sham, sütün ve sütün+TZF grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi. Sütün ve sütün+TZF gruplarında BKAP maksimum amplitüd değerlerinin ve eşik üstü uyarı ile tetiklenen BKAP amplitüd değerlerinin hasar sonrası anlamlı olarak düştüğü, bu değerlerde zaman içinde iyileşme olduğu görüldü. BKAP maksimum amplitüd değerlerinin sütün+T-TZF grubunda tüm haftalarda sham grubu değerleri ve kendi preoperatif değerlerinden anlamlı derecede düşük olduğu izlendi. Yalnızca sütün uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ise her iki grup arasında BKAP maksimum amplitüd değerleri ve eşik üstü uyarı ile tetiklenen BKAP amplitüd değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. T-TZF uygulamasının sinir ileti hızı, BKAP maksimum amplitüd değerleri ve eşik üstü uyarı ile tetiklenen BKAP amplitüd değerlerine katkısı olmadığı tespit edildi.

- Ayrıca BKAP'ı tetiklemek için gerekli sinir uyarı eşiği sütür ve sütür+T-TZF grubunda cerrahi sonrası preoperatif kontrol değerine göre anlamlı olarak arttı. Bu değerler sütür+T-TZF grubunda sütür grubuna göre daha erken olarak postoperatif 5. haftada preoperatif kontrol değerlerine benzer hale geriledi. T-TZF'nin BKAP'ı tetiklemek için gerekli uyarı eşik değerinde daha erken toparlamaya katkı sağladığı gösterildi.
- Histopatolojik olarak T-TZF'nin ödemi ve vakuolizasyonu azalttığı ancak bu farkın anlamlı olmadığı gösterildi. Miyelin kılıf kalınlığına herhangi bir katkısı olmadığı tespit edildi.

Literatürde de görüldüğü üzere TZF'nin sinir iyileşmesine katkıları konusunda farklı görüşler mevcuttur. Bu nedenle TZF'nin sinir iyileşmesine etkilerinin aydınlanması için cerrahi ve tedavi protokollerinin belirlendiği standart yöntemlerle yapılacak daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Grant GA, Goodkin R, Kliot M. Evaluation and surgical management of peripheral nerve problems. *Neurosurgery*. 1999;44(4):825-39.
2. Şenses F, Önder ME, Koçyiğit ID, Kul O, Aydın G, Inal E, Atıl F, Tekin U. Effect of Platelet-Rich Fibrin on Peripheral Nerve Regeneration. *J Craniofac Surg*. 2016 Oct;27(7):1759-1764
3. Davis RE, Telischi FF. Traumatic facial nerve injuries: review of diagnosis and treatment. *J Craniomaxillofac Trauma* 1995; 45: 30-41.
4. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, et al. An opportunity in perio-implantology: the PRF. *Implantodontie* 2001; 42: 55-62 [in French].
5. Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Yaprak E, Toker H, Fıratlı E. A Novel Platelet Concentrate: Titanium-Prepared Platelet-Rich Fibrin *BioMed Research International* Volume 2014 (2014), Article ID 209548, 7 pages
6. Weiglein AH. Postnatal development of the facial canal. An investigation based on cadaver dissections and computed tomography. *Surg Radiol Anat*. 1996; 18: 115-23.
7. Akyıldız N. Fasiyal Sinir Klinik ve Cerrahi Anatomisi. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2002. 215-90 p.
8. Sataloff RT, Selber JC. Phylogeny and embryology of the facial nerve and related structures. Part I: Phylogeny. *Ear Nose Throat J* 2003; 82: 704-12. 83.
9. Sataloff RT, Selber JC. Phylogeny and embryology of the facial nerve and 71 related structures. Part II: Embryology. *Ear Nose Throat J* 2003; 82: 764-74. 84.
10. Sataloff RT. Embryology of the facial nerve and its clinical applications. *Laryngoscope* 1990; 100: 969-84.
11. 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.
12. Lee KJ, Facial Nerve Paralysis. *Essential Otolaryngology Head& Neck Surgery*. 9. edition. Connecticut, The McGraw-Hill Com. 2008; 198-223.
13. Weiglein AH. Postnatal development of the facial canal. An investigation based on cadaver dissections and computed tomography. *Surg Radiol Anat*. 1996; 18: 115-23.

14. Leeson TS, Leeson CR, Paparo AA. Text and Atlas of Histology P.293, 1988.
15. George A. Gates, M.D. Facial Paralysis. Otolaryngologic Clinics of North America- Vol. 20, No. 1, Feb 1987, 113-131.
16. Karin Persson and Jens C. Rekling. The Journal of Physiology Population calcium imaging of spontaneous respiratory and novel motor activity in the facial nucleus and ventral brainstem in newborn mice. J Physiol 589. 10 (2011) pp 2543–2558 2543.
17. Olajide Williams, Encyclopedia of the Neurological Sciences- Facial Nerve (Cranial Nerve VII) 2003, Pages 335–341.
18. Adour KK, Hilsinger RL Jr and Callan EJ: Facial paralysis and Bell's palsy: A protocol for differential diagnosis. Am J Otol (Suppl), Nov 1985.
19. May M. Anatomy for the clinician. In: May M, Schaitkin BM. (ed). The Facial nerve. New York: Theime; 2000: 19-56.
20. 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.
21. Fisch U, Esslen E. Total intratemporal exposure of the facial nerve. Pathologic findings in Bell's palsy. Arch Otolaryngol. 1972 Apr;95(4):335-41
22. Yanagihara N. Grading of facial palsy. Proceedings: Third International Symposium on Facial Nerve Surgery, Zurich, 1976. In: Fisch U, editor. Facial Nerve Surgery. Birmingham: Kugler Medical Publications, Amstelveen, Netherlands; Aesculapius Publishing Co; 1977. p. 533-5.
23. Luntz M, Malatskey S, Braun J. The anatomic relationship between the second genu of the facial nerve and the incus: a high-resolution computed tomography study. Am J Otol. 2000 Sep;21(5):686-9.
24. Salame K, Ouaknine GE, Arensburg B, Rochkind S. Microsurgical anatomy of the facial nerve trunk. Clin Anat 2002;15:93-99.
25. Çelik O. Kulak, Burun, Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, Periferik Fasiyal Paralizi, Sf: 283-290.
26. Cansız H, Pamukçu M, Edizer T. Fasiyal Paraliziler. Klinik Gelişim 2005. 18 (1) - 96-104.
27. Seddon H. Three types of nerve injury. Brain; 66,237-288, 1943.

28. Sunderland S: A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain* 1951; 74:491-516.
29. Terzis, J.K, Faibisoff, B.,Williams, H.B.: The Nerve Gap: Suture under Tension versus Graft. *Plast Reconstr Surg.*, 56: p 166, 1975.
30. Brushart, T.M. Nerve Repair and Grafting. In Green, P.D. (eds), *Operative Hand Surgery*, New York, Edinburg, London, Philadelphia, San Francisco, Churchill Livingstone, p 1381, 1999.
31. Wong BJ, Crumley RL. Nerve wound healing. An overview. *Clin North Am* 1995;28:881-895.
32. Bunge RP. The role of Schwann cell in trophic support and regeneration. *J Neurol* 1994;242:19-21.
33. Junqueira, L.C., Carneiro, J., Kelley, R.O.: *Sinir Dokusu.: Temel Histoloji* (Con. ed. Aytekin., Y.). 7th Edition. *Bariş Kitabevi / Appleton and Lange*, pp 196-230, 1992.
34. Brushart, T.M.: Motor Axons Preferentially Reinnervate Motor Pathways. *J. Neurosci*,13:2730–2738, 1993.
35. Dellon AL. Wound healing in nerve. *Clin Plast Surg* 1990;17:545-570.
36. Carroll WR Nerve grafting and neuromuscular transfers. *Otolaryngol Clin North Am* 1994;27:125-138.
37. May M, Shambaugh GE. Facial Nerve Paralysis. in Paparella MM, Shumrick DA. (eds): *Otolaryngology*. Philadelphia, WB Saunders Co. 1991, 1097-136.
38. House JW. Iatrogenic facial paralysis. *ENTJ* 1996; 75: 220-1.
39. Yıldırım M.A, Farklı etiyolojik faktörlere bağlı gelişen fasiyal sinir paralizilerinde metilprednizolonun etkileri. *Uzmanlık tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Kliniği*, 2012.
40. Coker NJ. Management of traumatic injuries to facial nerve. *Otolaryngology Clin North Am*. 1991; 24 :215-27
41. Chang CY, Cass SP, ‘‘Management of facial nerve injury’’ due to temporal bone trauma. *American Journal of otology*. 1999, 20 (1): 96-114.
42. Fisch U. Surgery for Bell s palsy. *Arch Otolaryngology* .1981 ;107:177- 88
43. Coker NJ, Kendall KA, Jenkins HA, Alford BR.Traumatic intratemporal facial nerve injury management rationalefor preservation of function.*Otolaryngology head neck surgery*.1987;97: 262-5.

44. Darrozut V, Duclos Y, Liguoro D, Truilhe Y, Bonfils C, Bebear J. Management of facial paralysis in temporal bone fracture: our experience in 115 cases. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 2001;125:77-84
45. Ozgirgin N. Travmatik fasiyal paraliziler. *Türkiye Klinikleri J E.N.T-Special topics*. 2008;1:23-8
46. Hohman MH, Bhama PK, Hadlock TA. Epidemiology of iatrogenic facial nerve injury : a decade of experience . *Laryngoscope* 2014;124:260-5
47. Green JD, Shelton C, Brackmann DE. Surgical Management of iatrogenic facial nerve injuries. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;111:606-10
48. Akyıldız N. Periferik fasiyal paralizileri. *Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Cilt 2, 2002; 261-328.*
49. May M, Klein SR. Differential diagnosis of facial nerve palsy. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; 24: 613-45.
50. Roob G, Fazekas F, Hartung HP. Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment. *Eur Neurol* 1999; 41: 3-9.
51. Akyüz G. Periferik sinir yaralanmaları, Elektrodiagnoz, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara 2003; 181-7.
52. Fisch U. Prognostic value of electrical tests in acute facial paralysis. *Am J Otol* 1984; 5 (6): 494-8.
53. Fisch U. Total facial nerve decompression and electroneuronography. in Silverstein H, Norrell H. *Neurological Surgery of the Ear*. Birmingham, AL: Aesculapius Publishing Co, 1977; 21-33.
54. Kartush JM, Lilly DJ, Kemink JL. Facial electroneurography. Clinical and experimental investigations. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985;93:516-23.
55. Raslan WF, Wiet R, Zeale DL. A statistical study of ENoG test error. *Laryngoscope* 1988; 98 (8 Pt 1): 891-3.
56. May M. Nerve Repair. In May M, Schaitkin B. eds. *The Facial Nerve*. Second Edition. Theime; 2000.
57. O.Nuri Özgirgin. Fasiyal Sinir ve Hastalıkları. *Dış ve Orta kulak cerrahisi*. Ed. İrfan Devranoğlu. Deomed, 2011. s218-
58. Laurens N, Koolwijk P, de Maat MP. Fibrin structure and wound healing. *J Thromb Haemost* 2006;4(5):932-9.

59. Carlson NE, Roach RB Jr. Platelet rich plasma: clinical applications in dentistry. *J Am Dent Assoc* 2002;133(10):1383-6.
60. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85(6):638-46.
61. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009;27(3):158-67.
62. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14(4):529-35.
63. Tamimi FM, Montalvo S, Tresguerres I, Blanco Jerez L. A comparative study of two methods for obtaining platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(6):1084-93.
64. Clausen, C, Hermund NU, Donatsky O, Nielsen H, Osther K. Homologous activated platelets stimulate differentiation and proliferation of primary human bone cells. *Cells Tissues Organs* 2006;184(2):68–75.
65. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Mouhyi J, Dohan DM. Platelet-rich fibrin (PRF): a second generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101(3):e56-60.
66. Diss A, Dohan DM, Mouhyi J, Mahler P. Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material: one year prospective pilot study with microthreaded implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105(5):572-9.
67. Choukroun JI, Braccini F, Diss A, Giordano G, Doglioli P, Dohan DM. Influence of platelet rich fibrin (PRF) on proliferation of human preadipocytes and tympanic keratinocytes: a new opportunity in facial liposuction (Coleman's technique) and tympanoplasty? *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2007;128(1-2):27-32.
68. Braccini F, Dohan DM. The relevance of Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) during facial esthetic liposuction (Coleman's technique): preliminary results. *Rev Laryngol Otol Rhinol(Bord)* 2007;128(4):255-60.

69. Dohan DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol* 2010;81(4):546-55.
70. Dohan DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors* 2009;27(1):63-9.
71. Cieslik-Bielecka A, Gazdzik TS, Bielecki TM, Cieslik T. Why the platelet-rich gel has antimicrobial activity? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103(3):303-5.
72. El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J, Hasturk H, Liu H, Alshahat M, Van Dyke TE. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J Periodontol* 2007;78(4):661-9.
73. Van Hinsbergh VW, Collen A, Koolwijk P. Role of fibrin matrix in angiogenesis, *Ann N Y Acad Sci* 2001;936:426-37.
74. Clark RA. Fibrin and wound healing. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 936: 355-367.
75. DohanDM,ChoukrounJ,DissA,DohanSL,DohanAJ,Mouhyi J,GoglyB.Platelet-richfibrin(PRF):asecondgenerationplate- let concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral SurgOralMedOralPatholOralRadiolEndod*2006;101:e45-50.
76. Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andía I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medi- cal fields. *Biomaterials* 2007; 28:4551-4560.
77. BorderWA,NobleNA.Transforminggrowthfactorbetaintissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331:1286-1292.
78. Rosenkranz S, Kazlauskas A. Evidence for distinct signaling properties and biological responses induced by the PDGFrecep- tor alpha and beta subtypes. *Growth Factors* 1999; 16: 201- 216.
79. Lucarelli E, Beccheroni A, Donati D, Sangiorgi L, Cenacchi A, DelVentoAM,MeottiC,BertojaAZ,GiardinoR,FornasariPM, MercuriM,PicciP.Platelet-derivedgrowthfactorsenhancepro- liferation of human stromal stem cells. *Biomaterials* 2003; 24: 3095-3100.

80. Heldin CH. Simultaneous induction of stimulatory and inhibitory signals by PDGF. *FEBS Lett* 1997; 410:17-21.
81. Yu J, Ustach C, Kim HR. Platelet-derived growth factor signaling and human cancer. *J Biochem Mol Biol* 2003; 36:49-59.
82. Butt AJ, Firth SM, Baxter RC. The IGF axis and programmed cell death. *Immunol Cell Biol* 1999; 77:256-262.
83. Su YC, Kuo YP, Tseng YH, Su CH, Burnouf T. In vitro release of growth factors from platelet-rich fibrin (PRF): a proposal to optimize the clinical applications of PRF. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 108:56-61.
84. Lundquist R, Dziegiel MH, Agren MS. Bioactivity and stability of endogenous fibrogenic factors in platelet-rich fibrin. *Wound Repair Regen* 2008; 16:356-363.
85. Everts PA, van Zundert A, Schönberger JP, Devilee RJ, Knape JT. What do we use: platelet-rich plasma or platelet-leukocyte gel? *J Biomed Mater Res* 2008; 85:1135-1136.
86. Dinarello CA. Therapeutic strategies to reduce IL-1 activity in treating local and systemic inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 378-385.
87. Kwan Tat S, Padrines M, Theoleyre S, Heymann D, Fortun Y. IL-6, RANKL, TNF $\alpha$ /IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15:49-60.
88. Gaur U, Aggarwal BB. Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily. *Biochem Pharmacol* 2003; 66:1403-1408.
89. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101:e51-55.
90. Tiggelman AM, Boers W, Linthorst C, Sala M, Chamuleau RA. Collagen synthesis by human liver (myo)fibroblasts in culture: evidence for a regulatory role of IL-1 $\beta$ , IL-4, TGF $\beta$  and IFN $\gamma$ . *J Hepatol* 1995; 23:307-317.
91. Hayashi Y, Kobayashi M, Kuwata H, Atsumi G, Deguchi K, Kudo I, Hasegawa K. Interferon- $\gamma$  and interleukin 4 inhibit interleukin 1 $\beta$ -induced delayed prostaglandin E $_2$  generation through suppression of cyclooxygenase-2 expression in human fibroblasts. *Cytokine* 2000; 12:603-612.

92. Zachary I. VEGF signalling: integration and multi-tasking in endothelial cell biology. *Biochem Soc Trans* 2003; 31:1171-1177.
93. Harry LE, Paleolog EM. From the cradle to the clinic: VEGF in developmental, physiological, and pathological angiogenesis. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2003; 69:363-374.
94. Ruhrberg C. Growing and shaping the vascular tree: multiple roles for VEGF. *Bioessays* 2003; 25:1052-1060.
95. Van Hinsbergh VW, Collen A, Koolwijk P. Role of fibrin matrix in angiogenesis. *Ann NY Acad Sci* 2001; 936: 426-437.
96. Feng X, Clark RA, Galanakis D, Tonnesen MG. Fibrin and collagen differentially regulate human dermal microvascular endothelial cell integrins: stabilization of  $\alpha_5\beta_3$  mRNA by fibrin. *J Invest Dermatol* 1999; 113:913-919.
97. Sahni A, Odrliin T, Francis CW. Binding of basic fibroblast growth factor to fibrinogen and fibrin. *J Biol Chem* 1998; 273: 7554-7559.
98. Gray AJ, Bishop JE, Reeves JT, Laurent GJ. A  $\alpha$  and B  $\beta$  chains of fibrinogen stimulate proliferation of human fibroblasts. *J Cell Sci* 1993; 104:409-413.
99. Badiavas EV, Abedi M, Butmarc J, Falanga V, Quesenberry P. Participation of bone marrow derived cells in cutaneous wound healing. *J Cell Physiol* 2003; 196:245-250.
100. Bucala R, Spiegel LA, Chesney J, Hogan M, Cerami A. Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol Med* 1994; 1:71-81
101. Bensaid W, Triffitt JT, Blanchat C, Oudina K, Sedel L, Petite H. A biodegradable fibrin scaffold for mesenchymal stem cell transplantation. *Biomaterials* 2003; 24:2497-2502.
102. Boo JS, Yamada Y, Okazaki Y, Hibino Y, Okada K, Hata K, Yoshikawa T, Sugiura Y, Ueda M. Tissue-engineered bone using mesenchymal stem cells and a biodegradable scaffold. *J Craniofac Surg* 2002; 13:231-239.
103. Yamada Y, Boo JS, Ozawa R, Nagasaka T, Okazaki Y, Hata K, Ueda M. Bone regeneration following injection of mesenchymal stem cells and fibrin glue with a biodegradable scaffold. *J Craniofac Surg* 2003; 31:27-33.



104. S. M. O'Connell, "Safety issues associated with platelet-rich fibrin method," *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, vol. 103, no. 5, pp. 587–593, 2007.
105. Junior ED, Valmaseda-Castelon E, Gay-Escoda C. Facial nerve repair with epineural suture and anastomosis using fibrin adhesive: an experimental study in the rabbit. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 1524-1529.
106. Alhasyimi AA, Pudyani PP, Asmara W, Ana ID. Enhancement of post-orthodontic tooth stability by carbonated hydroxyapatite-incorporated advanced platelet-rich fibrin in rabbits. *Orthod Craniofac Res*. 2018 May;21(2):112-118
107. Salih SI, Al-Falahi NH, Saliem AH, Abedsalih AN. Effectiveness of platelet-rich fibrin matrix treated with silver nanoparticles in fracture healing in rabbit model. *Vet World*. 2018 Jul;11(7):944-952.
108. Öncü E, Bayram B, Kantarci A, Gülsever S, Alaaddinoğlu EE. Positive effect of platelet rich fibrin on osseointegration. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016 Sep 1;21(5): e601-7.
109. Kim TH, Kim SH, Sándor GK, Kim YD. Comparison of platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), and concentrated growth factor (CGF) in rabbit-skull defect healing. *Arch Oral Biol*. 2014 May;59(5):550-8
110. Bancroft JD, Cook HC, Turner DR *Manual of histological techniques and their diagnostic application*. 2nd. Ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994. 425-427.
111. Demir R, Yılmaz S. *Histolojik Boyama Teknikleri*. Ankara: Palme Yayıncılık; 2001. 1-50.
112. Bancroft JD, Layton C. The Hematoxylin and eosin. In: Suvarna SK, Layton C, Bancroft JD, editors. *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques*, 7th. ed. Churchill Livingstone Elsevier; 2011. 173-186.
113. Borin A, Toledo RN, Faria SD, et al. Behavioral and histologic experimental model of facial nerve regeneration in rats. *Braz J Otorhinolaryngol* 2006;72:775–784.
114. Euler de Souza Lucena E, Guzen FP, Lopes de Paiva Cavalcanti JR, Galvão Barboza CA, Silva do Nascimento Júnior E, Cavalcante Jde S. Experimental considerations concerning the use of stem cells and tissue engineering

- for facial nerve regeneration: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 May;72(5):1001-12.
115. Bastami F, Vares P, Khojasteh A. Healing Effects of Platelet-Rich Plasma on Peripheral Nerve Injuries. *J Craniofac Surg*. 2017 Jan;28(1):e49-e57.
  116. Leung YY, Fung PP-L, Cheung LK. Treatment modalities of neurosensory deficit after lower third molar surgery: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70:768–778
  117. Hwang K, Kim SG, Kim DJ, et al. Laser welding of rat's facial nerve. *J Craniofac Surg* 2005;16:1102–1106
  118. Landegren T, Risling M, Brage A, et al. Long-term results of peripheral nerve repair: a comparison of nerve anastomosis with ethylcyanoacrylate and epineural sutures. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2006;40:65–72
  119. Nishihira S, McCaffrey TV. Repair of motor nerve defects: comparison of suture and fibrin adhesive techniques. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;100:17–21
  120. Orbay H, Uysal AC, Hyakusoku H, et al. Differentiated and undifferentiated adipose-derived stem cells improve function in rats with peripheral nerve gaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012;65:657–664
  121. Battiston B, Geuna S, Ferrero M, et al. Nerve repair by means of tubulization: literature review and personal clinical experience comparing biological and synthetic conduits for sensory nerve repair. *Microsurgery* 2005;25:258–267
  122. Farrag TY, Lehar M, Verhaegen P, Carson KA, Byrne PJ. Effect of platelet rich plasma and fibrin sealant on facial nerve regeneration in a rat model. *Laryngoscope*. 2007 Jan;117(1):157-65.
  123. Cho HH, Jang S, Lee SC, et al. Effect of neural-induced mesenchymal stem cells and platelet rich plasma on facial nerve regeneration in an acute nerve injury model. *Laryngoscope* 2010;120:907–913
  124. Elgazzar R, Mutabagani M, Abdelaal S, et al. Platelet rich plasma may enhance peripheral nerve regeneration after cyanoacrylate reanastomosis: a controlled blind study on rats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008;37:748–755
  125. Sariguney Y, Yavuzer R, Elmas C, et al. Effect of platelet-rich plasma on peripheral nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg* 2008;24:159–167

126. Uzun BC, Ercan E, Tunalı M. Effectiveness and predictability of titanium-prepared platelet-rich fibrin for the management of multiple gingival recessions. *Clin Oral Investig*. 2018 Apr;22(3):
127. Chatterjee A, Pradeep AR, Garg V, Yajamanya S, Ali MM, Priya VS. Treatment of periodontal intrabony defects using autologous platelet-rich fibrin and titanium platelet-rich fibrin: a randomized, clinical, comparative study. *J Investig Clin Dent*. 2017 Aug;8(3).
128. Chatterjee A, Debnath K, Ali MM, Babu C, Gowda PL. Comparative histologic evaluation of titanium platelet-rich fibrin and platelet-rich fibrin in hypertensive and smoker participants: A cell cytology study. *J Indian Soc Periodontol*. 2017 May-Jun;21(3):195-200.
129. Ustaoglu G, Ercan E, Tunali M. The role of titanium-prepared platelet-rich fibrin in palatal mucosal wound healing and histoconduction. *Acta Odontol Scand*. 2016 Oct;74(7):558-564.
130. Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Fıratlı E. In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Jul;51(5):438-43.
131. Roth F, Fernandes M, Valente SG, Santos JBG, Furukawa RB, Fernandes CH, Leite VM, Faloppa F. Platelet-Rich Fibrin Conduits as an Alternative to Nerve Autografts for Peripheral Nerve Repair. *J Reconstr Microsurg*. 2017 Oct;33(8):549-556.
132. Lichtenfels M, Colomé L, Sebben AD, Braga-Silva J. Effect of Platelet Rich Plasma and Platelet Rich Fibrin on sciatic nerve regeneration in a rat model. *Microsurgery*. 2013 Jul;33(5):383-90.
133. Torul D, Bereket MC, Onger ME, Altun G. Comparison of the Regenerative Effects of Platelet-Rich Fibrin and Plasma Rich in Growth Factors on Injured Peripheral Nerve: An Experimental Study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2018 Aug;76(8):1823.e1-1823.e12.
134. Nichols CM, Myckatyn TM, Rickman SR, et al. Choosing the correct functional assay: a comprehensive assessment of functional tests in the rat. *Behav Brain Res* 2005;163:143–158

135. Bayram B, Akdeniz SS, Diker N, Helvacioğlu F, Erdem SR. Effects of Platelet-Rich Fibrin Membrane on Sciatic Nerve Regeneration. *J Craniofac Surg*. 2018 May;29(3):e239-e243.
136. Roytta M, Salonen V. Long-term endoneurial changes after nerve transection. *Acta Neuropathol Berlim* 1988;76:35–45.

