

**T.C.**

**CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı**

**FASİYAL SİNİR HASARINDA NÖROPROTEKTİF AJANLARIN  
REJENERASYON ÜZERİNE ETKİLERİNİN GÖSTERİLMESİ:  
DENEYSEL ÇALIŞMA**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Gökçe TANYERİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Onur ÇELİK**

**Manisa, 2013**

## ÖNSÖZ

Fasiyal sinir...Öğrenciliğimde tanıştırdılar hocalarım onunla ve "Diğerlerinden farklıdır" dediler. Bu farkı ancak Kulak Burun Boğaz Hastalıkları hekimliğine aday olduğum da anlayabildim. Farklı dediği için mi bilmem ama hep özel bir ilgi duydum kendisine. Gözler kalbin aynasıdır derler ya fasiyal sinir de ruhun aynasıdır bence. Mimiklere hayat vererek insanın iç dünyasını dışa vurmasını sağlar. Kelimelerin başladığı, bittiği veya gerek kalmadığı yerlerde mimikleri sokar devreye. Sadece bununla kalmaz tat aldırır hayattan, bazen de ağlatır üzüldüğümüzde.

Fonksiyonları bu kadar göz önünde olmasına rağmen kendi utangaçtır, saklanır. Ama ortaya çıkarmaya çalışırsanız da göz kırpar ve gülümser size. Ancak bir şekilde zarar görürse hiç affetmez, kapanır iç dünyasına ve sizi tüm nimetlerinden mahrum bırakır. İşte bu durumda ne yapmalı diye çıktık yola ve bu merakımı ve öğrenme isteğimi gidermek için desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Onur ÇELİK ile birlikte Uzm. Dr. Oytun ERBAŞ, Uzm. Dr. Özlem YILMAZ DİLSİZ ve Uzm. Dr. Fatih OLTULU yardımlarıyla bu çalışmayı gerçekleştirdik. Kendilerine emekleri ve özverili çalışmaları için en içten teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca zor anlarda hem uzattığı yardım eliyle çalışmayı kolaylaştıran hem de manevi desteğiyle yanımda olan Uzm. Biyolog Rahmi TOKER'e çok teşekkür ederim.

Amacımız küsen fasiyal sinir ile barışmaya bir yol bulabilmek, gülen yüzümüz solmuş ve gözümüz açık gitmemek. Bu amaçla fasiyal sinir hasarında bazı ajanların rejenerasyon üzerine etkisini çeşitli yöntemlerle değerlendirdiğimiz bu deneysel çalışmayı sizlere sunmaktan gurur duyuyorum. Bilim ile insanlığa yararlı ve gelecekteki çalışmalar için örnek olması dileklerle...

**Dr. Gökçe TANYERİ**

## TEŞEKKÜR

TEZ, bir asistan için uzmanlık yolunun son noktasıdır. Biterse eğer o nokta konmuş demektir. Bu bir son olarak algılanabilir belki ama aslında yeni bir başlangıçtır. Uzmanlık eğitimi bitmesiyle uzman hekimlik dönemi başlar. Hayat da birçok başlangıç ve bitişlerden oluşmaz mı zaten?

Beni dünyaya getirerek hayata başlamamı sağlayan, tüm başlangıç ve bitiş noktalarımda beni hiç yalnız bırakmayan, yetişmem için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan değerli annem ve babama, varlıklarıyla hayatıma neşe ve mutluluk katan sevgili kardeşlerime,

Hayatımın dönüm noktalarından biri olan KBB hekimliğini seçmemde örnek bir KBB hekimi olarak büyük katkısı olan ve birlikte çalıştığımız dönemde farklı bakış açılarıyla ufkumu açan sayın Prof. Dr. H. Halis ÜNLÜ'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, her türlü desteği ve birikimini esirgemeyen değerli hocam sayın Prof. Dr. Onur ÇELİK'e,

Cerrahliğin pratik düşünme ve davranış biçimi gerektirdiğini öğreterek kendimi geliştirmemde katkısı olan hocam Prof. Dr. Ali Vefa YÜCETÜRK'e,

Bir şey yapılacağına emin ancak temkinli adımlarla ilerlemenin hem hayata hem cerrahlığa yansıtılması gerektiğini öğrendiğim Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Asım ASLAN'a,

Sadece KBB hekimliği değil genel hekimlik, hayat ve insanlık adına kendisinden çok şey öğrendiğim, yaratıcılığımı geliştirmemde büyük katkısı olan ağabeyim sayın Doç. Dr. Kıvanç GÜNHAN'a,

Gerek klinik içi gerekse klinik dışında örnek davranışları ile her zaman özendiğim, bilgisine ve deneyimlerine güvendiğim, akademik anlamda da çok şey öğrendiğim ağabeyim sayın Doç. Dr. Görkem ESKİİZMİR'e,

Birlikte çalıştığım ve uzman olup aramızdan ayrılan başta Dr. Uzman UZ ve Dr. Esra TAŞKIRAN olmak üzere tüm kıdemlilerime teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Klinik içinde her zaman dayanışma içinde bulunduğum asistan arkadaşlarım Dr. Ayşe KARAOĞULLARINDAN, Dr. Erdoğan ÖZGÜR, Dr. Serkan BARIŞKAN, Dr. Emrah EKİM, Dr. Kadri SERT, Dr. Mustafa BAYAM, Dr. Nazife HACIOĞLU ve Dr. Nevin ŞAHİN'e sevgilerimi sunar çok teşekkür ederim.

Ayrıca KBB kliniği servis ve ameliyathane hemşirelerine, odyometristlerine, sekreterlerine, personeline ve tabi ki kendimi geliştirmemde büyük katkısı olan hastalarımın çok teşekkür ederim.

**Dr. Gökçe TANYERİ**

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
Tablo Listesi	VI
Şekil Listesi	VII-XII
Kısaltmalar listesi	XIII
I. GİRİŞ	2
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1 FASİYAL SİNİR	3
2.1.1 Fasiyal Sinirin Anatomisi	3
2.1.2 Fasiyal Sinirin Fizyolojisi	9
2.2 FASİYAL PARALİZİ	26
2.2.1 Travmatik Fasiyal Paralizi	27
2.3 FASİYAL SİNİRİN ELEKTROFİZYOLOJİSİ	28
2.3.1 Yüzey Elektrodları	30
2.3.2 Motor Ünit Potansiyelleri	30
2.3.3 Elektrodiagnostik Testler	31
2.4 PERİFERİK SİNİR	35
2.4.1 Periferik Sinir Yapısı	35
2.4.2 Periferik Sinir Hasarı	41
2.4.3 Periferik Sinir Dejenerasyonu ve Rejenerasyonu	44
2.5 NÖROPROTEKTİF AJANLAR VE NÖROPROTEKSİYON	51
2.5.1 Oksitosin	52
2.5.2 Resveratrol	54
III. GEREÇ VE YÖNTEM	56
3.1 Denekler	56
3.2 Deneklerin gruplara ayrılması	58
3.3 Anestezi uygulama	60
3.4 Cerrahi teknik	60
3.4.1 Fasiyal sinir disseksiyonu	61
3.4.2 Cerrahi Hasar Grubu	63
3.4.3 Cerrahi Sham Grubu	63
3.5 Tedavi süreci	64
3.6 Değerlendirme yöntemleri	64
3.6.1 Genel Değerlendirme	66
3.6.2 Fonksiyonel Değerlendirme	66
3.6.3 Elektrofizyolojik Değerlendirme	67
3.6.4 Histopatolojik Değerlendirme	71
3.6.5 İmmünohistokimyasal Değerlendirme	75
3.6.6 İstatistiksel Analiz	77

	<b>Sayfa</b>
IV. BULGULAR	79
4.1 Genel Değerlendirme Bulguları	79
4.2 Fonksiyonel Değerlendirme Bulguları	80
4.3 Elektrofizyolojik Değerlendirme Bulguları	90
4.4 Histopatolojik Değerlendirme Bulguları	118
4.5 İmmünohistokimyasal Değerlendirme Bulguları	127
4.5.1 TUNEL	127
4.5.2 Connexin 43	131
4.5.3 Connexin 32	136
V. TARTIŞMA	141
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	152
VII. ÖZET	155
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	156
IX. KAYNAKLAR	157

## TABLULAR

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.</b> Periferik sinirlerin çap ve ileti hızlarına göre sınıflandırılması	37
<b>Tablo 2.</b> Sinir hasarı sınıflandırmalarının özeti	44
<b>Tablo 3.</b> Bazı besinlerdeki resveratrol içerikleri	54
<b>Tablo 4.</b> Kilo Takibi	79
<b>Tablo 5.</b> Grupların haftalara göre kornea refleksi varlığı	83
<b>Tablo 6.</b> Fasiyal EMG - Hasar Öncesi Latans Değerleri	97
<b>Tablo 7.</b> Fasiyal EMG – Postop 1. Hafta Latans Değerleri	97
<b>Tablo 8.</b> Fasiyal EMG – Postop 3. Hafta Latans Değerleri	98
<b>Tablo 9.</b> Fasiyal EMG – Postop 4. Hafta Latans Değerleri	98
<b>Tablo 10.</b> Fasiyal EMG - Hasar Öncesi P-P Amplitüd değerleri	107
<b>Tablo 11.</b> Fasiyal EMG – 1. hafta P-P Amplitüd değerleri	107
<b>Tablo 12.</b> Fasiyal EMG – 3. hafta P-P Amplitüd değerleri	108
<b>Tablo 13.</b> Fasiyal EMG – 4. hafta P-P Amplitüd değerleri	108
<b>Tablo 14.</b> TUNEL immünoekspresyon dağılımı ve yoğunluğu	128
<b>Tablo 15.</b> Connexin 43 immünoekspresyon dağılımı ve yoğunluğu	132
<b>Tablo 16.</b> Connexin 32 immünoekspresyon dağılımı ve yoğunluğu	137

## ŞEKİLLER

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1.</b> Fasiyal sinirin motor, parasempatik ve duyuşal lifleri	3
<b>Şekil 2.</b> Fasiyal sinir motor nükleusunun ponsta yerleşimi	4
<b>Şekil 3.</b> Fasiyal sinirin motor, duyuşal ve parasempatik lifleri	6
<b>Şekil 4.</b> Fasiyal sinirin kısımları ve dalları	7
<b>Şekil 5.</b> Fasiyal sinir ve VIII. Kraniyal sinirin ilişkileri	11
<b>Şekil 6.</b> Fallop kanalında seyreden fasiyal sinir.	12
<b>Şekil 7.</b> Fasiyal sinirin meatal segmentten sonra verdiği dallar	14
<b>Şekil 8.</b> Korda timpaninin orta kulaktaki seyri	16
<b>Şekil 9.</b> Periferal fasiyal sinirin dallanma paternleri	17
<b>Şekil 10.</b> Fasiyal sinirin inerve ettiği kaslar ve bez yapıları	19
<b>Şekil 11.</b> Tat tomurcukları ve yerleşim yerleri	21
<b>Şekil 12.</b> Tat duyusu iletim yolları	23
<b>Şekil 13.</b> Submandibular ve sublingual bezlerin parasempatik inervasyonu	24
<b>Şekil 14.</b> Lakrimal bez ve kanalın anatomik yerleşimi	25
<b>Şekil 15.</b> Periferik ve santral fasiyal paralizi ayrımı	26
<b>Şekil 16.</b> Periferik sinir yapısı	35
<b>Şekil 17.</b> Periferik sinirin miyelinli ve miyelinsiz lifleri	36
<b>Şekil 18.</b> Sinir bağ dokusu yapıları	39
<b>Şekil 19.</b> Periferik sinirin kan damarları	40
<b>Şekil 20.</b> Periferik sinir hasarı; Seddon sınıflaması	42
<b>Şekil 21.</b> Periferik sinir hasarı; Sunderland sınıflaması	43
<b>Şekil 22.</b> Sinir hasarı sonrası oluşan patolojik durumlar	45
<b>Şekil 23.</b> Periferik sinir hasarı sonrası akson ve kas değişiklikleri	46
<b>Şekil 24.</b> Periferik sinir rejenerasyon aşamaları	49
<b>Şekil 25.</b> Deney hayvanını ele alıştıırma (handling)	56
<b>Şekil 26.</b> Sıçanda sağ fasiyal sinir ve dallarının görüntüsü	57
<b>Şekil 27.</b> İntraperitoneal yolla anesteşik madde enjeksiyonu.	60
<b>Şekil 28.</b> Cerrahi çalışma sahası	60

<b>Şekil 29.</b> Cerrahi öncesi hazırlık aşamaları	61
<b>Şekil 30.</b> Fasiyal sinir disseksiyonunda cerrahi aşamalar.	62
<b>Şekil 31.</b> Vasküler klemp ile travmatik fasiyal sinir hasarının oluşturulması	63
<b>Şekil 32.</b> Fasiyal sinir ana trunkusu, bukkal ve mandibular dalları	65
<b>Şekil 33.</b> Kornea refleksi muayenesi	66
<b>Şekil 34.</b> Biopac MP - 30 biyopotansiyel kayıt amplifikatörü ve stimilatörü	67
<b>Şekil 35.</b> Fasiyal EMG'de M yanıtı, latans süresi ve amplitüd verileri	68
<b>Şekil 36.</b> Fasiyal EMG ölçümü sırasında kullanılan ısıtıcılı ped	68
<b>Şekil 37.</b> Fasiyal EMG'de kullanılan elektrodlar	69
<b>Şekil 38.</b> Fasiyal EMG kayıt düzeneği	70
<b>Şekil 39.</b> Parafin ile bloklanan doku	72
<b>Şekil 40.</b> Kesitlerin alındığı mikrotom	73
<b>Şekil 41.</b> Görüntü analizi için kullanılan ışık mikroskobu	75
<b>Şekil 42.</b> İlaç verilmeyen grupta kornea refleksi takibi	84
<b>Şekil 43.</b> Fizyolojik serum verilen grupta kornea refleksi takibi	85
<b>Şekil 44.</b> Dekametazon verilen grupta kornea refleksi takibi	86
<b>Şekil 45.</b> Oksitosin verilen grupta kornea refleksi takibi	87
<b>Şekil 46.</b> Resveratrol verilen grupta kornea refleksi takibi	88
<b>Şekil 47.</b> Cerrahi Hasar Grubunun alt gruplarının günlere göre kornea reflekslerinin düzelmesinin karşılaştırılması	89
<b>Şekil 48.</b> Cerrahi Hasar Grubu'nun EMG ile ölçülen latans değerlerinin alt gruplara göre haftalık karşılaştırılması	91
<b>Şekil 49.</b> Cerrahi Sham Grubu'nun EMG ile ölçülen latans değerlerinin alt gruplara göre haftalık karşılaştırılması	91
<b>Şekil 50.</b> Cerrahi Hasar Grubu'nun EMG ile ölçülen latans değerlerinin haftalara göre alt grupların karşılaştırılması	92
<b>Şekil 51.</b> Cerrahi Sham Grubu'nun EMG ile ölçülen latans değerlerinin haftalara göre alt grupların karşılaştırılması	92
<b>Şekil 52.</b> İlaç verilmeyen Kontrol grubunda EMG ile ölçülen latans değerlerinin haftalara göre sağ (Cerrahi Hasar) ve sol (Cerrahi Sham) taraflarının karşılaştırılması	93



<b>Şekil 53.</b> Fizyolojik serum verilen grupta EMG ile ölçülen latans değerlerinin haftalara göre sağ (Cerrahi Hasar) ve sol (Cerrahi Sham) taraflarının karşılaştırılması	93
<b>Şekil 54.</b> Deksametazon verilen grupta EMG ile ölçülen latans değerlerinin haftalara göre sağ (Cerrahi Hasar) ve sol (Cerrahi Sham) taraflarının karşılaştırılması	94
<b>Şekil 55.</b> Oksitosin verilen grupta EMG ile ölçülen latans değerlerinin haftalara göre sağ (Cerrahi Hasar) ve sol (Cerrahi Sham) taraflarının karşılaştırılması	94
<b>Şekil 56.</b> Resveratrol verilen grupta EMG ile ölçülen latans değerlerinin haftalara göre sağ (Cerrahi Hasar) ve sol (Cerrahi Sham) taraflarının karşılaştırılması	95
<b>Şekil 57.</b> Cerrahi Sham Grubu latans değerleri ile Cerrahi Hasar Grubu latans değerleri arasındaki farkın (Sol-Sağ) alt gruplarda haftalara göre karşılaştırılması	95
<b>Şekil 58.</b> Latans fark değerlerinin (L-R) alt gruplar arasında ikili olarak karşılaştırılması	96
<b>Şekil 59.</b> Cerrahi Hasar Grubu'nun P-P amplitüd değerlerinin deney süresince karşılaştırılması	100
<b>Şekil 60.</b> Cerrahi Sham Grubu'nun P-P amplitüd değerlerinin deney süresince karşılaştırılması	100
<b>Şekil 61.</b> Cerrahi Hasar Grubu'nun EMG ile ölçülen amplitüd değerlerinin haftalara göre alt grupların karşılaştırılması	101
<b>Şekil 62.</b> Cerrahi Sham Grubu'nun EMG ile ölçülen amplitüd değerlerinin haftalara göre alt grupların karşılaştırılması	101
<b>Şekil 63.</b> İlaç verilmeyen Kontrol grubunda EMG ile ölçülen amplitüd değerlerinin haftalara göre sağ (Cerrahi Hasar) ve sol (Cerrahi Sham) taraflarının karşılaştırılması	102
<b>Şekil 64.</b> Fizyolojik serum (FS) verilen grupta EMG ile ölçülen amplitüd değerlerinin haftalara göre sağ (Cerrahi Hasar) ve sol (Cerrahi Sham) taraflarının karşılaştırılması	102

<b>Şekil 65.</b> Deksmetazon (Deks) verilen grupta EMG ile ölçülen latans değerlerinin haftalara göre sağ (Cerrahi Hasar) ve sol (Cerrahi Sham) taraflarının karşılaştırılması	103
<b>Şekil 66.</b> Oksitosin (Oks) verilen grupta EMG ile ölçülen amplitüd değerlerinin haftalara göre sağ (Cerrahi Hasar) ve sol (Cerrahi Sham) taraflarının karşılaştırılması	103
<b>Şekil 67.</b> Resveratrol (Res) verilen grupta EMG ile ölçülen amplitüd değerlerinin haftalara göre sağ (Cerrahi Hasar) ve sol (Cerrahi Sham) taraflarının karşılaştırılması	104
<b>Şekil 68.</b> Sağ ve sol taraf amplitüdüleri arasındaki farkın (Sol-Sağ) alt gruplarda haftalara göre karşılaştırılması	104
<b>Şekil 69.</b> Cerrahi Hasar Grubunun alt gruplarının 1. hafta EMG kayıtlarının karşılaştırılması	110
<b>Şekil 70.</b> Cerrahi Hasar Grubunun alt gruplarının 3. hafta EMG kayıtlarının karşılaştırılması	111
<b>Şekil 71.</b> Cerrahi Hasar Grubunun alt gruplarının 4. hafta EMG kayıtlarının karşılaştırılması	112
<b>Şekil 72.</b> H+Kont alt grubundan elde edilen EMG kaydı	113
<b>Şekil 73.</b> H+FS grubundan elde edilen EMG kaydı	114
<b>Şekil 74.</b> H+Deks grubundan elde edilen EMG kaydı	115
<b>Şekil 75.</b> H+Oks grubundan elde edilen EMG kaydı	116
<b>Şekil 76.</b> H+Res grubundan elde edilen EMG kaydı	117
<b>Şekil 77.</b> Cerrahi Sham Grubu'ndan elde edilen fasiyal sinir kesitinin ışık mikroskopik görünümü	119
<b>Şekil 78.</b> Cerrahi Sham Grubu'ndan elde edilen sinirin enine kesitte ışık mikroskopik görünümü.	119
<b>Şekil 79.</b> H+Kont grubundan elde edilen sinirin ışık mikroskopik Görünümü	121
<b>Şekil 80.</b> A. H+Kont grubundan elde edilen sinirin ışık mikroskopik Görünümü	121
<b>Şekil 81.</b> H+FS grubundan elde edilen biyopsi materyalinin ışık mikroskopik görünümü	122

<b>Şekil 82.</b> H+FS grubundan elde edilen sinir (A) ile Sham kontrol grubu tarafından elde edilen sinirin (B) ışık mikroskopik görünümünün karşılaştırılması	122
<b>Şekil 83.</b> H+Deks grubundan elde edilen sinir (A) ile Sham + D grubundan elde edilen sinirin (B) ışık mikroskopik görünümünün karşılaştırılması	123
<b>Şekil 84.</b> H+Oks grubundan elde edilen sinir (A) ile Sham + O grubundan elde edilen sinirin (B) ışık mikroskopik görünümünün karşılaştırılması	124
<b>Şekil 85.</b> H+Res grubundan elde edilen sinir (A) ile Sham + R grubundan elde edilen sinirin (B) ışık mikroskopik görünümünün karşılaştırılması	125
<b>Şekil 86.</b> İlaç verilen alt grupların histopatolojik görüntülerinin karşılaştırılması	126
<b>Şekil 87.</b> Tüm alt grupların fasiyal sinir biyopsi örneklerinin Hematoksilen - Eosin boyaması ile elde edilen histopatolojik görüntülerinin karşılaştırılması	126
<b>Şekil 88.</b> Grupların ve alt grupların fasiyal sinir ve kas biyopsi örneklerinin TUNEL boyaması	128
<b>Şekil 89.</b> H+Kont grubu (A) ile S+Kont grubunun (B) TUNEL boyaması ile karşılaştırılması	129
<b>Şekil 90.</b> H+FS grubu (A) ile S+FS grubunun (B) TUNEL boyaması ile karşılaştırılması	129
<b>Şekil 91.</b> H+Deks grubu (A) ile S+Deks grubunun (B) TUNEL boyaması ile karşılaştırılması	130
<b>Şekil 92.</b> H+Oks grubu (A) ile S+Oks grubunun (B) TUNEL boyaması ile karşılaştırılması	130
<b>Şekil 93.</b> H+Res grubu (A) ile S+Res grubunun (B) TUNEL boyaması ile karşılaştırılması	130
<b>Şekil 94.</b> Grupların ve alt grupların fasiyal sinir ve kas biyopsi örneklerinin Cnx 43 boyaması ile immünohistokimyasal olarak karşılaştırılması	132
<b>Şekil 95.</b> Cerrahi Sham Grubu'nda Cnx 43 ekspresyonu	133

<b>Şekil 96.</b> Cerrahi Sham Grubu'nda Cnx 43 ekspresyonu	133
<b>Şekil 97.</b> H+Kont grubu (A) ile S+Kont grubunun (B) Cnx 43 boyaması ile karşılaştırılması.	134
<b>Şekil 98.</b> H+FS grubu (A) ile S+FS grubunun (B) Cnx 43 boyaması ile karşılaştırılması	134
<b>Şekil 99.</b> H+Deks grubu (A) ile S+Deks grubunun (B) Cnx 43 boyaması ile karşılaştırılması	135
<b>Şekil 100.</b> H+Oks grubu (A) ile S+Oks grubunun (B) Cnx 43 boyaması ile karşılaştırılması	135
<b>Şekil 101.</b> H+Res grubu (A) ile S+Res grubunun (B) Cnx 43 boyaması ile karşılaştırılması	135
<b>Şekil 102.</b> Grupların ve alt grupların fasiyal sinir ve kas biyopsi örneklerinin Cnx 32 boyaması ile immünohistokimyasal olarak karşılaştırılması	137
<b>Şekil 103.</b> Cerrahi Sham Grubu'nda Cnx 32 ekspresyonu	138
<b>Şekil 104.</b> Cerrahi Sham Grubu'nda Cxn 32 ekspresyonu	138
<b>Şekil 105.</b> H+Kont grubu (A) ile S+Kont grubunun (B) Cnx 32 boyaması ile karşılaştırılması	139
<b>Şekil 106.</b> H+FS grubu (A) ile S+FS grubunun (B) Cnx 32 boyaması ile karşılaştırılması	139
<b>Şekil 107.</b> H+Deks grubu (A) ile S+Deks grubunun (B) Cnx 32 boyaması ile karşılaştırılması	140
<b>Şekil 108.</b> H+Oks grubu (A) ile S+Oks grubunun (B) Cnx 32 boyaması ile karşılaştırılması	140
<b>Şekil 109.</b> H+Res grubu (A) ile S+Res grubunun (B) Cnx 32 boyaması ile karşılaştırılması	140

## KISALTMALAR

**BDNF:** Brain Derived Neurotrophic Factor

**BKAP:** Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli

**CAM:** Cell Adhesion Molecule

**Cxn:** Connexin

**D:** Deksametazon

**DAB:** Diaminobenzidine

**DKK:** Dış Kulak Kanalı

**EMG:** Elektromiyografi

**ENOG:** Elektronörografi

**FS:** Fizyolojik Serum

**GG:** Genikulat Gangliyon

**GSA:** Genel somatik afferent

**GVE:** Genel visserel efferent

**Hz:** Hertz

**IU:** İnternational Unit

**İAK:** İnternal Akustik Kanal

**kg:** kilogram

**LSSK:** Lateral Semisirküler Kanal

**mg:** miligram

**msn:** milisaniye

**MST:** Maksimal Uyarı Testi

**MÜP:** Motor Ünit Potansiyeli

**NCAM:** Neuronal Cell Adhesion Molecule

**NGF:** Nerve Growth Factor

**NT-3:** Nörotrofin - 3

**NT-4/5:** Nörotrofin 4/5

**O:** Oksitosin

**ÖVA:** Özel visseral afferent

**ÖVE:** Özel visseral efferent

**PBS:** Phosphate Buffer Salie

**P-P:** Peak to peak

**R:** Resveratrol

**SD:** Standart Deviation

**SEM:** Standart Error of Mean

**sn:** saniye

**SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences

**SSSK:** Süperior Semisirküler Kanal

**Trk:** Tirozin kinaz

**TUNEL:** Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP Nick End Labeling

**VGA:** Video Graphics Array

## I. GİRİŞ

Periferik sinir hasarı dünyada ciddi sağlık sorunlarından birisidir. Bu hasar etkilenen sinire göre motor ve/veya duyusal kayıplara, otonomik değişikliklere neden olabilmektedir. Bunun sonucunda duyusal kayıplar hipoestezi, parestezi ve hiperestezi ile kendini gösterirken; motor kayıplar çizgili kaslarda güç kaybı ve atrofi ile karşımıza çıkar. Ancak 16. yüzyıla kadar periferik sinir hasarının onarımı ile ilgili herhangi bir tedavi yöntemi tanımlanmamıştır. Gabriele Ferrara (1543-1627) periferik sinir cerrahisinde kesilen sinirlerin uçlarının sütüre edilmesini tarif ederek bir öncü olmuştur. İkinci Dünya Savaşı'nda oluşan savaş yaralanmaları periferik sinir anatomisi ile ilgili çalışmaları tetiklemiştir. Periferik sinir hasarı ile ilgili kötü sonuçların aksonal rejenerasyon olmamasına bağlı olduğu fark edilmiştir (Colohan, 1996). Santral sinir sistemi ile kıyaslandığında periferik sinir sisteminde hasarı takiben aksonun yeniden miyelinizasyonu ve rejenerasyonu ile belirgin iyileşme yeteneği olduğu belirtilmiştir (Grant, 1999).

Hasar sonucunda özellikle sinir distalinde önemli yapısal değişiklikler ve fonksiyonel kayıplar meydana gelmektedir. Bunların tedavisine yönelik endojen faktörler (rejenerasyon üzerine Schwann hücrelerinin olumlu etkileri) dışında çeşitli medikal ajanlar denemiş ve cerrahi teknikler geliştirilmiştir<sup>1,2</sup>. Ekzojen olarak uygulanan nöroprotektif ajanlar, nörotropinler, nörokinler ve bazı büyüme faktörlerinin de yararlı etkileri bildirilmiştir<sup>3,4,5,6</sup>.

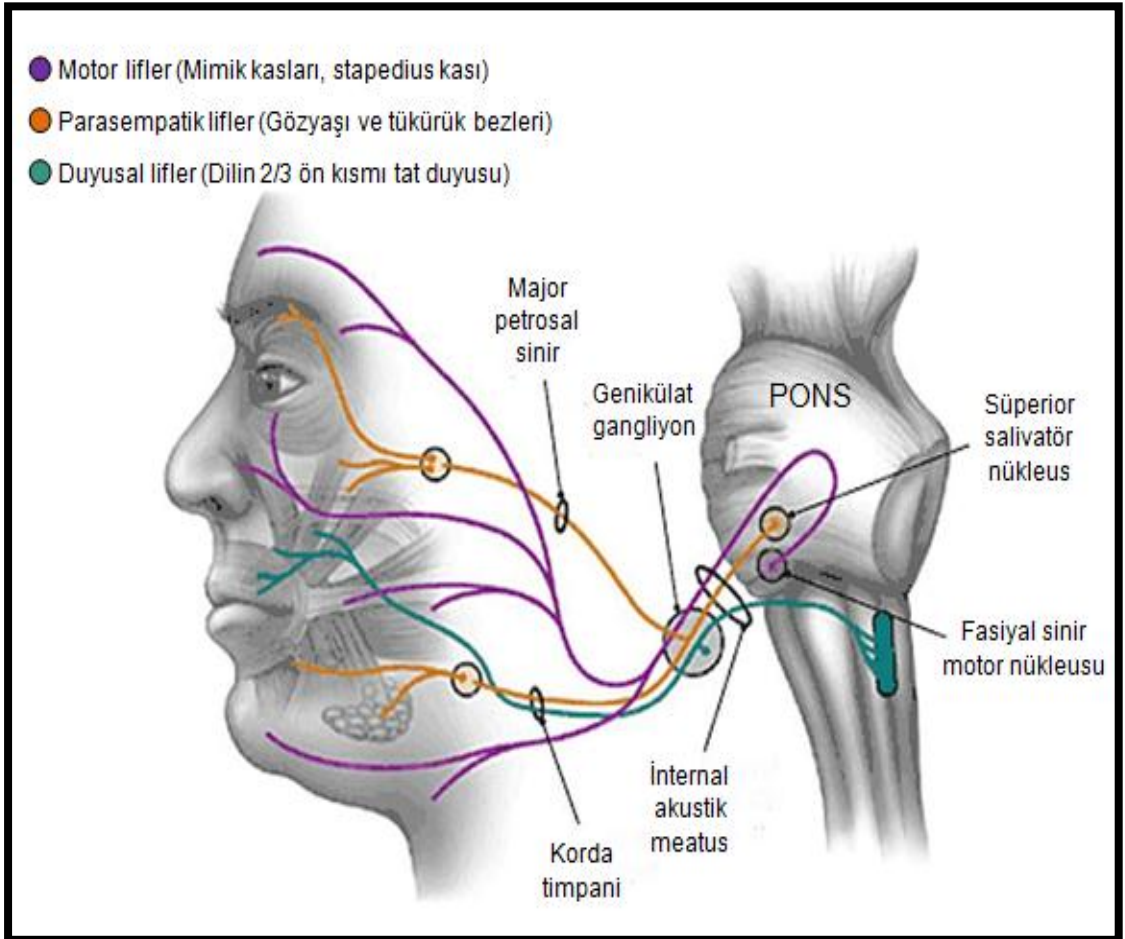
Bu çalışmamızda fasiyal sinir ezilme hasarı oluşturulan sıçanlarda, nöroprotektif etkisi olduğu bilinen oksitosin ve resveratrolün nörogenesis stimülasyonunu değerlendirmek, olası olumlu nöroprotektif etkilerinden fasiyal sinir hasarı olan hastalarda yararlanabilmek ve alternatif bir tedavi seçeneği olarak sunabilmek hedeflenmiştir.

## II. GENEL BİLGİLER

### 2.1. FASIYAL SİNİR

#### 2.1.1. Fasiyal Sinir Anatomisi

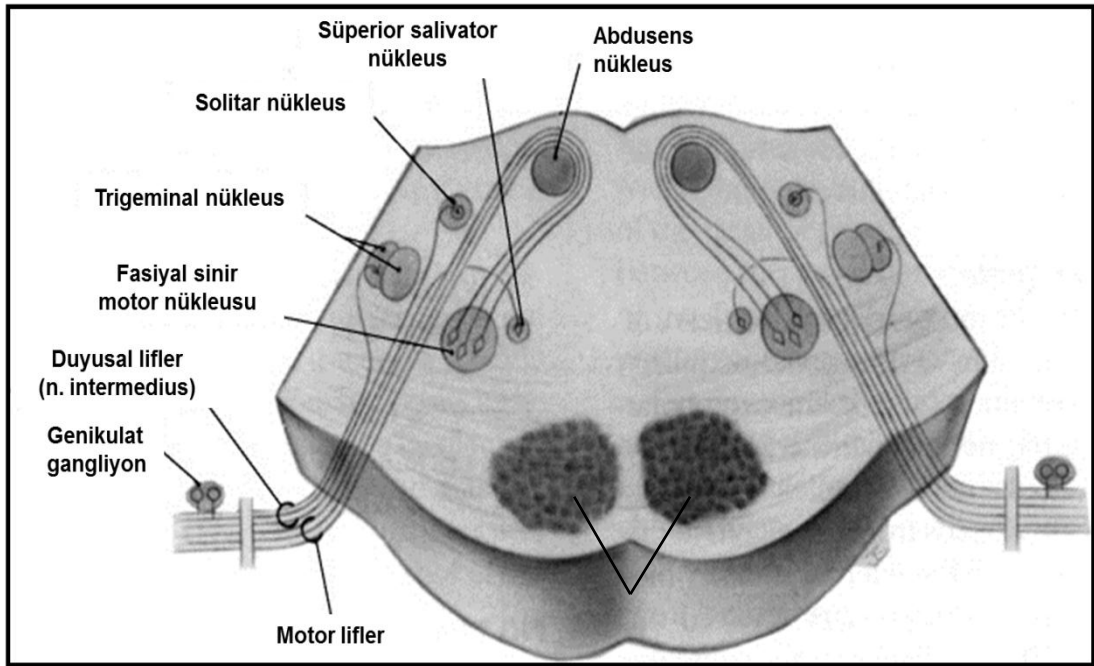
Kraniyal sinirlerin yedincisi olan fasiyal sinir motor, parasempatik ve sensöriyal lifleri taşıyan karma bir sinirdir. Embriyolojik olarak ikinci brankiyal arktan gelişir ve bu arktan kaynaklanan çeşitli kas ve organları inerve eder. Motor lifleri yüzün mimik kasları ile birlikte ikinci brankiyal arktan kaynaklanan stilohiyoid, stiloglossus, digastrik (arka karnı), platisma, aurikula kasları ve stapedius kaslarını inerve eder (Şekil 1).



Şekil 1. Fasiyal sinirin motor, parasempatik ve duyusal lifleri.

Fasiyal sinir motor liflerinin birinci nükleusu serebral kortekste presentral girusta, ikinci nükleusu ponsta bulunur. Ponsta bulunan motor nükleus, bir ana ve iki aksesuar nükleustan oluşmuştur (Şekil 2).

Ana motor nükleus, yukarıda beşinci kranial sinir olan trigeminal sinirin mastikatör nükleusu, aşağıda dokuzuncu kranial sinir olan glossofarengeal sinir ile onuncu kranial sinir olan vagus sinirine ait nükleus ambiguus 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<sup>7</sup>. Aksesuar motor nükleuslar dorsal ve ventral olmak üzere iki tanedir. Dorsal aksesuar nükleus digastrik kas arka karnını inerve eder. Ventral aksesuar nükleus ise stapes kasını inerve eder<sup>8</sup>.

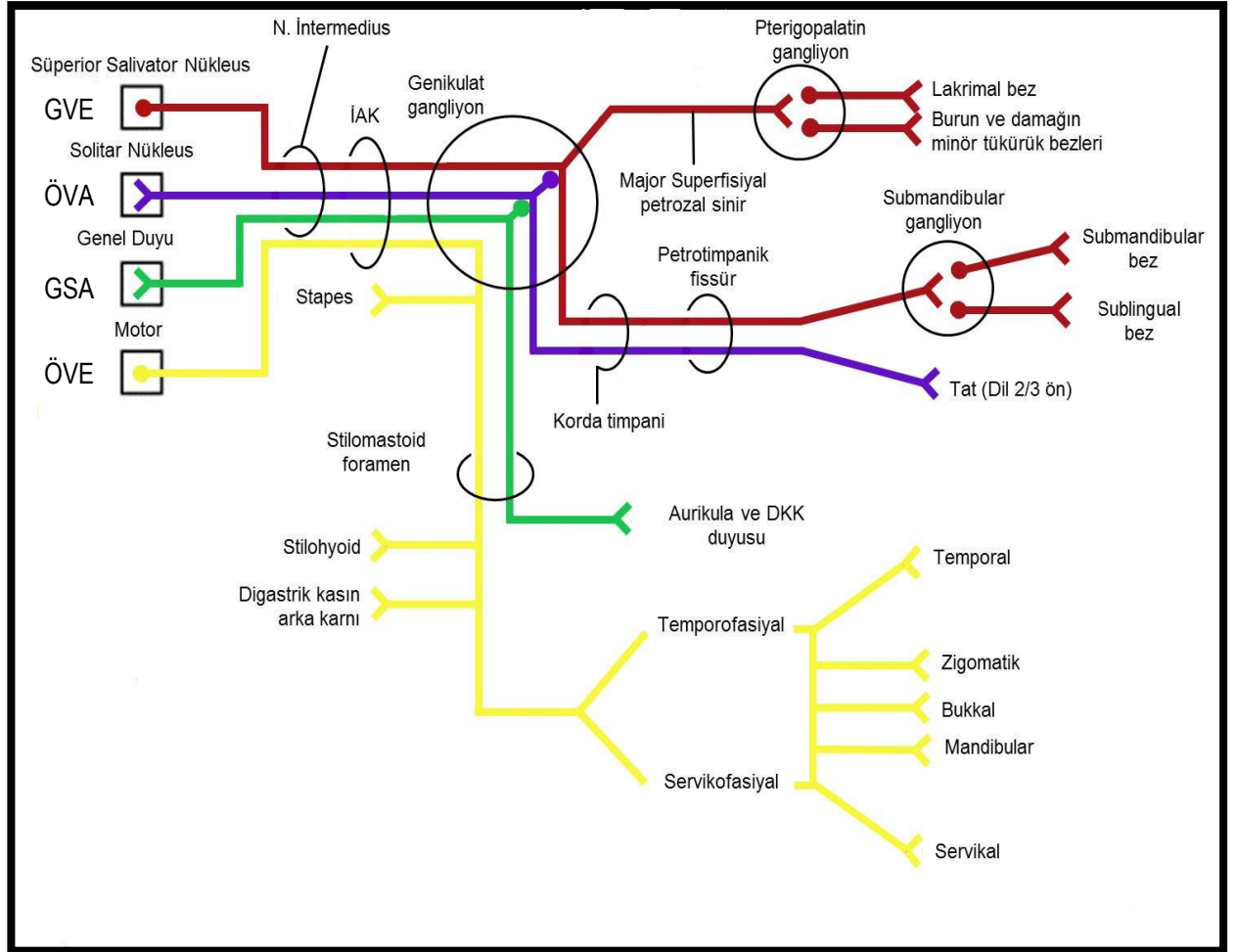


Şekil 2. Fasiyal sinir motor nükleusunun ponsta yerleşimi.



Fasiyal sinir parasempatik liflerinin iki kökeni vardır. İlk olarak 'lakrimo-muko-nazal sistem'den köken alan parasempatik liflerin birinci nükleusu ponsta süperior salivator nükleusta, ikinci nükleusu sfenopalatin gangliyondadır. Bu lifler perifere doğru motor liflerle birlikte n. intermedius içinde gider ve ganglion genikuli seviyesinde majör süperfisiyal petrozal sinir ile fasiyal sinirden ayrılır. Lakrimal bez, nazal kavite ve damak mukozasının inervasyonunu sağlarlar. İkinci olarak submandibuler ve sublingual bezleri inerve eden parasempatik liflerin, birinci nükleusu ponsta süperior salivator nükleusta, ikinci nükleusu submandibular gangliyondadır. Bu lifler korda timpani aracılığıyla fasiyal sinirden ayrılır ve submandibular gangliyondan sonra submandibular ve sublingual bezlerin inervasyonunu sağlar.

Fasiyal sinir duyuşal lifleri özel ve somatik olmak üzere iki çeşittir. Somatik duyuşal lifler dış kulak kanalı arka duvarı ve buna yakın timpanik membran bölümü ile dış kulak kanalı girişı, konka, tragus, heliks, antiheliks ve lobülün bir kısmına ait deri (Ramsay Hunt bölgesi) bölgesinden ağrı, ısı ve dokunma duyuşlarını alır. Stilomastoid foramenden hemen önce fasiyal sinire katılırlar ve birinci nükleuslarının bulunduğu genikulat gangliyonu uğrarlar. Genikulat gangliyondan çıkan lifler n. intermedius yoluyla ponsta trigeminal sinire katılır. Buradan çıkan lifler kortekste ikinci nükleuslarının bulunduğu girus postsentraliste sonlanırlar. Özel duyuşal lifler ise dilin ipsilateral 2/3 ön kısmından tat duyuşunu alırlar. Bu lifler korda timpani içerisinde fasiyal sinire ulaşır. Bu liflerin de birinci nükleusu genikulat gangliyondadır. Buradan itibaren n. intermedius içerisinde ilerleyen tat duyuşu liflerinin, ikinci nükleusu medulla oblangatada solitar nükleustadır. Bu nükleustan başlayan lifler parietal lobda postsentral girusun alt ucunda ve lateral sulkusun anteriorunda yer alan kortikal tat merkezine (Brodmann 43) ulaşır<sup>9</sup> (Şekil 3).

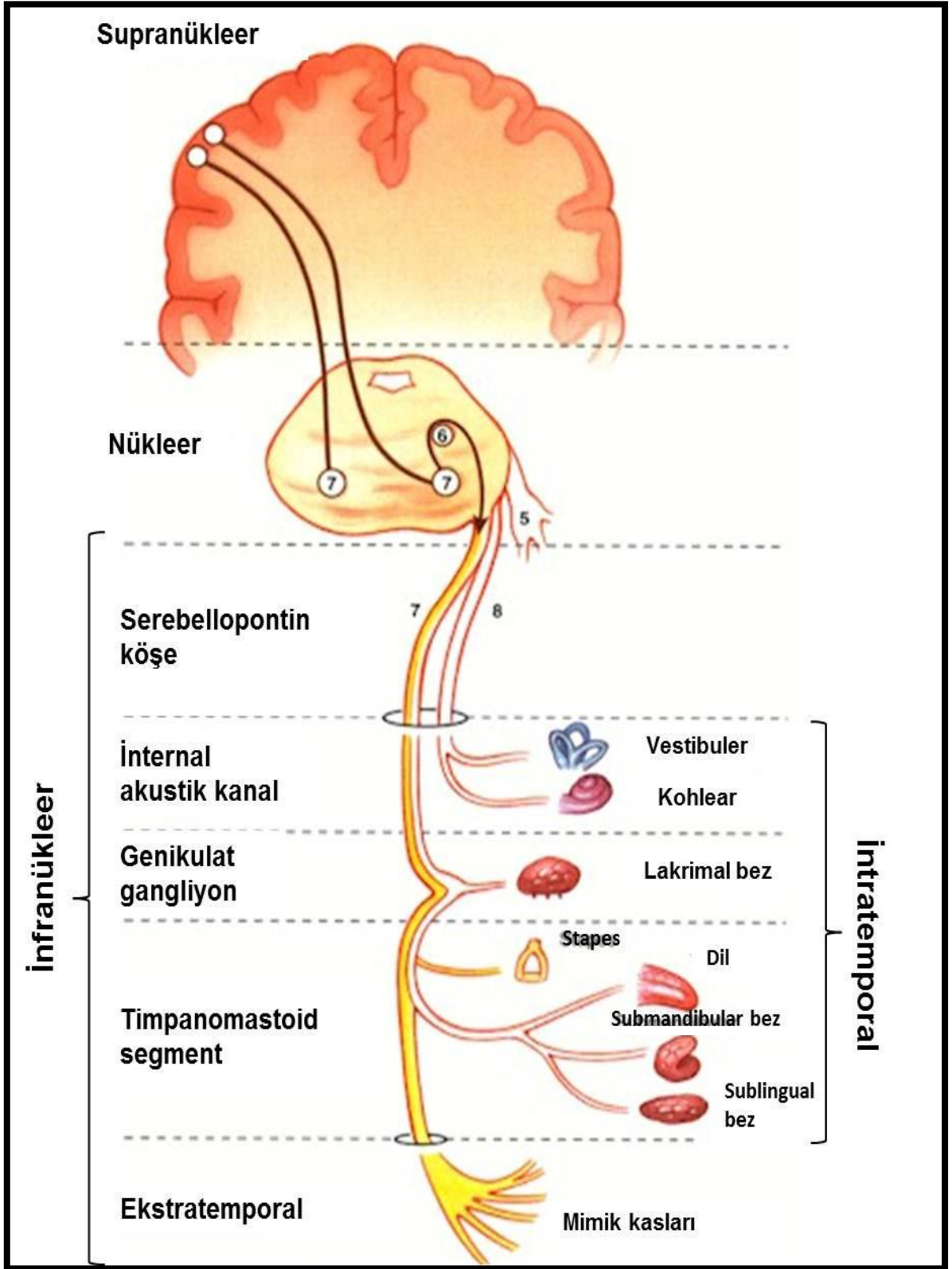


**Şekil 3.** Fasiyal sinirin motor, duyuusal ve parasempatik lifleri arasındaki ilişki.

GVE: Genel visseral efferent (parasempatik), ÖVA: Özel visseral afferent (tat duyusu), GSA: Genel somatik afferent (somatik duyu), ÖVE: Özel visseral efferent (motor), İAK: İnternal akustik kanal, DKK: Dış kulak kanalı.

Klinik açıdan fasiyal sinir supranükleer, nükleer ve infranükleer olarak üç kısımda incelenir (Şekil 4):

- Supranükleer parça, fasiyal sinirin korteks ile pontstaki nükleusları arasındaki kısımdır.
- Nükleer parça, nükleusların bulunduğu kısımdır.
- İnteranükleer parça ise, nükleuslardan uç dallara kadar olan kısımdır.



Şekil 4. Fasiyal sinirin kısımları ve dalları.

## **Supranükleer Fasiyal Sinir Anatomisi**

Fasiyal sinir motor nükleusunun primer santral bağlantıları piramidal yolun kortikobulber lifleri ile sağlanır. Fasiyal sinirin yüzün alt ve üst yarısına giden kortikobulber liflerinin seyri farklılık göstermektedir. Yüzün üst yarısına giden lifler iki kez çaprazlaştıkları halde, alt yarısına giden lifler bir kez çaprazlaşmaktadır. Bu yüzden kortikobulbar traktusun bir tarafta zedelenmesi, yüzün üst yarısında herhangi bir felç meydana getirmemekte, ancak alt yarısı felç olmaktadır<sup>10</sup>.

## **Nükleer Fasiyal Sinir Anatomisi**

Fasiyal sinir motor nükleusu ponsun alt 1/3 kısmında, X. kranial sinir nükleusunun (Nükleus ambiguus) yakınında ve 4. ventrikülün tabanında yerleşmiştir. Bu nükleusta yaklaşık 7000 motor (efferent) sinir lifi bulunmaktadır. Motor nükleustan çıkan lifler VI. kranial sinir nükleusunun etrafını dolaştıktan sonra ponsdan ayrılırlar.

Fasiyal sinirin parasempatik lifleri gözyaşı ve tükürük salgılanmasında görev alırlar ve yine ponsda bulunan superior salivator nükleusta yer alır. Bu nükleustan çıkan lifler n. intermedius (Wrisberg siniri) içinde ilerler. VIII. kranial sinir ile fasiyal sinir arasında bulunduğu için, bu sinire n. intermedius denilmektedir. Bu sinir, motor liflerle beraber ponsu terkeder<sup>11</sup>.

Fasiyal sinirin duyu liflerinden somatik duysal lifler, Ramsey Hunt bölgesinden aldıkları duyu n. intermedius içerisinde ponsa getirirler ve burada trigeminal sinire katılırlar. Özel duysal liflerin nöron gövdeleri genikulat gangliyonda yer alır ve dendritleri korda timpani içinde dilin ön 2/3 kısmından tat duysunu alır. Akonları ise n. intermedius içinde ponsa giderek solitar nükleusta sonlanır<sup>9</sup>.

## **İnfranükleer Fasiyal Sinir Anatomisi**

Fasiyal sinir, beyini pontobulbar oluktan terkeder. Buradan uç dallarına kadar olan seyri klinik amaçla üç kısımda incelenir:

- I. İntrakraniyal parça
  - Serebellopontin köşe
- II. İntratemporal parça
  - İnternal akustik kanal (İAK)
    - Meatal segment
  - Fallop kanalı
    1. Labirenter segment
    2. Timpanik segment (horizontal segment)
    3. Mastoid segment (vertikal segment)
- III. Ekstratemporal parça

### **İnfranükleer Fasiyal Sinirin İntrakraniyal Parçası**

**Serebellopontin köşe:** Pontobulbar oluk ile internal akustik kanal arasındaki parçadır. Pons ile İAK arasındaki sinirin uzunluğu yaklaşık 23-24 mm kadardır. Fasiyal sinir burada posterior fossada bulunmaktadır. Fasiyal sinir İAK'a kadar n. intermedius ve VIII. kraniyal sinirle birlikte seyretmektedir. Fasiyal sinir, n. intermedius, VIII. kraniyal sinir ve İAK'ya giden damarların hepsine akustiko-fasiyal pedikül adı verilir.

Akustiko-fasiyal pedikülün her elemanı ayrı bir piamater kılıf ile sarılmıştır. Pedikül pontobulber oluktan çıktıktan sonra, sisterna pontoserebellaris lateralis içine girer. İnteriorunda a. bazilaristen çıkan, a. serebellaris posterior inferior, sinüs petrozis inferior ile inferolateralinde glossofarengus, vagus ve aksesuar kranyal sinirleri ile komşudur.

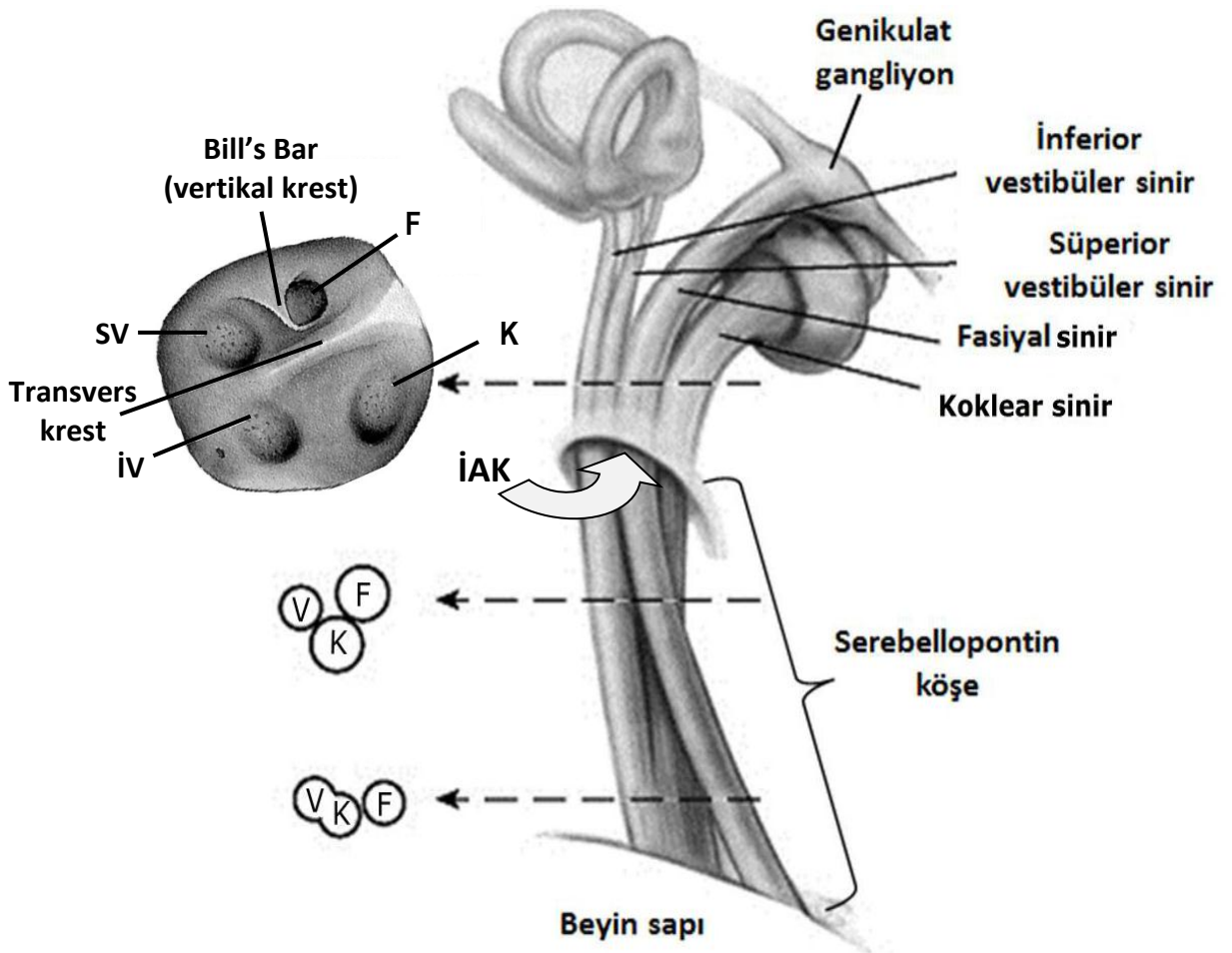
Süperiorunda tentorium serebelli ve bunun yapışma çizgisi boyunca sinüs petrozis süperior ile posteriorunda serebellum ile komşudur. Anterolateralinde ise endolenfatik kesenin yerleştiği fossa angularis ve bunun inferiorunda endolenfatik kanal ve süperiorunda ise fossa subarkuata bulunmaktadır. Sinirler ve birlikte oldukları damarlar, ortak bir araknoid kılıf ile sarılı olarak İAK girişine kadar gelirler<sup>12</sup>.

### **İnfranükleer Fasiyal Sinirin İntratemporal Parçası**

Serebellopontin köşeyi geçtikten sonra fasiyal sinir, n intermedius ve VIII. kranial sinir ile birlikte temporal kemiğe İAK'dan girer. Fasiyal sinirin İAK'da seyreden kısmı meatal segment olarak isimlendirilir. Bu kanaldan sonra temporal kemik boyunca stilomastoid forameninden çıkıncaya kadar 'Fallop Kanalı' olarak da bilinen insan vücudunun en uzun kemik kanalı olan fasiyal kanal içinde yaklaşık 3 cm.'lik 'Z' şeklinde bir yol kateder. Bu kanal iki dirsek ve üç segmentten oluşur. Bu segmentler; İAK'dan genikulat gangliyonuna (birinci dirsek) kadar olan 'Labirenter Segment', genikulat gangliyondan ikinci dirseğe kadar olan 'Timpanik Segment', ikinci dirsekten stilomastoid foramene kadar olan 'Mastoid Segment'tir.

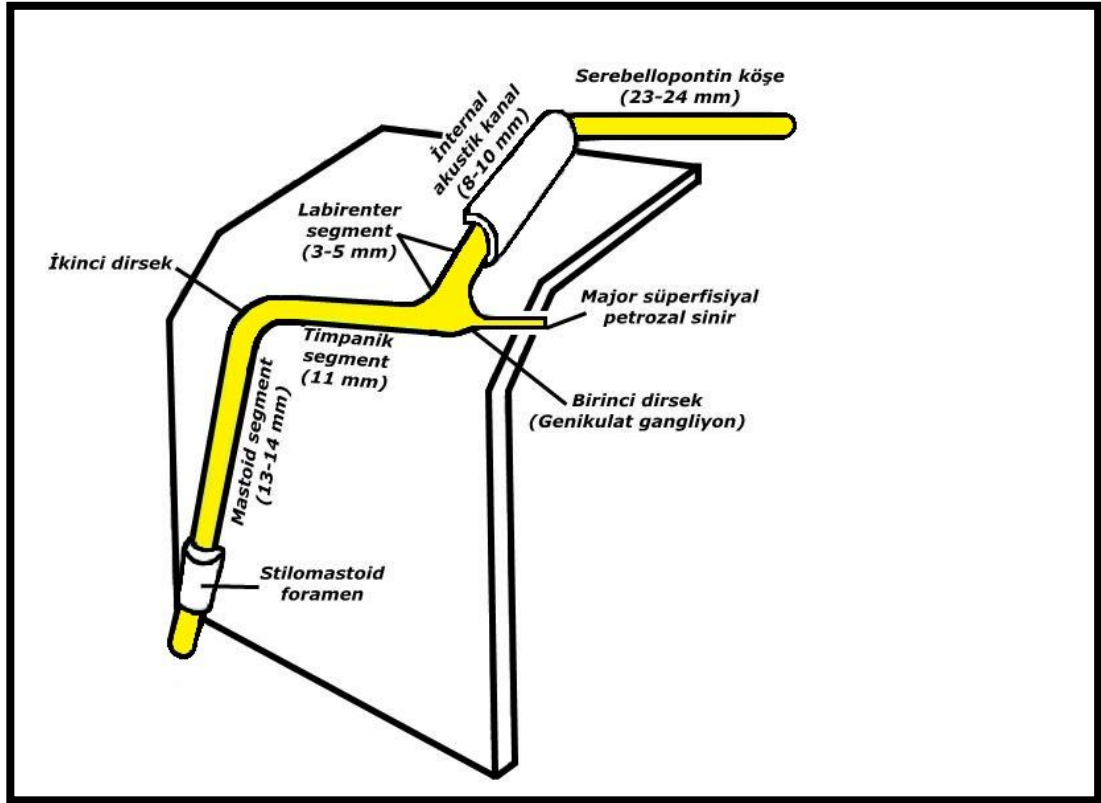
**İnternal Akustik Kanal (meatal segment):** Temporal kemiğin posterior yüzünde bulunan, giderek genişleyen huni şeklinde bir kanaldır. Fasiyal sinir İAK içinde VIII. kranial sinir, n. intermedius ve a. auditiva interna ile birlikte seyreder ve birbirlerine gevşekçe bağlıdırlar. Bazen anterior inferior serebellar arter de bir loop yaparak İAK içinde yerleşim gösterebilmektedir İnternal akustik kanal içerisindeki seyri esnasında fasiyal sinir ile VIII. kranial 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 kalınlaşmakta ve vertikal ile transvers krestler oluşturur. Bu krestler İAK'ı süperior ve inferior ile anterior ve posterior olmak üzere bölerler. Vertikal olan kreste 'Bill's bar' adı verilir.

Vertikal krest fundusun süperiorda kalan bölümünü anteriorda fasiyal sinir kanalı, posteriorda ise süperior vestibüler sinir kanalına ayırır. İnferiorda kalan bölümün anteriorunda ise koklear sinir yerleşim gösterir. Transvers krestin ise süperiorunda süperior vestibüler sinir, inferiorunda inferior vestibüler sinir bulunur (Şekil 5). Fasiyal sinirin İAK içindeki uzunluğu 8 - 11 mm arasında değişir ve İAK daki seyri boyunca fasiyal sinirin dural kaplaması epinöriumuna dönüşüm gösterir.



**Şekil 5.** Beyin sapından beraber çıkan fasiyal sinir ve VIII. Kranial sinirin serebellopontin köşede ve internal akustik kanalda birbirleriyle olan ilişkilerinin kesitler ile gösterilmesi. İAK: İnternal akustik kanal, F: Fasiyal sinir, K: Koklear sinir, V: vestibüler sinir, SV: Superior vestibüler sinir, İV: İnferior vestibüler sinir.

**Fallop Kanalı:** Fasiyal sinirin Fallop kanalı boyunca geçişi eşsizdir. Vücuttaki başka hiçbir sinir kemik bir kanal boyunca böylesine uzun bir yol katetmez. Bu sinir intratemporal kısmının Z şekli ile de dikkat çekicidir, içinde ganglionu vardır ve geçtiği uzunluk 28 ile 30 mm arasındadır. Üç segment ve iki dirsek yapacak şekilde kıvrımlı bir seyir izler<sup>11</sup>(Şekil 6).



**Şekil 6.** Üç segment ve iki dirsek yaparak Fallop kanalında seyreden fasiyal sinir.

**Labirenter Segment:** Fasiyal sinir, İAK fundusundan sonra yaklaşık 132 derecelik bir açı ile inferiora ve anteriora yönelerek genikulat gangliona uzanır. Fundus ile Fallop kanalının birinci dirseğinde bulunan genikulat ganglion arasındaki bu parçaya labirenter (petröz) segment adı verilmektedir. Bu segmente koklea ve lateral ile superior semisirküler kanallarla yakın komşuluğu nedeniyle labirenter segment adı verilmiştir<sup>11</sup>. Fasiyal sinirin labirenter segmenti ile koklea arasındaki bu anatomik ilişki, orta kraniyal fossa yaklaşımını gerçekleştiren nörootolojik cerrahlar için kritiktir.



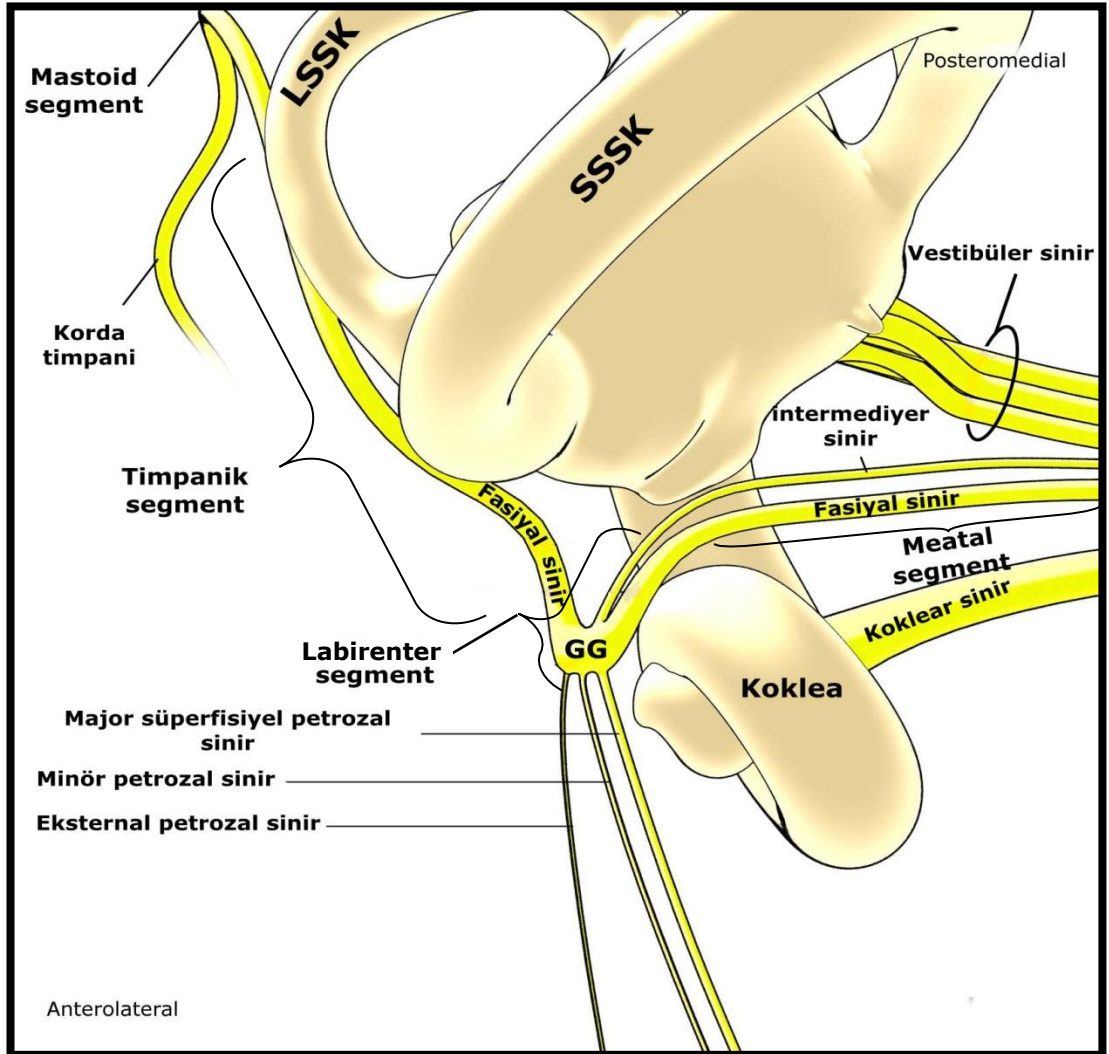
Redleaf ve Blough fasiyal sinirin labirenter kısmından kokleanın bazal dönüşüne olan uzaklığının 0,5 mm'den az olduğunu saptamışlardır<sup>11</sup>. Bu segmentin uzunluğu ise 3-5 mm kadardır. Ayrıca fasiyal sinirin içinde bulunduğu Fallop kanalının en dar yeri burasıdır ve ölçümlere göre yaklaşık 0,68 mm genişliğindedir. Bu nedenle fasiyal sinirin travma ve enflamasyondan en çok etkilenen bölümdür. Fasiyal siniri besleyen arteriyal kapillerlerin anastomozunun olmadığı tek segmenttir. Fasiyal kanalın bu ilk horizontal parçası fasiyal sinir ve n. intermedius içerir.

Genikulat gangliyon içerisinde fasiyal sinir ve n. intermediusa ait lifler makroskopik olarak ayırt edilemez. Lakrimo-muko-nazal sisteme ait parasempatik lifler bu gangliyondan petroz sinirleri oluşturarak ayrılırlar. Fasiyal sinirin genikulat gangliyondan çıkan ilk dalı majör süperfasiyal petrozal sinirdir ve sekretuar liflerini lakrimal bezlere taşır. Genikulat gangliyondan çıkan ikinci dal olan eksternal petrozal sinir ise sempatik liflerini orta menengeal artere taşıyan ince bir daldır. Üçüncü dal minör süperfasiyal petrozal sinirdir. Bu sinir, timpanik pleksus liflerine bağlanarak IX. kranial sinire katılır ve sekretuar liflerini parotis bezine taşır<sup>11</sup>.

**Timpanik (Horizontal) Segment:** Genikulat gangliyondan sonra fasiyal sinir 75 derecelik bir açı ile posteriora yönelerek timpanik kaviteye girer. Birinci dirsek ile ikinci dirsek arasındaki bu segmente timpanik segment adı verilir. Bu segmentin 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<sup>11</sup>.

Fasiyal sinir 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 seyrinde, posteriora tensör timpaninin kokleiform prosesi ile komşuluk eder. Bu çıkıntı, cerrahi sırasında Fallop kanalını işaret eden noktalardan biridir.

Fasiyal sinir burada oval pencerenin ön kenarına gelmiş olur. Lateral semisirküler kanalın altına girer ve ona paralel olarak oval pencere üstünde seyrine devam eder. Bu bölgede fasiyal kanal çoğu zaman çok incedir veya kanal duvarı yoktur<sup>12</sup>. Yetişkinlerde Fallop kanalı iki alanda belirgin daralır. Birincisi labirenter segmentin proksimal kısmında ve ikincisi timpanik segmentin orta bölümündedir<sup>13,14</sup>.



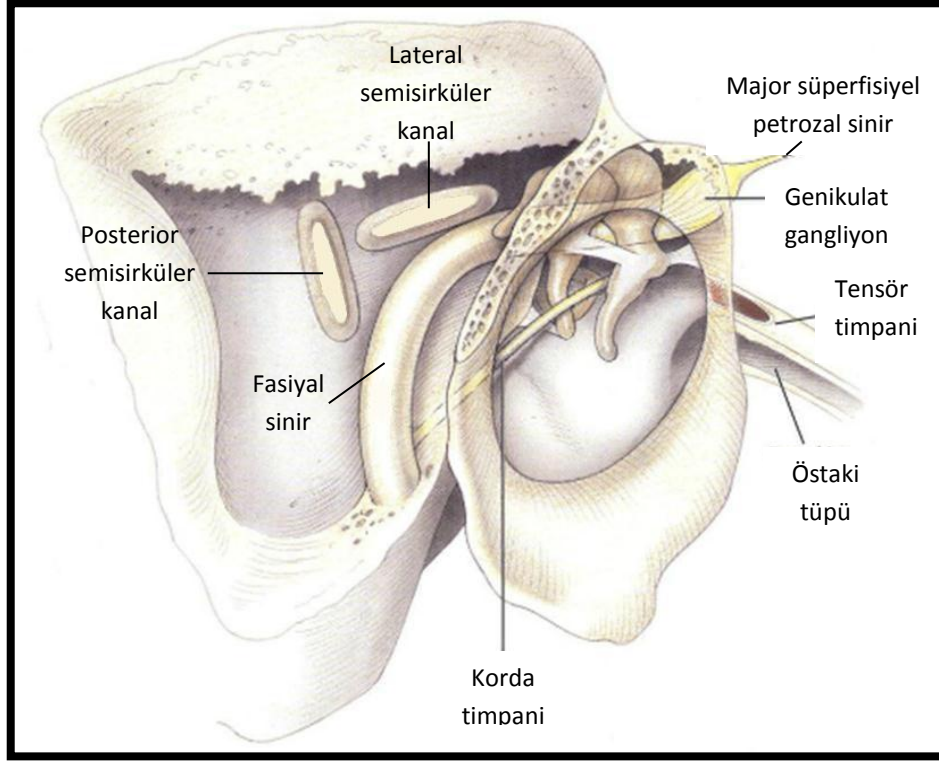
**Şekil 7.** Fasiyal sinirin meatal segmentten sonra izlediği yol sırasında verdiği dallar ve komşu yapılar ile ilişkisi. GG: Genikulat gangliyon, SSSK: Süperior semisirküler kanal, LSSK: Lateral semisirküler kanal.

Timpanik segmentin proksimal kısmı, lateral semisirküler kanalın inferior yüzeyine yakınken, distal kısmı posterior yüzeyinden uzaklaşacak şekilde posteriora doğru seyrederek (Şekil 7).

Burada inkusun kısa koluna olan uzaklık ortalama 3.31 mm olarak ölçülmüştür<sup>15</sup>. 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. Fasiyal sinirin 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 fasiyal sinir seyrinde bir anomaliyi temsil edebilir.

**Mastoid (Vertikal) Segment:** İkinci dirsek ile stilomastoid foramen arasında yer alan Fallop kanalının üçüncü segmentidir. Sinir burada vertikal bir konum alır. Ortalama 13-14 mm uzunluğundadır. Çapı 1 mm'den biraz daha fazladır fakat stilomastoid foramende daralır. Fasiyal sinir geniş bir dirsek yaparak horizontal durumdan vertikal duruma geçer ve stilomastoid foramende son bulur. Mastoid segmentin başlangıcını gösteren ikinci dirsek, piramidal çıkıntının posterolateralindedir. Fasiyal sinirin mastoid segmenti intratemporal seyrin en uzun kısmıdır. Fasiyal sinir bu segmentte üç dal verir: (1) Stapedius kasına giden stapedial sinir, (2) korda timpani ve (3) posterior auriküler dalı.

Fasiyal sinir piramidal eminens ile komşuluk yaptığı yerde üçüncü dalı olan stapedial dalını verir. Korda timpani n. intermediusun son dalıdır ve genellikle fasiyal sinirin mastoid segmentinin distal üçte birlik kısmından doğar. Malleus ve inkus arasından geçerek timpanik kaviteyi kateder ve lingual sinire katılmak için temporal kemikten petrotimpanik fissür (Hugier kanalı) aracılığıyla çıkar. Korda timpani submandibular ve sublingual bezlere giden sekretuar lifleri içerir. Aynı zamanda dilin 2/3 ön kısmından tat duyusunu alır (Şekil 8).

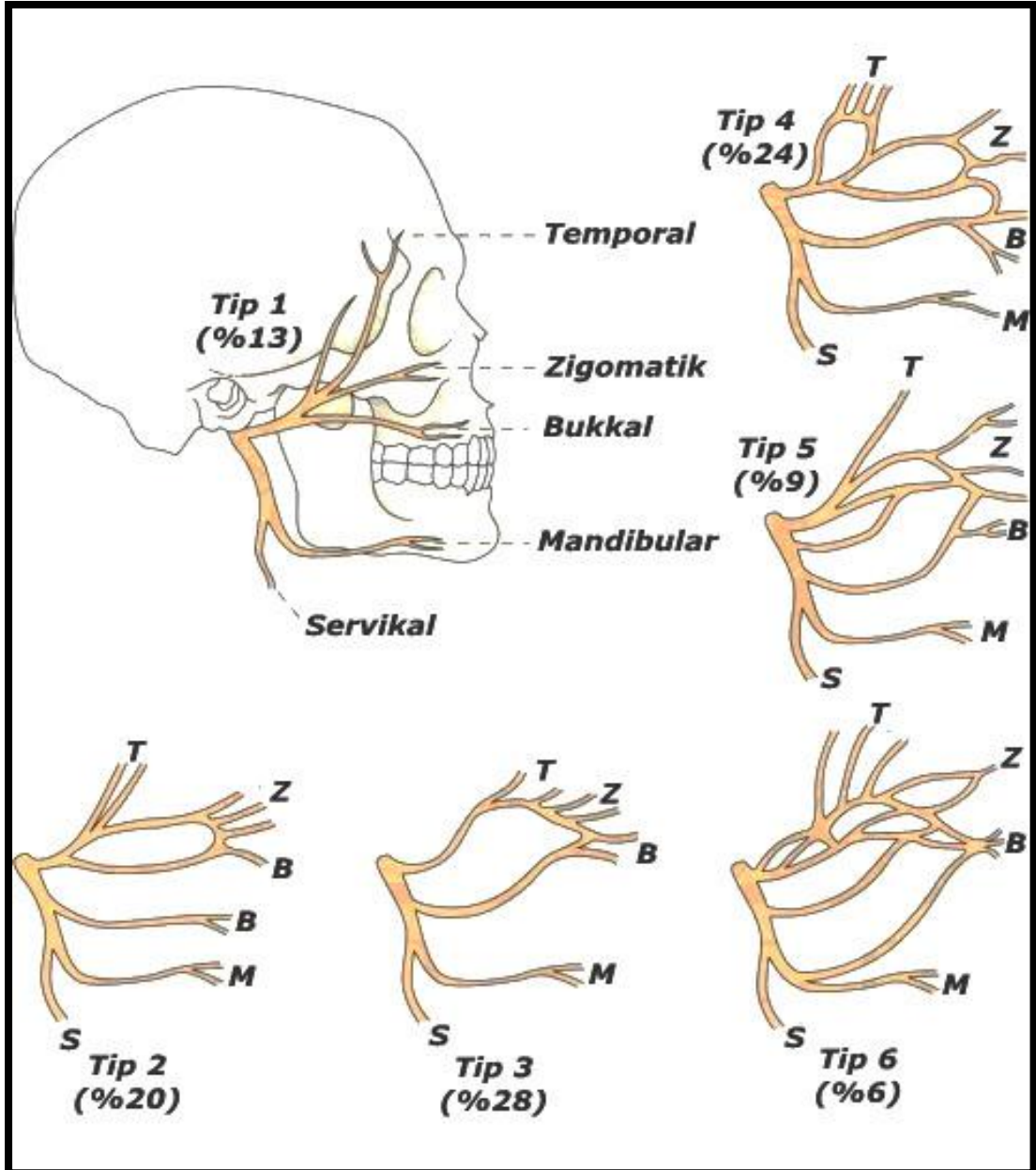


Şekil 8. Korda timpaninin orta kulaktaki seyri.

### İnfranükleer Fasiyal Sinirin Ekstratemporal Parçası

Fasiyal sinir stilomastoid foramenden çıktıktan sonra anteriora, inferiora ve laterale doğru bir seyir izler. Yeni doğanlarda ve 2 yaşına kadar olan çocuklarda, fasiyal sinir kafatasından çıkınca, derialtı dokusunun hemen altında yer alır. İki yaşından sonra, mastoid tip ve timpanik halka oluştuğu, fasiyal sinir daha derin bir konum alır. Yetişkinlerde deri seviyesinden 5 cm kadar derinde olabilir<sup>11</sup>. Fasiyal sinir, stilomastoid foramenden çıktıktan sonra ve dallanmadan önce, digastrik kasın posterior karnına, stilohiyoid kasa ve postauriküler kaslara dallar verir. Mandibula arka kenarı hizasında stilodigastrik üçgünden parotis bezine girer. Fasiyal sinir, temporal kemikten çıktığı yer olan stilomastoid foramen ile parotis bezine girdiği yer arasındaki segmentte yaklaşık 3 mm çapındadır. Fasiyal sinir daima, mastoid tip, dış kulak kanalı kıkırdağı, digastrik kasın posterior karnı üst sınırının birleştiği 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 ayrılır: Bunlar temporofasiyal ve servikofasiyal dallardır.

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<sup>16</sup>. Bu dallanma paterni bazı varyasyonlar gösterdiği için tiplendirilmiştir (Şekil 9).



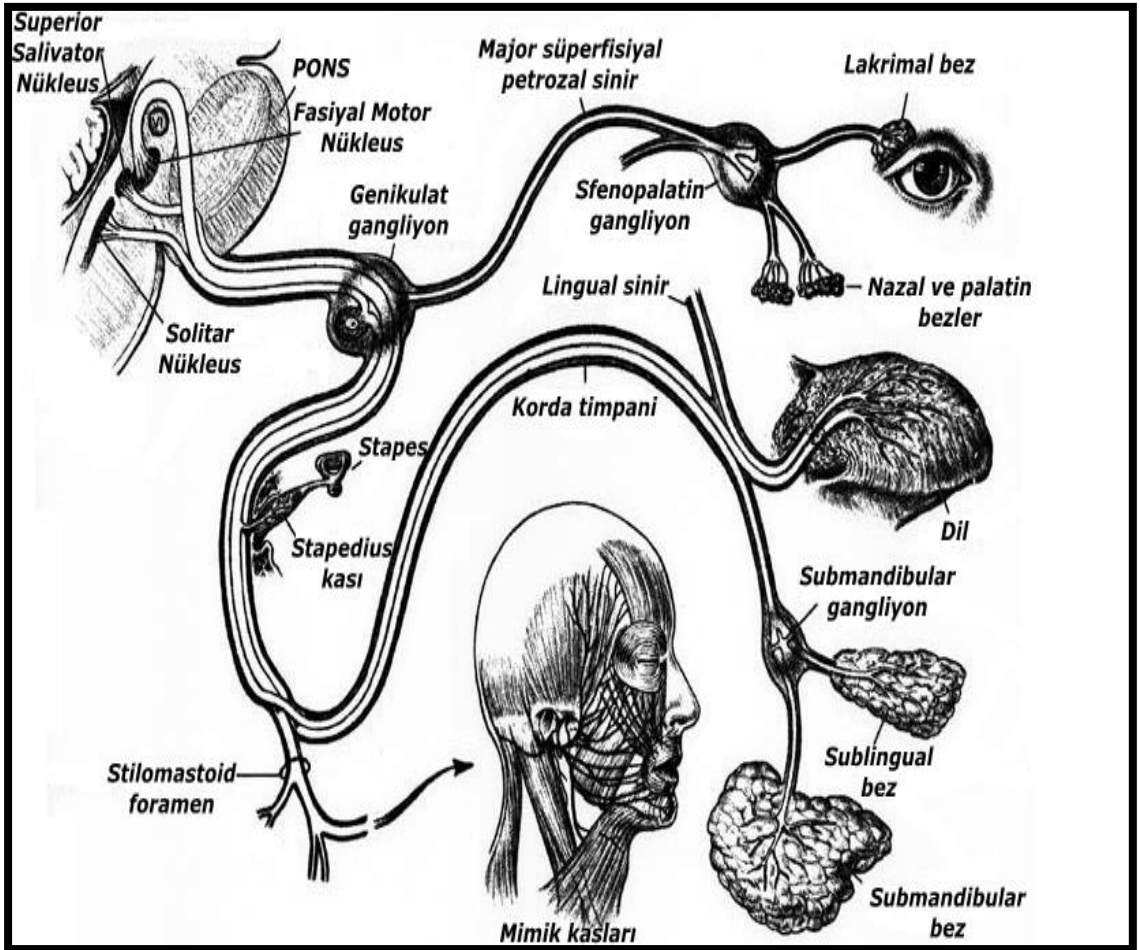
Şekil 9. Periferal fasiyal sinirin dallanma paternleri.

(Davis RA ve ark. çalışmasından modifiye edilmiştir.)

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 sonrası, 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 seyreder. 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 ile beraber platizma kasının derininde, fasiyal arter ve venin süperfisyalinde yer almaktadır. Mandibulanın 1-2 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<sup>11</sup>.

## 2.1.2. FASİYAL SİNİR FİZYOLOJİSİ

Kraniyal sinirlerin yedincisi olan fasiyal sinir yapı olarak motor, duysal ve parasempatik sekretuar lifler içeren kompleks bir sinirdir. Yaklaşık 10.000 lif içerdiği, bunlardan 7000 tanesinin miyelinize olup motor fonksiyon yaptığı, 3000 kadarının da miyelinize olmayıp duysal ve sekretuar görev yaptıkları kabul edilir<sup>17</sup> (Şekil 10).



Şekil 10. Fasiyal sinirin inerve ettiği kaslar ve bez yapıları.

Fasiyal sinirin lifleri özelliklerine göre sınıflandırılmıştır:

- 1) **Özel visseral afferent lifler:** Bu lifler, genikülat gangliondaki ünipolar nöronlardan çıkar. Korda timpani ve lingual sinir yoluyla periferde doğru yol alarak dilin 2/3 ön kısmının tat duyusunu sağlar. Merkeze doğru n. intermedius yoluyla traktus solitarius'a gelir ve nükleus solitarius'ta sonlanır.

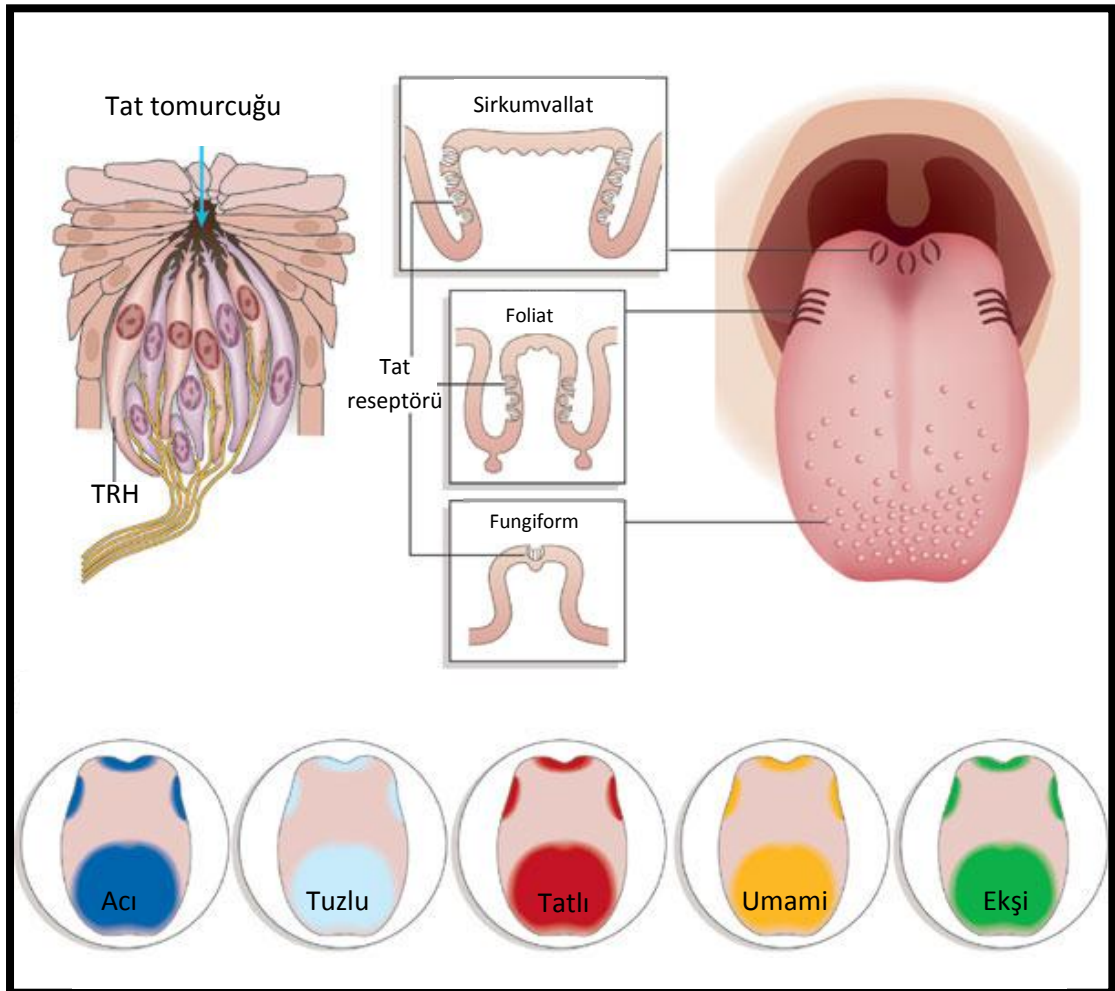
- 2) Genel somatik afferent lifler:** Dış kulak kanalı arka duvarı ve buna yakın timpanik membran bölümü ile dış kulak kanalı girişi ile aurikula bölgesinden ağrı, ısı ve dokunma duyularını alırlar. Genikulat gangliyonu uğradıktan sonra n. intermedius yoluyla ponsta trigeminal sinire katılır. Buradan çıkan lifler kortekste girus postsentraliste sonlanırlar.
- 3) Genel visseral efferent lifler:** Bunlar parasempatik sekretuar liflerdir. Ponsta fasiyal nükleusun hemen yanında bulunan salivatör nükleustan başlarlar. Sekretuar dokulara dağılmadan önce V. kranial sinir dalları ile parasempatik ganglionlarda anastomoz yaparlar. Bazı lifler n. süperfisyalis majör ile sfenopalatin gangliyonuna ulaşır ve buradan lakrimal ve palatin glandlara dağılır. Liflerin bir kısmı n. petrozis süperfisyalis minör ile otik gangliyonuna gelirler. Onuncu kranial sinir ile birlikte parotis bezine sekretuar lifler verir. Bir kısım lifler de korda timpani yoluyla submandibüler ve sublingual bezlerin inervasyonunu sağlar.
- 4) Özel visseral efferent lifler:** Bu lifler fasiyal sinirin motor nükleusundan orijin alırlar. Fasiyal sinirle, yüz kaslarına, skalpa, platismaya, digastrik arka karnına ve stiloid kasa dağılırlar.

Motor lifler üst göz kapağının levatoru dışında yüzün mimik kaslarını, oksipito-frontal kası, platisma kasını, digastrik kas arka karnını, postaurikular kasları, stilohiyoid kası ve stapedius kasını inerve etmektedir. Ana motor nükleusunun orbiküler ve frontal kasları inerve eden dorsal bölgesi bilateral kortikal inervasyon, diğer bölümleri kontralateral kortikal inervasyon alır.

Kortikal bağlantılar dışında, ekstrapiramidal sisteme ait yollar, serebral ve serebellar turunkuslar ile ana motor nükleus arasında bağlantılar vardır. Bunlar sayesinde sensitif uyarımlarla fonksiyonel uyum ve diğer serebral motor merkezlerle senkron çalışma olanağı doğar. Ayrıca ana nükleusun mediyal bölgesi ve olivo-protuberentia ile ventral nükleus arasındaki bağlantılar, ventral aksesuar nükleusun stapes refleksinde ve ossiküler adaptasyonda rol oynadığını göstermektedir<sup>18</sup>.



Duyu liflerinden özel visseral aferent liflerin taşıdığı tat duyusu, özelleşmiş reseptör hücrelerin kimyasal uyarandan tarafından uyarılması ile meydana gelir. Araştırmacıların çoğu bir kaç ayrı tat duyusu olduğu konusunda hemfikirdir, en çok bilinenleri tatlı, tuzlu, ekşi ve acıdır. Bazıları umami adı verilen, monosodium glutamata ait beşinci bir tat olduğunu öne sürerler. İnsan ağızında konumlarına, morfolojilerine ve inervasyonlarına göre ayrı alt kümelere ayrılmış yaklaşık 7900 adet tat reseptörü vardır. Tat reseptörü alt kümeleri, yapısı ve morfolojisi benzer olmasına rağmen kimyasal uyarana duyarlılıkları açısından farklılık gösterir (Şekil 11). Her tat tomurcuğu mekik şeklinde 50-150 nöroepitelyal hücre içerir.

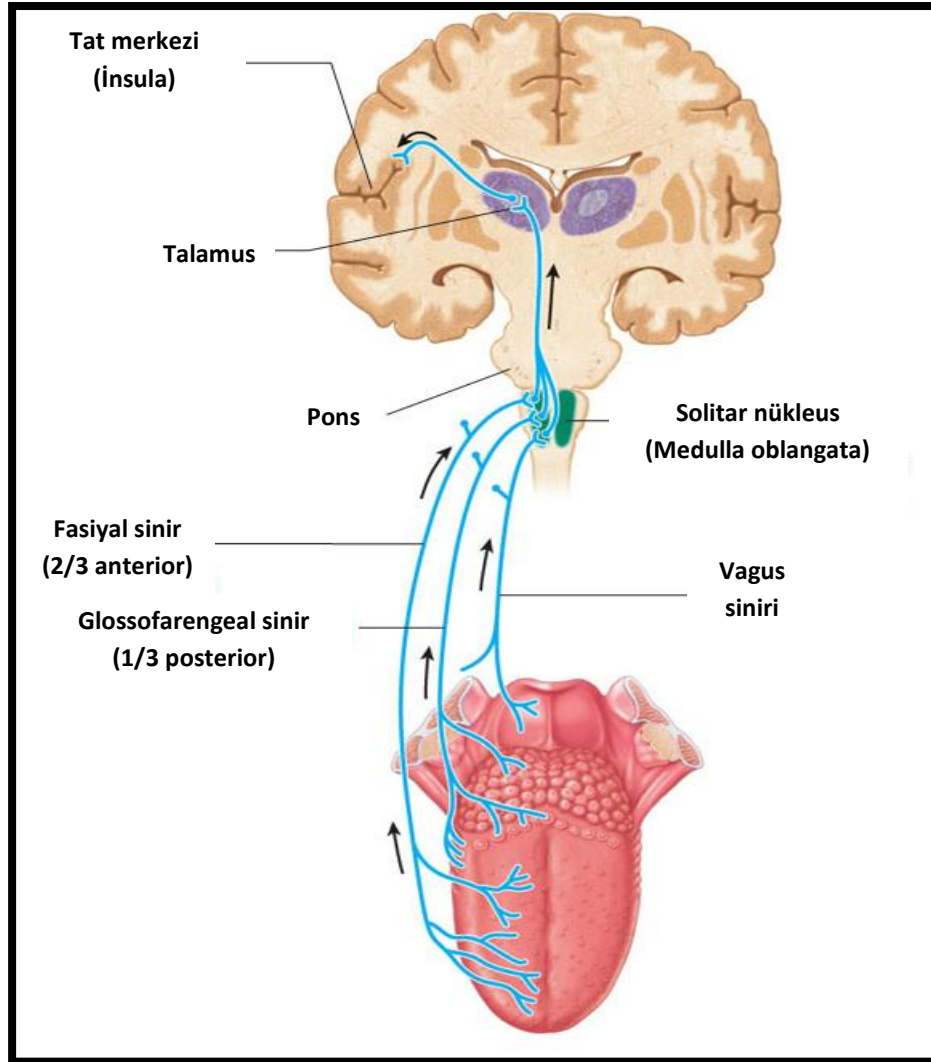


Şekil 11. Tat tomurcukları ve yerleşim yerleri. Dil üzerinde tat duyularına özel bir bölge olmadığı gösterilmektedir<sup>19</sup>.

Fasiyal sinirin korda timpani dalı, dilin 2/3 ön yüzündeki 400 fungiform papillanın her birindeki 2-5 tat tomurcuğunu inerve eder. Fungiform papillalar en yoğun dilin ucunda bulunur, dorsal ve dorsolateral kenarlara doğru azalır. Orta hatta fungiform papilla bulunmaz. Dilin arka tarafındaki tat tomurcukları glossofarengial sinir tarafından inerve edilir ve sirkumvallat papillaların duvarlarında veya dilin arka kısmının lateral kenarında yer alan foliate papillaların iç kıvrımlarında bulunur. Tat tomurcuklarının 2400 tanesi sirkumvallat papillalarda, 1300 tanesi de foliate papillalarda bulunur. Üçüncü bir geniş tat reseptörü popülasyonu da larenks ve farenkste bulunur ve sayıları yaklaşık 2400'dür. Bu tomurcuklarda ayrı papillalar ayırt edilemez ama tomurcuk morfolojisi dildekilerle aynıdır. Farenksin tat tomurcukları glossofarengial sinir ile ve larenksin tat tomurcukları vagusun bir dalı olan süperior larengeal sinir tarafından inerve edilir. Daha küçük bir alt küme de yumuşak damakta bulunur. Bu tat tomurcuklarında da ayırt edilebilen papillalar görülmez ve fasiyal sinirin bir dalı olan majör süperfisiyal petrozal sinir tarafından inerve edilir.

Dil ucundaki tat reseptörleri yemek ağıza girer girmez temasta bulunur ve yeme sekansının devam edip etmeyeceğine karar verilmesine yardımcı olur. Dilin ön tarafı tuzlu ve tatlı uyaran için en düşük eşik değerine sahiptir, ekşi uyaran foliate papillalara uygulandığında daha düşük eşik değere sahiptir. Acı tatların dilin arka tarafında daha yoğun hissedilir. Dilin yanlarında ekşi uyarana karşı yüksek duyarlılık olması istisnası dışında, dilde kimyasal uyarının eşik değerlerinin değişim ölçüsü dilin ön tarafının en duyarlı olduğu mekanik uyarının eşik değerlerini takip eder. Ancak son çalışmalar tat uyarılarının dilde kendilerine özgü bölgelerinin olmadığını dilin tat duyusu alabilen her bölgesinde hissedilebileceğini bildirmiştir<sup>19</sup> (Şekil 11).

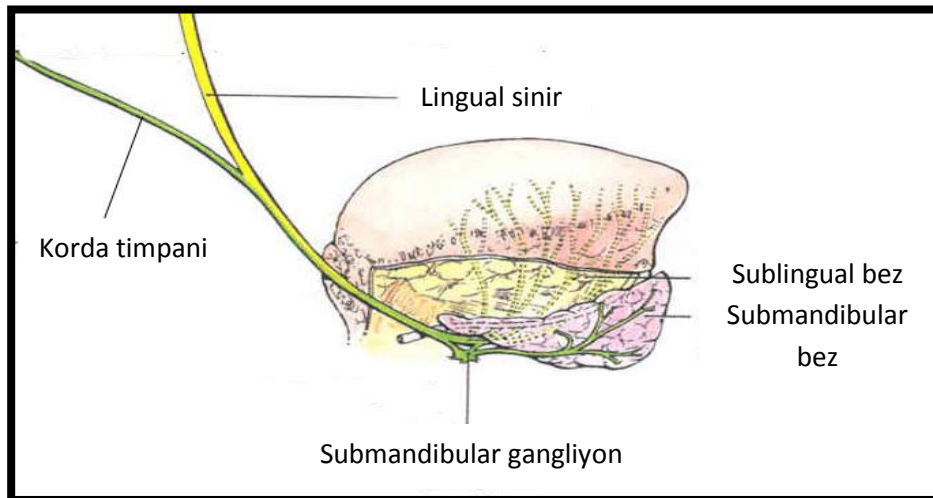
Fasiyal, glossofarengal ve vagus sinirlerindeki afferent tat lifleri solitar nükleusta rostralden kaudale doğru sinaps yaparlar. Primatlarda tat bilgisi doğrudan ventro-postero-medial nükleus oral somatosensoryal temsil alanının medialinde gustatuar talamusa gider. Talamustan, tat bilgileri korteksin insular operkuler bölgesine yönelir, burada primer gustatuar korteks ve orbitofrontal korteksin hemen önünde sekonder gustatuar korteks yer alır (Şekil 12). Sekonder gustatuar korteksten ventral önbeyinin hipotalamus ve amigdalanın da içinde olduğu çeşitli alanlarına uzanımlar vardır.



Şekil 12. Tat duyusu iletim yolları.

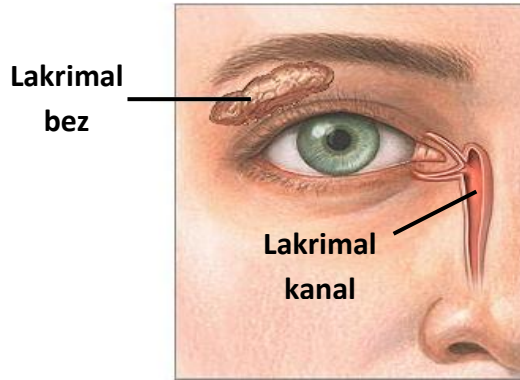
Fasiyal sinirin lakrimal, submandibular ve sublingual tükürük bezlerine giden parasempatik lifleri tükürük ve gözyaşı salınımını sağlar. Tükürüğün salgılanması refleks olarak üç yolla meydana gelir; 1- Sefalik faz: Tükürük salgısı yiyeceklerin düşünülmesi ve kokusunun alınması ile başlar. Beyin korteksinden çıkan impulslar, tükürük salgı merkezini uyararak salgyıya neden olur. 2- Bukkal faz: Ağızdaki tat alma veya dokunma duyularının uyarılması ile olur. Besinlerin ağız mukozasına yaptığı fizik ve kimyasal uyarılar, afferent yollarla salgı merkezine iletilirler. 3- Gastrointestinal faz: Mide ve üst sindirim sisteminden kalkan refleksle meydana gelir.

Tükürük salgılanması için afferent yol, ağız mukozasının çeşitli bölgelerindeki sinirlerle ilgilidir. Bunlar dilin 2/3 ön kısmından gelen lingual sinir ve korda timpani, dilin 1/3 arka kısmından gelen glossofarengeal sinir, ayrıca yanaklardan gelen n. buccalis ve damaktan gelen n. palatinidir. Refleks merkezi, nükleus salivatorius süperior ve inferiorunda bulunur. Efferent yolları, otonom sinir sistemi ile ilgili sempatik ve parasempatik sinirler oluşturur. Sempatik ve parasempatik uyarılar salgyıya neden olurlar (Şekil 13). Sempatik sistemin fonksiyona etkisi azdır, ortadan kalktığında hiç değişiklik olmaz. Parasempatik etki ortadan kalkarsa tükürük bezleri atrofiye gider. Parasempatiklerin uyarılması ile bezde vazodilatasyon ve tükürük akımında artış olur ve sulu bir salgı oluşur. Sempatik uyarı arttığında vasokonstriksiyon ve salgı yapımında azalma olur<sup>20</sup>.



Şekil 13. Submandibular ve sublingual bezlerin parasempatik inervasyonu

Lakrimal bez ise hem otonomik hem de duyusal olarak inervasyona sahiptir. Lakrimal bezin duyusal inervasyonu trigeminal sinirin oftalmik dalından gelen lakrimal sinirle sağlanır. Otonomik inervasyon ise salivator nükleustan köken başlar, preganglionik lifler sfenopalatin gangliona n. intermedius aracılığı ile gelirler, daha sonra postganglionik lifler halinde maksiller sinir içerisine katılır ve zigomatikotemporal dal aracılığı ile lakrimal sinir ve lakrimal beze ulaşırlar. Sempatik postganglionik lifler, superior servikal gangliondan çıktıktan sonra, internal karotis arter etrafındaki pleksus ile kafa içine girerler, daha sonra, derin petrozal sinir, pterigoid kanal, maksiller sinir, zigomatik sinir ve zigomatikotemporal dal aracılığı ile lakrimal sinir ve lakrimal beze ulaşırlar. Gözyaşı salgısı, emosyonel durumlar, olfaktör sinir uyarıları ya da konjonktiva ve/veya korneanın irritasyonu sonucu gelişir (Şekil 14).

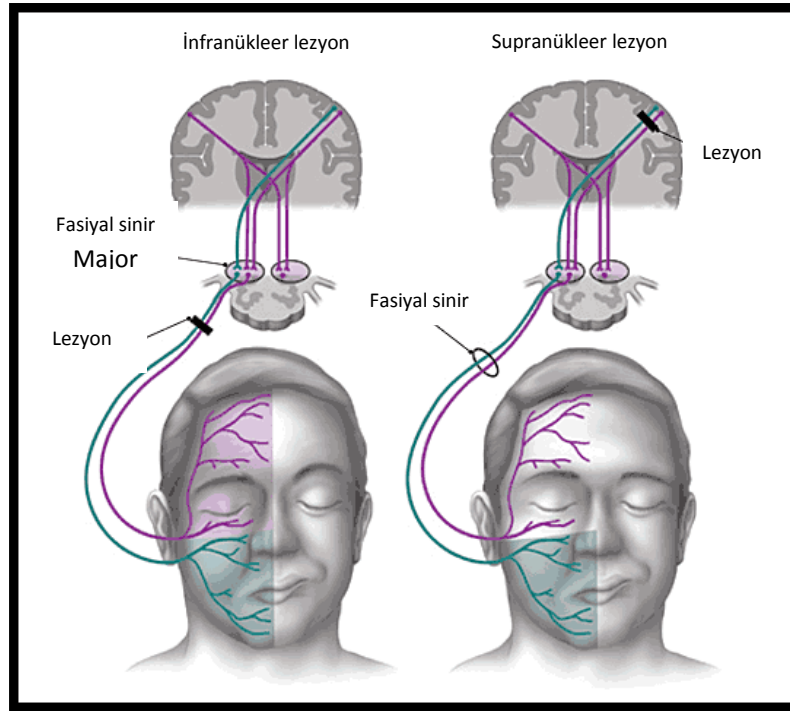


Şekil 14. Lakrimal bez ve kanalın anatomik yerleşimi.

Sağlıklı bir erişkinde normal şartlar altında 1,2 ml/dakika gözyaşı salınımı olur. Bu miktar refleks salgılama sırasında hızla artabilir. Buna karşılık uyku ve genel anestezi gibi durumlarda gözyaşı sekresyonu belirgin derecede düşer. Gözyaşının pH'ı normal koşullarda 6,5 ile 7,6 arasında değişmektedir<sup>4;5</sup>. 302 miliosm/litre'lik bir osmotik basıncı olan gözyaşı, yaklaşık 2,5 mg/100 ml. oranında glikoz içermektedir. Bu miktar kornea epitelinin glikoz gereksinimini karşılamak için yeterlidir. Gözyaşında yaklaşık 10-12 çeşit protein mevcuttur. En önemlileri albumin, lizozim, immünoglobulin ve laktoferrindir. Bunların görevi, yüzey gerilimini azaltmak, pH'ın düzenlenmesi, osmotik basıncın ayarlanması ve antienflamatuar etki etmektedir<sup>21</sup>.

## 2.2. FASİYAL PARALİZİ

Fasiyal sinir kranial motor sinirler içinde en sık fonksiyon kaybına uğrayan sinirdir<sup>22</sup>. Bunun en önemli nedeni diğer sinirlere göre çok uzun ve dar bir kemik kanal içinde kıvrımlar yaparak seyretmesidir. Dolayısıyla liflerde blok veya dejenerasyon olayları hızla kendini gösterebilmektedir. Nitekim fasiyal sinir paralizilerinin %90'ı bu kemik kanal içindeki bir patolojiye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Ancak öncelikle santral ve periferik paralizinin ayrımı yapılmalıdır (Şekil 15).



Şekil 15. Periferik ve santral fasiyal paralizinin ayrımı

Periferik fasiyal paralizinin sebepleri; idiopatik hastalıklar, travmatik hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, tümöral hastalıklar ve diğer hastalıklar olmak üzere başlıca beş ana başlıkta toplanabilir<sup>23</sup>. Araştırmamız deneysel travmatik fasiyal paralizinin modeli ile ilgili olduğu için burada sadece travmatik fasiyal paralizinden söz edilecektir.

## **Travmatik Fasiyal Paralizi**

Bell paralizisinden sonra fasiyal paralizilerin ikinci en sık nedeni travmadır. Künt travmalar sonucunda gelişen temporal kemik kırıklarında, ateşli silah yaralanmalarında, temporal kemik cerrahisi sırasındaki iatrojenik travmalarda, parotis bölgesinin penetran yaralanmalarında ve yüz bölgesinin cerrahisi sırasında gelişen iyatrojenik travmalarda fasiyal paralizi görülebilir. En sık iyatrojenik hasar serebellopontin köşe cerrahilerinde olmaktadır.

Travmatik fasiyal paralizilerin en sık nedeni trafik kazaları, düşme ve darp sonucunda gelişen temporal kemik kırıklarıdır<sup>24,25</sup>. Kafa travmalarına bağlı fasiyal paralizilerin sıklığı, literatürlere göre %2-3 arasında değişmektedir. N. olfaktorius hariç tutulursa (%6), kafa travmalarında en çok yaralanan sinir FS'dir<sup>9</sup>.

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ile Beyin Cerrahisi bölümlerinin ilgi alanına giren bazı cerrahi girişimler sırasında, fasiyal sinir yaralanabilir. Bu cerrahi girişimlerden bazıları; timpanoplasti, radikal mastoidektomi, modifiye radikal mastoidektomi, endolenfatik kese ve vestibüler sinire yönelik girişimler gibi timpanomastoid cerrahiler sırasında, akustik tümör cerrahisi gibi arka ve orta kranial fossaya yönelik ameliyatlarda, özellikle malign tümörlerinde uygulanan parotidektomiler olarak sıralanabilir. İatrojenik fasiyal sinir paralizileri nadir olarak görülür ve insidansı % 1,7 olarak rapor edilmiştir<sup>26</sup>. Fasiyal sinir anatomik varyasyonlarında iatrojenik hasar oluşma riski yüksektir. En sık gözlenen varyasyon dehissanslar olup sıklıkla timpanik segmentte oval pencere üzerinde gözlenmektedir<sup>27</sup>.

Temporal kemik kırıkları petröz parçasının uzun eksenine göre; longitudinal (eksene paralel), transvers (eksene dik) ve ikisinin birarada olduğu mikst kırıklar olarak üç başlıkta toplanabilir. Longitudinal kırıkların %20 kadarında fasiyal paralizi ortaya çıkmaktadır. Transvers kırıklarda bu oran %50 civarında olup, total işitme kaybı riski de daha yüksektir.

Longitüdünel kırıklarda fasiyal paralizi büyük oranda hematoma, ödem, gerilme ve kırık kemik parçalarının basısı gibi sekonder olaylara bağılı olduğu halde, transvers kırıklarda sinir kesileri veya kopmaları da görülebilir. Longitüdünel kırıklarda sinir daha çok genikülat gangliyon bölgesinde etkilendiği halde, transvers kırıklarda bu alana timpanik segment bölgesi de eklenir.

### **2.3. FASİYAL SİNİRİN ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Fasiyal sinir için kullanılan elektrofizyolojik testler aşığıdaki ilk özellik hariç diğer sinirler gibidir.

1- Uyarı noktası genellikle lezyonun distalindedir. Çünkü hasar daha sık olarak temporal kemik içerisinde yer aldığından hasarın proksimalinden herhangi bir uyarı oluşturmak mümkün olmamaktadır.

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

3- Tam kesilme halinde bile sinir hasardan sonraki ilk 3 günde verilen uyarıları iletmeye devam eder ve 7. güne doğru iletim kaybolur. Bu nedenle elektrodagnostik testler ilk 3 gün içinde güvenilir sonuç sağlamazlar<sup>9</sup>.

Periferik fasiyal sinirin elektriksel uyarımı ve mimik kaslardan M yanıtı yazdırılması yöntemi ilk kez Botelho (1952) tarafından uygulanmıştır. Geçmişte bu amaçla ince iğne elektrotlar kullanılmıştır. Ancak zamanla yerini yüzeysel monopolar ve bipolar uyarıma bırakmıştır. Uyarım genellikle mastoid çıkıntının önü ve altı ile kulak kepçesinin hemen altından yapılır<sup>28</sup>.



Motor ileti hızı çalışmaları için sinir, seyri boyunca iki veya üç noktadan uyarılmaktadır. Deney hayvanlarının boyutları klasik sinir ileti hızı çalışmalarındaki boyutlara el vermeyecek ölçüde küçük olduğundan terminal latans ölçümü ve elde edilen M cevap ampütüdünün incelenmesi ile yetinilmektedir. Terminal latans iki komponentten meydana gelir. Birincisi sinir iletimi, ikincisi nöromusküler kavşak.

Elektromiyografide uyarı için kullanılan kare dalgaların süresi 0,05 ile 1.0 milisaniye (msn) arasındadır. Genel olarak yüzeysel elektrotlarla sağlıklı bir sinirden 0,1 msn süreli ve 150-300 V veya 20-40 mA şiddetinde akımla tam aktivasyon elde edilir. Bazı hastalık hallerinde ki bunlar sinir eksitabilitesinin azaldığı durumlardır, uyarı şiddetinin artırılması gerekebilmektedir. Kuşkusuz bu bilgiler insanda yüzey elektrotlarla deriden elde edilen kayıtlara ilişkindir. Çalışmamızda ise Cerrahi Sham Grubu'nda sağlam fasiyal sinirden eşik değer elde edilmiş ve kıyaslamada kullanılmıştır.

Eşik değerle ilk cevap elde edildikten sonra uyarı şiddeti giderek artırılarak, şiddetin artırılmasıyla kas cevabının büyüklüğünün değişmediği supramaksimal değere ulaşılmış ve latans ve amplitüd ölçümleri bu noktada yapılmıştır.

Latanslar usulüne göre uyarının verilişinden negatif defleksiyon başlangıcına kadar olan süre olarak alınmıştır. Bu zaman aralığı iki komponentten meydana gelir. Birincisi uyarı noktasından sinir terminaline kadar olan sinir iletimi, ikincisi kas membranının depolarizasyonuna neden olacak nöromusküler geçiş zamanıdır.

Fasiyal kaslardan kayıtlamada ya yüzey ya da iğne elektrotlar kullanılır. Monopolar kayıtlamada uzaktan gelen aktivitelerle traselerin kirlenmesi daha belirgindir ve kas yanıtının başlangıcı daha az keskin olur. Yüzey bipolar kayıtlama ile diğer kaslardan gelebilecek volüm iletkenliği potansiyelleri en aza indirgenmiş olur. Yüzey veya iğne elektrot ile kayıtlamalarda toprak hattı elektrotu alna, zigomatik çıkıntıya veya çene üzerine yerleştirilebilir<sup>28</sup>.

### 2.3.1. Yüzey Elektrotları

Yüzey elektrotları kaslardan ya da sinirlerden potansiyelleri kaydedebilir. Bu elektrotlarda genellikle kurşunsuz kablolarla tutturulmuş iki adet kare ya da yuvarlak metal (kalay ya da gümüş) disk vardır. Yüzey elektrotları kullanıldığında, elektrotlar ve deri arasındaki empedans azaltılmalıdır. Bu genellikle elektrotlara jel uygulayarak sağlanır. Elektrotlar daha sonra sıkı bir şekilde deriye sabitlenirler. Yüzey elektrotları öncelikle sinir iletimi çalışmalarında ve tekrarlayan sinir iletimi testlerinde kullanılırlar. Kaslardan ya da sinirlerden potansiyelleri kaydetmek için iki elektrot gerekir: aktif elektrot ve referans elektrotu. Kaslardan ya da sinirlerden kaydedilen aslında bu iki elektrot arasındaki potansiyel farkıdır. Toprak elektrotu olarak kullanılan yüzey elektrotu genellikle daha büyüktür<sup>29</sup>.

### 2.3.2. Motor Ünit Potansiyelleri

Normal Motor Ünit Potansiyelleri (MÜP'ler), bir motor ünite ait kas liflerinden gelen aksiyon potansiyellerinin toplamını veren elektrofizyolojik dalgalardır. Anatomik motor ünitenin elektrofizyolojik karşılıklarıdır. Motor Ünit Potansiyellerinin süre, genlik (amplitüd), şekil ve diğer özellikleri elektromiyografi (EMG) tanısı açısından çok önemlidir. Normal MÜP'lerin ve aksiyon potansiyellerinin ölçülebilen özellikleri aşağıda olduğu gibi sıralanabilir. Bunlardan ilk ikisi araştırmamızda dikkate alındığından ayrıntılı söz edilecektir<sup>28</sup>.

Süre

1. Amplitüd (genlik)
2. Faz sayısı
3. Yükselme zamanı
4. Dönüş (turn)
5. Uydu(satellit)

### **Motor Ünit Potansiyeli Süresi:**

Rutinde kullanılan normal MÜP'lerin süresi kendisini meydana getiren kas liflerinden gelen aksiyon potansiyellerinin toplamından oluşur. Motor Ünit Potansiyellerinde süreyi saptayan en önemli etkenler, yazdırıcı elektrot ile motor ünitenin inervasyon alanının (yani motor son plak bölgesi) birbirlerine göre pozisyonları ile inervasyon alanının boyutudur.

### **Motor Ünit Potansiyeli Amplitüdü (genliği):**

Motor ünitenin amplitüdü büyük oranda kaydedici elektrotta en yakın olan kas liflerinin aktivitesinden oluşur. Kullanılan elektrotun kayıt yüzeyi ile aktif kas lifleri arasındaki ilişki amplitüdün ortaya çıkmasında kritik bir önem taşır. Elektrotta yakın yer alan aktif kas liflerine ait aksiyon potansiyellerinin toplamı MÜP'ün amplitüdünü oluşturur.

## **2.3.3 Elektrodiagnostik Testler**

### **Sinir Latans Testi:**

Sinir iletim hızını ölçmek için kullanılır. Fasiyal sinir stilomastoid foramenden çıktıktan sonra, bir noktada elektriksel olarak uyarılır. Bir kas grubunda kasılmanın meydana gelmesine kadar geçen süre milisaniye (msn) cinsinden ölçülür. Sağlam tarafla karşılaştırılır. Bu sürenin 4 msn den fazla olması anormal kabul edilir.

### **Sinir Uyarılabilirlik testi (NET):**

Fasiyal sinir stilomastoid foramenden çıktıktan sonra bir noktada uyarılır. Uyarılma için en düşük uyarılma şiddeti esas alınır. Aynı şey sağlam taraf için de tekrarlanır. İki uyarılma şiddeti arasında 3,5 m A'den fazla fark olması patolojik sayılır ve kötü prognoza işaret eder. Çünkü periferik fasiyal paralizi sadece nöropraksiye bağlıysa sağlam taraf ile arasında fark ortaya çıkmaz. Bu testte ancak geniş miyelinli lifler uyarılabilir, küçük ve miyelinsiz lifler değerlendirilemez. Ayrıca sağlam taraftaki anormallikler gözden kaçabileceğinden güvenilir bir test değildir.

### **Maksimal uyarı testi (MST):**

Sinir uyarılabilirlik testinin maksimum uyarı kullanılarak yapılan şeklidir. Bu testin amacı hem düşük şiddette uyarılan miyelinli lifleri hem de yüksek şiddette uyarılan miyelinsiz lifleri birlikte uyarmak ve prognoz hakkında daha kesin bilgiler edinmektir. Genellikle Hilger sinir stimülatörü kullanılır. Önce 1 mA'lık akımla başlanır ve şiddet giderek artırılarak 5 mA'e kadar yükseltilir. Amaç tüm sağlam aksonları uyarak dejenere olmuş olan liflerin oranını belirlemektir<sup>30</sup>. Hafif azalmış cevapta, normal tarafa göre kaslarda %50'ye varan bir fonksiyon kaybı bulunmaktadır. Belirgin azalmış cevapta kasların ancak %25'i kasılmaktadır. Test paralizinin başlangıcından itibaren 3.,5.,7.,10. ve 14. günlerde yapılır ve sonuçlar kaydedilir. Yanıt yoksa testten vazgeçilir<sup>9</sup>.

### **Elektronörografi (ENOG)**

İlk kez 1977'de Esslen<sup>31</sup> tarafından tanımlanmış ve daha sonra Fish (1981) tarafından yaygınlaştırılmıştır. May<sup>32</sup> (1981) bu testi 'evoked electromyography (EEMG)' olarak isimlendirmiştir. Bu test aslında MST'nin bir varyasyonudur. Prensipte olarak maksimal uyarı testine benzer ancak daha objektiftir ve kayıt alınması avantajı vardır. Maksimal uyarı testinde kas kasılmaları gözle saptanırken ENOG'de EMG ile saptanmaktadır. Yani bu testte sinirin değil kasların bileşik aksiyon potansiyelleri kaydedilmektedir. Bu test şu şekilde yapılır: Yüzün her iki tarafındaki derinin fasiyal sinir trunkusu iz düşümüne denk gelecek şekilde elektrotlar yerleştirilerek perkutanoz uyarı verilir. Uyarı şiddeti giderek artırılır ve maksimal amplitüdün bifazik düz dalga formu elde edilinceye kadar artırılmaya devam edilir. Bu testte paralizi tarafın amplitüdü sağlam tarafın amplitüdü ile yüzdesel olarak karşılaştırılır. İki taraf arasındaki fark %30 ve üzerinde ise ENOG sonucu pozitif olarak değerlendirilir<sup>9</sup>.

Elektronörografinin büyük avantajı cevabın kesin sayısal değerlendirilmesinin mümkün olmasıdır. Elektronörografi ile ayrıca latans süresini (uyarı ile cevap arasındaki zaman farkı) saptamak mümkündür<sup>33</sup>.

Sinir uyarılabilirlik testi ve MST'nin aksine, ENoG dejenerasyonun yaygınlığının nicel olarak analizini gözlemci özelliklerine bağımlı kalmadan yapabilmektedir. Bunun elektrodiagnostik testler arasında en doğru prognostik gösterge olduğu düşünülmektedir.

Elektronörografinin klinik önemi: Analiz sonuçları hangi fasiyal sinir lezyonlarının dekompresyon ile tedavi edilebileceğini ortaya koyar. Fisch'e göre travmatik lezyonlarda paralizinin başlamasından sonraki ilk 6 gün içinde, Bell paralizisi ve Rumsey - Hunt sendromunda ise ilk iki hafta içinde paralitik taraftaki dejenerasyon % 90 dan fazla ise fasiyal sinirin intratemporal bölümünün cerrahi dekompresyon endikasyonu vardır<sup>34</sup>. Smith ve ark. 1994 yılında ENOG değerleri ile Bell paralizisi klinik seyrinin korelasyon göstermediğini bildirmişlerdir. Elektronörografi ile %90 dejenerasyon gösteren hastaların nerede ise tamamına yakını tam düzelme göstermektedir, ancak %95 dejenerasyon gösteren hastalarda tam düzelme oranı yarı yarıya azalmaktadır<sup>35</sup>.

### **Elektromiyografi (EMG)**

Elektromiyografi kasların elektriksel uyarılara karşı yanıtlarını ölçmek için kullanılır. Bunun için yüzey veya iğne elektrotlar kullanılarak elektriksel uyarılarla oluşan yanıt kaydedilir. Elektromiyografi ilk kez Weddel ve ark. (1944) tarafından fasiyal sinir paralizilerinde kullanılmıştır. Elektromiyografide elde edilen yanıtta şunlar araştırılır:

- a. Normal istirahat potansiyelleri
- b. İstemli motor ünit potansiyelleri
- c. Fibrilasyon potansiyelleri
- d. Polifazik reinnervasyon potansiyelleri

İstirahat halindeki bir kasta hiçbir motor aktivite saptanmaz; aynı şey fibrozise uğramış kaslar için de geçerlidir. İstemli motor ünitelerinin gösterilmesi, iyileşme aşamasında intakt aksonların bütünlüğünü gösterir. Bu durumda EMG, prognostik olarak anlamlı sonuçlar verebilmektedir. Uzun süren paralizide istemli motor üniteleri yokluğunda miyojenik fibrilasyon potansiyellerinin izlenmesi tam dejenerasyonu, hem motor ünitelerin hem de fibrilasyon potansiyellerinin izlenmesi tam olmayan lezyonu, polifazik potansiyeller ise rejenerasyon siniri göstermektedir. Denerve kasta 10-21 gün sonra fibrilasyon potansiyelleri oluşur bu denervasyon için karakteristiktir. Polifazik reinervasyon potansiyelleri, rejenerasyon sırasında ortaya çıkan potansiyellerdir, denerve kasın tekrar impuls almaya başladığını gösterir.

Elektromiyografi akut periferik fasiyal paralizinin değerlendirilmesi için uygun bir yöntem değildir. Çünkü fibrilasyon potansiyelleri, olayın başlangıcından 14-21 gün sonra ortaya çıkarlar<sup>9</sup>. Elektromiyografi, dejenerasyon olmuş sinir liflerinin yüzdesi ile ilgili kantitatif değerlendirmeyi sağlayamamakta ve bu nedenle Bell paralizisinde kullanımı sınırlanmaktadır<sup>30</sup>. Farklı kullanım alanları bulunmaktadır. Doğumsal periferik fasiyal paralizilerin doğum travmasına bağlı periferik fasiyal paralizilerden ayrılmasını sağlamaktadır. Ayrıca sinir anastomozu yapıldıktan 15 ay sonra yapılan EMG de polifazik reinervasyon potansiyellerinin görülmemesi operasyonun başarısız olduğunun gösterilmesi bakımından anlamlıdır<sup>30</sup>.

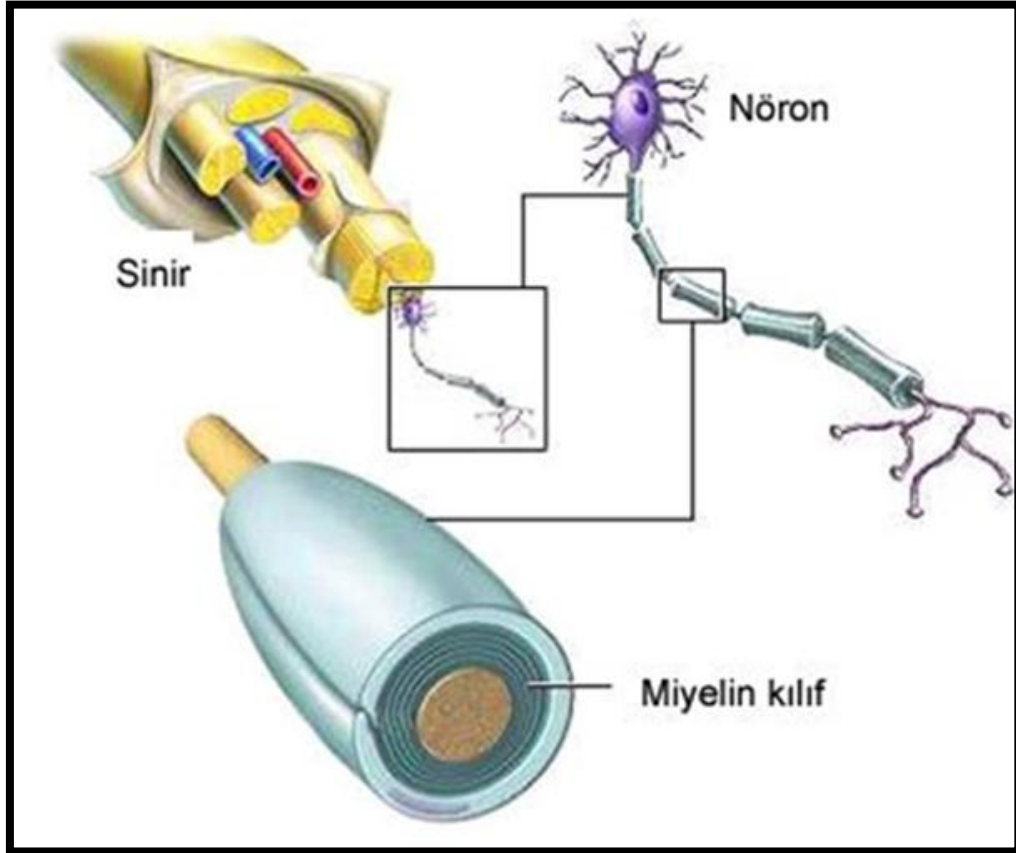
### **Fasiyal Sinirin Elektromanyetik Uyarılması**

Elektrofizyolojik testlerde distal akson dejenerasyonunun beklenmesi, fasiyal sinir lezyonlarının prognostik değerlendirilmesinde gecikmeye yol açmaktadır; manyetik uyarı testi bu bakımdan büyük bir avantaja sahiptir. Çünkü bu test ile lezyonun proksimalindeki fasiyal sinirin intrakranial olarak uyarılması mümkündür. Manyetik evoked nöromiyografide elde edilen aksiyon potansiyellerinin morfolojisi ve amplitüdü ENOG da elde edilene benzemektedir. Manyetik evoked nöromiyografinin en büyük avantajı, distal akson dejenerasyonu ortaya çıkmadan yapılması halinde lezyonun yerinin saptanmasına olanak vermesidir.

## 2.4 PERİFERİK SINİR

### 2.4.1 Periferik Sinir Yapısı

Periferik sinir sistemi beyin ve medulla spinalis ile hedef organlar arasında bağlantı kuran sinirlerden oluşur. Medulla spinaliste afferent lifler dorsaldeki köklere, efferent olanlar ise ventraldeki köklere yerleşmişlerdir. Buradan çıkan lifler dorsal ve ventral spinal kordları, bunlar da duyu gangliyonlarından sonra birleşerek periferik sinirleri oluşturur (Şekil 16).



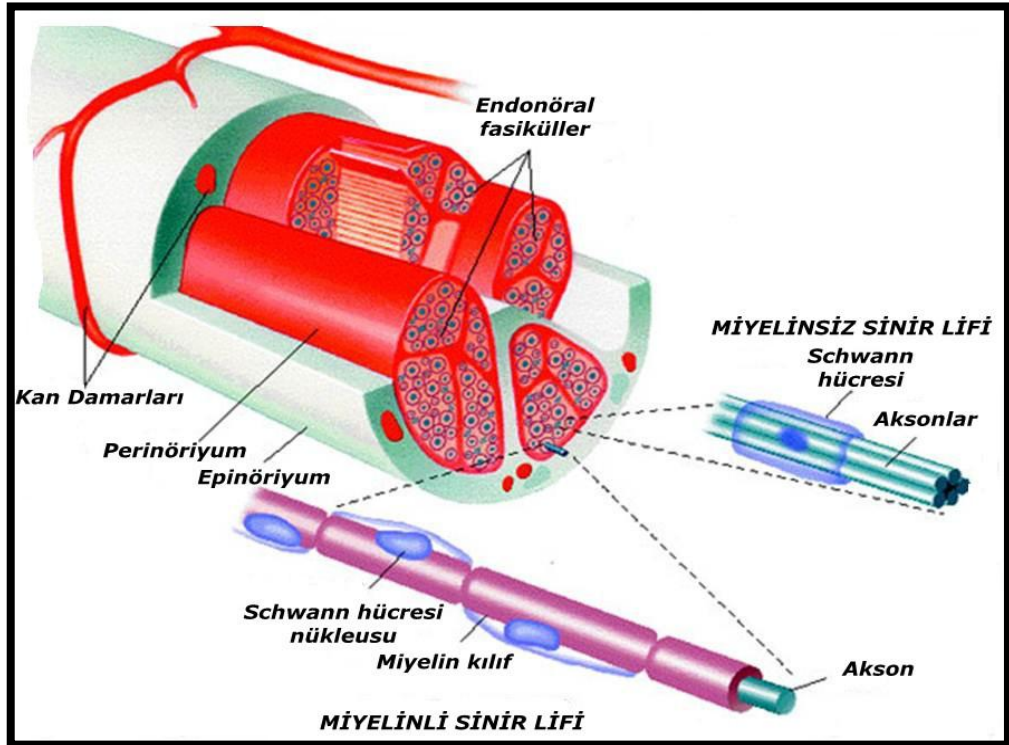
Şekil 16. Periferik sinir yapısı.

Periferik sinir gövdesi altı kısımda incelenir:

1. Sinir lifleri
2. Bağ dokusu
3. Sinir fasikülleri
4. Kan Damarları
5. Lenfatikleri ve doku aralığı
6. Sinirleri

## Sinir lifleri

Sinir lifleri, ektoderm kökenli özel kılıflarla sarılmış aksonlardan oluşur. Bazal lamina, endonöral kollajen ve retiküler liflerden oluşan yapıya tüp veya kılıf denir ve sinir lifine destek görevi görür. Sinir lif grupları, beyin ve spinal kordun traktuslarını ve periferik sinirleri oluşturur. Sinir lifleri miyelinli ve miyelinsiz olmak üzere iki tiptedir (Şekil 17).



Şekil 17. Periferik sinirin miyelinli ve miyelinsiz lifleri.

Miyelin kılıfın yapı taşları, lipid ve proteinlerdir. Sinir lifini çevreleyen miyelin kılıfı, her 1 milimetrede 1 mikrometre uzunluğundaki bir bölgede, hücre dışı sıvı ile ilişkilidir. Bu bölgeye Ranvier boğumu adı verilir. İki raniver boğumu arasındaki miyelin kılıfı, bir Schwann hücresi tarafından yapılır. Miyelinin kalınlığı aksonun çapına göre değişir ve akson boyunca sabittir. İki boğum arasına internod adı verilir. Internodun uzunluğu aksonun çapına bağlı olarak değişir. Her bir internodda voltaj bağımlı sodyum ve diğer iyon kanalları bulunur. Bu nedenle miyelinli liflere özgü olan ve saltatuar ileti denilen oldukça hızlı uyarı iletimi gerçekleşir<sup>36</sup>.



Sinir lifleri ileti hızlarına, kalınlıklarına ve fonksiyonlarına göre çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır; ancak bunlardan ikisi sıklıkla kullanılır. Erlanger, Gasser (1937) yaptıkları sınıflamada tüm periferik sinir fibrillerini çaplarına ve ileti hızlarına göre ayırmışlardır<sup>37</sup> (Tablo 1).

Çapları 0,2 ile 20 mikron ( $\mu$ ) arasında değişen sinir liflerinin ileti hızları saniyede 0,5 ile 120 metre arasında olup daha büyük çaptakilerin ileti hızları daha fazladır.

**Tablo 1.** Periferik sinirlerin çap ve ileti hızlarına göre sınıflandırılması

Grup	Çapı ( $\mu$ )	İleti hızı (metre/saniye)	Fonksiyonu
A ( $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ )	2,5 – 22	15 - 100	Miyelinli somatik afferent ve efferent
B	3	3 - 15	Miyelinli otonomik preganglionik efferent
C	0,2 – 1,5	0,3 – 1,6	Miyelinsiz somatik afferent ve otonomik postganglionik efferent (ağrı, pilomotor ve vazomotor)

Diğer bir sınıflandırma Lloyd (1943) tarafından yapılmıştır. Bu sınıflama sadece duyu lifleri içerir. Bu sinirlerin miyelinli olanları Grup I, II ve III olarak, miyelinsiz olanları ise Grup IV olarak sınıflandırılmıştır<sup>38</sup>.

**Grup Ia :** (12 - 22 $\mu$ m) kasların primer duyu lifleri.

**Grup Ib :** Tendon uçlarında bulunan duyu lifleri.

**Grup II :** (6 - 12 $\mu$ m) kasların sekonder duyu lifleri.

**Grup III :** (1 - 6 $\mu$ m) bağ dokusu ve deride bulunan duyu lifleri. Ağrı iletiminde rol oynarlar.

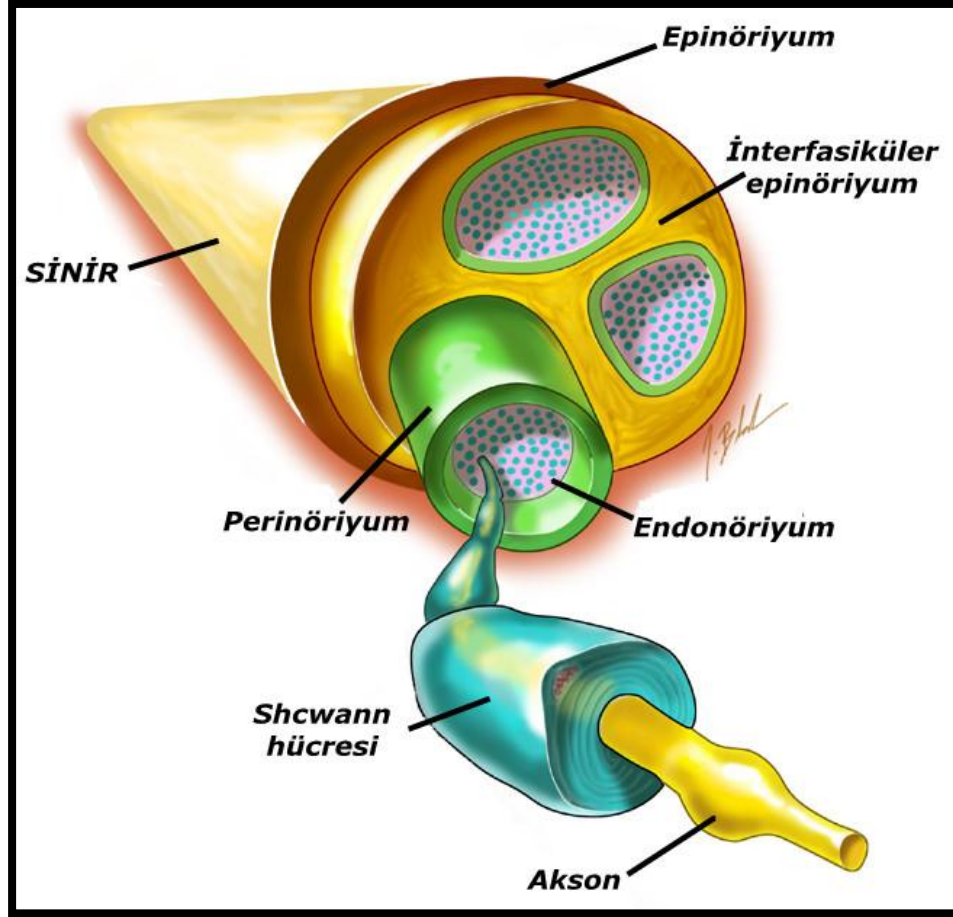
**Grup IV :** (1 - 5 $\mu$ m) kaslarda serbest uçlu olarak bulunan duyu lifleri. İleti hızları en yavaş liflerdir ve miyelinsizdirler.

## **Bağ dokusu**

Sinir lifleri, bağ dokusu tarafından sarılarak fasikül adı verilen demetleri oluştururlar. Sinir gerilme gücünü bu bağ dokusu oluşturur. Periferik sinir içindeki bağ dokusu oranı, sinirden sinire ve buldukları yerlere göre % 25-85 arasında değişmektedir<sup>39</sup>. Eklem bölgelerinde bu oran artar. Bağ dokusu oranlarında değişimin bir başka nedeni de, fasiküler pleksus formasyonu ve fasiküler dallanmadır.

Periferik sinirlerde 3 farklı bağ dokusu bulunur (Şekil 18):

- 1. Epinörium:** Gevşek kollajen bağ dokusundan oluşur. İnternal epinörium, fasiküller arasında yer alır ve onlara destek olur. Birbirleri üzerinde longitudinal ve lateral hareket etmelerini sağlar. Eksternal olan ise, dış ortamdan siniri ayırır ve üzerinde besleyici damarları içerir. Kalınlığı, kişiye ve sinirin yerine göre değişir. Özellikle eklem bölgelerinde yastıkçık görevi görmesi bakımından daha kalındır. Epinöral fibroblastlar travmaya aşırı hassastırlar. Kronik bir enflamasyon sonrası 2-3 mm kalınlığa ulaşabilirler.
- 2. Perinörium:** Fasikülleri saran dokudur. Bazal membran ve bunun etrafında 10 kadar hücre dizisinin yaptığı lamellerden oluşur. Lameller arasında yer alan kollajen fibriller bir tür kan-beyin bariyeri işlevi görür ve iyon geçişini kontrol eder. Enfeksiyona direnç oluşturur ve intranöral basıncı korur. Mekanik olarak longitudinal gerilime olanak vermez.
- 3. Endonörium:** Aksonlar arasındaki destek dokusudur. Elastin içermez. Endonöral tubülün oluşumuna destek verir. Miyelinli akson ve beraberindeki Schwann hücreleri içeren 'Schwann hücre tüpünün' (veya endonöral tüp) yapısına katılır. Geniş miyelinli aksonlar dışta longitudinal ve içerde rastgele seyreden iki kat kollajen ve karbonhidrattan zengin retikülinden oluşurken, ufak miyelinli aksonlar ise sadece longitudinal seyirli dış katmandan oluşmaktadır. Schwann hücresi bazal membranı bu tüpün iç tarafını döşer.



Şekil 18. Sinir bağ dokusu yapıları.

([http://www.backpainguide.com/Chapter\\_Fig\\_folders/Ch10\\_Recover\\_Folder/Ch10-1\\_NerveStruct.html](http://www.backpainguide.com/Chapter_Fig_folders/Ch10_Recover_Folder/Ch10-1_NerveStruct.html))

### Sinir Fasikülleri:

Sinir lifleri bağ dokusu ile desteklenen fasikül adı verilen demetler halinde seyrederek. Fasikül, ince ama güçlü hücre tabakaları ve perinöriyum ile çevrelenmiş sinir liflerinin kümesidir. Fasiküler yapının sinir gövdesi kesitlerinde uca doğru gidildikçe değiştiği gözlenir. Fasiküler yapı dallanarak şekil değiştirir. Sürekli uca doğru dallanır. İnsandaki periferik fasiküllerinin çapı 0,04 mm'den 20 mm'ye kadar değişir. Ekstremitelerin uç bölümüne gidildikçe fasiküller arası pleksus oluşumu azalır<sup>40</sup>.

Periferik sinirler fasiküler yapılarına göre 5 tipe ayrılmaktadır:

**Tip 1 Monofasiküler:** Sadece bir büyük fasikül

**Tip 2 Oligofasiküler:** Beşten az büyük fasiküller

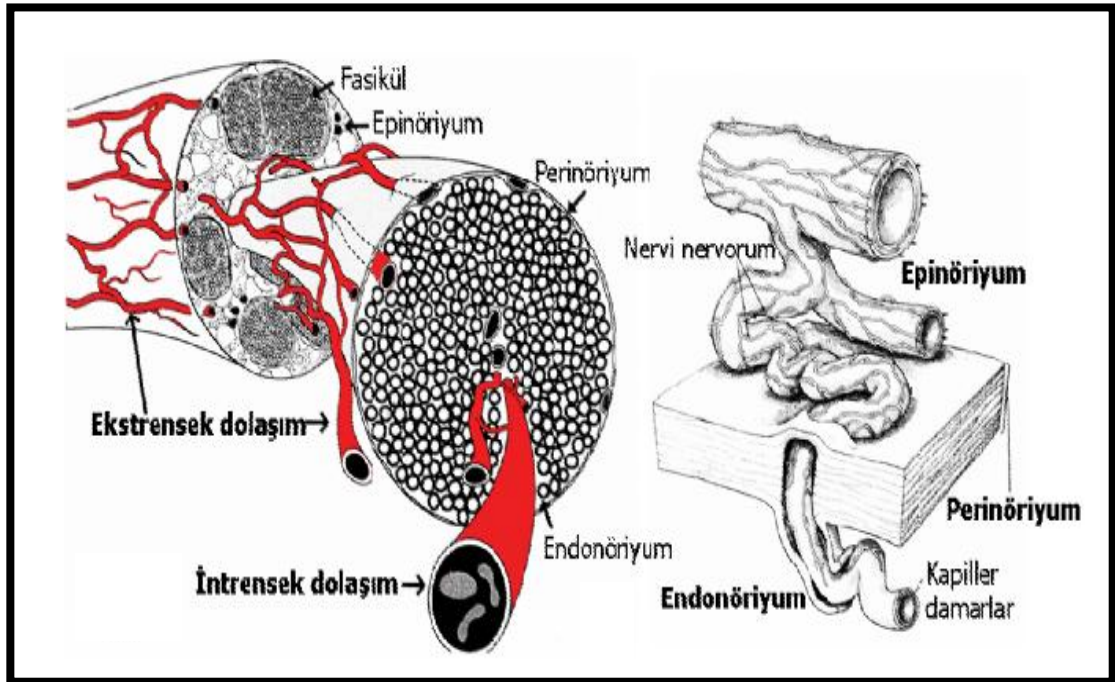
**Tip 3 Oligofasiküler:** Beşten fazla fasikül

**Tip 4 Polifasiküler:** Grup düzeni içinde değişik boyutlarda fasiküller

**Tip 5 Polifasiküler:** Grup düzeni olmadan değişik boyutlarda fasiküller

## Kan Damarları

Periferik sinirlerde iki temel kan dolaşımı vardır. Bunlardan biri ekstrensek dolaşım olarak adlandırılır ve periferik sinir boyunca uzunlamasına adventisyaya içinde seyreden arteria nervorum ve bölgesel damarlardan oluşur. Bu seyir sırasında intrinsek dolaşım ile ilişkiyi sağlayan ve periferik sinir gövdesine giren kollateralleri vardır. Bu damarlar esas olarak ekstranöral dokuları besler. Bu dolaşım sempatik uyarıdan ve lokal uygulanan farmakolojik ajanlardan etkilenir. İkincisi yani intrinsek dolaşım ise periferik sinir bağ dokusu içinde bulunan damarsal ağdan oluşur. Endonöriumda ise kapiller yapılar yer alır. Burada lenfatikler yoktur. Perinöriumdaki damarlar oblik olarak seyrederek endonöriyuma girerler. Bu nedenle basınç artışlarında tıkanır<sup>41</sup>. İntrinsek dolaşım sempatik uyarılardan, metabolik olaylardan veya lokal ilaçlardan etkilenmez. Venöz ağın intranöral yapısı genellikle arteriyel yapıya benzer; ancak interfasiküller venüllerinin sayısı arteriyollerin sayısından fazla görünmektedir<sup>42</sup>. Çevre dokudan ayrılmış, sinir devamlılığı iki ucundan kesilerek sonlandırılmış bir sinir segmentinin kan dolaşımı sadece ekstrensek dolaşım ile sağlanır. Bu özelliğinin bulunması, serbest vaskülarize sinir grefti kavramı ve uygulamalarını gündeme getirmiştir<sup>43</sup> (Şekil 19).



Şekil 19. Periferik sinirin kan damarları

## **Lenfatikleri**

Epinöriyumdaki lenfatik sıvı, sinir gövdesini besleyen arterlerle birlikte bulunan lenfatik kapillerlerce drene edilir. Fasiküller içinde gerçek lenfatik kapillerler yoktur. Ancak sinir fibrilleri arasında sıvı dolu endonöral boşluklar vardır. Bu boşluklar ile ekstrasfasiküler lenfatikler arasındaki perinöriyum etkin bir bariyer oluşturur. Ancak, endonöral ödem oluştuğunda sıvı bu bariyer nedeniyle dışarıya çıkmaz ve endonöral fibrozis oluşabilir<sup>43</sup>.

## **Sinirleri (nervi nervorum)**

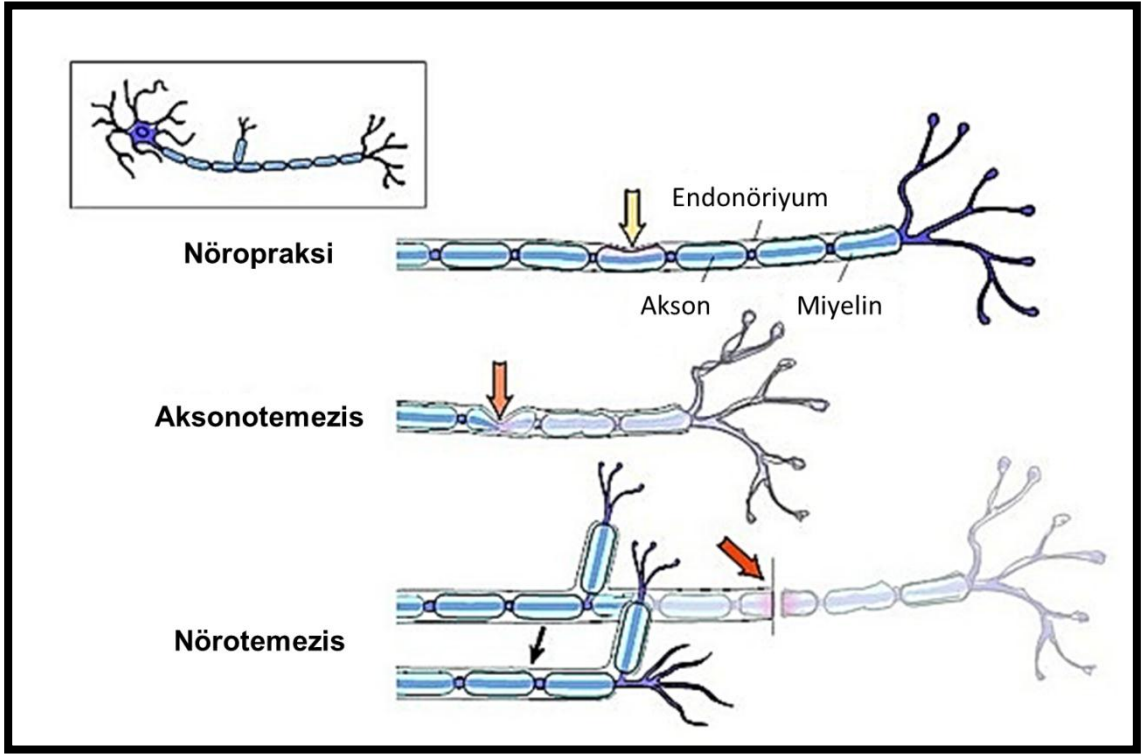
Sinir gövdeleri ve perivasküler pleksus içindeki fibrillerden kaynaklanan özel sinirlerdir. Bağ dokusunun her üç katında da yaygın ağ oluştururlar. Hem sempatik hem de duyu lifleri içerirler<sup>42,43</sup>.

### **2.4.2. Periferik Sinir Hasarı**

Periferik sinir hasarı çeşitli şekillerde olabilir. Burada önemli olan travmanın sinir içyapısında oluşturduğu hasarın derecesidir. İyileşme düzeyi yaralanma derecesi ile yakından ilgilidir. Bu konu ile ilgili en anlaşılır ve basit sınıflandırma ilk olarak 1941 yılında Cohen tarafından oluşturulan, 1943 yılında Seddon tarafından popülerize edilen sınıflandırmadır<sup>44</sup>.

Seddon, sinir hasarını üçe ayırmıştır (Şekil 20):

- 1. Nöropraksi:** Akson bütünlüğü bozulmaksızın sinirin geçici olarak fonksiyonunu yapamamasıdır. Akson sağlam olduğu için iyileşme tamdır.
- 2. Aksonotmezis:** Akson bütünlüğünde bozulma vardır ve distal kısım dejenere olur; iyileşme tatminkardır.
- 3. Nörotmezis:** Sinirin anatomik bütünlüğünde tam bir kopma vardır; iyileşme düzeyi koşullara bağlıdır.



Şekil 20. Periferik sinir hasarı; Seddon sınıflaması.

Sunderland 1951 yılında bu sınıflandırmayı geliştirmiş ve beş gruba ayırmıştır<sup>45</sup> (Şekil 21). Mackinnon 1988 yılında bu sınıflandırmaya, değişik derecelerde yaralanmaların kombinasyonlarını içeren altıncı bir grubu eklemiştir<sup>46</sup>.

**1. Birinci derece hasar (nöropraksi):** Seddon sınıflandırmasındaki nöropraksi ile uyumludur. Segmental demiyelinizasyon sebebi ile lokal aksonal iletim blokları vardır. Aksonal akım durmuştur. Aksonlar sağlam olduğu için rejenerasyon gerekmez. Etiyolojik faktör ortadan kalkınca sinir fonksiyonları tam olarak geri döner ve 12 hafta içinde tamamen iyileşir.

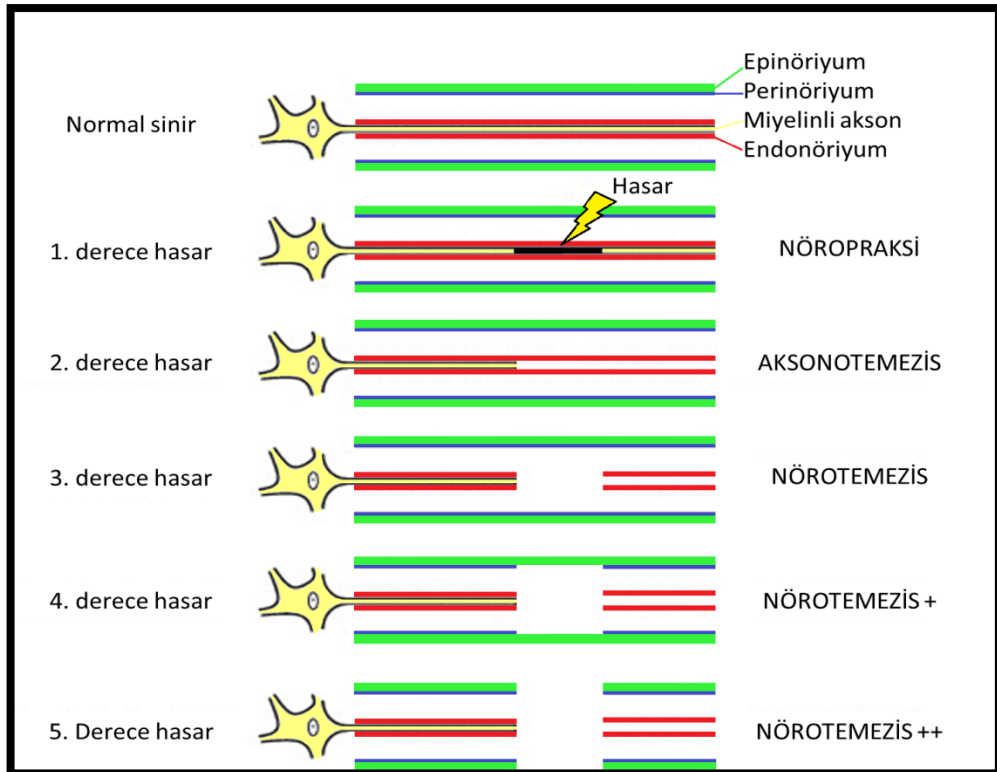
**2. İkinci derece hasar (aksonotemezis):** Aksonal kopma vardır. Yaralanma seviyesinin distalinde Wallerian dejenerasyon gelişir. Destek dokular sağlam olduğundan sinir bütünlüğü korunmuştur ve etiyolojik faktör ortadan kalkınca normal iyileşme görülür. Günlük aksonal rejenerasyon miktarı 1 mm/gün olarak kabul edilir.

**3. Üçüncü derece hasar (endonörotemezis):** Endonörium defekti de olduğu için, daha ağır bir yaralanmadır. İyileşme sürecinde akson yanlış endonörium içine doğru rejenerasyon gösterebilir (misdirection) ve tam olmayan (inkomplet) iyileşmeler meydana gelebilir.

**4. Dördüncü derece hasar (perinörotemezis):** Perinörium da travmaya katılır. Sinir devamlılığı sağlam olan epinörium ile sağlanır. Daha çok fibrozis ve iyileşme bozuklukları görülür. Yanlış iyileşmeler daha fazla olur. Fibrozis eksiz edilmedikçe iyileşme beklenmez.

**5. Beşinci derece hasar (epinörotemezis):** Epinörium da olaya katılır ve sinirde tam kopma söz konusudur. Kopan uçlar uç-uca getirilmediği sürece iyileşme şansı yoktur. Kopan uçlar karşı karşıya onarılsa bile iyileşme hiçbir zaman tam (komplet) olmayacaktır.

**6. Altıncı derece hasar (kombine):** Bir periferik sinir içinde, değişik derecelerde veya farklı seviyelerde birden çok hasarın birlikte bulunduğu karışık yaralanma şekilleridir.



Şekil 21. Periferik sinir hasarı; Sunderland sınıflaması.

**Tablo 2.** Sinir hasarı sınıflandırmalarının özeti

SEDDON	SUNDERLAND	Hasar	İyileşme
Nöropraksi	1. derece	İyonik blok; olası segmental demiyelinizasyon	Tam
Aksonotemezis	2. derece	Akson kopması; endonöriyum sağlam	Tam
	3. derece	Endonöriyum hasarı Perinöriyum sağlam	Yavaş - inkomplet
	4. derece	Perinöriyum hasarı Epinöriyum sağlam	Nöroma
Nörotemezis	5. derece	Epinöriyum hasarı Sinirde tam kopma	Yok
	6. derece	Kombinasyon	Tahmin edilemez

### 2.4.3. Periferik Sinir Dejenerasyonu ve Rejenerasyonu

#### Dejenerasyon

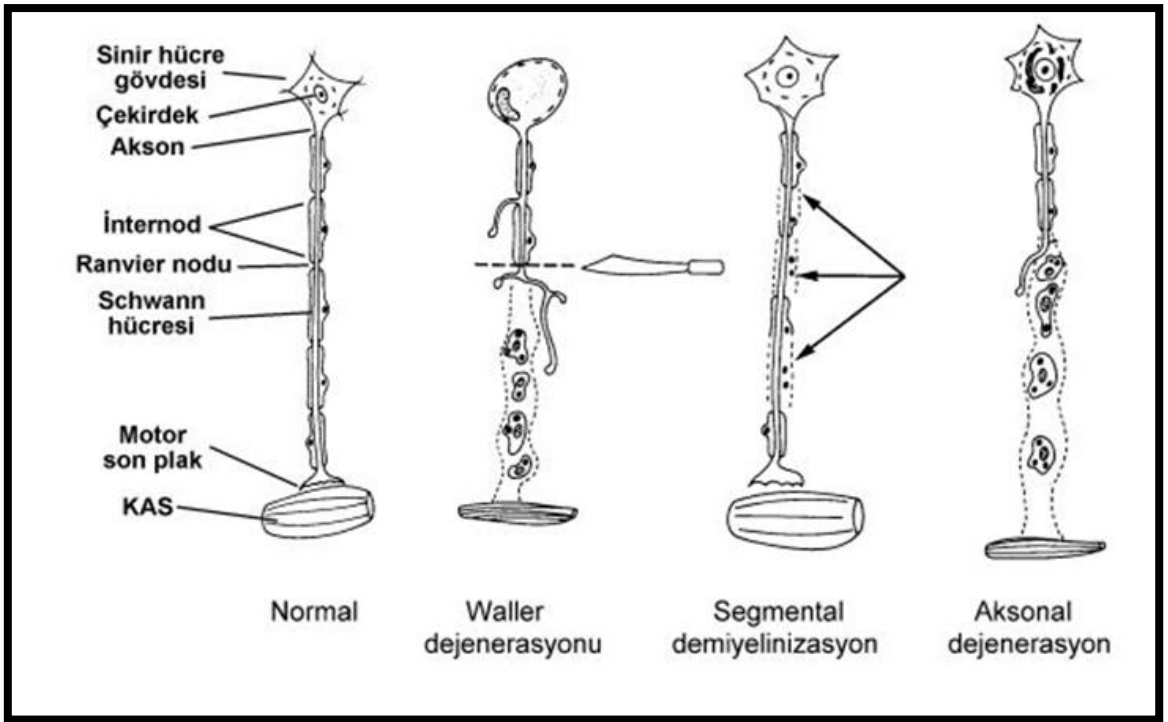
Sinir hasarı diğer vücut yaralanmalarından farklıdır; akson kesisi bütün sinir uzunluğunu etkilemekte ve onarım süreci en uzak mesafeyi kapsamaktadır. Travmayı takiben değişiklikler hem proksimal hem de distal kısımda meydana gelir.

Proksimaldeki dejenerasyon, travmanın şiddetine ve nörona yakınlığına göre farklı uzunluklarda olmaktadır. Genellikle travmaya en yakın, en son Ranvier boğumuna kadar distalde görülen dejenerasyonun aynısı gözlenir. Proksimaldeki her sinir lifi, rejenerasyon üniti (büyüme konisi) adı verilen yeni lif tomurcukları oluştururlar. Bu tomurcuklar çevre dokuların ve nörotrofik faktörlerin etkileri ile Schwann hücresi bazal laminası boyunca ilerleyip gelişirler.

Distal segmentte Wallerian dejenerasyon ile geride kalan akson ve miyelin temizlenir, böylece rejenerasyon 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<sup>47</sup>. Schwann hücrelerinin salgıladığı büyüme faktörleri ve bazal laminanın iskelet görevi görmesi ile akson ilerlemesi sağlanır<sup>48</sup> (Şekil 22,23).

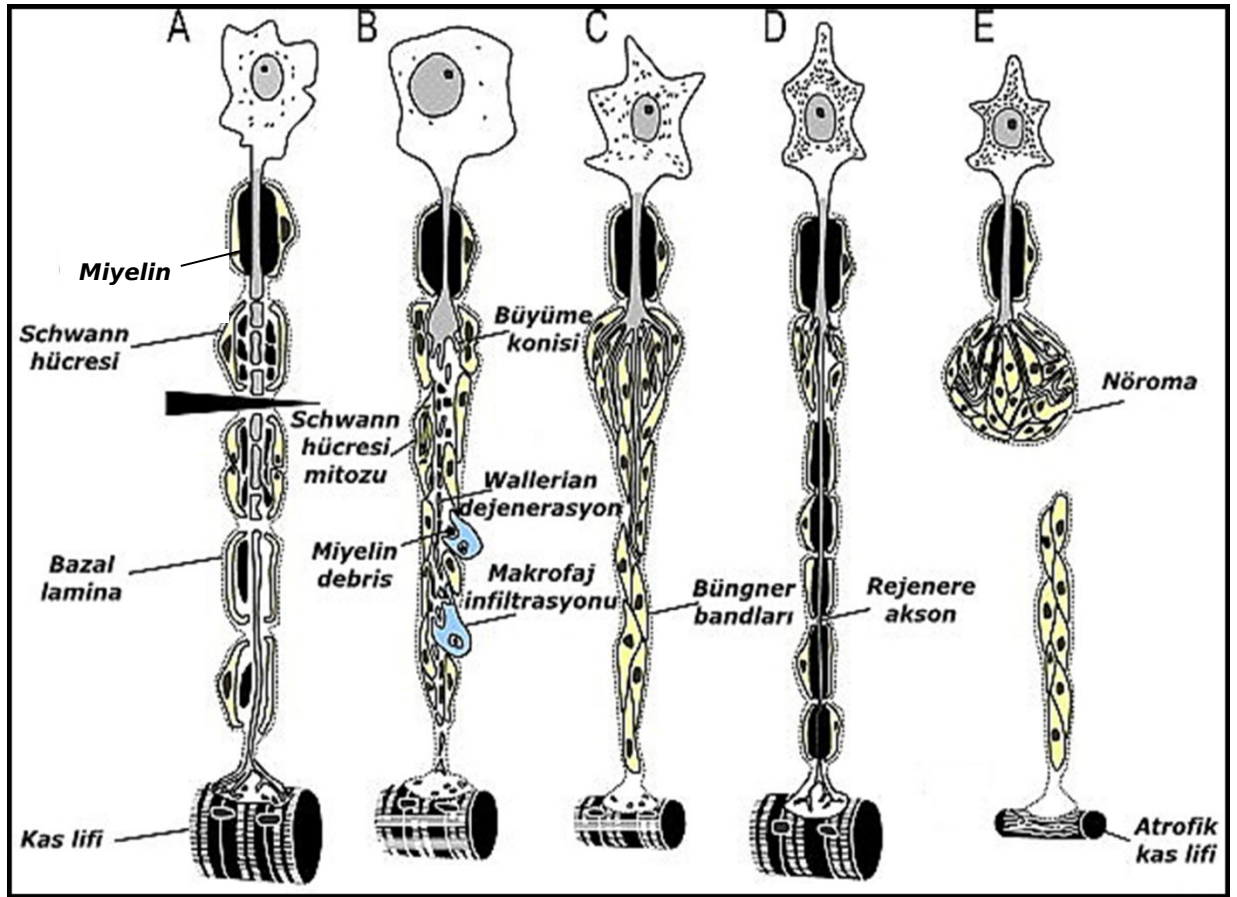


Şekil 22. Sinir hasarı sonrası oluşan patolojik durumlar.

### Kas Denervasyon Değişiklikleri

Kaslardaki denervasyon değişiklikleri hem insan hem de hayvan deneyleri ile çalışılmıştır. Sunderland ve Ray, 60. günde kesitlerde % 70 lif azalması ve % 50-60 ağırlık kaybı saptamışlardır<sup>49</sup>. Bir kasın denervasyonu ile beraber önce perimisyum sonra da endomisyumda kollajen birikmeye başlar. Fibrotik proliferasyon üçüncü ayda pik yapar ve kollajen depolanması ile sonuçlanır. Sonunda kas lifleri ayrılır ve yaygın fibrozis gelişir. Birkaç yıl sonra kasın yerini tamamen fibröz doku alır (Şekil 23).

Kasın fonksiyonel onarım süresi konusunda farklı görüşler vardır; yaygın görüşe göre reinervasyonun üç aya kadar, fonksiyonel iyileşmenin ise bir yıla kadar olabileceği şeklindedir. Üç yıldan sonra hiçbir şey beklenmemelidir. Kas atrofisini geciktiren pek çok farmakolojik ve elektriksel çalışma yapılmıştır. Denervasyon sonrası kas hücresi içine kalsiyum akışının nötral proteazı aktive ettiği saptanmıştır. Bu enzimi inhibe eden 'leupeptin'in deneysel sistemlerde reinervasyonu geliştirdiği gözlemlenmiştir<sup>50</sup>. Kas içine yerleştirilen elektrotlar ile stimülasyondan ümit verici sonuçlar alınmaktadır<sup>51</sup>.



**Şekil 23.** Periferik sinir hasarı sonrası akson ve kas değişiklikleri. A. Normal sinir, B. Wallerian dejenerasyon, C. Demiyelinizasyon, D. Aksonal rejenerasyon, E. Aksonal dejenerasyon ve nöroma oluşumu<sup>52</sup>.

## Rejenerasyon

Sinir rejenerasyonunun daha iyi kavranmasına ve cerrahi tekniklerin ilerlemesine rağmen hasarlı nöronda tam bir fonksiyonel düzelme olması çok nadirdir<sup>53</sup>. Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 200.000'den fazla sinir tamiri girişimi yapılmaktadır<sup>54</sup>. Sinir hastalıkları ve yaralanmalarında aksonal yeniden büyümeyi stimüle edecek terapötik stratejiler henüz emekleme döneminde.

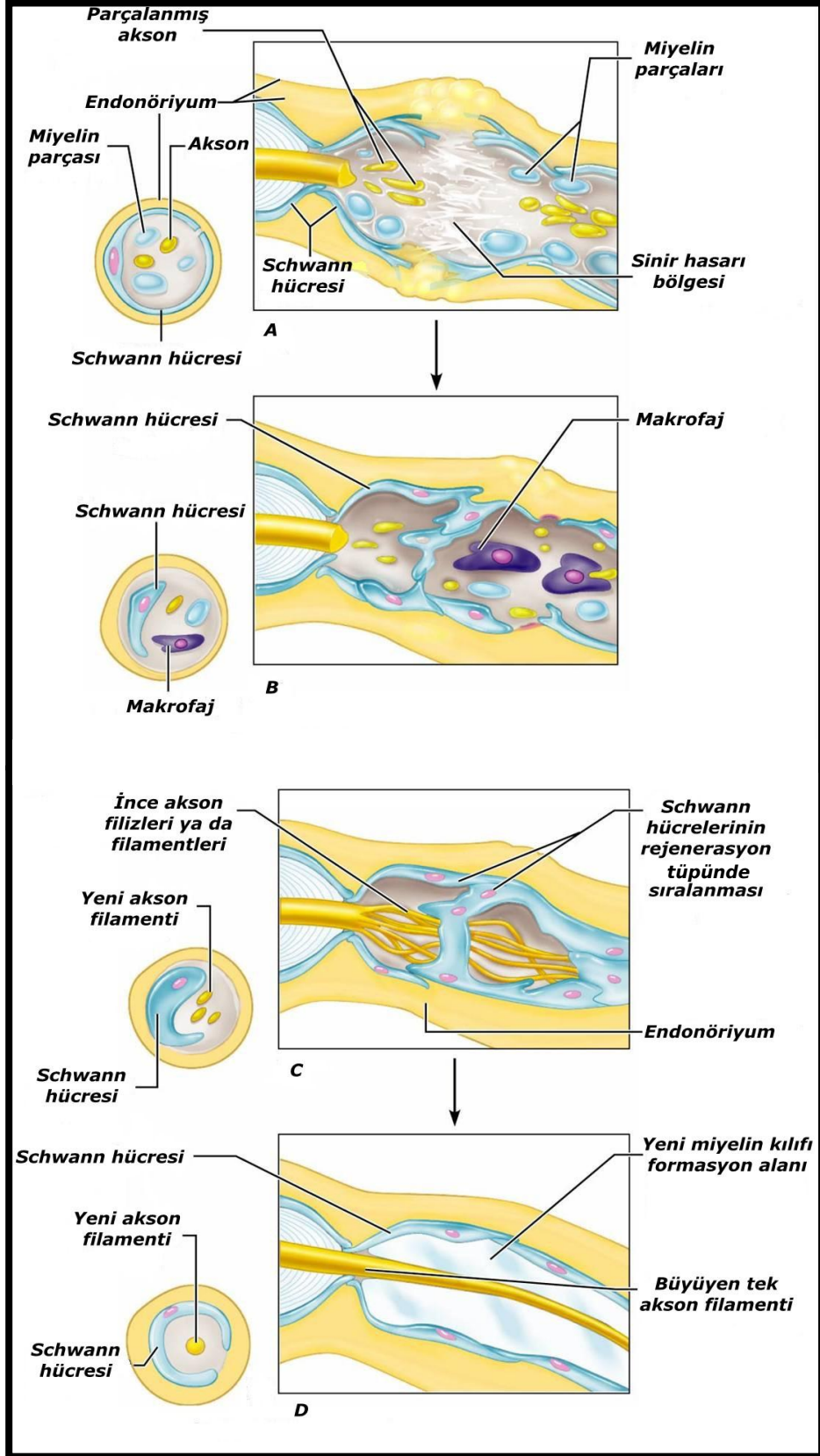
Yaralanmanın distalinde kalan akson ve miyelin kılıf tamamen dejenere olur; artıkları makrofajlarca uzaklaştırılır. Bu sırada Schwann hücreleri de kalan bağ dokusu içinde proliferer olur ve hücre sütunları meydana getirir. Schwann hücreleri sinir rejenerasyonunda önemli bir yer tutarlar. Hem aksonların hedeflerine ulaşmaları için gereken fiziksel uyarıları oluştururlar hem de aksonal gelişmeyi destekleyen ekstraselüler proteinleri sağlarlar. Hasar gören bir sinirde Schwann hücreleri aktive olur, çoğalarak distal segmentte makrofaj aktivitesine yardımcı olurlar. Miyelin fagosite edilse de Schwann hücreleri sağlam kalır. Schwann hücrelerinin oluşturduğu tübüller içine doğru akson rejenerasyonu kompleks bir süreçtir. Rejenere olan bir akson distale doğru birden fazla tomurcuk gönderebilir. Bunu hedef organa olan spesifiteye göre oluşan selektif atrofi izler<sup>55</sup> (Şekil 23).

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 ulaşınca 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<sup>56,57</sup>.

Motor lifler duyu son plaklarına bağlı sütunlara doğru gelişirse fizyolojik mekanizmalar devreye girerek budama ile uzaklaştırılır<sup>58</sup> (Şekil 23B). Tek bir motor aksonun kollateralleri ayrı bir kası reinerve edebilir ve tek bir duyu aksonunun kollateralleri ayrı deri alanının duyasunu 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 bariyer ile fonksiyonel rejenerasyon sağlayacak aksonları da engellerler. Bu, sinir onarımlarındaki başarısızlıkların en önemli sebeplerindendir (Şekil 23E). Distal güdükte aksonların ilerleme hızı türe bağlıdır. Kemiricilerde 2-3,5 mm/gün iken insanda maksimum 1-2 mm/gün'dür. İlerleme hızı perifere yaklaştıkça azalır<sup>48</sup>. Bu süreç pek çok mekanizma tarafından kontrol edilmektedir. Bazal lamina yapıları ile kontakt yönlendirme ve nörotropizm-kemotaksis bunlardan bazılarıdır.

Akson distal segmente ulaştıktan sonra perifere doğru büyümeye devam eder ve hedef organa varmasından sonra maturasyon safhası başlar. Proksimalden distale doğru akson çapı artar, miyelinizasyon bunu takip eder. Rejenere olmuş bir akson normalden daha incedir ve daha ince bir miyelin tabakası vardır<sup>59</sup> (Şekil 24).



**Şekil 24.** Periferik sinir rejenerasyon aşamaları. A. Sinir hasarı, B. Wallerian dejenerasyon ve makrofaj infiltrasyonu, C. Yeni aksonların Schwann hücreleri tarafından oluşturulması, D. Yeni miyelin kılıfı oluşumu ve akson rejenerasyonu.

Şekil: (<http://faculty.irsc.edu/FACULTY/TFischer/AP1/AP%201%20resources.htm>)

Sinir kesisi ya da ciddi ezilme yaralanmalarından sonra proksimal ve distal sinir uçlarının primer reanastomozu ile hedef iskelet kasının optimal reinervasyonu sağlanabilir. Eğer suture hattında gerginliğe yol açmadan primer onarım yapılamıyorsa interpozisyonel sinir greftleri ile onarım en iyi fonksiyonel sonucu verir.

İnterpozisyonel sinir greftleri reinnervasyona üç şekilde yardımcı olur. Öncelikle greftte yer alan endonöral tüpler rejenere olan aksonların defekti geçebileceği bir çatı sağlar. İkinci olarak Schwann hücreleri canlı oldukları sürece aksonal rejenerasyonu uyaran trofik faktörler sağlar. Üçüncü olarak greftteki Schwann hücreleri rejenere olan sinir liflerinin remiyelinizasyonuna yardımcı olur<sup>60</sup>.

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

## 2.5 NÖROPROTEKTİF AJANLAR VE NÖROPROTEKSİYON

Nöroembriyolojik araştırmalar intrauterin dönemde nöronal migrasyonun tamamlanmasından sonra santral sinir sisteminin matürasyonu için aksonların gelişmesi ile beynin farklı bölgeleri arasında bağlantı kurulması ve uygun nöron çiftleri arasında sinaptik bağlantıların oluşması gerektiğini belirtmişlerdir. Sonuçta aksonların uzaması ve sinapsların oluşumu ile nöronal ağ tamamlanır. Bu süreçte, tüm hücrelerarası iletişim olaylarında olduğu gibi bazı sinyal molekülleri, bunların reseptörleri ve ikincil haberci moleküller işlev görürler.

Hücre yüzeyinde bulunan hücre adezyon molekülleri (Cell Adhesion Molecule - CAM), ilgili reseptörlerine bağlandıktan sonra hücre içinde bulunan kinazlar, fosfatazlar ve proteazlar gibi sinyal moleküllerini aktive ederler. Hücre adezyon molekülleri iki ana gruptur: Birinci grup kalsiyum bağımlı CAM'ler veya kaderinlerdir. İkinci grup adezyon molekülleri ise kalsiyum bağımlı olmayan ve nöronal hücre adezyon molekülü (Neuronal Cell Adhesion Molecule - NCAM) adı verilen bileşiklerdir. Aksonal gelişim sırasında CAM ve NCAM yanında bazı ekstrasellüler matriks adezyon molekülleri de rol oynar. Bunlar laminin, kollagen ve fibronektinlerdir. Bu moleküllerin hücre yüzeyinde bulunan bir reseptör protein olan integrine bağlanması aksonun uzaması ve büyümesiyle sonuçlanan bir dizi reaksiyonun tetiğini çeker.

Aksonların büyümesini ve hedefini bulmasını sağlayan diğer bir uyarı aksonun sinaps yapacağı hedef hücreden gelir. Bu uyarıyı gerçekleştiren moleküller trofik faktörler ve nöronun büyümesi ve sağkalımını destekleyen trofik faktörlerdir. Bir aksonun sinaps yapacağı hedefine ulaştıktan sonra yaşamını devam ettirmesi ve farklılaşması hedef hücreden salınan trofik faktörlere bağlıdır. Trofik faktörlerden en iyi bilineni sinir büyüme faktörü (Nerve Growth Factor - NGF)'dür. Son yıllardaki çalışmalar NGF'nin birçok trofik molekülü içeren ve nörotrofinler denen geniş bir aileye ait olduğunu göstermiştir.

Nörotrofin ailesine ait bilinen en az üç nörotrofik faktör grubu daha vardır. Bunlar brain derived neurotrophic factor (BDNF), nörotrofin-3 (NT-3) ve nörotrofin-4/5 (NT-4/5)'tir. Bunların dışında nörotrofinlerin olduğu da sanılmaktadır. Nörotrofinler aminoasit dizilimleri açısından birbirlerine çok benzemelerine rağmen işlevsellik açısından farklı ve özgün moleküllerdir. Örneğin NGF sempatik nöronların büyüme ve gelişmesini uyarırken, BDNF bazı sensöriyel gangliyon hücrelerini uyarmaktadır. Nörotrofin-3 ise bu işlevlerin her ikisini birden gösterebilmektedir. Nörotrofinlerin bu seçici işlevselliği özel bir grup reseptör ailesi üzerinden etki etmelerine bağlıdır. Bunlara Tirozin Kinaz (Trk) reseptörleri denir. Üç türü olan bu reseptörlerden TrkA NGF'nin, TrkB BDNF ile NT-4/5'in ve TrkC NT-3'ün reseptörüdür<sup>61</sup>.

### **2.5.1. Oksitosin**

Oksitosin arka hipofizden salınan 9 aminoasitten (Sistein- Tirozin- izolösin- glutamin- asparajin- sistein- prolin- lösin- glisin) oluşan peptid hormondur. Bir internasyonal ünite (IU) oksitosin iki mikrogram peptide eşdeğerdur.

1906 yılında Sir Hanry Dale tarafından bulunmuştur. Dale arka hipofiz ekstraktının gebe kedilerde uterus kontraksiyonu sağladığını göstermiştir. Yunancada hızlı doğum anlamına gelen oksitosin adını vermiştir. Oksitosin sekansı çıkarılan ve sentezi yapılan ilk peptid hormondur. Vincent du Vigneaud tarafından ilk kez 1953 yılında sentez edilmiş ve bu nedenle yazar 1955 yılında Nobel ödülüne layık görülmüştür<sup>62</sup>.

Oksitosin reseptörü hücre membranındadır ve Gq proteini üzerinden etkilidir. Ayrıca fosfolipaz C üzerinden, mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) sistemini uyarır.

### **Oksitosin ve Santral Sinir Sistemi**

Oksitosin reseptörü beyinde çok yaygın olarak bulunmaktadır. Bazal ganglionlar, limbik sistem, beyin sapı, spinal kord oksitosin reseptörünün bulunduğu yerler arasındadır<sup>63</sup>.



Oksitosin hayvanlarda lokomotor aktiviteyi azaltır. Yüksek doz oksitosin sedatif etkiler oluşturur. Oksitosinin davranış psikolojisine etkileri bir saatte maksimuma ulaşır, 24 saat içinde kaybolur<sup>64</sup>. Diğer taraftan erkek sıçanlarda intraperitoneal olarak uygulanan oksitosin sosyal bellekte iyileşmeye neden olur<sup>65</sup>. Vietnam gazilerine intranasal uygulanan oksitosin posttravmatik stres bozukluğu belirtilerinde azalma oluşturmuştur<sup>66</sup>.

Köpeklerde spinal kord kompresyonu ile oluşturulan boyun ağrısında beyin omurilik sıvısında oksitosin miktarı artar. Köpeklerde lateral ventriküle oksitosin enjeksiyonu analjezik etkilere sebep olmuştur<sup>67</sup>.

### **Oksitosin ve Enflamasyon**

Oksitosinin anti-enflamatuar etkisinin olduğu uzun yıllardır bilinmektedir<sup>68</sup>. Oksitosinin anti-enflamatuar etkisi sıçan ve guinea pigte oluşturulan deneysel ülser ve kolit modellerinde de gösterilmiştir. Sepsis sonucu oluşan farklı organ yetersizliğine karşı koruyucu olduğu bilinmektedir<sup>69,70</sup>. Oksitosin yanık sonucunda nötrofillerde malonedialdehit ve miyelo-peroksidaz artışını önler; böylelikle mide mukozasındaki hasarı azaltır<sup>71</sup>.

Karaciğerde oluşturulan iskemi-reperfüzyon hasarı öncesi oksitosin verilmesi transaminazların ve sistemik dolaşımdaki TNF-alfa'nın yükselmesini önler<sup>72</sup>.

Hamsterlerde stres indüksiyonu sonucu oluşan kortizol yükselmesini baskılar ve yara iyileşmesini hızlandırır. Oksitosin monosit-makrofaj infiltrasyonunu da baskılar<sup>73</sup>.

Bakteri lipopolisakkaritleri ile indüklenen enflamatuar sitokinlerin (ACTH, kortizol, TNF-alfa, IL-1, IL-4, IL-6, MCP-1, VEGF ) artışını inhibe eder<sup>74</sup>.

### 2.5.2. Resveratrol

Resveratrol trans-resveratrol (trans-3,5,4'-trihydroxystilbene) başta üzüm olmak üzere pekçok farklı bitkide var olan doğal bir fitoaleksindir<sup>75,76,77</sup>. Fitoaleksinler bitkilerde ultraviyole ışını, hasar ve enfeksiyonlara karşı gelişen ikincil yapılardır<sup>78,79</sup>. Resveratrol bitkilerde özellikle kırmızı üzümde, yer fıstığında ve ananasta yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Resveratrol kırmızı üzümün soğuk hava koşulları, mantar enfeksiyonları gibi etkenlere bağlı olarak kendini korumak için ürettiği bir maddedir<sup>79</sup>.

**Tablo 3.** Bazı besinlerdeki resveratrol içerikleri<sup>80</sup>

Besin Maddesi	Miktar (gram)	Toplam Resveratrol (mg/g)
Yerfıstığı (taze)	146	0,01 – 0,26
Yerfıstığı (kaynatılmış)	180	0,32 – 1,28
Yerfıstığı yağı	258	0,04 – 0,13
Kırmızı üzüm	160	0,24 – 1,25

Fransada son derece yüksek miktarda doymuş yağ ve kolesterol içerikli beslenmesi ile yoğun sigara tüketimine rağmen özellikle bu ülkenin Bordeaux bölgesinde yaşayan kesiminde, kalp hastalıklarının yok denecek kadar az görülmesi bilim adamları tarafından “Fransız paradoksu” olarak değerlendirilmiş ve neye bağlı olduğunun araştırılması sonucu Resveratrol tesbit edilmiştir. Bordeaux bölgesinin rutubetli havasında yetişen “cabernet sauvignon” cinsi üzümlerin kabuğunda oluşan küf mantarına karşı kabukta oluşan resveratrol adlı antioksidan maddenin, yüksek kalorili ve yüksek yağ oranlı yiyecekler tüketildiği halde, kalp hastalıklarına karşı koruyucu rolü olduğu yönünde sonuçlar elde edilmiştir<sup>81,82,83</sup>.

## **Resveratrol ve Etkileri**

Üzüm kabuğunda bulunan resveratrolün güçlü antioksidan özelliği E vitamininden 50 kat, C vitamininden ise 30 kat daha fazladır<sup>84</sup>.

Yaşlanmayı yavaşlatıcı hatta yaşam süresini uzatıcı etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu etkiyi insülin duyarlılığını sirtuin geninin (SIRT) enzimatik aktivitesini ve mitokondri sayısını çoğaltarak artırması ve ayrıca antioksidan etkisi ile gerçekleştirmektedir<sup>84</sup>.

Enflamasyon karşıtı etkisi ile doku hasarı ve hücrel proliferasyonu baskılar. Deri yapısını korur.

Damar sertliğini önleyici (anti-aterojenik) etkinin; artmış metabolik hız, antioksidan etkinlik, azalmış lipid peroksidasyonu sonucu olabileceği düşünülmektedir.

Nöronal oksidatif stres ve nitrozatif stres ile nöroblastoma hücrelerindeki mitokondriyal hasara karşı koruyucudur<sup>85</sup>.

Hücrenin yaşam süresi ve canlılığını artıran Sirtuin 1 adlı geni aktive ettiği için yaşam süresini artırdığı saptanmıştır. Nörolojik hastalıklardan Alzheimer ve Parkinson'da koruyucu rolü olduğu bildirilmiştir<sup>86</sup>.

Bütün bu etkileri ile resveratrolün yüksek vücut ağırlığının düzenlenmesi, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet ve kanserle bağlantılı süreçlerde etkili olması söz konusudur<sup>87</sup>.

## **Antioksidan Özellikleri**

Resveratrol içerdiği iki aromatik grup nedeniyle antioksidan aktiviteye sahip olup oksidatif stresin yol açtığı hücrel hasar ve hastalıkları önlemekte veya geciktirmektedir. Oksidatif stresin neden olduğu aşırı hasarın hücreleri apoptosise sürüklemesine engel olur<sup>88</sup>. İskemik ataklarda hipokampus bölgesindeki nöronlarını korumaktadır<sup>89</sup>.

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Ege Üniversitesi Deneysel Cerrahi Bilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya başlamadan önce, Ege Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır (No: 2012 - 017). Ayrıca bu araştırma, Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje no: 2012 - 011).

#### 3.1. Denekler

Deneylerde Ege Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme Merkezi'nden alınan 40 adet 12-16 haftalık, ortalama 250 gram ağırlığında beyaz sıçanlar (*rattus albinus*) kullanılmıştır.

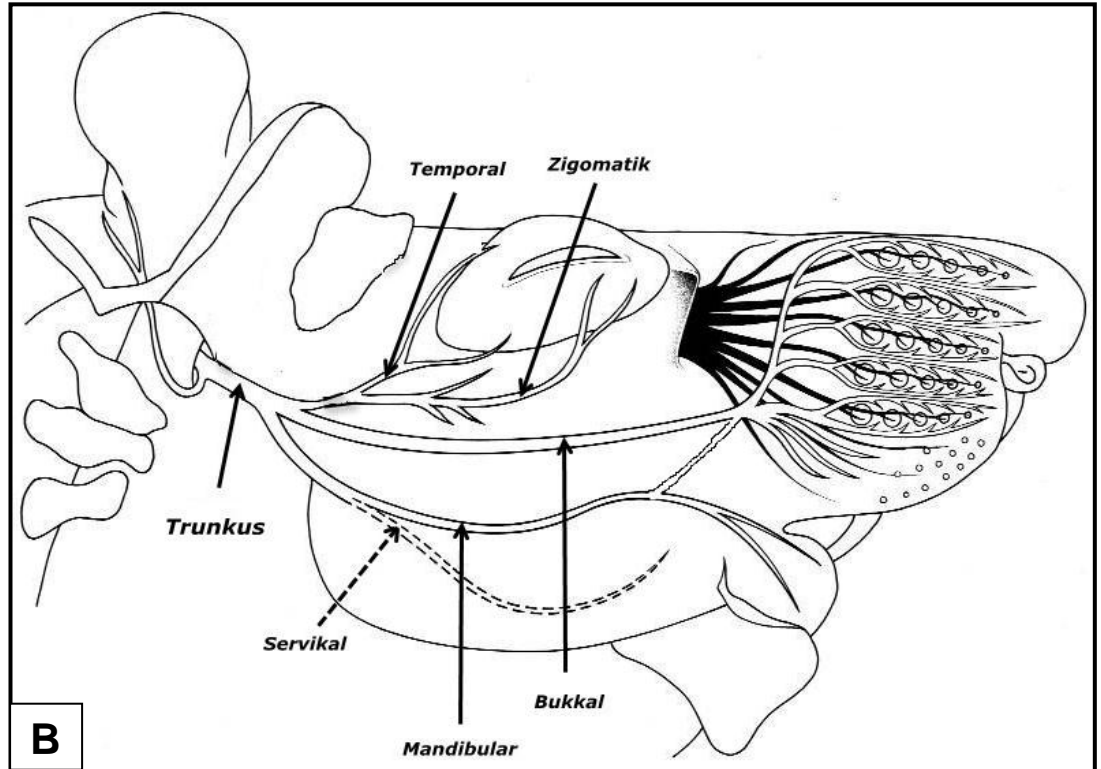
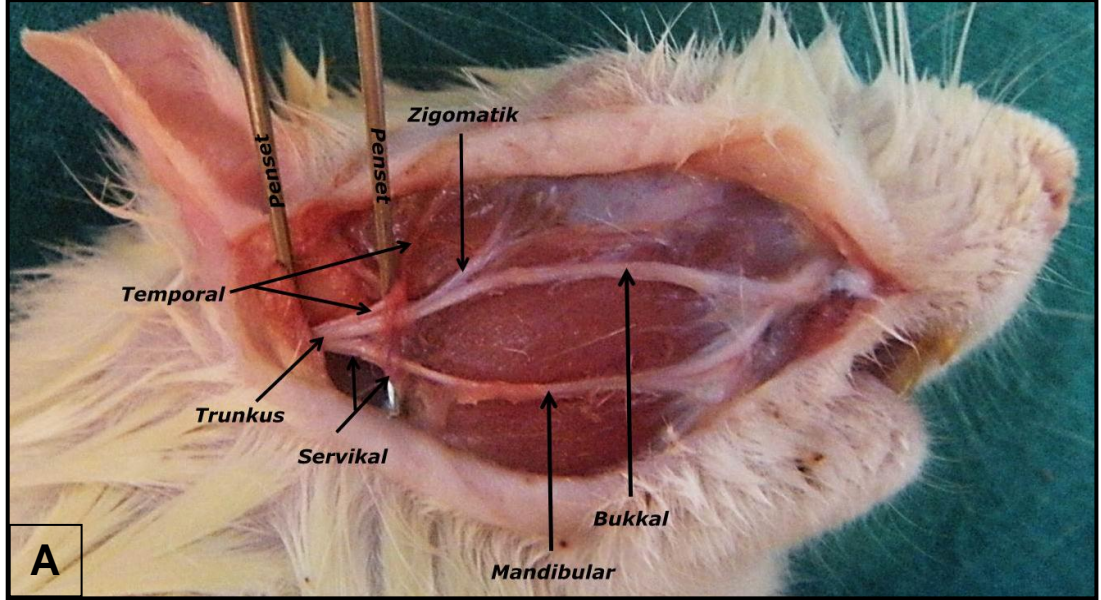
Araştırma sürecinde sıçanlar 21-22 °C çevre sıcaklığı, 12/12 saat aydınlık/karanlık siklusunun sağlandığı, bağıl nem oranı (%55-65) ve havalandırılması kontrol edilen semiklimatize bir odada barındırılmıştır. Su içimi ve hazır pellet sıçan yemi verilerek beslenmeleri serbest bırakılmıştır (*ad libitum*).

Cerrahi işlemler öncesinde sıçanlar alışmaları için iki hafta süreyle laboratuvar ortamında tutulmuş ve tümüne ele – insana alıştırma (*handling*) uygulanmıştır. *Handling* için her hayvan ilk gün sadece bir dakika kadar elde tutulmuş, yedi günlük bir zaman dilimi içinde bu bir dakikalık süre 5-10 dakikaya kadar çıkarılmıştır. Yedi gün daha bu şekilde devam edilerek toplam 14-15 günlük bir süre içinde ele alıştırma sağlanmıştır. Her bir hayvan ele alındığında hiçbir stres göstergesi (huzursuz ve agresif görüntü, ele alındığında idrar ve gaita yapma, kuyruğu ya da tüyleri dikleştirme, ses çıkarma, elden kaçmaya çabalama, nefes alma sıklığının artması, kalp atım hızının artması, kaslarda gerginlik olması, ısırma çabası içinde olma) oluşturmadığı için ele alıştırmanın yeterli olduğu kabul edilmiştir.



Şekil 25. Deney hayvanını ele alıştırma (*handling*).

## Sıçan Fasiyal Sinir Anatomisi



**Şekil 26.** Sıçanda sağ fasiyal sinir ve dallarının fotoğrafik (A) ve şematik (B) görüntüsü. Anatominin daha iyi anlaşılabilmesi için şekil B'de şematik hali verilmiştir.

### 3.2. Deneklerin Gruplara Ayrılması

Araştırmamızda sıçanların sağ yüz yarısında disseksiyon yapıldıktan sonra fasiyal sinir hasarı oluşturulup sağ taraf "**Cerrahi Hasar Grubu**" olarak belirlenmiştir. Sıçanların sol yüz yarısında disseksiyon yapıldıktan sonra sinir hasarı oluşturulmadan kapatılıp sol taraf "**Cerrahi Sham Grubu**" olarak belirlenmiştir. Daha sonra bu gruplar, herbirinde 8 sıçan olacak şekilde rastgele beş alt gruba bölünmüştür.

**Cerrahi Hasar Grubu** olarak belirlenen grupta hasar sonrası birinci alt grup olarak 8 sıçana 28 gün boyunca herhangi bir ilaç uygulanmamıştır (Negatif İlaç Kontrol). Diğer sıçanlara ise 28 gün boyunca günde bir kez intraperitoneal yolla ilaçlar verilmiştir. Bunlardan ikinci alt grup olarak 8 sıçana ilaçların seyreltilmesinde kullanılan fizyolojik serum (FS) uygulanmıştır (İlaç Sham). Üçüncü alt grup olarak 8 sıçana 2 mg/kg Deksametazon uygulanmıştır (Pozitif İlaç Kontrol). Dördüncü alt grup olarak 8 sıçana 40 IU/kg/gün Oksitosin uygulanmıştır. Beşinci alt grup olarak 8 sıçana 30 mg/kg/gün Resveratrol uygulanmıştır.

**Cerrahi Sham Grubu**, karşılaştırma yapabilmek için oluşturulmuştur. Deney hayvanı sarfiyatını önlemek amacıyla bu grup için Cerrahi Hasar Grubu'ndaki sıçanların karşı yüz tarafı (sol) kullanılmıştır. Bu grupta fasiyal sinir disseksiyon ile ortaya konulmuş ancak fasiyal sinirde hasar oluşturmadan cerrahi alan tekrar kapatılmıştır. Hasar tarafının kontrolü ve karşılaştırılması amacıyla oluşturulan bu grupta hasar oluşturulmadığı için ilaç etkilerinin alt gruplarda karşılaştırılmasına gerek olmamasına karşın aynı deneğin sol tarafı kullanıldığından alt gruplar birinci gruptakiler ile aynı olacak şekilde belirlenmiştir.

Araştırmada tüm cerrahi işlemler aynı kişi tarafından ve standart teknikler kullanılarak, her alt grupta sekiz sıçan olacak şekilde toplam 40 sıçan üzerinde gerçekleştirilmiştir.

## Çalışma Grupları

### A. Cerrahi Hasar Grubu (n=40)

- 1. H+Kont:** Disseksiyonu takiben sadece fasiyal sinir hasarı oluşturulup ilaç verilmeyen grup (n=8) (Negatif İlaç Kontrol)
- 2. H+FS:** Disseksiyondan sonra fasiyal sinir hasarı oluşturulup fizyolojik serum uygulanan grup (n=8) (İlaç Sham)
- 3. H+Deks:** Disseksiyondan sonra fasiyal sinir hasarı oluşturulan ve Dekametazon uygulanan grup (n=8) (Pozitif İlaç Kontrol)
- 4. H+Oks:** Disseksiyondan sonra fasiyal sinir hasarı oluşturulup Oksitosin uygulanan grup (n=8)
- 5. H+Res:** Disseksiyondan sonra fasiyal sinir hasarı oluşturulup Resveratrol uygulanan grup (n=8)

### B. Cerrahi Sham Grubu (n=40)

- 1. S+Kont:** Disseksiyon yapıp fasiyal sinir hasarı oluşturulmayan ve ilaç verilmeyen grup (n=8)
- 2. S+FS:** Disseksiyon yapıp fasiyal sinir hasarı oluşturulmayan ve fizyolojik serum uygulanan grup (n=8)
- 3. S+Deks:** Disseksiyon yapıp fasiyal sinir hasarı oluşturulmayan ve Dekametazon uygulanan grup (n=8)
- 4. S+Oks:** Disseksiyon yapıp fasiyal sinir hasarı oluşturulmayan ve Oksitosin uygulanan grup (n=8)
- 5. S+Res:** Disseksiyon yapıp fasiyal sinir hasarı oluşturulmayan ve Resveratrol uygulanan grup (n=8)

### 3.3. Anestezi Uygulama

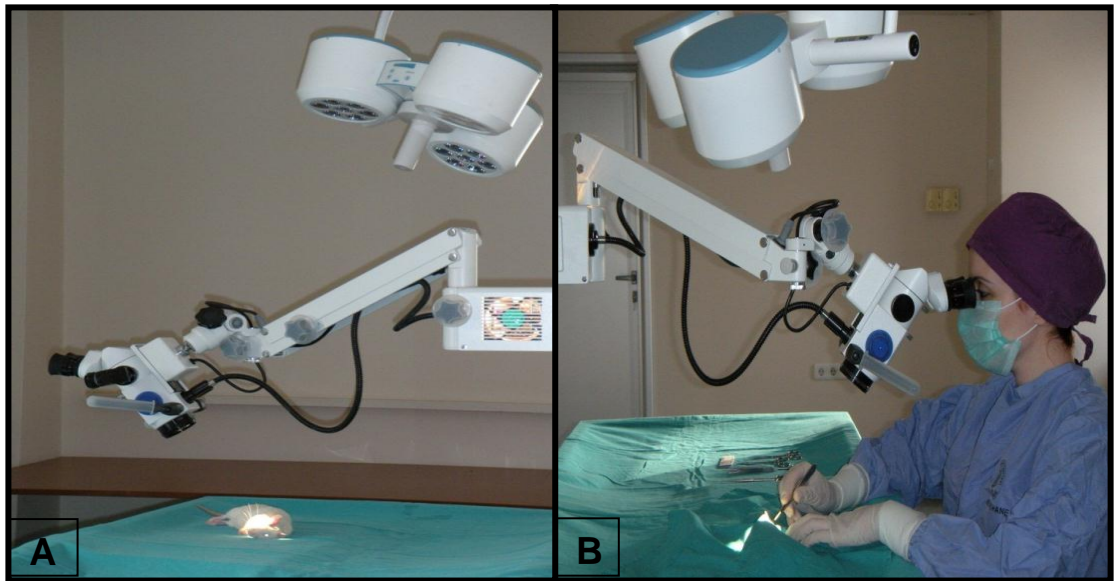
Cerrahi işlemler ve elektrofizyolojik ölçümler intraperitoneal olarak uygulanan 50 mg/kg Ketamin HCl (Alfamine® %10, 100mg/ml, Alfasan) ve 5 mg/kg Ksilazin HCl (Alfazyne® %2, 20 mg/ml, Alfasan) kombinasyonu ile sağlanan anestezi altında gerçekleştirilmiştir. Araştırmanın sonunda sakrifiye edilen sıçanlara bu işlem öncesinde de aynı kombine anestezi verilmiştir (Şekil 27).



Şekil 27. A. İntraperitoneal yolla anestezi madde enjeksiyonu. B. Kullanılan anestezi maddeleri.

### 3.4. Cerrahi Teknik

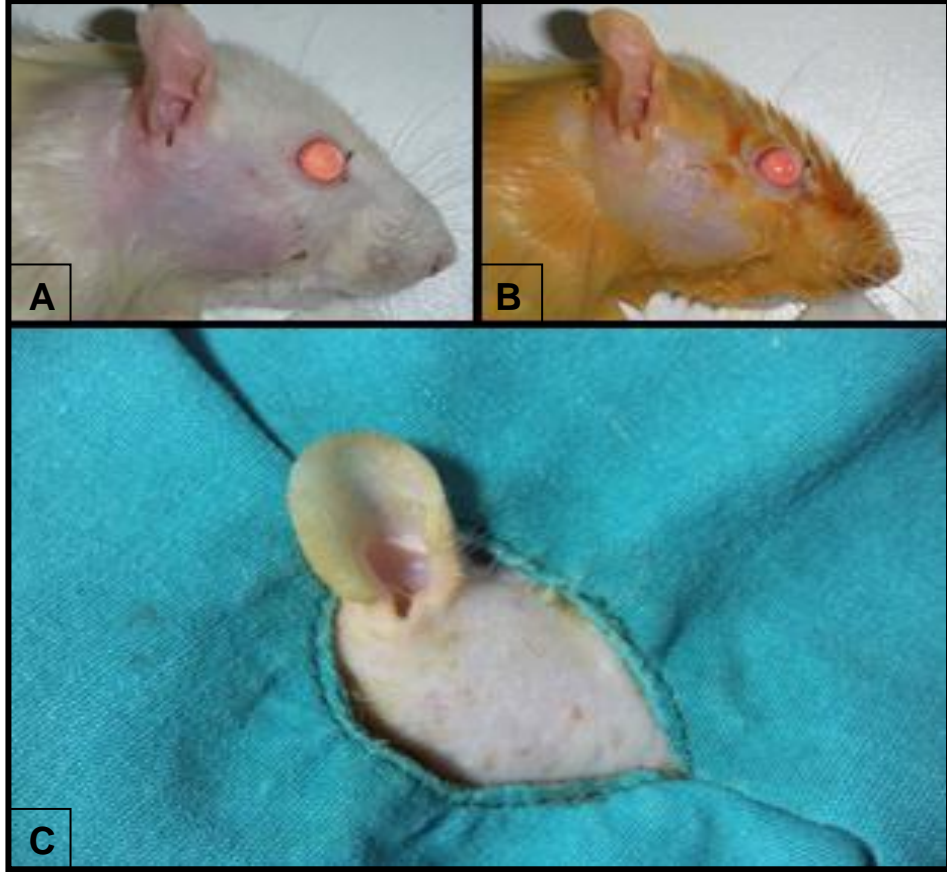
Aseptik şartlar ve derin intraperitoneal anestezi altında [intraperitoneal Ketamin (50 mg/kg) ve Ksilazin (5 mg/kg)] kornea refleksi ve ekstremitelerdeki çekme yanıtı kaybolduktan sonra sıçan sol yanına yatırılmıştır (Şekil 28).



Şekil 28. Cerrahi çalışma sahası. A. Deneğin pozisyonu, B. Cerrahin pozisyonu.



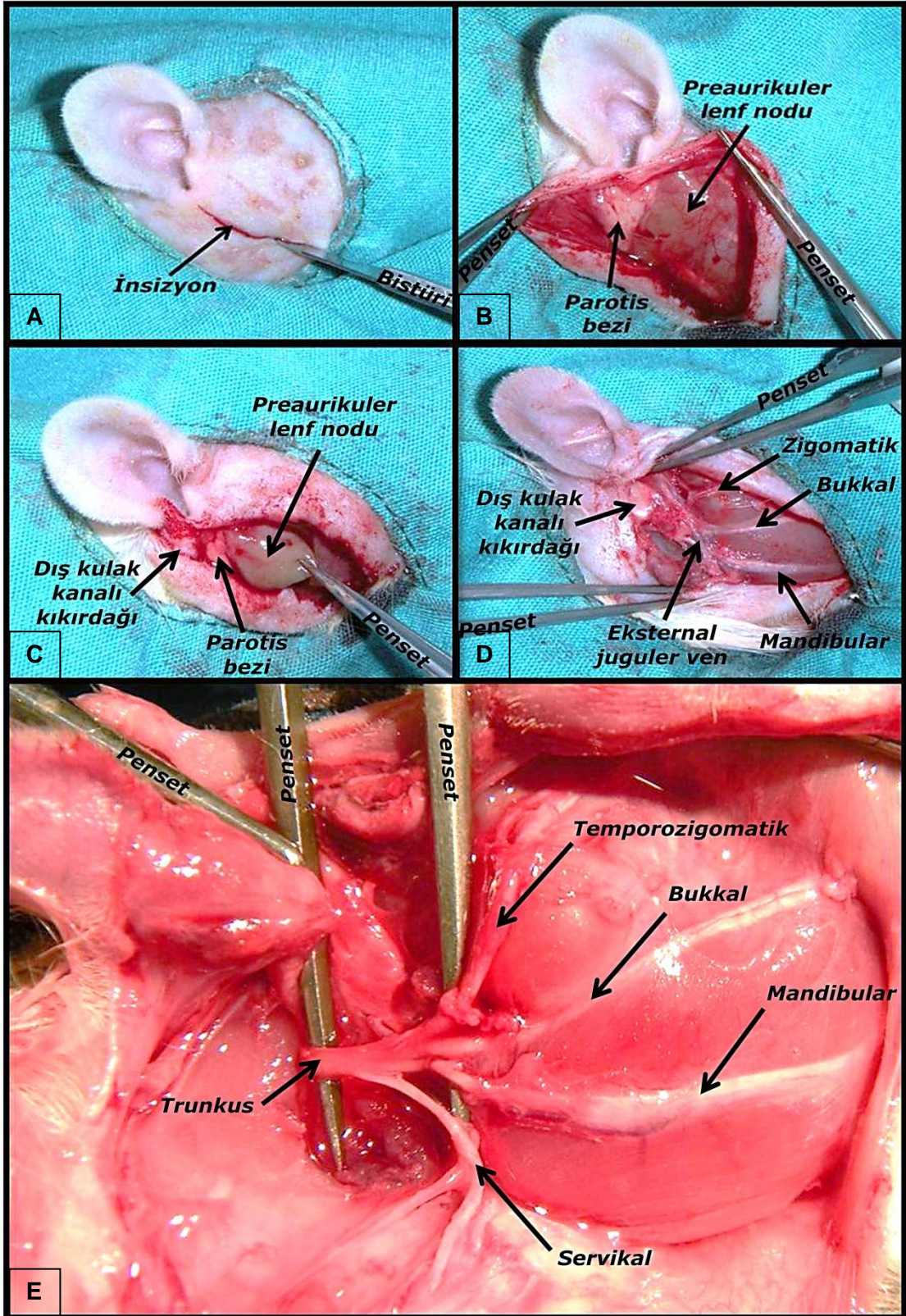
Sağ yüz yarısı tüyleri traş edildikten sonra, %10'luk Polivinilpirolidon iyot (Polividon-iyot) solüsyonu ile saha temizliği yapıp, steril delikli cerrahi örtü örtülmüştür (Şekil 29).



**Şekil 29.** Cerrahi öncesi hazırlık aşamaları **A.** Cerrahi sahanın traş edilmesi, **B.** Cerrahi sahanın polivinilpirolidon iyot ile temizlenmesi, **C.** Steril cerrahi örtü ile örtülmesi.

#### **3.4.1. Fasiyal Sinir Disseksiyonu**

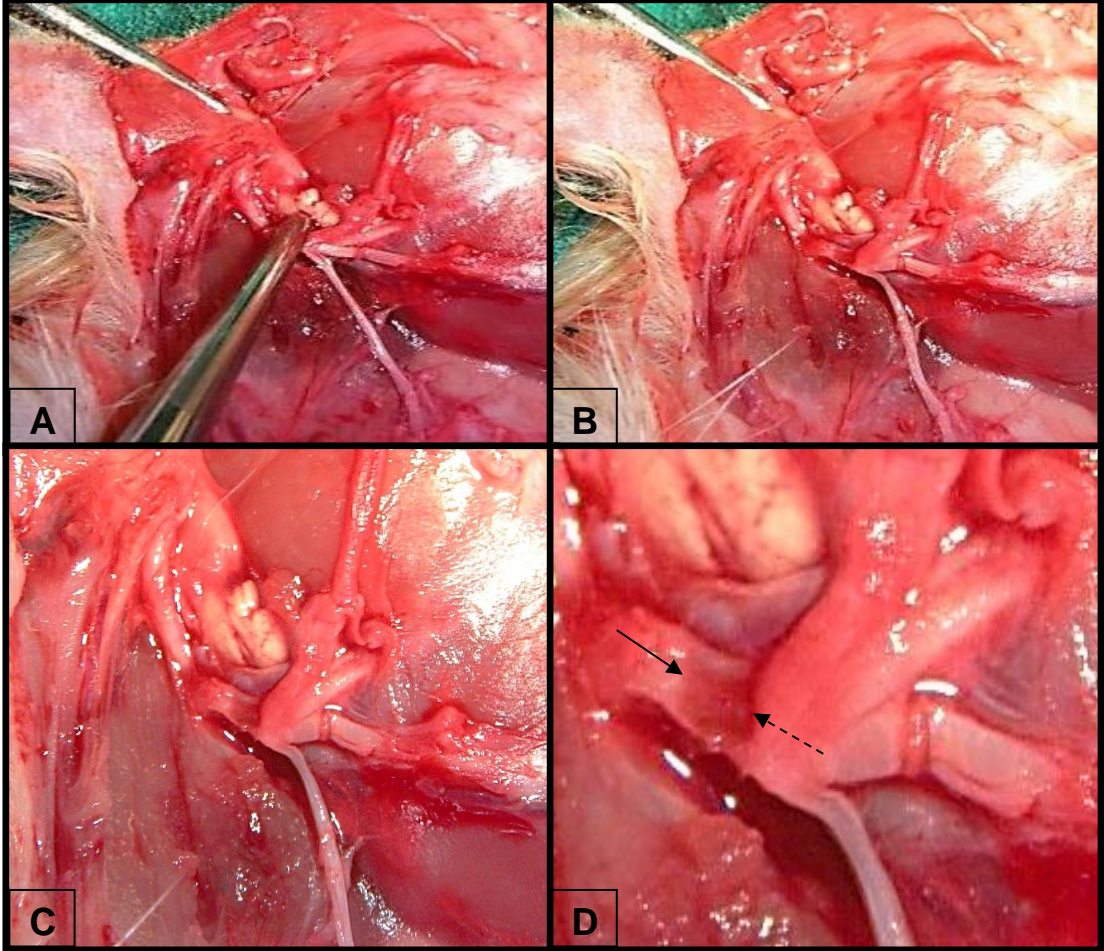
Stereomikroskop altında Cerrahi Hasar Grubu (sağ) ile Cerrahi Sham Grubu'nda (sol) aurikula inferiorundan anteriora doğru yaklaşık 1 cm'lik horizontal bir insizyon yapılmıştır. Deri, deri altı geçildikten sonra ortaya çıkan preauriküler lenf nodu ve parotis bezi posteriora doğru ekarte edilerek sağ fasiyal sinir trunkusu ve dalları ortaya konulmuştur (Şekil 30).



**Şekil 30.** Fasiyal sinir diseksiyonunda cerrahi aşamalar. **A.** İnsizyonun yapılması, **B.** Deri ve derialtı geçildikten sonra parotis bezi ve preaurikuler lenf nodu ile karşılaşılması, **C.** Lenf nodunun diseksiyonu, **D.** Fasiyal sinir dallarına ulaşılması, **E.** Fasiyal sinir trunkusunun ve dallarının diseksiyon ile ortaya konması.

### 3.4.2. Cerrahi Hasar Grubu (n=40)

Halen anestezi altında bulunan sıçanların sağ fasiyal trunkusunun en distalinden (dallanmadan hemen önce) vasküler klemp kullanılarak ve 40 dakika süreyle ezilerek fasiyal sinir hasarı oluşturulmuştur (Şekil 31). Daha sonra insizyon 6.0 prolen suture kullanılarak primer kapatılmıştır.



**Şekil 31.** Fasiyal sinir trunkusunun vasküler klemp ile ezilmesiyle travmatik sinir hasarının oluşturulması. **A.** Trunkusun dallanmadan hemen önceki lokalizasyonda vasküler klemp ile ezilmesi, **B-C-D.** Hasar bölgesinin B'den D'ye doğru gittikçe büyütülerek gösterilmesi, **D.** Oklar oluşturulan ezme hasarının proksimal (düz ok) ve distal (tireli ok) sınırlarını göstermektedir.

### 3.4.3. Cerrahi Sham Grubu (n=40)

Bu grup için aynı sıçanlar sağ yana yatırıldıktan sonra tarif edilen cerrahi teknik ile fasiyal sinir trunkusu ve dalları ortaya konmuş ancak sinir hasarı oluşturulmamıştır. Daha sonra insizyon 6.0 prolen suture kullanılarak primer kapatılmıştır.

Tüm gruplarda cerrahi işlem sırasında profilaktik olarak 10.000 Ü/kg depo penisilin intraperitoneal enjeksiyonu yapılmıştır<sup>90</sup>. Cerrahi saha %10'luk Polivinilpirolidon iyot (Polividon - iyot) solüsyonu ile temizlendikten sonra insizyon hattına dış etkenlerden korunması amacıyla Opsite® sprej sıkılmıştır.

Vücut ısıları korunarak anesteziden uyanmaları beklenmiştir. Toplam 40 sıçan dörderli gruplar halinde kafeslenmiştir. Böylece her alt grup için iki kafes kullanılarak toplam 10 kafeste sıçanların barınmaları sağlanmıştır.

### 3.5. Tedavi süreci

Araştırmanın sürdürüldüğü 28 gün boyunca **Cerrahi Hasar Grubu** ile **Cerrahi Sham Grubu**'nda birinci alt gruba herhangi bir ilaç verilmemiştir. Diğer alt gruplara 28 gün boyunca her gün günde bir kez olmak üzere batın sağ alt kadrından intraperitoneal olarak ilaç uygulamaları yapılmıştır.

İkinci alt gruba ilaçlar ile aynı miktarda fizyolojik serum verilmiştir. Üçüncü alt gruba 2 mg/kg Deksametazon verilmiştir. Dördüncü alt gruba fizyolojik serum ile sulandırılmış 40 mg/kg Oksitosin verilmiştir. Beşinci alt gruba ise 30 mg/kg Resveratrol verilmiştir.

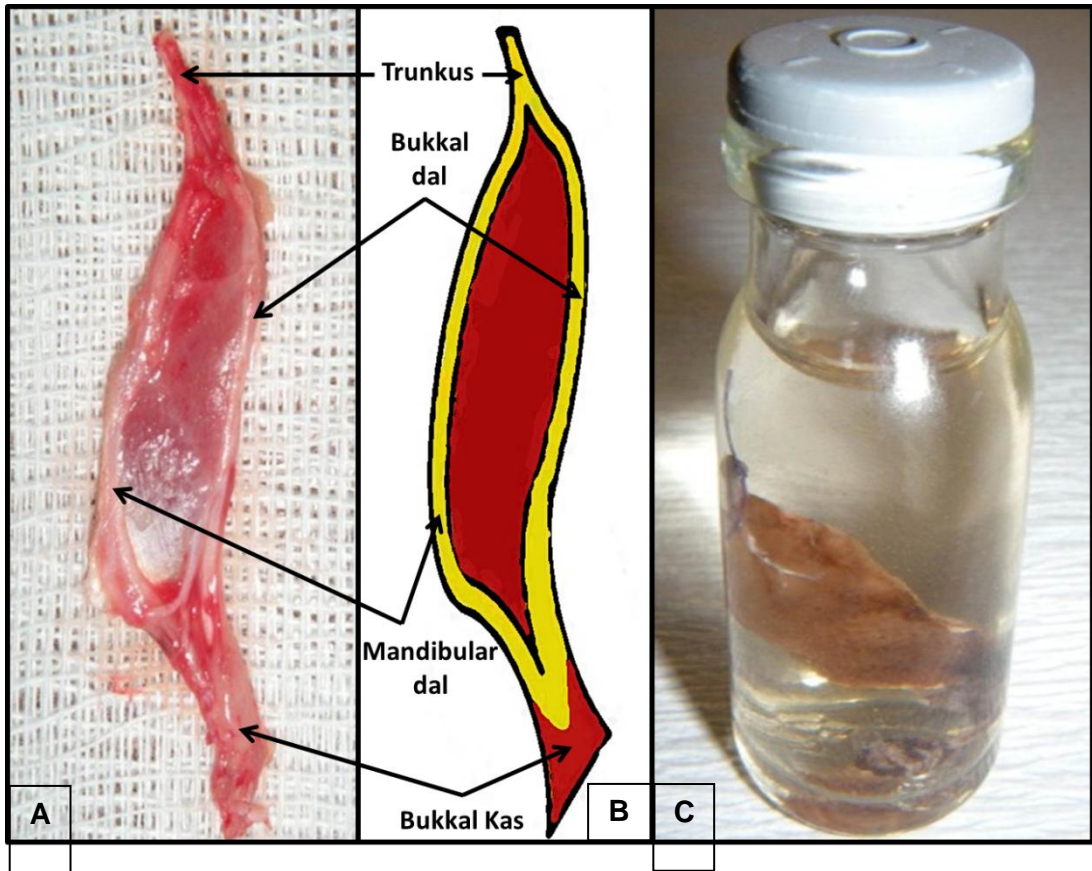
### 3.6. Değerlendirme yöntemleri

Tüm gruplardaki sıçanlara cerrahi işlem öncesi bilateral fasiyal EMG yapılıp kaydedilmiştir. Ayrıca bilateral kornea refleksleri kontrol edilerek normal oldukları saptanmıştır.

Cerrahi işlem sonrası dört hafta boyunca kornea refleksinin geri dönüş zamanının net olarak belirlenmesi için günlük takip yapılmış olup istatistiksel değerlendirmede haftalık takip sonuçları dikkate alınmıştır. Ayrıca fasiyal EMG kayıtları 1., 3. ve 4. haftalarda tekrar yapılmıştır.

Dördüncü hafta sonunda anestezi verilip servikal dislokasyon ile sakrifiye edilen sıçanların Cerrahi Hasar Grubu olarak sağ taraflarından, Cerrahi Sham Grubu olarak sol taraflarından fasiyal sinir trunkusunun proksimalinden bukkal ve mandibular dalları içerecek şekilde ve bukkal kas ile birlikte bıyık bölgesine uzanan sinir ve kas dokusu materyali histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme için çıkarılmıştır.

Toplam 40 hayvandan bilateral olarak 80 adet fasiyal sinir ve bukkal kas materyali öncelikle fizyolojik serum içinde kandan arındırıldıktan sonra 24 saat bekletilmek üzere fiksatif solüsyonuna konmuştur. Süre sonunda tampon solüsyonuna (Cacodilat) alınarak 24 saat bekletilmiştir. Tampon solüsyonundan alınan örnekler ışık mikroskop altında yapılacak olan histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmeler için doku takibine alınmıştır.



**Şekil 32.** Fasiyal sinir ana trunkusu, bukkal ve mandibular dalları ile bıyık bölgesi kaslarının bir kısmını içeren biyopsi örneği (A), biyopsi örneğinin şematik hali (B) ve fiksatif solüsyonunda bekletilmesi (C).

### 3.6.1. Genel değerlendirme

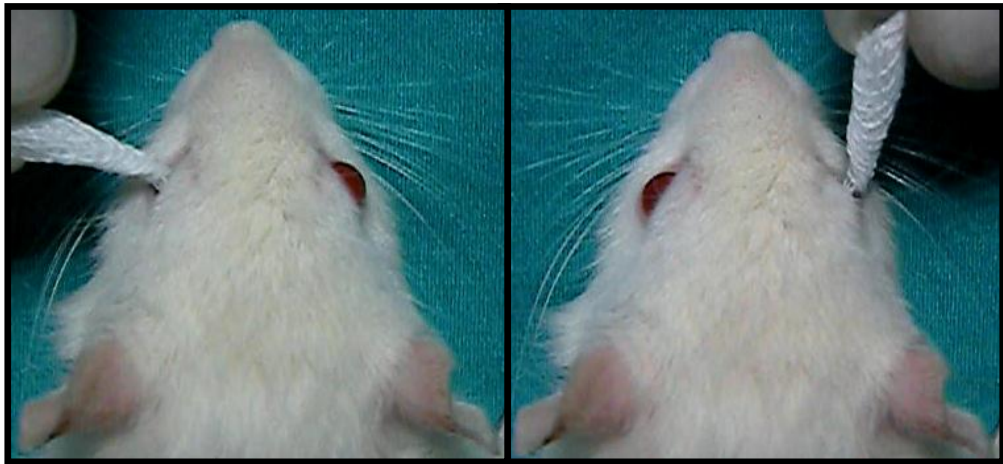
Sıçanlar optimum yaşam koşullarında aynı ortamda aynı tür yiyecek ve su ile ihtiyaçları karşılanarak, ısı kontrollü barınaklarda 28 gün süre ile tutulmuştur. Değerlendirmeye alınan sıçanlarda araştırma sürecinde ağrı, travma ve stres gibi araştırmanın dışında bırakılmalarını gerektiren durumların oluşup oluşmadığı sürekli gözlenmiştir. Ayrıca beslenme bozukluğu vb. nedenlerle olabilecek kilo kayıplarını erkenden fark edebilmek için günlük kilo takibi yapılmıştır. Araştırma öncesi ve sonrasındaki kiloları istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Cerrahi işlem sırasında uygulanan antibiyotik profilaksisi dışında antibiyotik verilmemiştir. Ardışık ilaç uygulamaları sırasında anestezi uygulanmasına gerek duyulmamıştır.

Araştırmanın 28. günde intraperitoneal Ketamin ve Ksilazin kombinasyonu ile anestezi verilen sıçanlar servikal dislokasyon yoluyla sakrifiye edilmiştir.

### 3.6.2. Fonksiyonel değerlendirme

Cerrahi işlem öncesi tüm gruptaki sıçanların bilateral kornea refleksi kontrol edilmiştir. Cerrahi işlem sonrası fonksiyonel değerlendirme için karşı taraf ile karşılaştırılmalı olarak her gün kornea refleksi muayenesi yapılmış olup haftalık muayene sonuçları değerlendirmeye alınmıştır. Fonksiyonlar tam olarak geri döndüğünde yani sıçan gözünü tam olarak kapatabildiğinde tam düzelme olduğu kabul edilmiştir (Şekil 33).



Şekil 33. Kornea refleksi muayenesi

### 3.6.3. Elektrofizyolojik değerlendirme

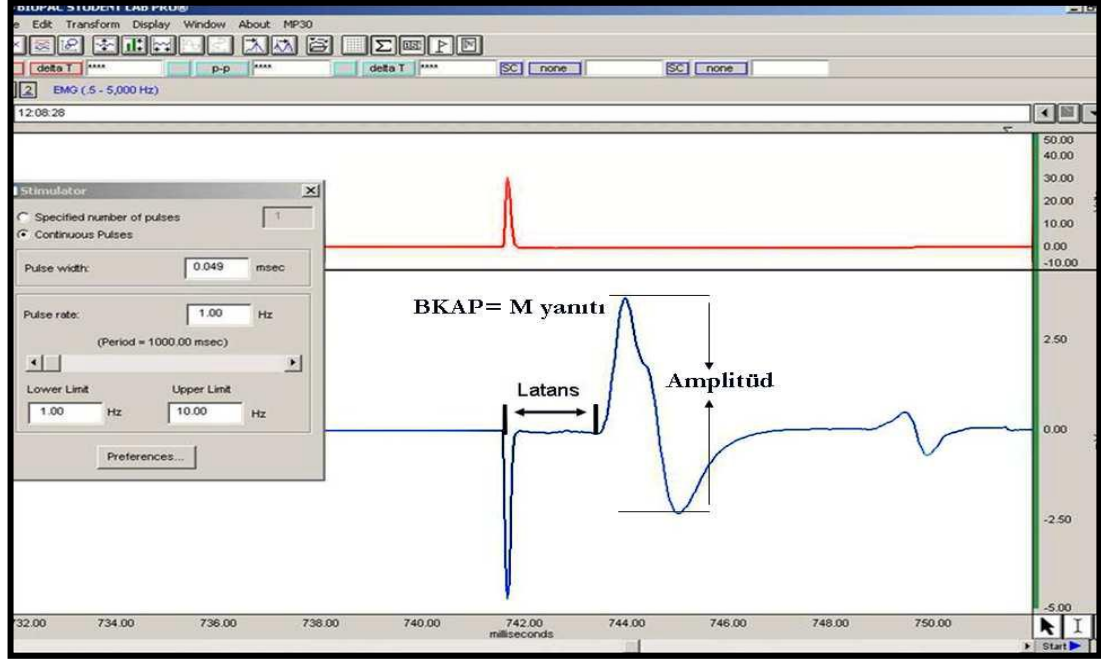
Cerrahi öncesi tüm gruptaki sıçanların fasiyal EMG kayıtları alınmıştır. Cerrahi sonrası tedavi etkinliğini değerlendirmek için sıçanlara anestezi altında (50 mg/kg Ketamin ve 5 mg/kg Ksilazin), 1., 3. ve 4. haftalarda fasiyal EMG yapılarak Cerrahi Hasar Grubu'nda (sağ) aksonal iyileşme takip edilmiştir. Cerrahi Sham Grubu'nda (sol) ise hem disseksiyon sırasında istenilmeden fasiyal sinir hasarı oluşturulup oluşturulmadığının kontrolü hem de hasar oluşturulan sağ taraf ile karşılaştırılması amacıyla fasiyal EMG yapılmıştır. Tüm elektrofizyolojik ölçümler Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizioloji Anabilim Dalı Elektrofizyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Elektromiyografi kaydı için Biopac MP - 30 sistemi kullanılmıştır. Her EMG 0,5 - 5000 Hz aralığında, 40 kHz/sn örnekleme hızı ile, 1 Hz sıklığında 0,05 msn süreli ve supramaksimal kas yanıtı oluşacak şekilde uyaran verilerek, 20 msn süreli kayıtlar halinde yapılmıştır (Şekil 34).



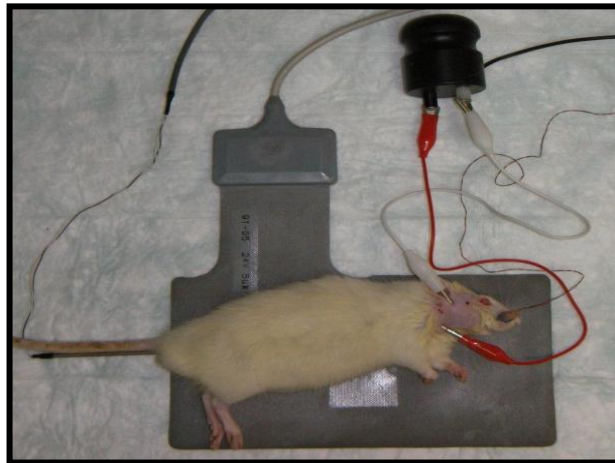
Şekil 34. Biopac MP - 30 biyopotansiyel kayıt amplifikatörü ve stimilatörü.

Alınan EMG kayıtları, Biopac Student Lab Pro version 3.6.7 software (BIOPAC Systems, Inc., ABD) programında distal latans ve tepeden tepeye (Peak to Peak, P-P) amplitüd verileri değerlendirilmiştir (Şekil 35).



**Şekil 35.** Fasiyal EMG'de M yanıtı, distal latans süresi ve amplitüd verileri (BKAP: Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli).

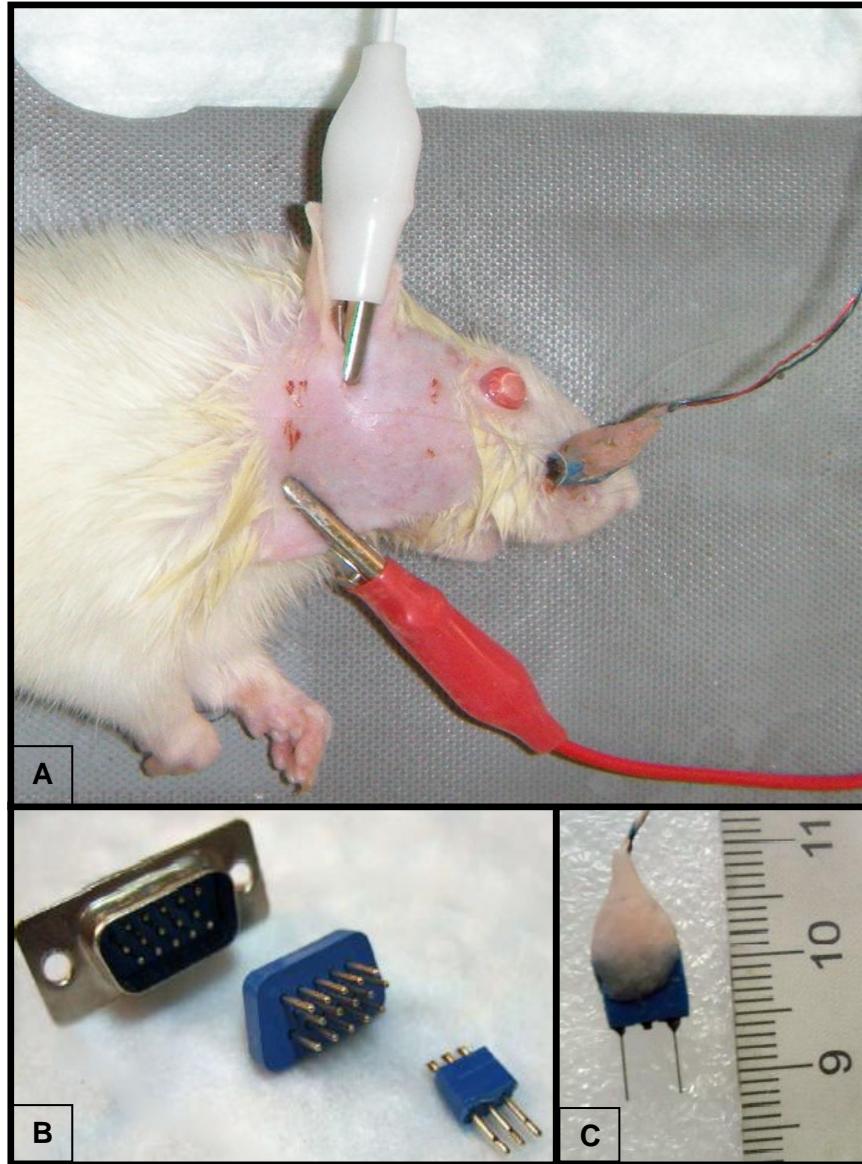
Elektromiyografi kayıtları, vücut sıcaklığını 36-37°C arasında sabit tutmak için ısıtıcı ped üzerinde alınmıştır. Yapılan EMG'ler sırasında sıçanların rektal prob (CMA/150, Temperature Controller, ABD) ile vücut sıcaklıkları izlenmiştir (Şekil 36).



**Şekil 36.** Fasiyal EMG ölçümü sırasında kullanılan ısıtıcı ped ve rektal prob.



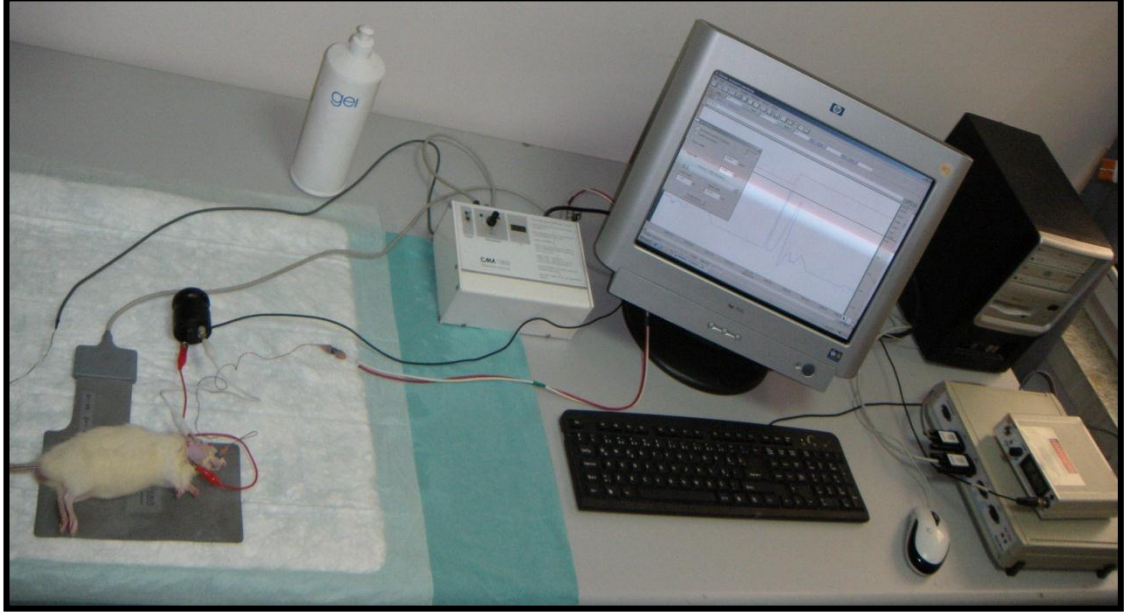
Araştırmaya başlamadan önce yapılan fasiyal EMG'nin uyarıcı elektrodunu doğru yerleştirmek için öncelikle sıçanların her iki yüz yarısı ve boyunları traş edilmiştir. Cerrahi sonrası yapılan EMG'lerde ise tüylerin çıkma durumuna göre traş yenilenmiştir. Fasiyal EMG için kayıt elektrodları Video Graphics Array (VGA) kablosundan modifiye edilerek yapılmıştır. Uyarıcı elektrodu (beyaz renkli) yani katod elektrodu dış kulak kanalı inferioruna, yüzeysel elektrod yani anod elektrodu (kırmızı renkli) boyuna yerleştirilmiştir (Şekil 37).



**Şekil 37. A.** Fasiyal EMG'de kullanılan elektrodlar, **B-C.** VGA kablo ucundan modifiye edilen çelik bipolar kayıt elektrodu.

Katod elektrodu ile fasiyal sinire dış kulak kanalı inferiorundan 0.05 ms süre ile supramaksimal BKAP oluşturacak şiddette uyarı verilmiştir. Uyarı vermek için Biopac MP - 30 stimülatörü kullanılmıştır.

Kayıt elektrodu bıyık bölgesindeki mimik kasları içine yerleştirilmiş ve tüm gruplarda fasiyal sinirden elde edilen BKAP'lar kaydedilmiştir (Şekil 38).



**Şekil 38.** Fasiyal EMG kayıt düzeneği

### 3.6.4. Histopatolojik Değerlendirme

#### **Işık mikroskopik gereç:**

- %70 Etanol
- %80 Etanol
- %95 Etanol
- %100 Etanol (Merck, Almanya)
- Ksilol (Merck, Almanya)
- Parafin (Surgipath; beyaz boncuk)

#### **Işık Mikroskopik Takip Yöntemi**

Histopatolojik inceleme için 28. gün sonunda sıçanlardan elde edilen doku örnekleri 24 saat fiksatif (0.1 M Cacodylate ile tamponlanmış %2 lik Gluteraldehide ve %2 lik Paraformaldehide) solüsyonunda tespit edildikten sonra Cacodylate tampon solüsyonunda 24 saat bekletilmiştir. Daha sonra rutin doku takibi işlemlerinden geçirilerek parafin ile bloklanmıştır.

#### **Doku Takibi ve Bloklama Yöntemi**

1. Parçalar 24 saat fiksatiflerde +4°C' de bekletilmiştir.
2. 24 saat tamponda +4°C' de yıkanmıştır.
3. Oda ısısına alınan parçalar 2 saat akarsuda yıkanmıştır.
4. % 80 Etanolden 2 saat,
5. %95 Etanol I' den 3 saat,
6. %95 Etanol II' den 15 saat,
7. %100 Etanol I' den 2 saat,
8. % 100 Etanol II' den 2 saat,
9. %100 Etanol III' den 2 saat geçirilmiştir.
10. Etanolden çıkanlar oda ısısı ve açık havada iyice kurutulmuştur.
11. Parça boyutları küçük olduğu için 1-3 dakika Ksilol I'de,
12. Ksilol II' de 1- 3 dakika,
13. Ksilol III' de 1- 3 dakika bekletilerek parçalar şeffaflaştırılmıştır.
14. Erimiş beyaz boncuk parafin içerisine alınan parçalar 37°C'lik etüvde 1 gece bekletilmiştir.

15. Etüvden çıkarılan parçalar, özel bloklama kalıplarının içinde ve oda ısısında erimiş beyaz boncuk parafin ile bloklanmıştır.
16. Bloklar buzdolabında bekletildikten 2 saat sonra kalıplar içerisinde çıkarılmıştır (Şekil 39).



Şekil 39. Parafin ile bloklanan doku

### **Kesit Alma Yöntemi**

Leica RM 2145 model mikrotomda (Şekil 40) 5 mikronluk kesitler (Feather microtome blade R35 ile) önceden temizlenmiş kullanıma hazır rodajlı (Objektträger, Almanya; 76x26 mm) ve poli-L-Lizin kaplı (Menzel-Glaser, Almanya; 25x 75 mm) lamlara alınmıştır.

Kesitler 58°C'ye ısıtılmış etüvde bir saat kalacak şekilde kurutulmuştur. Deparafinizasyon tekniği açısından kesitlerde belirgin bir fark oluşturmadığı bilindiği için duruma göre oda ısısındaki Ksilolde preparatlar Ksilol I, II, III evrelerinin her birinde 20'şer dakika Ksilol dolu şalede etüv içerisinde bekletilmiştir.



**Şekil 40.** Kesitlerin alındığı mikrotom

### **Hematoksilen ve Eozin (HE) Boyama Yöntemi**

1. Ksilol içinde deparafinizasyon sonrası kesitler iyice dışarıda kuruduktan sonra Etanole geçirilmiştir.
2. % 100 Etanol'de 2 dk,
3. % 100 Etanol'de 2 dk,
4. % 95 Etanol'de 2 dk,
5. % 80 Etanol'de 2 dk bekletilerek rehidratasyon sağlanmıştır.
6. Distile su ile 5 dk. boyunca preparatlar iyice süzölmüştür.
7. Hematoksilen'de (Merck) 2,5 dk. bekletilmiştir.
8. Akar suda 5 dk yıkanmıştır.
9. Asid Etanolde pembe renk oluncaya kadar batırılıp çıkarılmıştır.
10. Akarsuya batırılıp çıkarılmıştır.
11. Kesitlerdeki doku mor renk alınca kadar amonyaklı suya batırılıp çıkarılmıştır.

12. Akarsuya batırılıp çıkarılmıştır.
13. Distile suda 5 dk bekletilmiştir.
14. Eozin Y (Merck) %3 sudaki solüsyonunda 2.5 dk. bekletilmiştir.
15. % 95 Etanole 2,5 dk batırılıp çıkarılmıştır.
16. % 100 I Etanolde 2,5 dk bekletilmiştir.
17. % 100 II Etanolde 2 dk bekletilmiştir.
18. Kurumaya bırakılmıştır.
19. Ksilol I'de 10 dk bekletilmiştir.
20. Ksilol II'de 10 dk bekletilmiştir.
21. Ksilol III'de 10 dk bekletilmiştir.
22. Sonunda preparatların üzerine bir damla kapama medyumu (entellan) damlatılarak lameller (Isotherm Cover glass, 24x50 mm, 0.13- 0.17mm kalınlığında) ile doku arasında hava kabarcığı kalmayacak şekilde kapatılmıştır ve 60°C'deki etüvde yarım saat kuruması için beklenmiştir.
23. İşlemlerin sonunda kesitler ışık mikroskopu altında incelendiğinde sitoplazmanın bazik olması nedeniyle eozin ile pembe boyandığı, nükleusların ise asidik olmaları nedeniyle hematoksilin ile mor boyandıkları izlenmiştir.
24. Tüm gruplar incelenerek histopatolojik değerlendirmeler yapılmıştır.

### **Işık Mikroskopik Değerlendirme**

Kesitleri alınan ve Hematoksilin-Eozin boyama yöntemi ile boyanan örnekler ışık mikroskopunda (Olympus BX-51) değerlendirilmiştir. Kesitlerin değerlendirilmesinde kullanılan ışık mikroskopa entegre, renkli dijital kamera (Olympus C-5050), görüntü elde etme ve analizi için kullanılmıştır (Şekil 41).

Kesitlerde fasiyal sinirlerin miyelin kılıfları ile aksonal yapısı ve etrafındaki kas dokusu dejenerasyon ve rejenerasyon bulguları açısından histopatolojik olarak incelenmiştir. Her gruba ait bulguların görüntüleri karşılaştırmalı olarak şekil üzerinde verilmiştir.



**Şekil 41.** Görüntü analizi için kullanılan ışık mikroskobu

### 3.6.5. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme kısmında bahsedilen doku takibi ve gömme ile kesit alınması işlemlerinden sonra kesitlere deparafinizasyon ve rehidratasyon işlemleri uygulanmıştır. Daha sonra immünohistokimyasal boyama protokollerine geçilmiştir. Bu protokollerde primer antikolar kullanılmıştır. Bu primer antikolar ve kullanım amaçları ise aşağıdaki gibi özetlenebilir:

**Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP Nick End Labeling (TUNEL) Boyaması:** Kas ve sinir dokusundaki apoptotik değişikliklerin belirlenmesi için kullanılmıştır.

**Connexin 32 ve Connexin 43:** Sıçan sinir ve kas dokusunun hasar durumunun tayininde kullanılmıştır.

İmmünohistokimyasal boyama protokolleri sonrasında, ışık mikroskopunda ve x100 büyütmede TUNEL ile boyanan kesitlerde Schwann hücresi apoptozisi, Connexin 32 ve 43 ile boyanan kesitlerde sinir ve kas dokuları arasındaki bağlantıları açısından değerlendirmeler yapılmıştır.

## İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

- Öncelikle kesitlerin deparafinizasyonu yapılmıştır:
  1. Ksilol I'de 10 dk bekletilmiştir.
  2. Ksilol II'de 10 dk bekletilmiştir.
  3. Ksilol III'de 10 dk bekletilmiştir.
  4. Dışarıda iyice kuruduktan sonra Etanolden geçirilmiştir.
  5. Etanol (%100'lük) I'de 2 dk bekletilmiştir.
  6. Etanol (%100'lük) II'de 2 dk bekletilmiştir.
  7. Etanol'de (%95'lik) 2 dk bekletilmiştir.
  8. Etanol'de (%80'lik) 2 dk bekletilmiştir.
  9. Fosfat tamponlu salin solüsyonunda (Phosphate Buffered Saline - PBS) yıkanmıştır.
- Deparafinizasyon aşamasından sonra boyama işlemine geçilmiştir:
  1. Distile suda 5 dk bekletilmiştir.
  2. Pappen ile örnekler çizilmiş ve 10 dk Fosfat tamponlu salin solüsyonunda yıkanmıştır.
  3. Tripsin eklenip 15 dk beklenmiştir.
  4. Fosfat tamponlu salin solüsyonunda yıkanmıştır.
  5. Hidrojen peroksitte (%3'lük) 10 dakika bekletilmiştir.
  6. Fosfat tamponlu salin solüsyonunda yıkanmıştır.
  7. Serum Bloklama: %10 goat immün olmayan serum ile 30 dk inkübe edilmiştir.
  8. Primer antikor ile 1 saat inkübe edilmiştir.
  9. Sekonder antikor ile 30 dk inkübe edilmiştir.
  10. Fosfat tamponlu salin solüsyonu ile 3 x 5 dk yıkanmıştır.
  11. Horseradish Peroxidase (HRP) – Streptavidin ile 30 dk inkübe edilmiştir.
  12. Fosfat tamponlu salin solüsyonu ile 3 x 5 dk yıkanmıştır.
  13. Diaminobenzidine (3, 3'-Diaminobenzidine - DAB) peroksidaz substrat ile 5-10 dk yıkanmıştır.
  14. Distile su ile 2 x 2 dk yıkanmıştır.



15. Etanolde (% 95) 2 dk, % 100 Etanolde 2 x 3 dk bekletilmiştir.
16. Ksilolde 2 x 3 dk şeffaflandırılmıştır.
17. Entallan ile lamel kapatılmıştır.
18. Tüm gruplar mikroskopik değerlendirmeye alınmıştır.

### **Işık Mikroskopik Değerlendirme ve Morfometri:**

Kesitleri alınan ve immünohistokimyasal boyama protokolleri uygulanan örnekler histopatolojik incelemede kullanılan ışık mikroskopu (Olympus BX-51) ile değerlendirilmeye alınmıştır. TUNEL ile boyanan kesitlerde Schwann hücresi apoptozisi değerlendirilmiştir. Connexin 32 ve 43 ile boyanan kesitlerde sinir ve kas dokuları arasındaki bağlantıları değerlendirilmiştir.

Grupların immünohistokimyasal değerlendirmesinde sistematik randomize seçilmiş kesitlerin dijitalize görüntülerinde, her kesit için birbiriyle örtüşmeyen 6 alan birbirinden bağımsız iki araştırmacı tarafından kör olarak taranmış ve yansıyan sinyal yoğunluğuna (immünreaktivite) bakılmıştır. İmmünreaktivite, 0'dan +3'e kadar bir skala üzerinde değerlendirilerek immünoreaktif skorlama yapılmıştır. Buna göre hiç immünreaktivite olmadığında 0, zayıf immünreaktivite varlığında +1, orta derece immünreaktivite varlığında +2 ve güçlü (artmış) immünreaktivite varlığında +3 olarak değerlendirilmiştir. Her alan için ayrı ayrı yapılan skorlamaların ortalaması alınarak kesitin immünoreaktif skoru belirlenmiştir. Tüm kesitler değerlendirildikten sonra grupların ve alt gruplarının skorları belirlenmiştir. Sonuçlar tablo üzerine yerleştirilerek gruplar ve alt gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır.

### **3.6.6. İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistiksel açıdan verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 15.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Çalışmanın sonuçlarının analizinde araştırma öncesi ve sonrası kilo değerleri, kornea refleksinin haftalık bulguları ve elektrofizyolojik ölçümlerin latans ve amplitüd değerleri istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

İmmünohistokimyasal veriler ise immün reaktivite pozitifliği için 0-3 arası tanımlanmış skala üzerinde değerlendirildiğinden istatistiksel hesaplama yapılamamış ve tablolarda karşılaştırma yapılmıştır.

Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama  $\pm$  ortalamanın standart hatası (Standart Error of Mean - S.E.M) şeklinde ifade edilmiştir.

Grupların değişkenlerinin parametrik özelliklerinin karşılaştırmasında tek yönlü ANOVA, grupların nonparametrik özelliklerinin karşılaştırmasında ise Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Gruplar arası ikili karşılaştırmalar için Post Hoc testi olarak Bonferroni yöntemi kullanılmıştır.

Parametrik, non-parametrik ayırımında normal metrik dağılıma uyumun belirlenmesinde Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Tüm sonuçların değerlendirilmesinde ise  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## IV. BULGULAR

### 4.1. Genel Değerlendirme Bulguları

Tüm denekler deney öncesi ve deney süresince normal kafes davranışı sergilemişlerdir. Herhangi bir stres belirtisi gözlenmemiştir. Postoperatif enfeksiyon gelişmemiştir. Elektromiyografi öncesi verilen anestezi sırasında Oksitosin verilen gruptan bir ve Resveratrol verilen gruptan bir olmak üzere toplam iki sıçan arresti sonucu öldüğü için çalışma dışı kalmıştır. Diğer sıçanlarda anestezi sırasında ve sonrasında herhangi bir sorun yaşanmamıştır.

Deney öncesi ve sonrası yapılan ağırlık ölçümleri açısından farklılık olup olmadığı, alt gruplar arasında Wilcoxon testi ile karşılaştırma yapılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ). Bu bulgular sıçanların sağlıklı bir süreç geçirdiklerine işaret etmektedir (Tablo 4).

**Tablo 4.** Deneklerin deney öncesi ve sonrası ağırlık ölçümlerinin karşılaştırılması

Ağırlık (gram)					
Alt Gruplar	Ölçüm Zamanı	Deney Öncesi	Deney Sonrası	n	p
Kontrol		260,62 ± 6,98	265, 62 ± 6,13	8	0,30
Fizyolojik Serum		241,87 ± 5,26	242,5 ± 5,84	8	0,47
Deksametazon		254,37 ± 9,57	241,87 ± 9,25	8	0,27
Oksitosin		252,14 ± 6,79	260,71 ± 7,29	7	0,20
Resveratrol		252,14 ± 5,92	260, 71 ± 6,83	7	0,23

## 4.2. Fonksiyonel Değerlendirme Bulguları

Tüm gruplarda hasar öncesinde ve takip eden her gün kornea refleksi muayenesi yapılmıştır. Hasar öncesi kontrol amaçlı yapılan kornea refleksi muayenesinde deneklerin tümünde bilateral gözlerin tam olarak kapandığı ve fonksiyonun normal olduğu izlenmiştir.

Hasar sonrası Cerrahi Hasar Grubu'nda sağ gözün kapanmadığı izlenen deneklerin takip eden günlerde yapılan günlük muayene sonuçlarına göre H+Kont grubu ve H+FS grubundaki deneklerde gözün tam kapanması 16-20. günler arası izlenmiştir. H+Deks grubunda 10-12. günler arası, H+Oks grubunda 10-11. günler ve H+Res grubunda 8-10. Günler arası gözün tam olarak kapandığı izlenmiştir (Şekil 47).

Cerrahi Sham Grubu'nda sinir hasarı oluşturulmadığı için kornea refleksi muayenesinin, tüm alt gruplarda normal olduğu izlenmiştir. Bu durum aynı zamanda sadece disseksiyon yapılan bu grupta disseksiyon sırasında sinire hasar verilmediğinin göstergesi olarak da değerlendirilmiştir. Cerrahi Sham Grubu'nun muayene bulguları Cerrahi Hasar Grubu'nun muayene bulguları ile istatistiksel olarak karşılaştırmada kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede günlük sonuçların değerlendirilmesi zor olacağı için haftalık ortalama sonuçları dikkate alınmıştır.

Cerrahi Hasar Grubu ve Cerrahi Sham Grubu'nun hasar öncesi, hasar sonrası birinci hafta, ikinci hafta, üçüncü hafta ve dördüncü hafta bulguları Wilcoxon testi ile karşılaştırıldığında, birinci hafta bulguları ve ikinci hafta bulgularında gruplar arası anlamlı farklılık olduğu ( $p < 0,001$ ); hasar öncesi, üçüncü hafta ve dördüncü hafta bulgularında gruplar arası anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ( $p > 0,05$ ). Saptanmış olan birinci hafta ve ikinci haftadaki bu farklılıkların hangi alt gruplar tarafından oluşturulduğunun belirlenmesi için alt gruplar kendi içinde yine Wilcoxon testi ile, birbirleri arasında ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır (Tablo 5, Şekil 42-46).

**Birinci haftada** tüm alt gruplar kendi içinde (H+Kont ile S+Kont, H+FS ile S+FS, H+Deks ile S+Deks, H+Oks ile S+Oks ve H+Res ile S+Res) karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanırken, alt gruplar arasında grup içi yapılan ikili karşılaştırmalarda (H+Kont ile H+FS, H+Kont ile H+Deks, H+Kont ile H+Oks ve H+Kont ile H+Res...) anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Yani deneklerin sağ ve sol tarafları arasında farklılık varken bu farklılığın alt gruplar arasında (Sağ taraflar arası ve sol taraflar arası) değişmediği saptanmıştır (Tablo 5, Şekil 42-46 ).

**İkinci haftada** ise tüm alt gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında H+Kont ile S+Kont grupları arasında ve H+FS ile S+FS grupları arasında anlamlı farklılık olduğu; H+Deks ile S+Deks, H+Oks ile S+Oks ve H+Res ile S+Res grupları arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır. Tüm alt gruplar arasında grup içi yapılan ikili karşılaştırmalarda H+Kont ile H+FS grupları arasında anlamlı farklılık olmadığı ancak bu iki alt grup ile H+Deks, H+Oks ve H+Res grupları arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır. Ayrıca H+Deks, H+Oks ve H+Res grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 5, Şekil 42-46 ).

Grupların kendi içinde haftalar arası karşılaştırılması yine Wilcoxon testi ile yapılmış olup Cerrahi Sham Grubu'nda tüm haftalarda fonksiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ( $p>0,05$ ). Cerrahi Hasar Grubunda ise farklılık anlamlı bulunmuştur. Bu farklılığın hangi haftalar arasında olduğunun belirlenmesi için haftalar arası ikili karşılaştırma yapılmıştır.

Cerrahi Hasar Grubu'nda **hasar öncesi ile hasar sonrası birinci hafta** bulguları arasında, farklılığın anlamlı olduğu ( $p<0,05$ ) saptanmıştır. Bu farklılığın hangi alt gruplardan kaynaklandığının belirlenmesi için alt gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında tüm alt gruplarda anlamlı farklılık olduğu ve hasar öncesi ile birinci hafta arasındaki bu farklılığın tüm alt gruplarda benzer olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

Cerrahi Hasar Grubu'nda **hasar öncesi ile hasar sonrası ikinci hafta** bulguları karşılaştırıldığında, farklılığın anlamlı olduğu ( $p<0,05$ ) saptanmıştır.

Bu farklılığın hangi alt gruplardan kaynaklandığının belirlenmesi için alt gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında farklılığın H+Kont grubu ve H+FS grubunda anlamlı ve birbirine benzer olduğu ancak diğer alt gruplarda anlamlı olmadığı saptanmıştır (Tablo 5).

Cerrahi Hasar Grubu'nda **hasar öncesi ile hasar sonrası üçüncü hafta** ve dördüncü hafta bulguları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Bu da kornea refleksi açısından tüm alt gruplarda üçüncü hafta ve sonrasında farklılık olmadığını göstermiştir. Üçüncü ve dördüncü haftalar arasında fark olmadığı için diğer karşılaştırmalara birinci hafta bulguları ile ikinci ve üçüncü hafta bulguları, ikinci hafta bulguları ile üçüncü hafta bulguları şeklinde devam edilmiştir (Tablo 5).

**Cerrahi Hasar Grubu'nda hasar sonrası birinci hafta ile ikinci hafta** bulguları karşılaştırıldığında farklılığın anlamlı ( $p<0,05$ ) olduğu saptanmıştır. Bu farklılığın hangi alt gruplardan kaynaklandığının belirlenmesi için alt gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında farklılığın H+Kont ve H+FS gruplarında anlamlı olmadığı ( $p>0,05$ ) saptanmış olup, H+Deks, H+Oks ve H+Res gruplarında anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Hasar sonrası birinci hafta ile üçüncü hafta bulguları karşılaştırıldığında farklılığın yine anlamlı olduğu ( $p<0,05$ ) saptanmıştır. Bu farklılığın hangi alt gruplardan kaynaklandığının belirlenmesi için alt gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında tüm alt gruplarda anlamlı farklılık olduğu ve bu farklılığın tüm alt gruplarda benzer olduğu saptanmıştır.

Cerrahi Hasar Grubu'nda **hasar sonrası ikinci hafta ve üçüncü hafta** bulguları karşılaştırıldığında farklılığın anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Bu farklılığın hangi alt gruplardan kaynaklandığının belirlenmesi için alt gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında H+Kont ve H+FS grubunda anlamlı farklılık olduğu saptanmış olup bu farklılığın birbirleri ile benzer olduğu ancak diğer alt gruplar ile benzer olmadığı saptanmıştır. H+Deks, H+Oks ve H+Res gruplarında ise ikinci hafta ve üçüncü hafta bulguları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Sonuç olarak Cerrahi Hasar Grubu'nun H+Kont ve H+FS grupları arasında deney boyunca istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken bu iki grup ile diğer alt gruplar arasında ikinci haftada istatistiksel olarak belirgin bir farklılık olduğu saptanmıştır. H+Deks, H+Oks ve H+Res grupları arasında da deney boyunca istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Cerrahi Sham Grubunda ise hasar oluşturulmadığından deney boyunca istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 5).

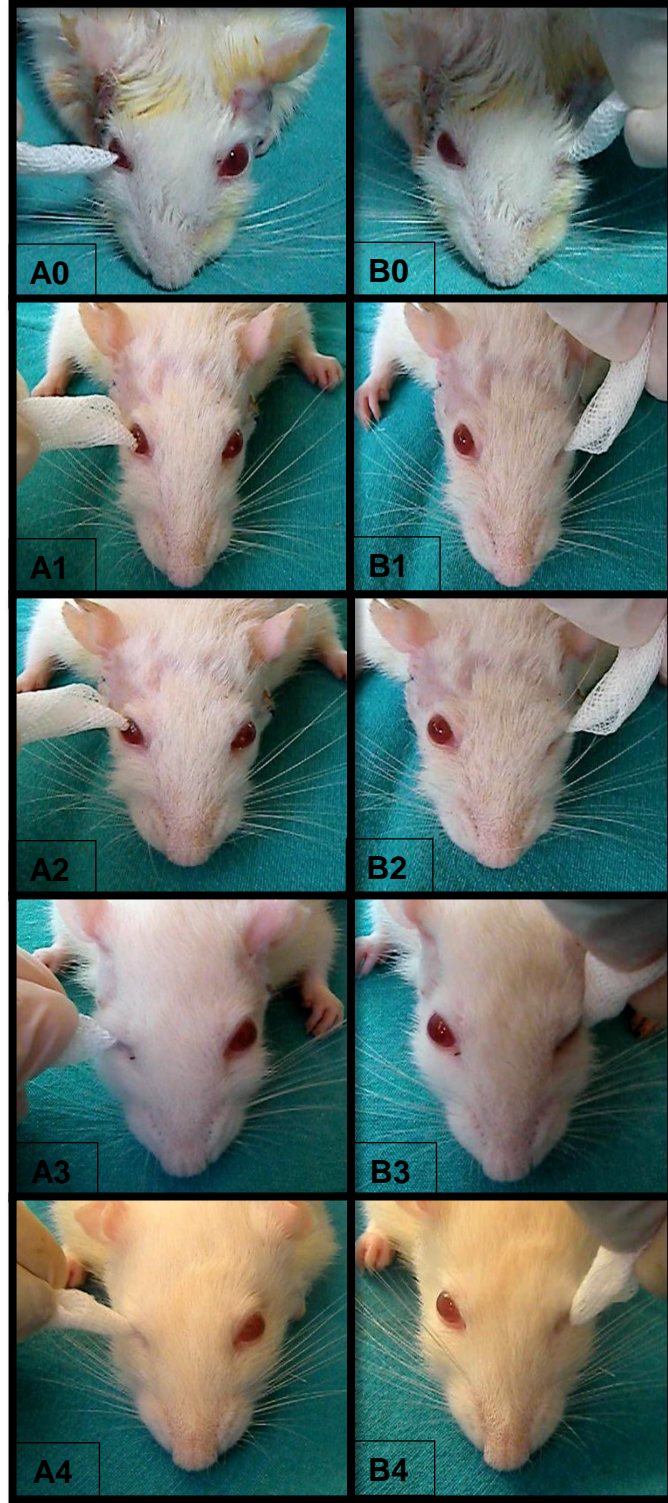
**Tablo 5.** Deneklerin haftalara göre kornea refleksi varlığı

Kornea Refleksi	Hasar Öncesi		1. Hafta		2. Hafta		3. Hafta		4. Hafta		
	Hasar	Sham	Hasar#	Sham#	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	
<b>Kont</b>	+	+	-	+	-*	+	+	+	+	+	+
<b>FS</b>	+	+	-	+	-*	+	+	+	+	+	+
<b>Deks</b>	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Oks</b>	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Res</b>	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+

(+ : Kornea refleksi var; - : Kornea refleksi yok)

**#:** Birinci haftada Cerrahi Hasar Grubu ile Cerrahi Sham Grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Ancak bu farklılık tüm alt gruplarda benzer bulunmuştur.

**\*:** İkinci haftada Cerrahi Hasar Grubu ile Cerrahi Sham Grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Ancak bu farklılık sadece her iki grubun Kontrol ve FS grupları arasında anlamlı iken diğer alt gruplar arasında anlamlı bulunmamıştır.



**Şekil 42.** İlaç verilmeyen grupta kornea refleksi takibi. (A0-4: H+Kont, B0-4: S+Kont)

**A0.** H+Kont-postoperatif erken dönem.

**B0.** S+Kont-postoperatif erken dönem.

**A1.** H+Kont-postoperatif birinci hafta.

**B1.** S+Kont-postoperatif birinci hafta.

**A2.** H+Kont-postoperatif ikinci hafta.

**B2.** S+Kont-postoperatif ikinci hafta.

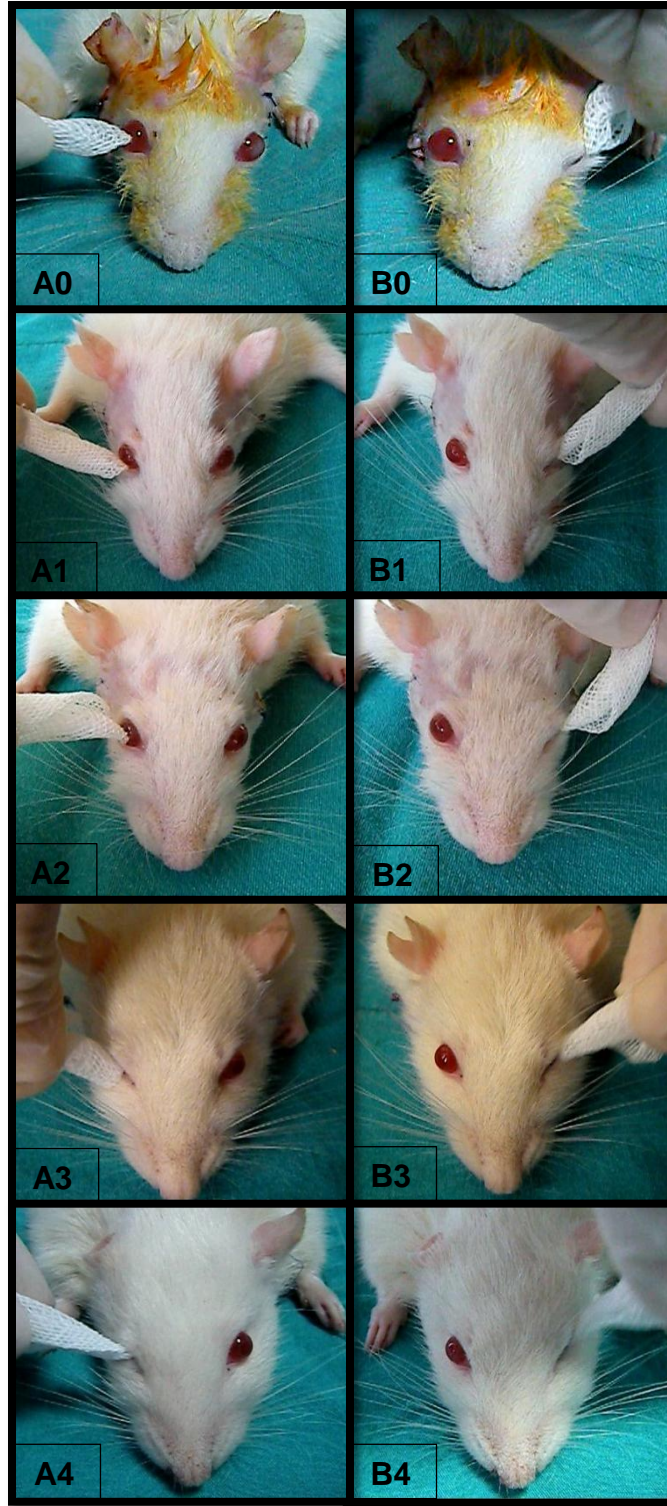
**A3.** H+Kont-postoperatif üçüncü hafta.

**B3.** S+Kont-postoperatif üçüncü hafta.

**A4.**H+Kont-postoperatif dördüncü hafta.

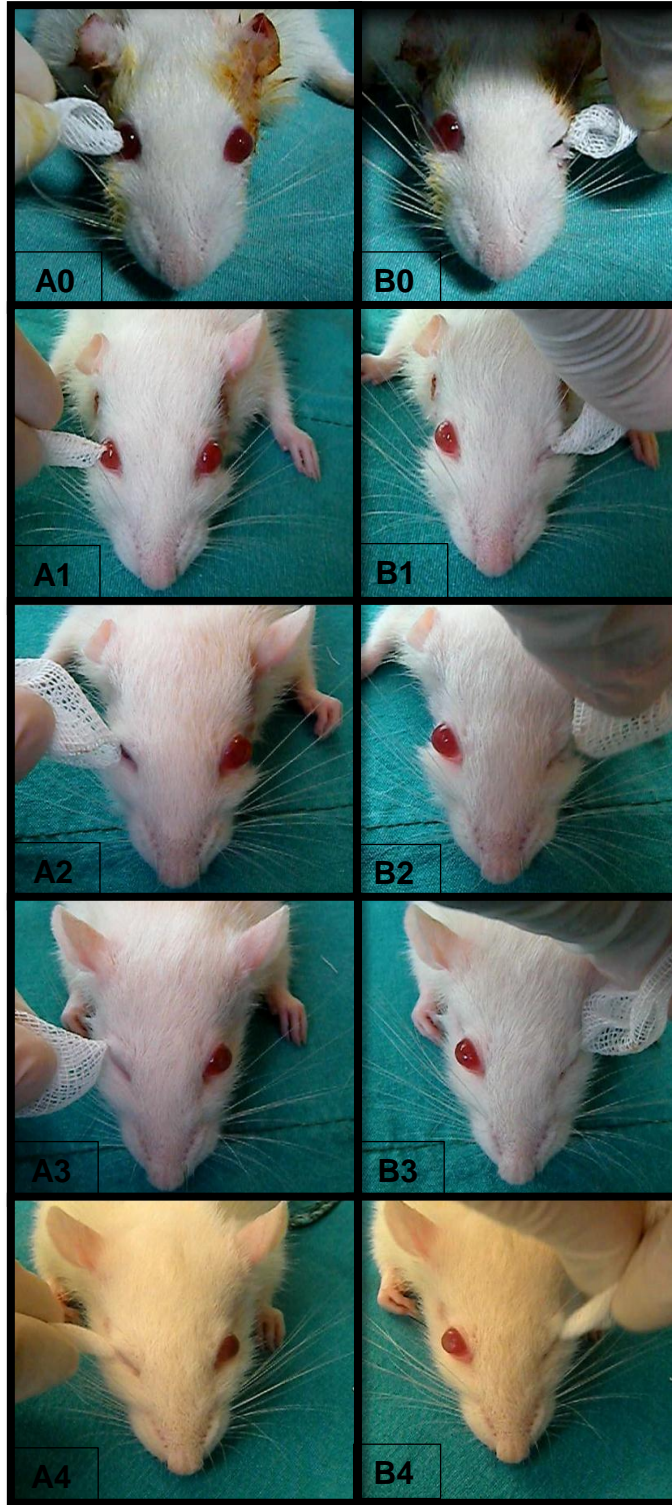
**B4.**S+Kont-postoperatif dördüncü hafta.





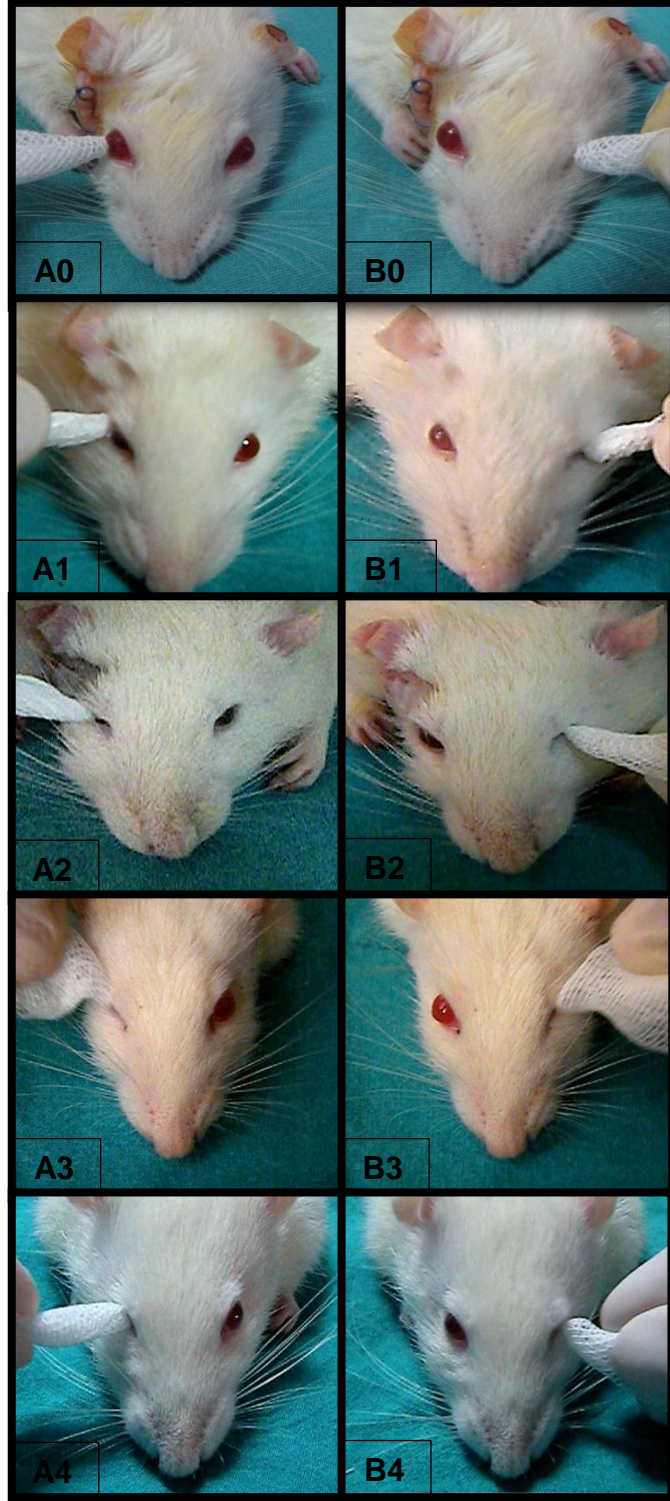
**Şekil 43.** Fizyolojik serum verilen grupta kornea refleksi takibi (A0-4: H+FS, B0-4: S+FS).

- A0.** H+FS-postoperatif erken dönem.    **B0.** S+FS-postoperatif erken dönem.  
**A1.** H+FS-postoperatif birinci hafta.    **B1.** S+FS-postoperatif birinci hafta.  
**A2.** H+FS-postoperatif ikinci hafta.    **B2.** S+FS-postoperatif ikinci hafta.  
**A3.** H+FS-postoperatif üçüncü hafta.    **B3.** S+FS-postoperatif üçüncü hafta.  
**A4.** H+FS-postoperatif dördüncü hafta.    **B4.** S+FS-postoperatif dördüncü hafta.



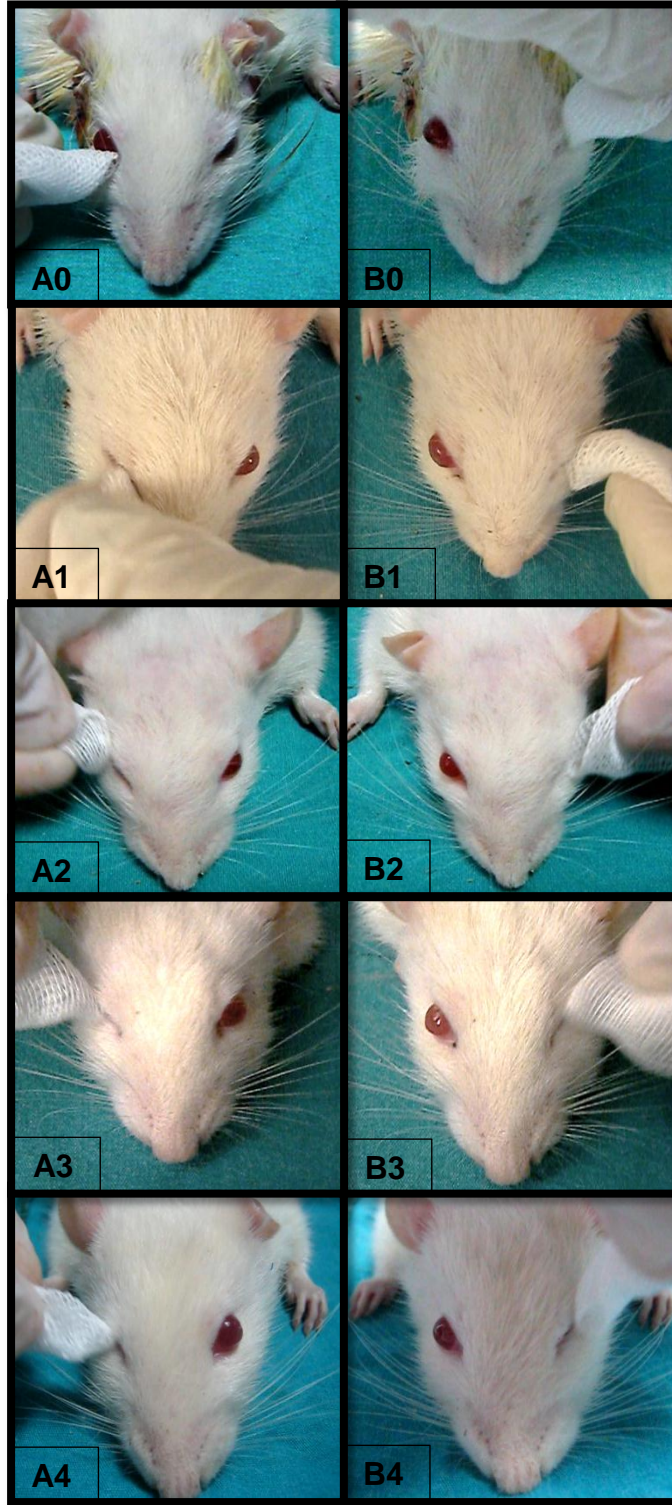
**Şekil 44.** Deksametazon verilen grupta kornea refleksi takibi (A0-4: H+Deks, B0-4: S+Deks.

- A0.** H+Deks-postoperatif erken dönem.      **B0.** S+Deks-postoperatif erken dönem.  
**A1.** H+Deks-postoperatif birinci hafta.      **B1.** S+Deks-postoperatif birinci hafta.  
**A2.** H+Deks-postoperatif ikinci hafta.      **B2.** S+Deks-postoperatif ikinci hafta.  
**A3.** H+Deks-postoperatif üçüncü hafta.      **B3.** S+Deks-postoperatif üçüncü hafta.  
**A4.** H+Deks-postoperatif dördüncü hafta.      **B4.** S+Deks-postoperatif dördüncü hafta.



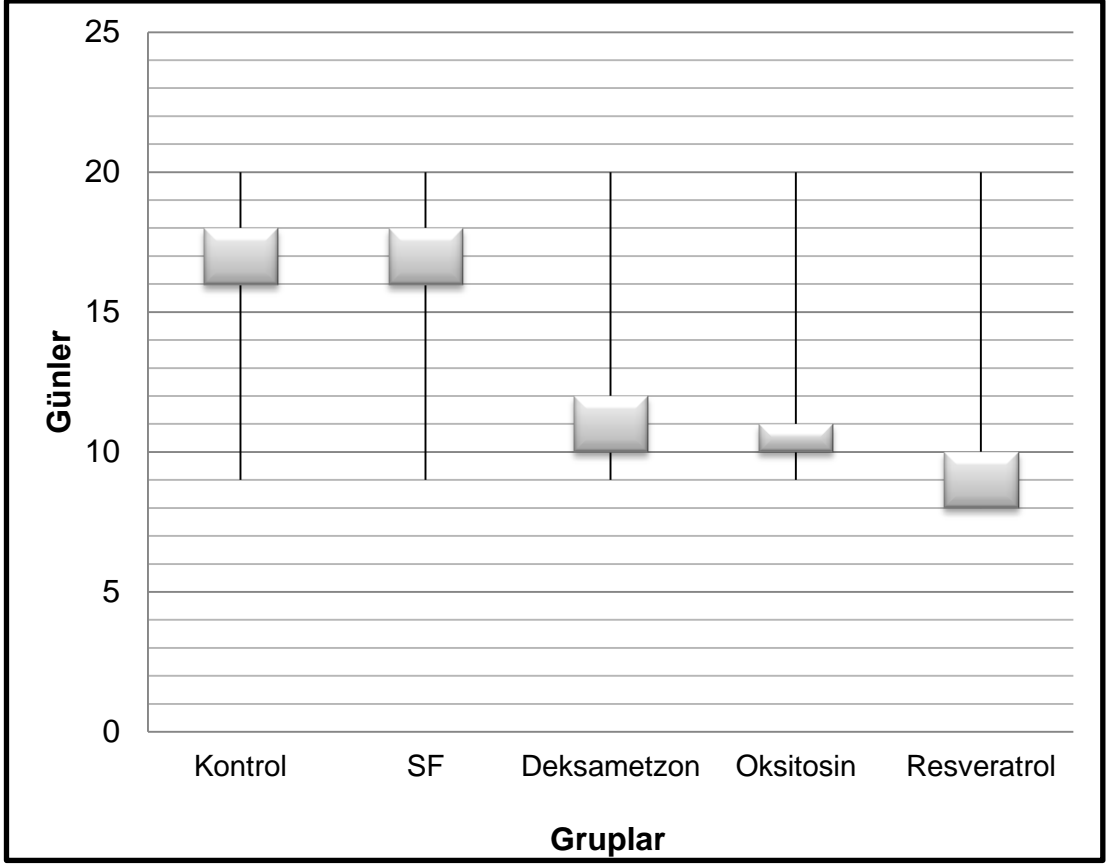
**Şekil 45.** Oksitosin verilen grupta kornea refleksi takibi (A0-4: H+Oks, B0-4: S+Oks).

- A0.** H+Oks-postoperatif erken dönem.    **B0.** S+Oks-postoperatif erken dönem.  
**A1.** H+Oks-postoperatif birinci hafta.    **B1.** S+Oks-postoperatif birinci hafta.  
**A2.** H+Oks-postoperatif ikinci hafta.    **B2.** S+Oks-postoperatif ikinci hafta.  
**A3.** H+Oks-postoperatif üçüncü hafta.    **B3.** S+Oks-postoperatif üçüncü hafta.  
**A4.** H+Oks-postoperatif dördüncü hafta.    **B4.** S+Oks-postoperatif dördüncü hafta.



**Şekil 46.** Resveratrol verilen grupta kornea refleksi takibi (A0-4: H+Res, B0-4: S+Res).

- A0.** H+Res-postoperatif erken dönem.      **B0.** S+Res-postoperatif erken dönem.  
**A1.** H+Res-postoperatif birinci hafta.      **B1.** S+Res-postoperatif birinci hafta.  
**A2.** H+Res-postoperatif ikinci hafta.      **B2.** S+Res-postoperatif ikinci hafta.  
**A3.** H+Res-postoperatif üçüncü hafta.      **B3.** S+Res-postoperatif üçüncü hafta.  
**A4.** H+Res-postoperatif dördüncü hafta.      **B4.** S+Res-postoperatif dördüncü hafta.



**Şekil 47.** Cerrahi Hasar Grubunun alt gruplarının günlere göre kornea reflekslerinin düzelmesinin karşılaştırılması

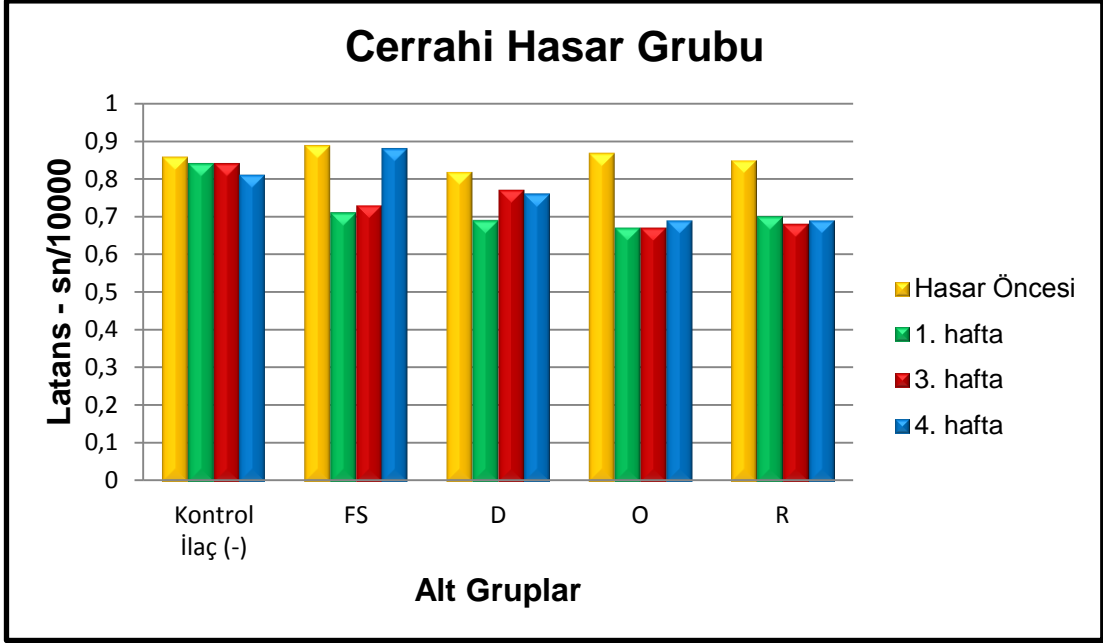
### 4.3. Elektrofizyolojik Değerlendirme Bulguları

#### Elektromiyografik değerlendirme bulguları

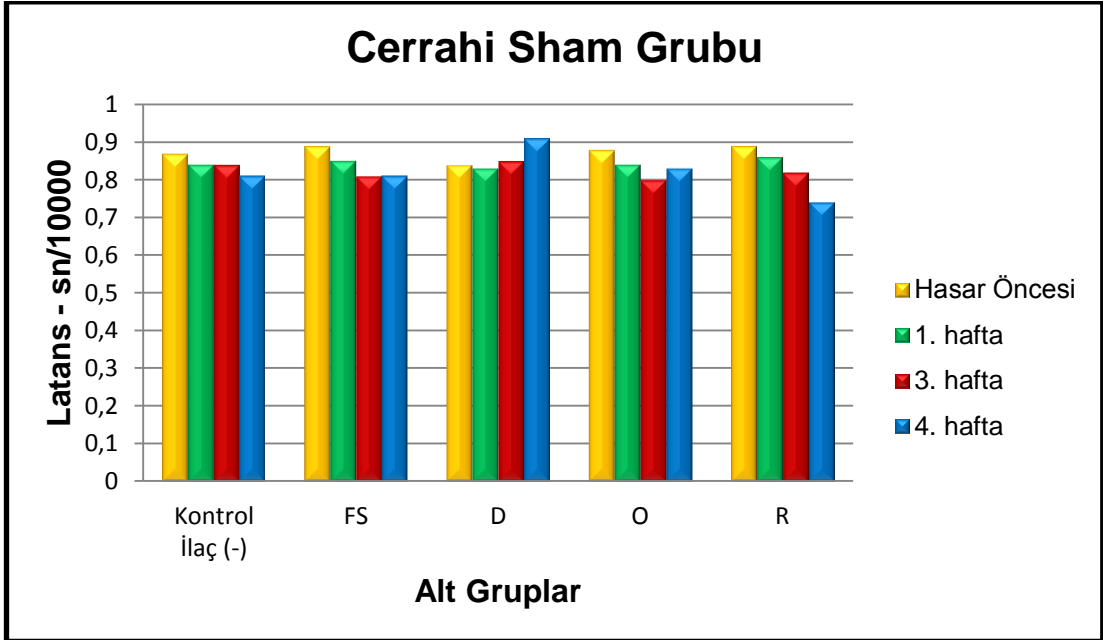
Elde edilen sonuçlardan latans değerlerine bakıldığında normal metrik dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesi için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Bu teste göre bazı değerler (Cerrahi Hasar grubunun birinci hafta ve üçüncü hafta değerleri) dışında normal dağılım değerleri ile arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (Şekil 48,50). Araştırmada ölçümler hasar öncesi, birinci hafta, üçüncü hafta ve dördüncü hafta (Tablo 6-9) gibi farklı zamanlarda yapılmış olduğu için sağ ve sol taraflar arasındaki farkların değerlendirilmesinin daha uygun olacağı düşünülmüştür. Bu nedenle Cerrahi Sham Grubunun değerlerinden (Soldan ölçülen latans değerleri) Cerrahi Hasar Grubunun değerleri çıkarılarak bulunan fark değerleri (Sol-Sağ yani L-R değerleri) karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma için tekrarlayan ölçümler arası varyans analizi yapılmıştır ve haftalar arası farklılık olup olmadığı, gruplar arası farklılık olup olmadığı, değerler arasında etkileşim olup olmadığı ve haftalar arası değişimin gruplarda benzer olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Öncelikle haftalar arası Cerrahi Sham Grubu'nun latans değerlerine bakılmış, anlamlı değişim olmadığı ( $p=0,480$ ) saptanmıştır. Hafta - alt grup etkileşimi de anlamsız ( $p=0,163$ ) bulunduğundan bu durumun tüm alt gruplar için geçerli olduğu yani tüm alt grupların latans değerlerinde haftalara göre anlamlı değişim olmadığı saptanmıştır (Şekil 49,51). Ayrıca hiçbir haftada alt gruplar arası farklılık saptanmamıştır ( $p=0,107$ ). Alt grupların latans değerleri tek tek grafik halinde verilmiştir (Şekil 52-56).

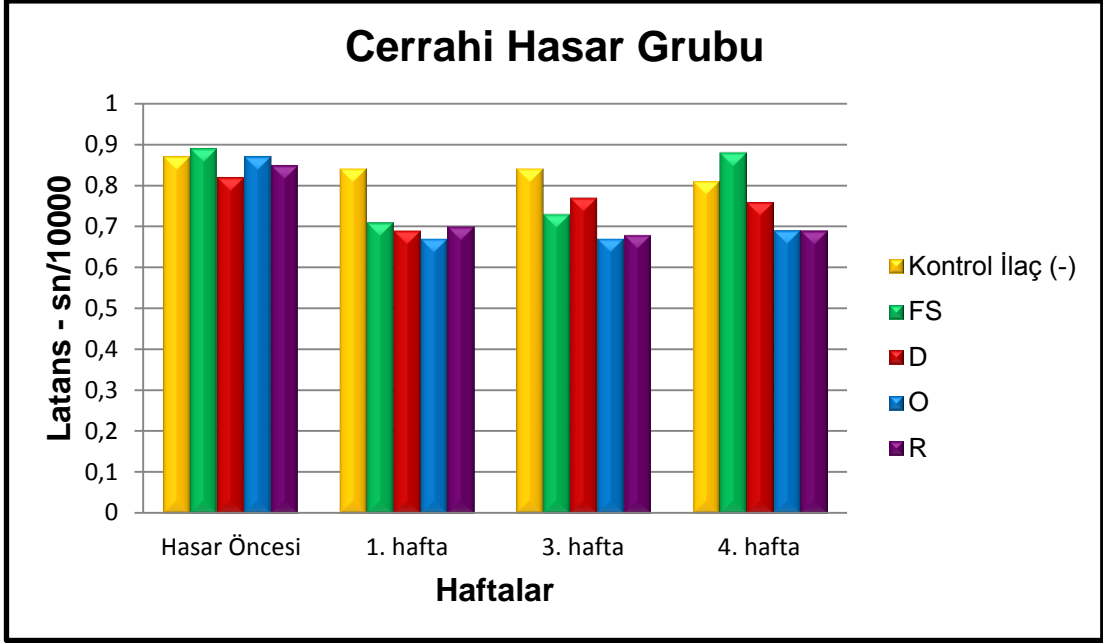
Her iki grubun L-R latans fark değerlerine bakıldığında haftalar arası anlamlı değişim olmadığı ( $p=0,131$ ) ve hafta-alt grup etkileşimi anlamsız ( $p=0,285$ ) bulunduğundan bu durumun tüm alt gruplar için geçerli olduğu saptanmıştır. Ayrıca gruplar arası L-R latans fark değerleri açısından farklılık anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ) ve bu durumun tüm haftalar için geçerli olduğu saptanmıştır (Şekil 57). Bu nedenle Bonferroni testi kullanılarak her alt grup bir başka alt grup ile ikili olarak karşılaştırılmıştır.



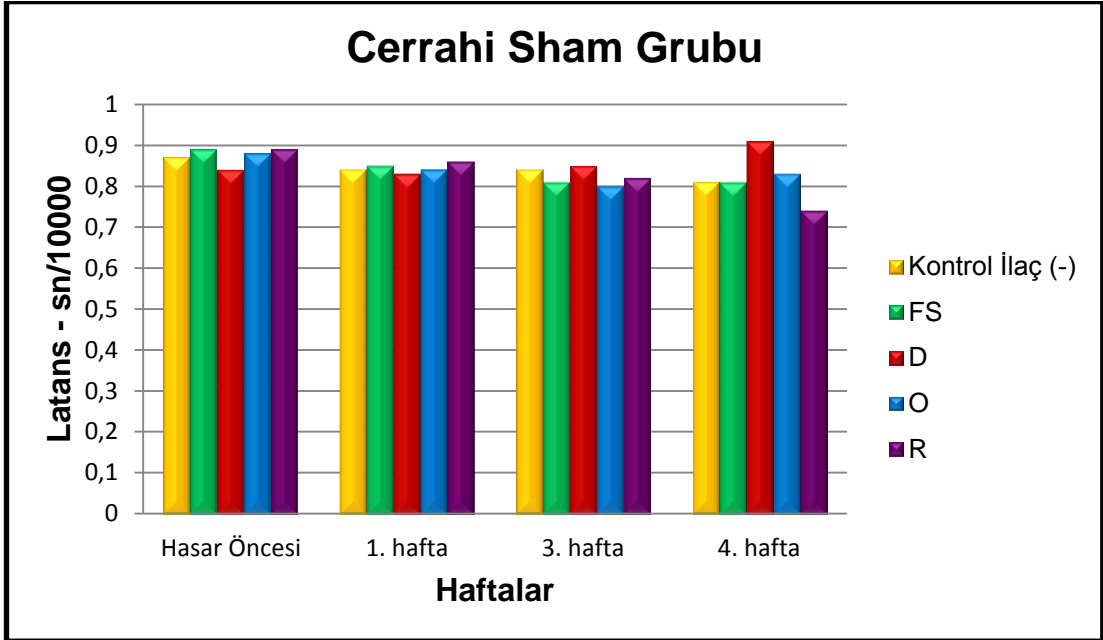
**Şekil 48.** Cerrahi Hasar Grubu'nun EMG ile ölçülen latans değerlerinin alt gruplara göre haftalık karşılaştırılması. FS: Fizyolojik serum, D: Deksametazon, O: Oksitosin, R: Resveratrol.



**Şekil 49.** Cerrahi Sham Grubu'nun EMG ile ölçülen latans değerlerinin alt gruplara göre haftalık karşılaştırılması. FS: Fizyolojik serum, D: Deksametazon, O: Oksitosin, R: Resveratrol.

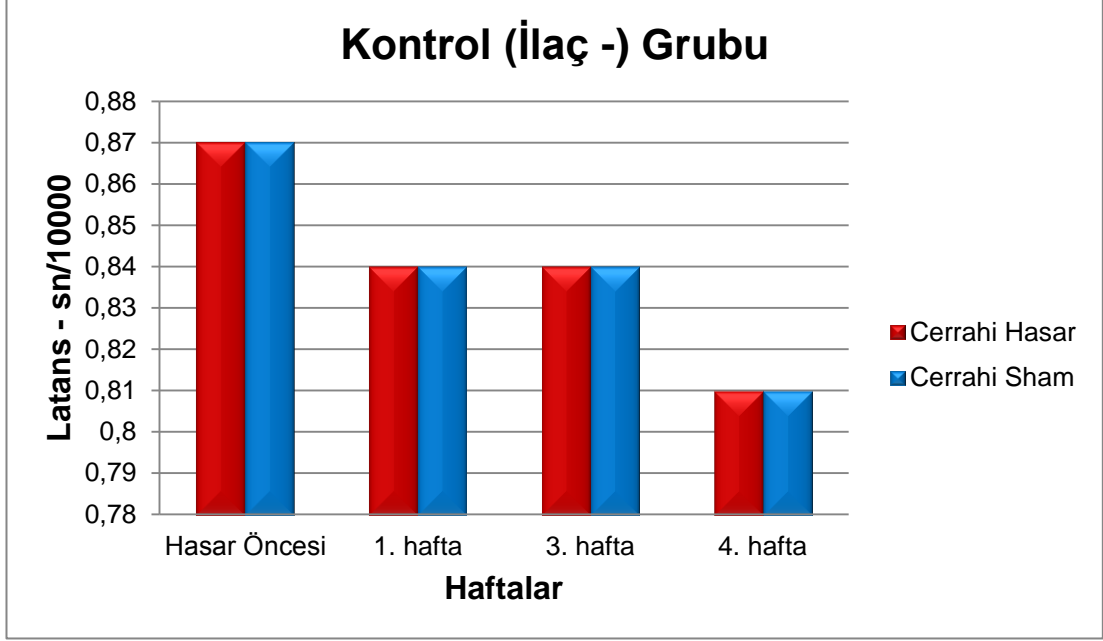


**Şekil 50.** Cerrahi Hasar Grubu'nun EMG ile ölçülen latans değerlerinin haftalara göre alt grupların karşılaştırılması. FS: Fizyolojik serum, D: Deksametazon, O: Oksitosin, R: Resveratrol.

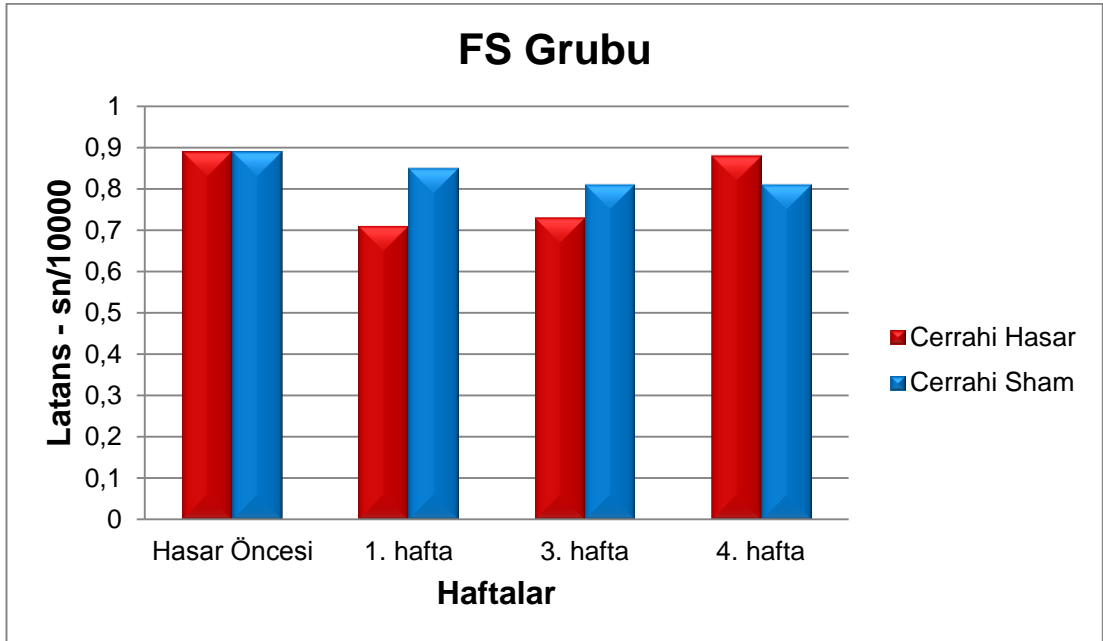


**Şekil 51.** Cerrahi Sham Grubu'nun EMG ile ölçülen latans değerlerinin haftalara göre alt grupların karşılaştırılması. FS: Fizyolojik serum, D: Deksametazon, O: Oksitosin, R: Resveratrol.

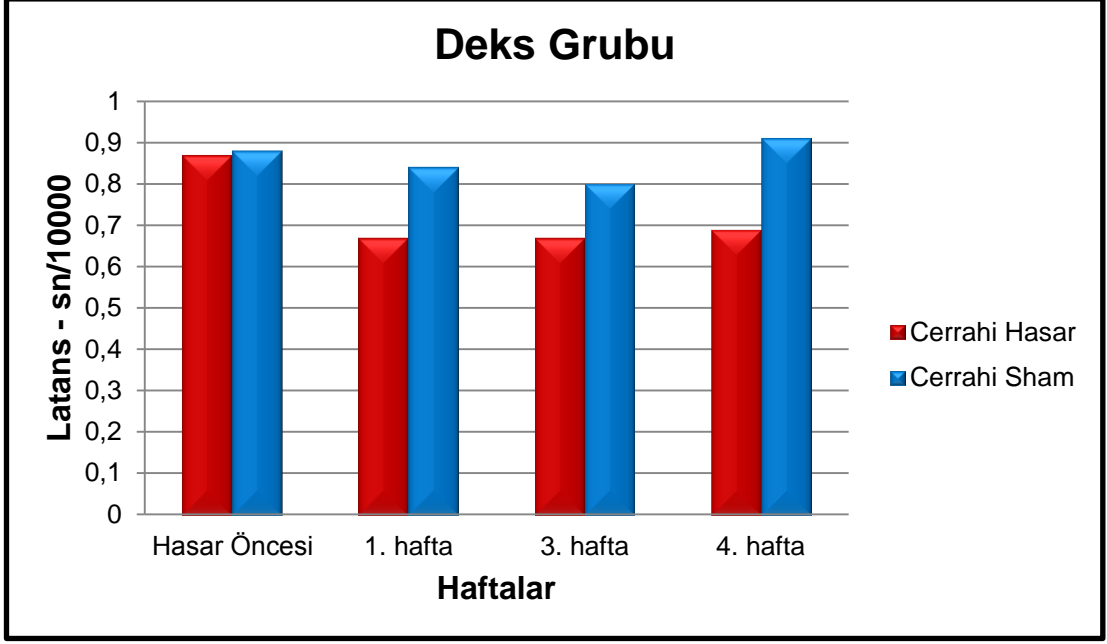




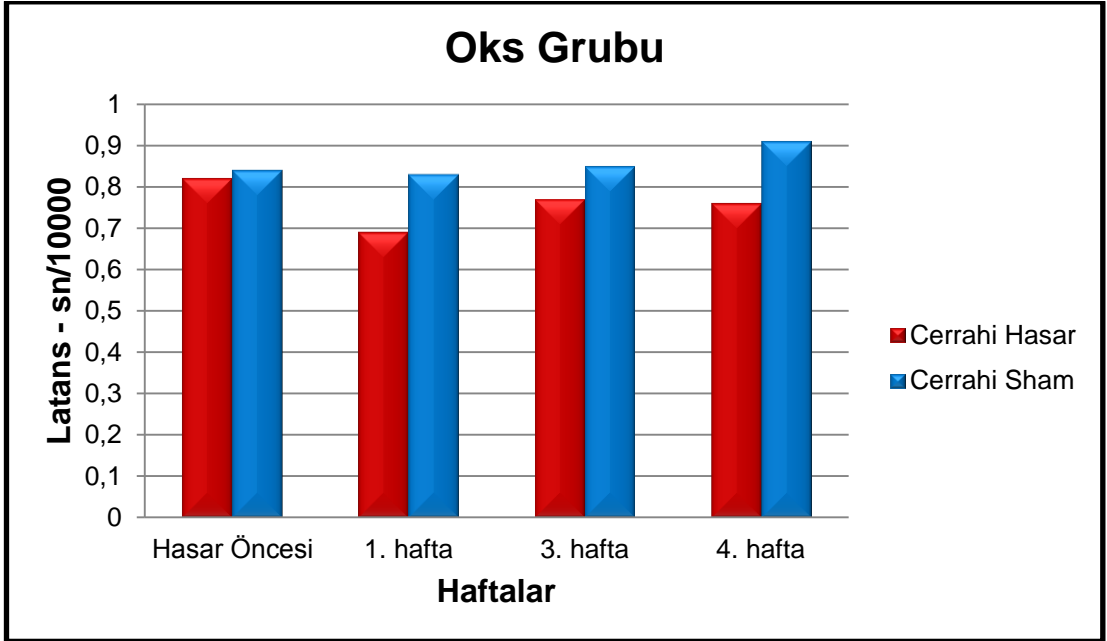
**Şekil 52.** İlaç verilmeyen Kontrol grubunda EMG ile ölçülen latans değerlerinin haftalara göre sağ (Cerrahi Hasar) ve sol (Cerrahi Sham) taraflarının karşılaştırılması.



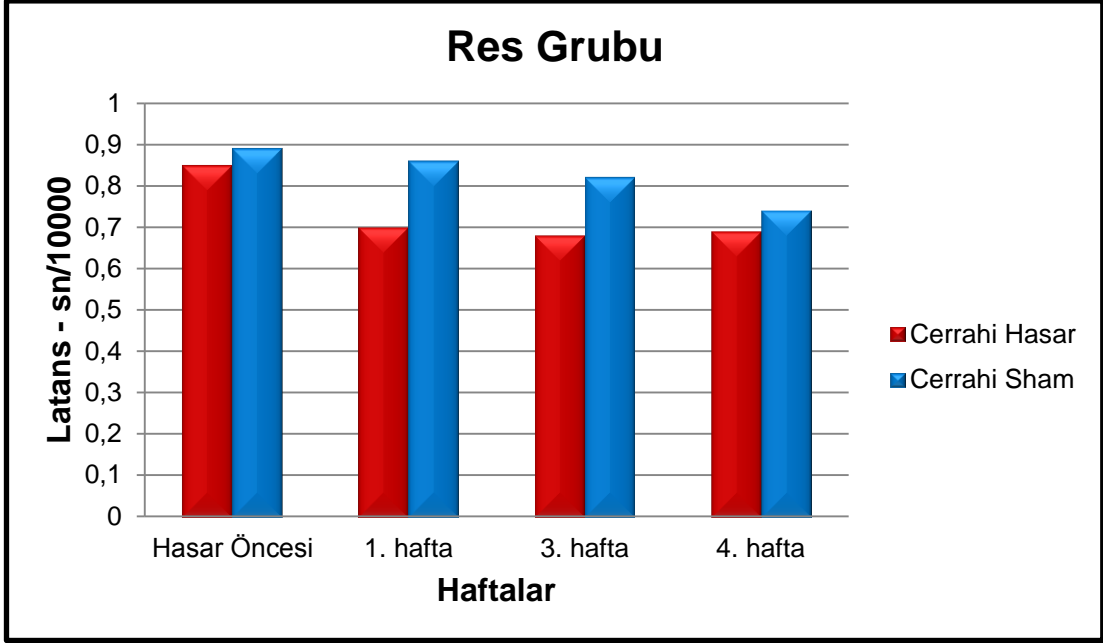
**Şekil 53.** Fizyolojik serum verilen grupta EMG ile ölçülen latans değerlerinin haftalara göre sağ (Cerrahi Hasar) ve sol (Cerrahi Sham) taraflarının karşılaştırılması.



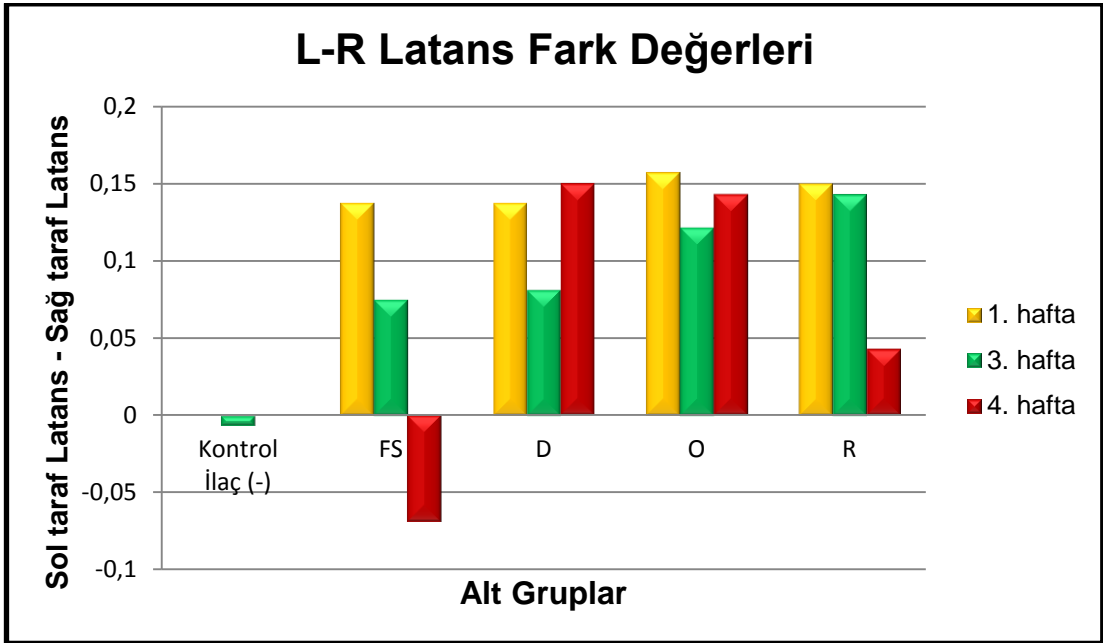
**Şekil 54.** Dekametazon verilen grupta EMG ile ölçülen latans değerlerinin haftalara göre sağ (Cerrahi Hasar) ve sol (Cerrahi Sham) taraflarının karşılaştırılması.



**Şekil 55.** Oksitosin verilen grupta EMG ile ölçülen latans değerlerinin haftalara göre sağ (Cerrahi Hasar) ve sol (Cerrahi Sham) taraflarının karşılaştırılması.



**Şekil 56.** Resveratrol verilen grupta EMG ile ölçülen latans değerlerinin haftalara göre sağ (Cerrahi Hasar) ve sol (Cerrahi Sham) taraflarının karşılaştırılması.



**Şekil 57.** Cerrahi Sham Grubu latans değerleri ile Cerrahi Hasar Grubu latans değerleri arasındaki farkın (Sol-Sağ) alt gruplarda haftalara göre karşılaştırılması. FS: Fizyolojik serum, D: Deksametazon, O: Oksitosin, R: Resveratrol.

İkili karşılaştırmalarda L-R latans fark değerlerinin H+Kont grubu ile H+FS grubu arasında anlamlı farklılık göstermediği ancak H+Kont grubu ile diğer üç alt grup arasında farklılığın anlamlı olduğu saptanmıştır. Diğer alt grupların tümünde yapılan ikili karşılaştırmalarda L-R latans fark değerleri açısından farklılığın anlamlı olmadığı saptanmıştır (Şekil 57,58).

(I) Grup	(J) Grup	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. <sup>a</sup>	95% Confidence Interval for Difference <sup>a</sup>	
					Lower Bound	Upper Bound
İLAÇ (-)	FS	-,050	,031	1,000	-,142	,042
	D	-,125*	,031	,003	-,217	-,033
	O	-,143*	,032	,001	-,238	-,047
	R	-,114*	,032	,011	-,209	-,019
FS	İLAÇ (-)	,050	,031	1,000	-,042	,142
	D	-,075	,031	,199	-,167	,017
	O	-,093	,032	,063	-,188	,003
	R	-,064	,032	,520	-,159	,031
D	İLAÇ (-)	,125*	,031	,003	,033	,217
	FS	,075	,031	,199	-,017	,167
	O	-,018	,032	1,000	-,113	,078
	R	,011	,032	1,000	-,084	,106
O	İLAÇ (-)	,143*	,032	,001	,047	,238
	FS	,093	,032	,063	-,003	,188
	D	,018	,032	1,000	-,078	,113
	R	,029	,033	1,000	-,070	,127
R	İLAÇ (-)	,114*	,032	,011	,019	,209
	FS	,064	,032	,520	-,031	,159
	D	-,011	,032	1,000	-,106	,084
	O	-,029	,033	1,000	-,127	,070

**Şekil 58.** Latans fark değerlerinin (L-R) alt gruplar arasında ikili olarak karşılaştırılması. Kırmızı tireli çizgi ile çevrili alanda alt gruplar ile ilaç verilmeyen (Kontrol) grubu ile D, O ve R gruplarının karşılaştırılması sonucu p değerlerinin 0,05'den küçük olduğu görülmektedir. FS: Fizyolojik Serum, D: Dekametazon, O: Oksitosin, R: Resveratrol

\* Ortalama fark 0.05 seviyesinde anlamlıdır

a. Çoklu karşılaştırmalar için ayarlama: Bonferroni

**Tablo 6.** Fasiyal EMG-Hasar Öncesi Latans Değerleri

EMG Latans-Hasar Öncesi										
Gruplar Sıçan NO	Kontrol (İlaç -)		FS		D		O		R	
	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham
1	0,8	0,75	0,9	0,9	1,1	0,8	1	0,9	0,9	1,0
2	0,75	0,85	1,1	1	0,9	0,9	0,8	0,85	0,85	0,85
3	0,9	0,8	-	-	0,8	1	0,7	0,75	0,8	0,85
4	1	0,9	1	0,9	0,7	0,75	0,9	1	0,8	0,9
5	-	-	1	1,1	0,9	0,85	0,85	0,85	0,8	0,9
6	1	1,1	0,75	0,7	0,7	0,75	0,8	0,75	-	-
7	0,85	0,9	0,9	0,95	0,7	0,9	1,1	1,1	0,8	0,85
8	0,85	0,85	0,8	0,85	0,8	0,8	X	X	0,85	0,8
9	0,8	0,85	0,7	0,75	-	-	-	-	0,9	0,9
<b>Ortalama</b>	<b>0,86</b>	<b>0,87</b>	<b>0,89</b>	<b>0,89</b>	<b>0,82</b>	<b>0,84</b>	<b>0,87</b>	<b>0,88</b>	<b>0,85</b>	<b>0,88</b>
<b>SD</b>	<b>0,092</b>	<b>0,103</b>	<b>0,137</b>	<b>0,129</b>	<b>0,138</b>	<b>0,086</b>	<b>0,134</b>	<b>0,128</b>	<b>0,046</b>	<b>0,059</b>
<b>SEM</b>	<b>0,030</b>	<b>0,034</b>	<b>0,045</b>	<b>0,043</b>	<b>0,046</b>	<b>0,028</b>	<b>0,044</b>	<b>0,042</b>	<b>0,015</b>	<b>0,019</b>

**SD:** Standart Sapma (Standart Deviasyon), **SEM:** Ortalamanın Standart Hatası (Standart Error of Mean), FS: Fizyolojik serum, D: Deksametazon, O: Oksitosin, R: Resveratrol.

**Tablo 7.** Fasiyal EMG-Postop 1. Hafta Latans Değerleri

EMG Latans-Hasar Sonrası 1. Hafta										
Gruplar Sıçan NO	Kontrol (İlaç -)		FS		D		O		R	
	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham
1	0,85	0,85	0,8	1,0	0,7	0,8	0,65	0,9	X	X
2	0,8	0,7	0,7	0,9	0,7	0,8	0,7	0,85	0,7	0,9
3	0,9	0,9	-	-	0,7	0,8	0,7	0,8	0,7	0,8
4	0,85	1,0	0,7	0,8	0,7	0,8	0,7	0,8	0,7	0,85
5	-	-	0,7	0,8	0,65	0,85	0,7	0,9	0,7	1,0
6	0,9	1,0	0,65	0,8	0,75	0,85	0,65	0,8	-	-
7	0,85	0,75	0,7	0,9	0,7	0,75	0,65	0,8	0,75	0,95
8	0,85	0,8	0,75	0,8	0,65	1,0	X	X	0,7	0,8
9	0,8	1,0	0,7	0,8	-	-	-	-	0,7	0,7
<b>Ortalama</b>	<b>0,84</b>	<b>0,84</b>	<b>0,71</b>	<b>0,85</b>	<b>0,69</b>	<b>0,83</b>	<b>0,67</b>	<b>0,83</b>	<b>0,70</b>	<b>0,85</b>
<b>SD</b>	<b>0,032</b>	<b>0,114</b>	<b>0,044</b>	<b>0,075</b>	<b>0,032</b>	<b>0,075</b>	<b>0,026</b>	<b>0,047</b>	<b>0,018</b>	<b>0,101</b>
<b>SEM</b>	<b>0,010</b>	<b>0,038</b>	<b>0,014</b>	<b>0,025</b>	<b>0,010</b>	<b>0,025</b>	<b>0,0089</b>	<b>0,0158</b>	<b>0,0062</b>	<b>0,0339</b>

**Tablo 8.** Fasiyal EMG-Postop 3. Hafta Latans Değerleri

EMG Latans-Hasar Sonrası 3. Hafta										
Gruplar Sıçan NO	Kontrol (İlaç -)		FS		D		O		R	
	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham
1	0,8	0,7	0,75	0,75	0,8	0,9	0,7	0,8	-	-
2	0,8	0,95	0,65	0,8	0,7	0,8	0,65	0,7	0,7	0,75
3	0,75	0,75	-	-	0,9	0,8	0,65	0,7	0,65	1,0
4	1,1	0,9	0,75	0,75	0,7	0,8	0,65	0,85	0,7	0,9
5	-	-	0,75	0,85	1,0	0,8	0,7	0,8	0,7	0,75
6	0,8	0,75	0,75	0,9	0,7	0,9	0,65	0,8	-	-
7	1,0	0,8	0,7	0,75	0,7	0,85	0,7	0,9	0,7	0,75
8	0,75	0,85	0,8	0,75	0,7	1,0	X	X	0,65	0,80
9	0,75	1,0	0,7	0,9	-	-	-	-	0,65	0,8
<b>Ortalama</b>	<b>0,84</b>	<b>0,83</b>	<b>0,73</b>	<b>0,80</b>	<b>0,77</b>	<b>0,85</b>	<b>0,67</b>	<b>0,79</b>	<b>0,67</b>	<b>0,82</b>
<b>SD</b>	0,132	0,106	0,045	0,067	0,116	0,072	0,026	0,073	0,026	0,095
<b>SEM</b>	0,044	0,035	0,015	0,022	0,038	0,024	0,008	0,024	0,008	0,03

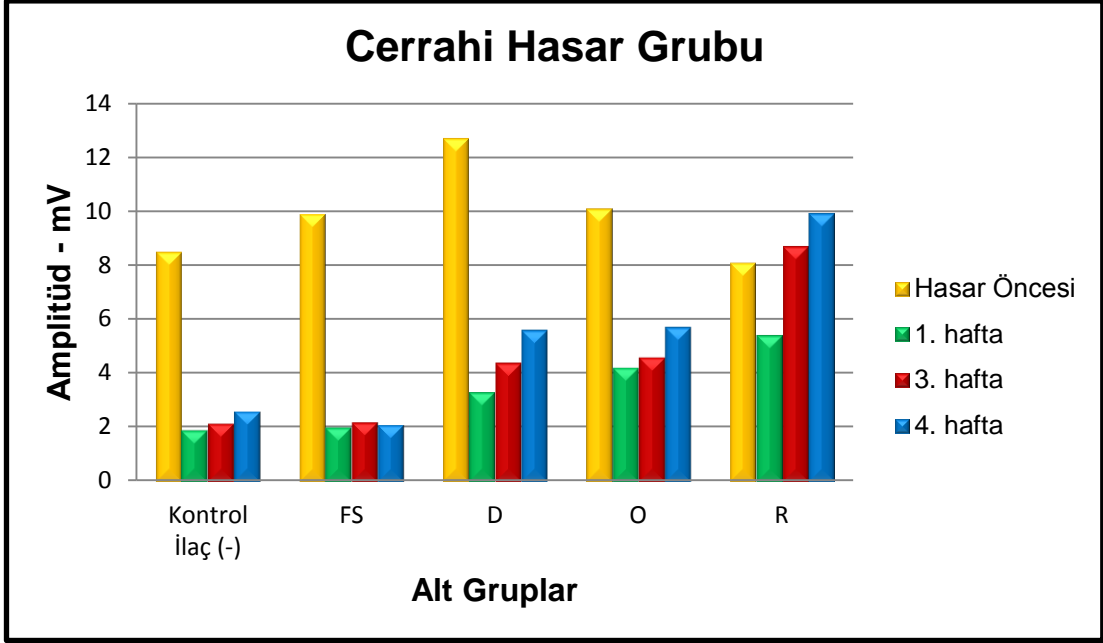
**Tablo 9.** Fasiyal EMG-Postop 4. Hafta Latans Değerleri

EMG Latans-Hasar Sonrası 4. Hafta										
Gruplar Sıçan NO	Kontrol (İlaç -)		FS		D		O		R	
	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham
1	0,8	0,9	0,7	0,9	0,75	1,0	0,7	0,8	-	-
2	0,75	0,7	1,3	0,8	0,7	1,0	0,7	0,8	0,7	0,75
3	0,75	0,75	-	-	0,75	1,0	0,7	0,85	0,7	0,75
4	1,0	0,9	0,7	0,85	1,0	0,9	0,7	0,85	0,7	0,75
5	-	-	1,2	0,7	0,75	0,95	0,7	0,85	0,7	0,75
6	0,75	0,8	0,85	0,8	0,7	0,8	0,65	0,9	-	-
7	0,8	0,95	0,8	0,75	0,75	0,9	0,7	0,8	0,65	0,7
8	0,85	0,75	0,7	0,7	0,7	0,75	X	X	0,65	0,65
9	0,8	0,75	0,8	1,0	-	-	-	-	0,75	0,8
<b>Ortalama</b>	<b>0,81</b>	<b>0,81</b>	<b>0,88</b>	<b>0,81</b>	<b>0,76</b>	<b>0,91</b>	<b>0,69</b>	<b>0,83</b>	<b>0,69</b>	<b>0,73</b>
<b>SD</b>	0,083	0,091	0,235	0,102	0,099	0,095	0,018	0,037	0,034	0,047
<b>SEM</b>	0,027	0,030	0,078	0,034	0,033	0,031	0,006	0,012	0,011	0,015

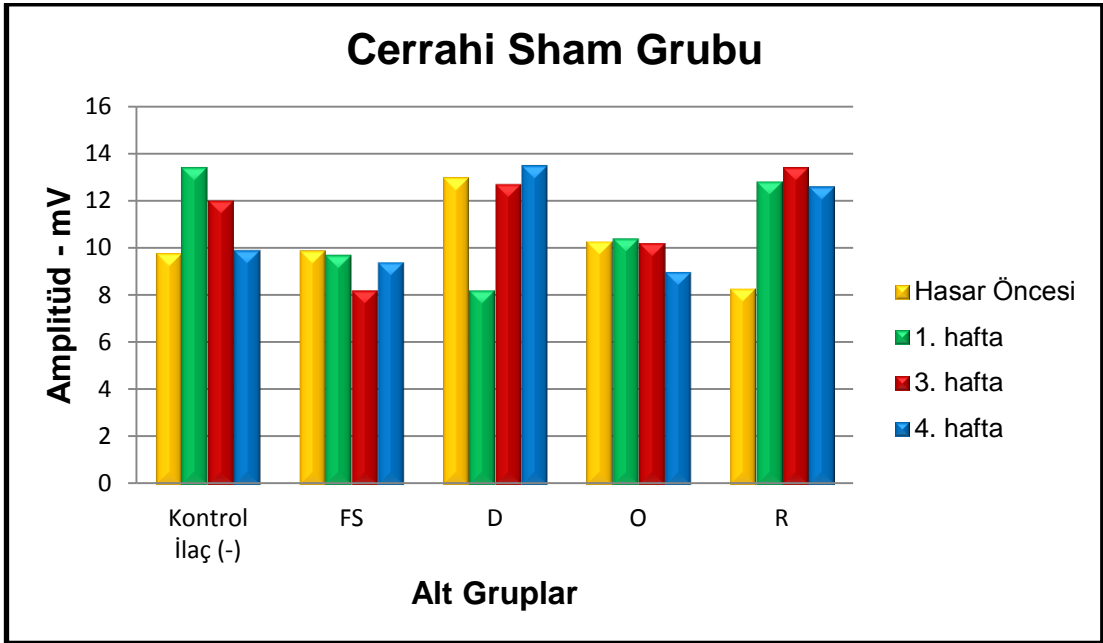
**SD:** Standart Sapma (Standart Deviasyon), **SEM:** Ortalamanın Standart Hatası (Standart Error of Mean), FS: Fizyolojik serum, D: Dekametazon, O: Oksitosin, R: Resveratrol.

Elde edilen sonuçlardan tepeden tepeye (P-P) amplitüd değerlerine bakıldığında normal metrik dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesi için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Bu teste göre P-P amplitüd değerlerinin normal dağılım değerleri ile arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (Tablo 10-13). Öncelikle Cerrahi Sham Grubu'nun haftalar arası P-P amplitüd değerlerine bakılmış, alt gruplar ve haftalar birlikte incelendiğinde etkileşim farklı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ) (Şekil 61,63). Bu durumun ölçüm zamanlarının farklı günlerde yapılmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle latans değerlerinde yapıldığı gibi sağ ve sol tarafların arasındaki fark değerleri (L-R amplitüd fark değerleri) istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. İki grubun alt gruplara ve haftalara göre karşılaştırılması ile alt grupların kendi içinde tek tek karşılaştırılması ayrıca grafiklerde verilmiştir (Şekil 60-69). İstatistiksel karşılaştırma için tekrarlayan ölçümler arası varyans analizi yapılarak haftalar arası farklılık olup olmadığı, gruplar arası farklılık olup olmadığı, değerlerde etkileşim olup olmadığı ve haftalar arası değişimin alt gruplarda benzer olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Her iki grubun L-R amplitüd fark değerlerinde haftalar arası anlamlı değişim olmadığı ( $p = 0,092$ ) ancak hafta- alt grup etkileşimi anlamlı ( $p < 0,001$ ) bulunduğundan haftalar arası değişimin tüm alt gruplarda benzer olmadığı saptanmıştır. Ayrıca alt gruplar arası L-R amplitüd fark değerleri açısından farklılık anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ) ve bu durumun tüm haftalar için geçerli olduğu saptanmıştır (Şekil 69). Haftalar arası değişimin tüm alt gruplarda benzer olmaması nedeniyle her grup kendi içinde haftalara göre incelenmiştir. H+FS grubu dışında ( $p = 0,086$ ) diğer alt gruplarda haftalar arası değişim anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ )

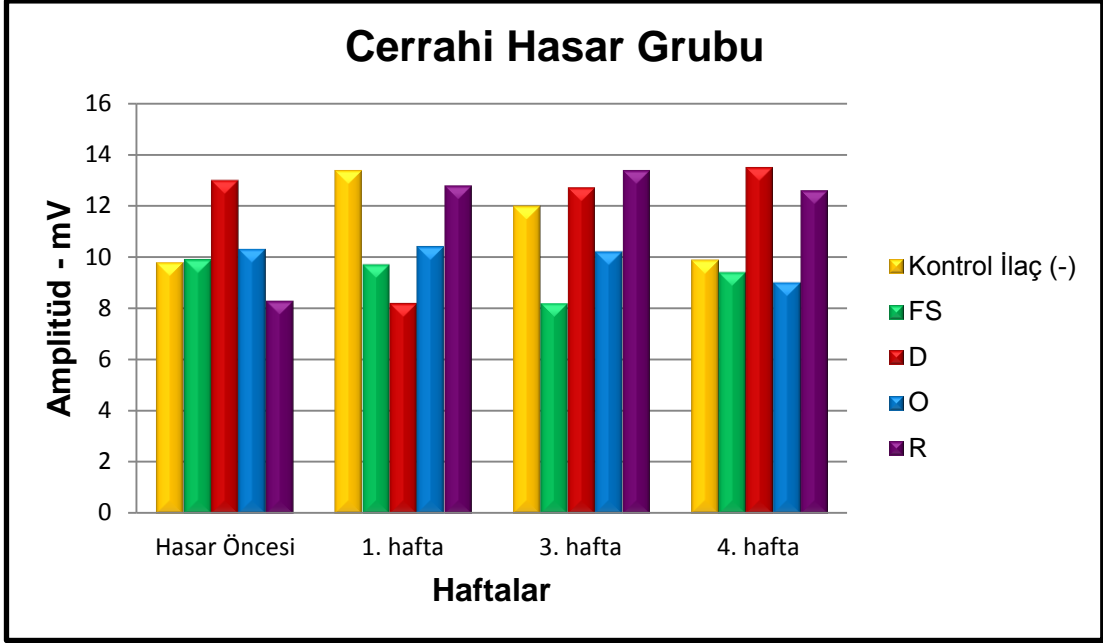


**Şekil 59.** Cerrahi Hasar Grubu'nun P-P amplitüd değerlerinin deney süresince karşılaştırılması. FS: Fizyolojik serum, D: Deksametazon, O: Oksitosin, R: Resveratrol.

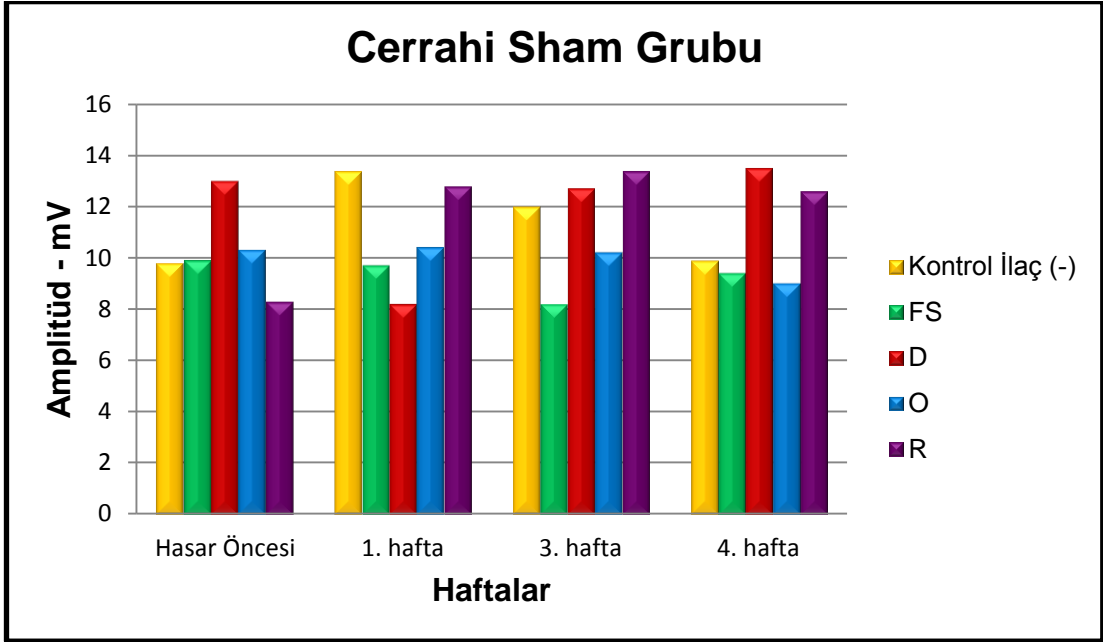


**Şekil 60.** Cerrahi Sham Grubu'nun P-P amplitüd değerlerinin deney süresince karşılaştırılması. FS: Fizyolojik serum, D: Deksametazon, O: Oksitosin, R: Resveratrol.

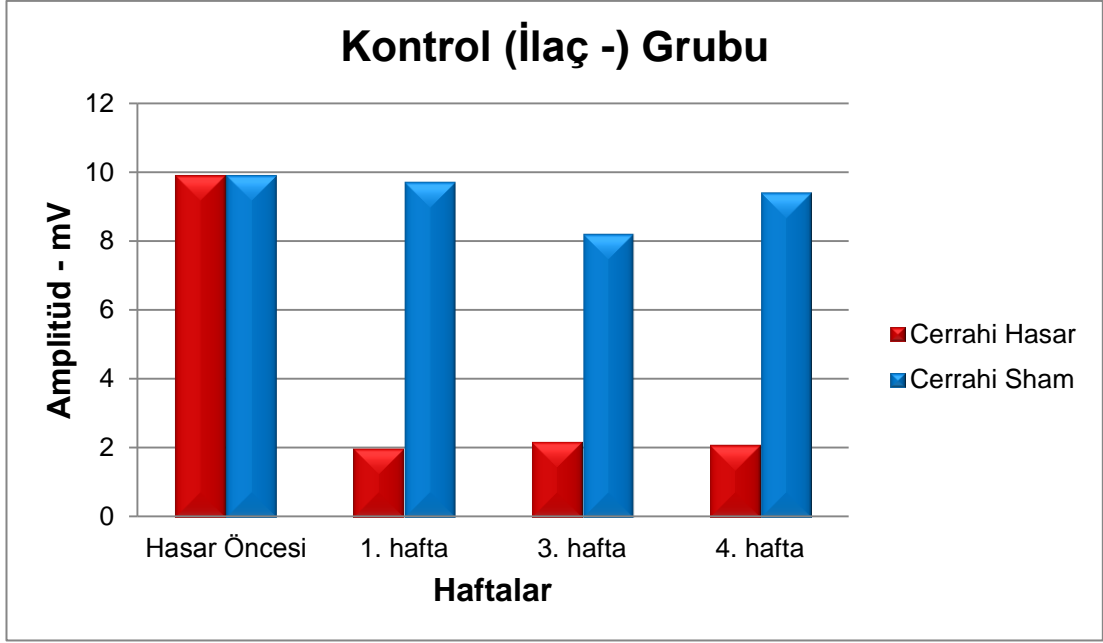




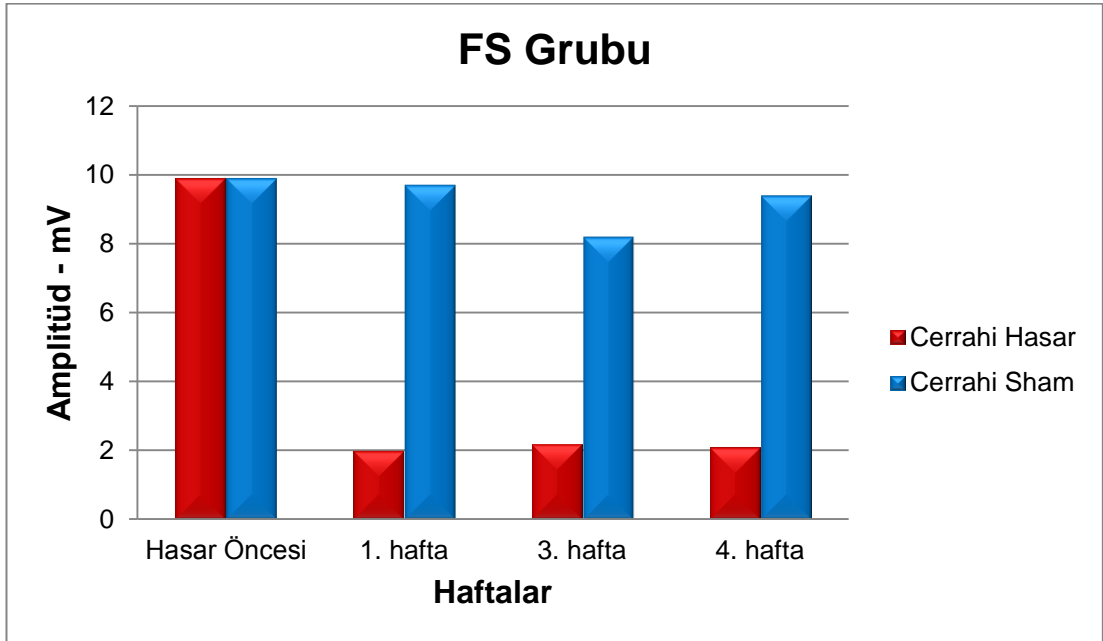
**Şekil 61.** Cerrahi Hasar Grubu'nun EMG ile ölçülen amplitüd değerlerinin haftalara göre alt grupların karşılaştırılması. FS: Fizyolojik serum, D: Deksametazon, O: Oksitosin, R: Resveratrol.



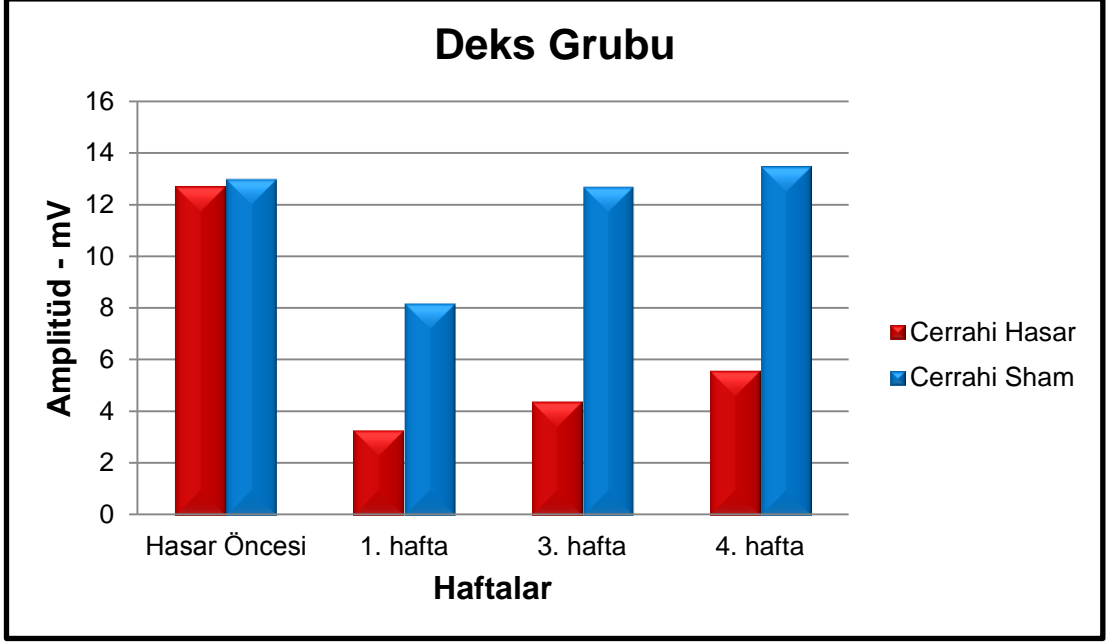
**Şekil 62.** Cerrahi Sham Grubu'nun EMG ile ölçülen amplitüd değerlerinin haftalara göre alt grupların karşılaştırılması. FS: Fizyolojik serum, D: Deksametazon, O: Oksitosin, R: Resveratrol.



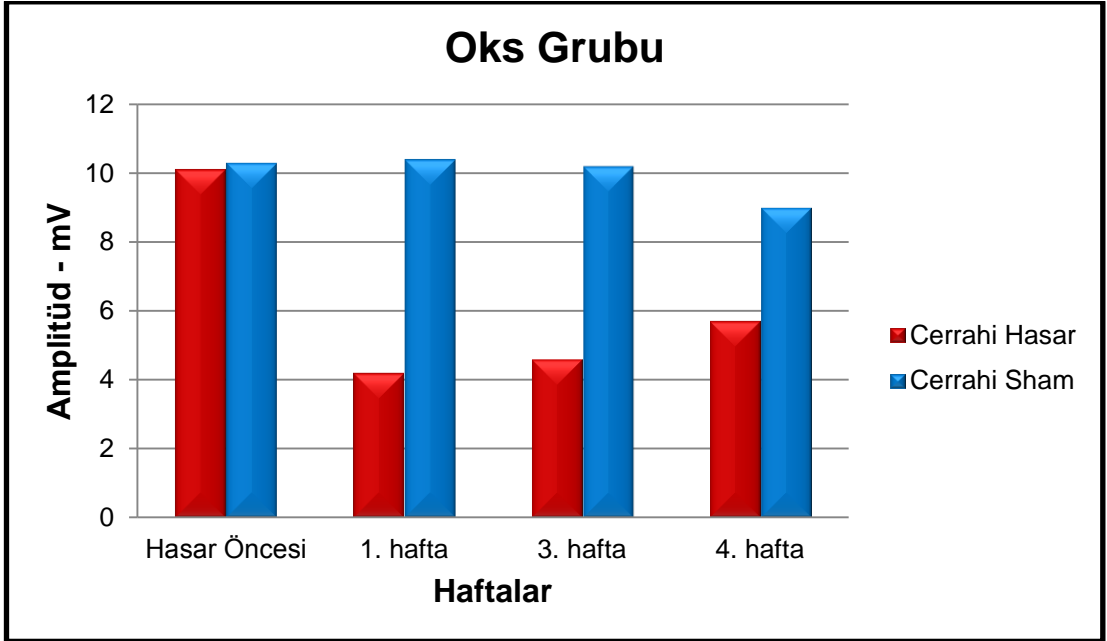
**Şekil 63.** İlaç verilmeyen Kontrol grubunda EMG ile ölçülen amplitüd değerlerinin haftalara göre sağ (Cerrahi Hasar) ve sol (Cerrahi Sham) taraflarının karşılaştırılması.



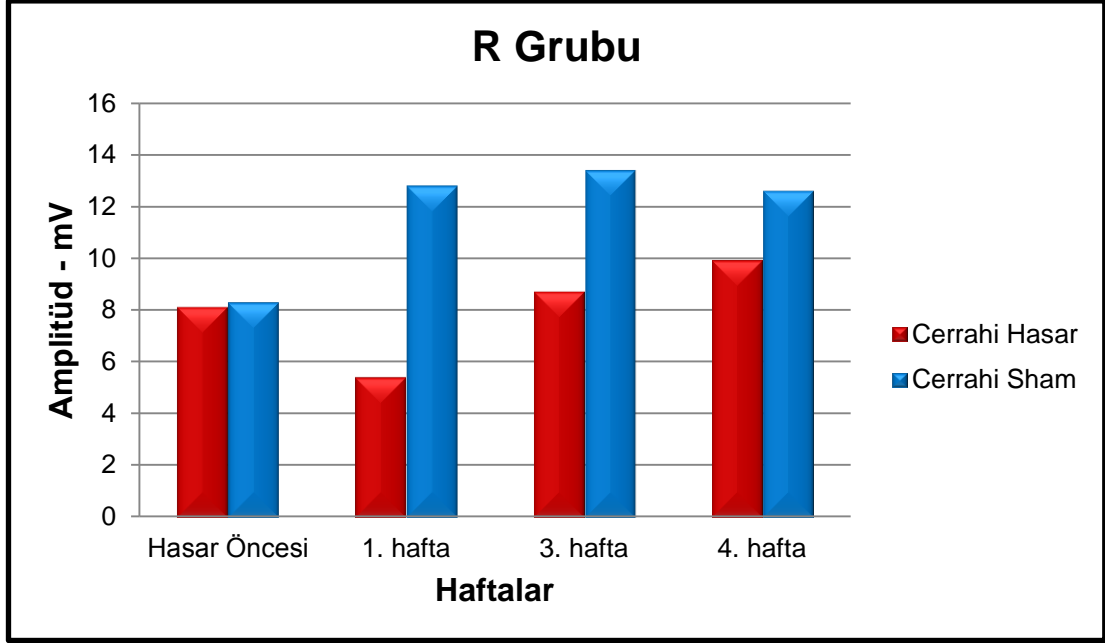
**Şekil 64.** Fizyolojik serum (FS) verilen grupta EMG ile ölçülen amplitüd değerlerinin haftalara göre sağ (Cerrahi Hasar) ve sol (Cerrahi Sham) taraflarının karşılaştırılması.



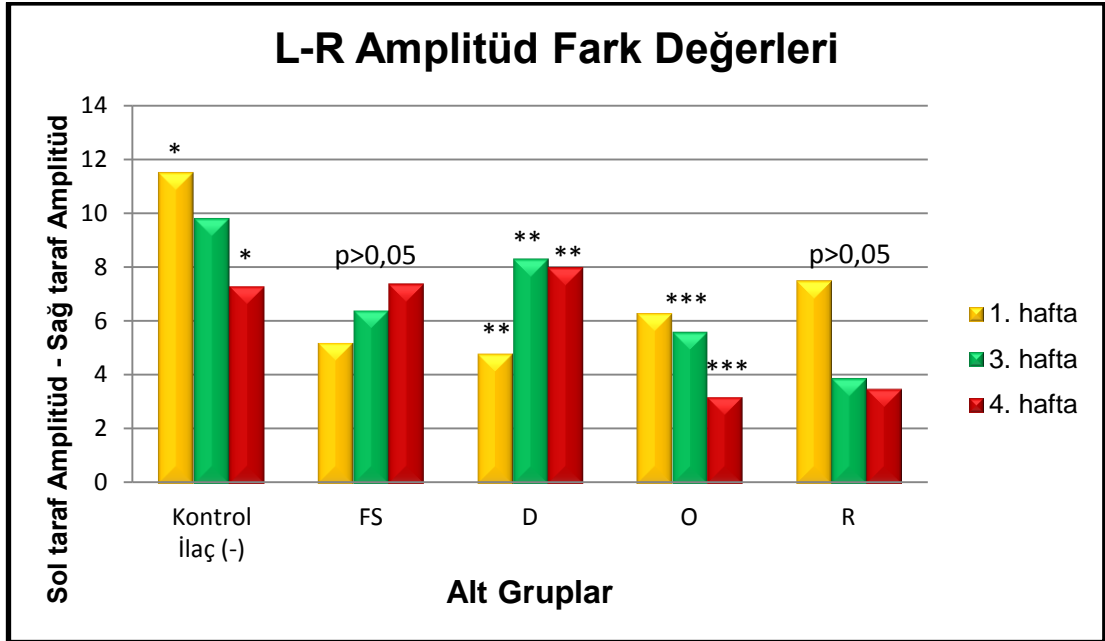
**Şekil 65.** Deksametazon (Deks) verilen grupta EMG ile ölçülen latans değerlerinin haftalara göre sağ (Cerrahi Hasar) ve sol (Cerrahi Sham) taraflarının karşılaştırılması.



**Şekil 66.** Oksitosin (Oks) verilen grupta EMG ile ölçülen amplitüd değerlerinin haftalara göre sağ (Cerrahi Hasar) ve sol (Cerrahi Sham) taraflarının karşılaştırılması.



**Şekil 67.** Resveratrol (Res) verilen grupta EMG ile ölçülen amplitüd değerlerinin haftalara göre sağ (Cerrahi Hasar) ve sol (Cerrahi Sham) taraflarının karşılaştırılması.



**Şekil 68.** Sağ ve sol taraf amplitüdüleri arasındaki farkın (Sol-Sağ) alt gruplarda haftalara göre karşılaştırılması. FS: Fizyolojik serum, D: Deksetazon, O: Oksitosin, R: Resveratrol.

\* 1. Hafta ile 3. Hafta arasında fark anlamlı (p=0,041)

\*\* 1. Hafta ile 2. Hafta (p=0,007) ve 1. Hafta ile 3. Hafta (p=0,033) arasında fark anlamlı

\*\*\* 2. Hafta ile 3. Hafta arasında fark anlamlı (p=0,004)

Alt gruplar arası L-R amplitüd fark değerleri açısından farklılık anlamlı bulunduğu için Bonferroni testi kullanılarak her alt grup bir diğeri ile ikili olarak karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmada ilaç verilmeyen grupta L-R amplitüd fark değerleri açısından birinci ve üçüncü haftalar arası farklılığın anlamlı olmadığı ( $p=0,113$ ), birinci ve dördüncü haftalar arası ise farklılığın anlamlı olduğu ( $p=0,041$ ) saptanmıştır. Fizyolojik serum verilen grupta zaten haftalar arası anlamlı farklılık olmadığı yukarıda bahsedilmiştir (Şekil ). Dekametazon verilen grupta birinci hafta ile diğer haftaların arasında anlamlı farklılık olduğu ( $p=0,007$  ve  $p=0,033$ ) ancak üçüncü hafta ile dördüncü hafta arasında farklılığın anlamlı olmadığı saptanmıştır ( $p>0,05$ ). Oksitosin verilen grupta birinci hafta ile diğer haftalar arasında farklılığın anlamlı olmadığı ( $p>0,05$  ve  $p=0,163$ ) ancak üçüncü hafta ile dördüncü hafta arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ( $p=0,004$ ). Resveratrol verilen grupta grubunda ise haftalar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Ayrıca tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapılarak aynı hafta içinde alt gruplar arası L-R amplitüd fark değerleri karşılaştırılmıştır. Her hafta için farklılık anlamlı bulunmuştur ve bu farklılığın kaynaklandığı alt grupların belirlenmesi için Bonferroni testi ile ikili karşılaştırma yapılmıştır.

**Birinci haftada** L-R amplitüd fark değerleri açısından ilaç verilmeyen grup, diğer alt gruplar ile karşılaştırıldığında Resveratrol verilen grup ile arasında farklılık anlamlı bulunmamış ( $p=0,63$ ) olup diğer alt gruplarla anlamlı farklılık saptanmıştır. Fizyolojik serum verilen grup, diğer alt gruplar ile karşılaştırıldığında ilaç verilmeyen grup ile arasında farklılık anlamlı ( $p<0,001$ ) iken diğer alt gruplar ile anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Dekametazon verilen grup, diğer alt gruplar ile karşılaştırıldığında ilaç verilmeyen grup ile arasında farklılık anlamlı ( $p<0,001$ ) iken diğer alt gruplar ile anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Oksitosin verilen grup diğer alt gruplar ile karşılaştırıldığında ilaç verilmeyen grup ile arasında farklılık anlamlı ( $p=0,007$ ) iken diğer alt gruplar ile anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Resveratrol verilen grup da aynı şekilde diğer alt gruplar ile karşılaştırıldığında ilaç verilmeyen grup ile arasında farklılık anlamlı ( $p=0,063$ ) iken diğer alt gruplar ile anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Üçüncü haftada** L-R amplitüd fark değerleri açısından ilaç verilmeyen grup diğer alt gruplar ile karşılaştırıldığında Deksametazon verilen grup ile arasında anlamlı farklılık saptanmamış ( $p>0,05$ ) olup diğer alt gruplar ile anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Fizyolojik serum verilen grup diğer alt gruplar ile karşılaştırıldığında ilaç verilmeyen grup ile arasında farklılık anlamlı ( $p=0,032$ ) iken diğer alt gruplar ile anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Deksametazon verilen grup diğer alt gruplar ile karşılaştırıldığında Resveratrol verilen grup ile arasında anlamlı fark saptanmış ( $p=0,002$ ) olup diğer alt gruplar ile anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Oksitosin verilen grup diğer alt gruplar ile karşılaştırıldığında ilaç verilmeyen grup ile arasında farklılık anlamlı ( $p=0,006$ ) iken diğer alt gruplar ile anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Resveratrol verilen grup diğer alt gruplar ile karşılaştırıldığında ilaç verilmeyen grup ve Deksametazon verilen grup ile arasında farklılık anlamlı (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p=0,002$ ) iken diğer alt gruplar (FS ve O) ile anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Dördüncü haftada** L-R amplitüd fark değerleri açısından açısından ilaç verilmeyen grup diğer alt gruplar ile karşılaştırıldığında Oksitosin verilen grup ile arasında anlamlı fark saptanmamış ( $p=0,032$ ) ancak diğer alt gruplarla anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p>0,05$ ). Fizyolojik serum verilen grup diğer alt gruplar ile karşılaştırıldığında Oksitosin verilen grup ile arasında farklılık anlamlı ( $p=0,027$ ) iken diğer alt gruplar ile anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Deksametazon verilen grup diğer alt gruplar ile karşılaştırıldığında Oksitosin verilen grup ve Resveratrol verilen grup ile arasında farklılık anlamlı (sırasıyla  $p=0,008$  ve  $p=0,033$ ) iken diğer alt gruplar (ilaç - ve FS) ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Oksitosin verilen grup diğer alt gruplar ile karşılaştırıldığında Resveratrol verilen grup ile arasında anlamlı farklılık saptanmamış ( $p>0,05$ ) olup diğer alt gruplarla anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Resveratrol verilen grup diğer alt gruplar ile karşılaştırıldığında Oksitosin verilen grup ile arasında anlamlı fark saptanmamış ( $p>0,05$ ) olup diğer alt gruplarla anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**Tablo 10.** Fasiyal EMG-Hasar Öncesi P-P Amplitüd değerleri (mV)

EMG Amplitüd-Hasar Öncesi												
Sıçan NO	Gruplar		Kontrol (ilaç -)		FS		D		O		R	
	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham
1	8,8	10,5	9,0	9,1	10,0	9,9	12,7	11,4	7,2	7,0		
2	9,0	10,8	10,7	9,8	12,0	13,5	7,9	7,4	7,0	8,3		
3	7,71	8,90	-	-	16,4	9,0	10,2	9,7	9,6	6,9		
4	7,9	9,4	8,6	8,4	10,2	13,5	9,7	11,2	7,0	9,1		
5	-	-	9,0	12,0	13,9	18,2	8,8	9,0	9,1	8,6		
6	9,3	10,0	9,3	9,7	12,8	13,2	11,5	13,7	-	-		
7	8,0	12,0	11,0	10,0	12,8	15,9	10,5	9,7	7,6	9,3		
8	11,1	6,5	10,3	11,6	13,5	11,4	X	X	8,0	7,7		
9	6,6	10,6	11,3	9,0	-	-	-	-	9,1	10,2		
Ortalama	8,5	9,8	9,9	9,9	12,7	13,0	8,0	8,3	10,1	10,3		
SD	1,33	1,64	1,04	1,25	2,06	3,02	1,05	1,15	1,60	2,01		
SEM	0,446	0,547	0,348	0,418	0,687	1,008	0,350	0,383	0,536	0,672		

**SD:** Standart Sapma (Standart Deviasyon), **SEM:** Ortalamanın Standart Hatası (Standart Error of Mean), FS: Fizyolojik serum, D: Deksametazon, O: Oksitosin, R: Resveratrol.

**Tablo 11.** Fasiyal EMG-Postop 1. Hafta P-P Amplitüd değerleri (mV)

EMG Amplitüd-1. Hafta												
Sıçan NO	Gruplar		Kontrol (ilaç -)		FS		D		O		R	
	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham
1	2,5	18,4	4,7	12,0	2,4	6,0	5,8	7,9	X	X		
2	1,5	12,4	3,9	8,9	1,6	7,3	4,1	8,4	4,0	16,1		
3	1,6	11,1	-	-	2,8	8,7	2,3	16,4	5,4	13,2		
4	1,5	9,6	8,7	9,3	3,2	8,4	5,6	11,2	8,2	13,1		
5	-	-	4,0	7,9	3,0	5,5	4,3	9,7	3,4	11,8		
6	2,8	14,6	2,5	9,5	4,8	9,0	3,5	9,7	-	-		
7	1,7	13,0	4,1	7,9	2,3	8,3	3,8	10,1	6,3	15,7		
8	1,6	13,5	5,2	13,4	6,5	9,8	X	X	3,9	12,3		
9	2,1	15,3	3,0	8,8	-	-	-	-	6,3	7,6		
Ortalama	1,9	13,4	2,0	9,7	3,3	8,1	4,2	10,4	5,3	12,8		
SD	0,49	2,69	0,46	1,96	1,58	1,17	1,21	2,82	1,71	2,82		
SEM	0,166	0,898	0,153	0,655	0,527	0,390	0,403	0,941	0,571	0,941		

**Tablo 12.** Fasiyal EMG-Postop 3. Hafta P-P Amplitüd değerleri (mV)

EMG Amplitüd-3. Hafta										
Gruplar Sıçan NO	Kontrol (ilaç -)		FS		D		O		R	
	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham
1	1,4	16,3	2,3	8,0	3,3	10,7	5,9	11,9	X	X
2	3,4	9,3	1,7	6,0	5,3	12,6	4,2	7,6	11,5	13,4
3	1,1	10,2	-	-	3,0	12,0	4,2	12,3	11,5	15,8
4	2,2	8,1	1,4	5,6	4,0	14,2	5,8	8,0	12,2	16,3
5	-	-	2,2	9,3	6,9	12,7	4,8	9,2	11,0	11,7
6	1,2	14,3	1,3	4,5	3,7	10,3	3,6	9,5	-	-
7	1,9	12,4	1,7	5,7	3,5	12,3	3,9	13,0	6,6	12,5
8	3,0	11,9	1,1	7,4	5,6	16,8	X	X	8,8	13,2
9	3,0	13,3	2,5	7,0	-	-	-	-	8,2	11,5
Ortalama	2,15	11,9	2,1	8,15	4,4	12,7	4,6	10,2	9,9	13,4
SD	0,89	2,70	0,54	0,81	1,36	2,05	0,91	2,16	2,10	1,89
SEM	0,299	0,903	0,181	0,270	0,456	0,684	0,303	0,723	0,701	0,630

**Tablo 13.** Fasiyal EMG-Postop 4. Hafta P-P Amplitüd değerleri (mV)

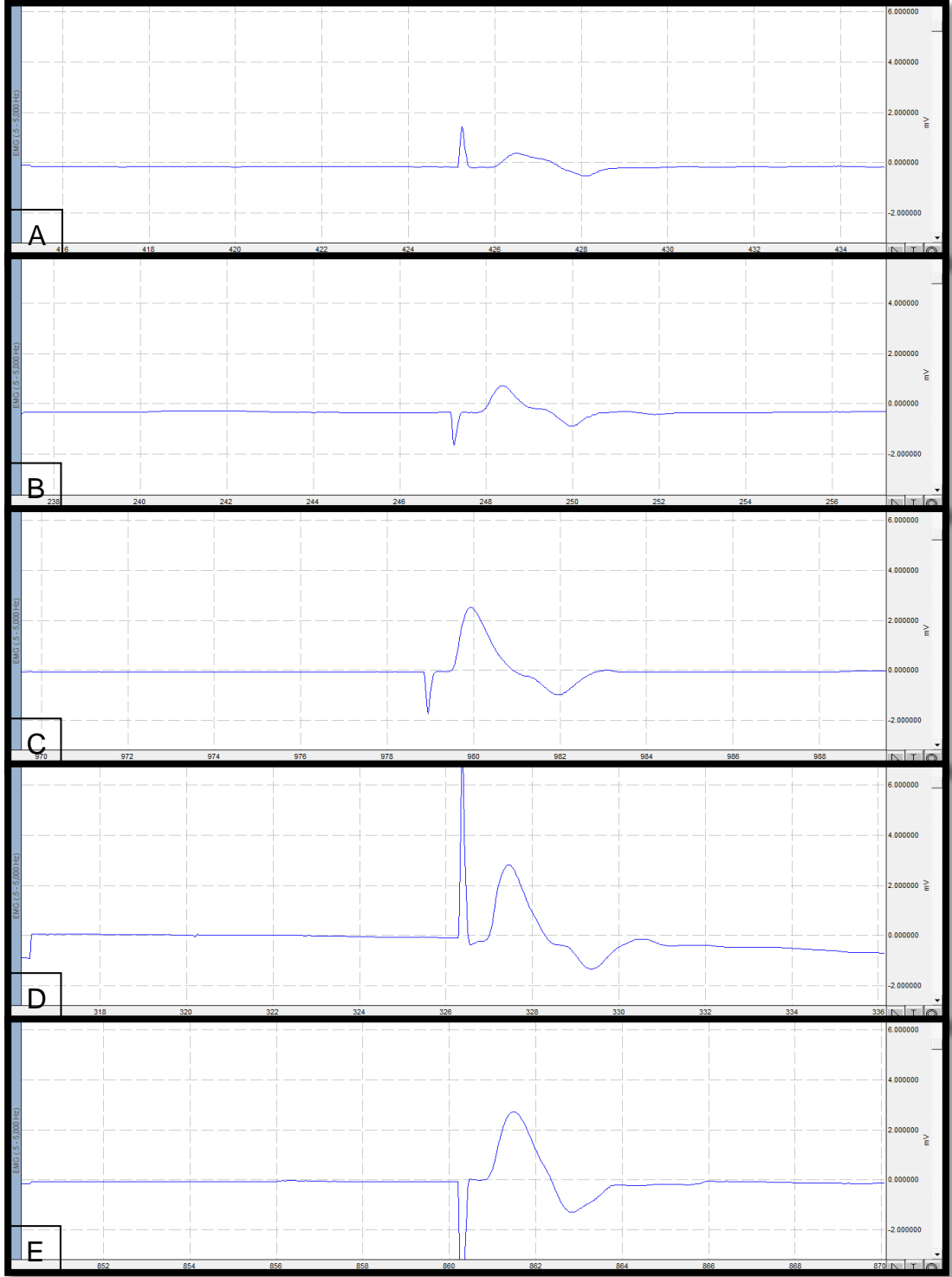
EMG Amplitüd-4. Hafta										
Gruplar Sıçan NO	Kontrol (ilaç -)		FS		D		O		R	
	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham
1	1,4	10,2	1,7	9,0	4,6	14,8	5,9	9,3	X	X
2	2,8	13,5	1,5	9,7	5,3	11,8	6,2	8,8	6,3	14,1
3	2,4	11,6	-	-	3,2	11,2	6,0	10,7	6,1	11,0
4	2,4	8,5	2,3	7,0	4,3	10,0	7,0	8,0	13,8	15,7
5	-	-	1,5	12,0	5,6	17,0	5,5	8,2	11,0	11,0
6	1,5	7,7	1,1	10,0	3,9	12,7	5,3	8,0	-	-
7	2,4	12,2	2,4	7,6	9,3	18,4	4,1	9,6	6,2	11,0
8	4,2	7,0	3,5	14,0	8,5	12,5	X	X	10,8	12,8
9	4,4	9,1	2,5	6,2	-	-	-	-	6,7	12,7
Ortalama	2,6	9,9	2,0	9,4	5,5	13,55	5,7	8,9	8,7	12,6
SD	1,10	2,30	0,76	2,61	2,18	2,92	0,89	0,99	3,12	1,80
SEM	0,368	0,766	0,255	0,870	0,729	0,975	0,366	0,408	1,040	0,602

**SD:** Standart Sapma (Standart Deviasyon), **SEM:** Ortalamanın Standart Hatası (Standart Error of Mean), FS: Fizyolojik serum, D: Dekametazon, O: Oksitosin, R: Resveratrol.



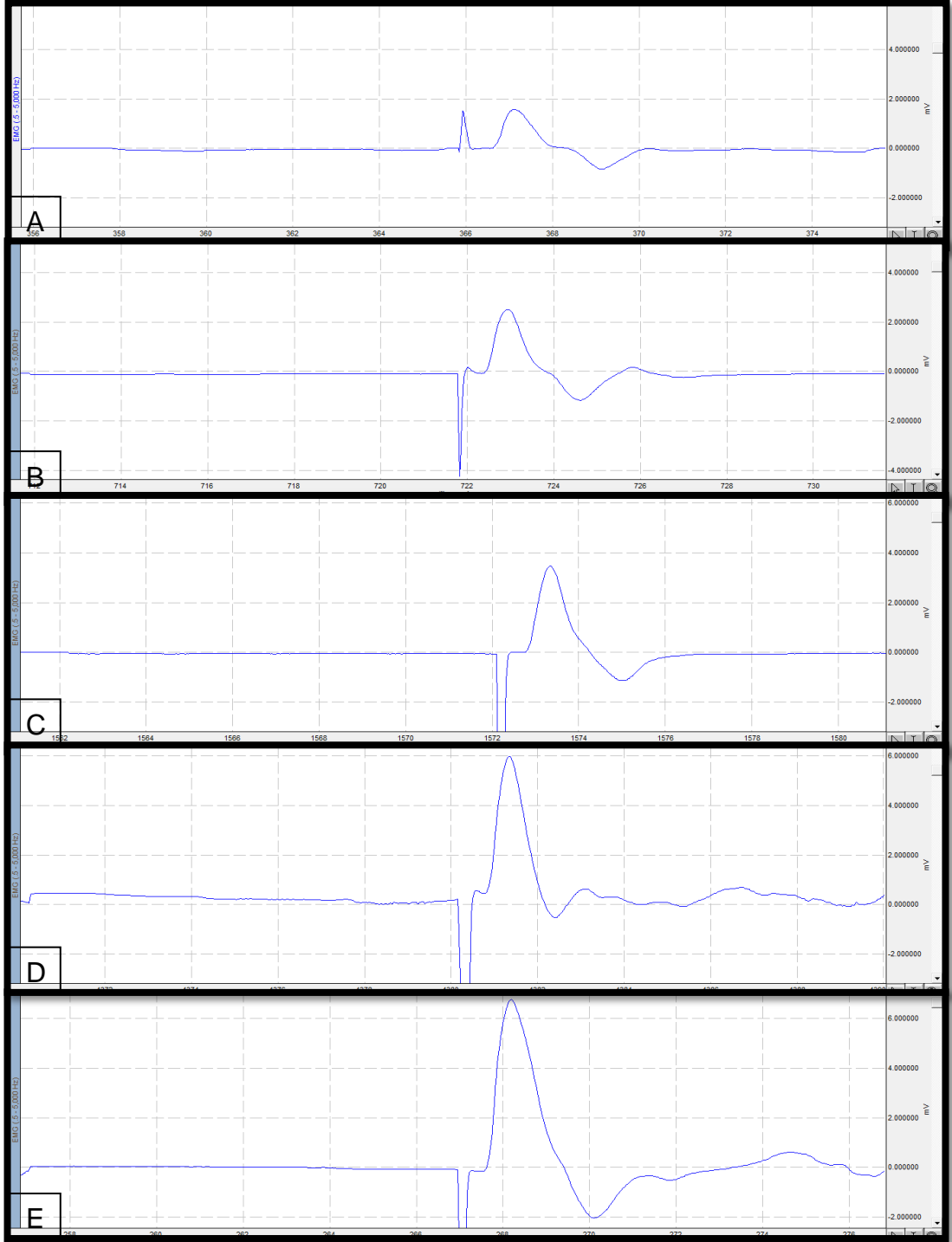
Bu bulgulara dayanarak Cerrahi Sham Grubu ile karşılaştırıldığında, Cerrahi Hasar Grubu fasiyal EMG ölçümlerinde P-P amplitüdlerinde birinci haftada anlamlı azalma saptanmış, bu azalma H+Kont ve H+FS gruplarında anlamlı olarak değişmemiş ancak H+Deks, H+Oks ve H+Res gruplarında üçüncü ve dördüncü haftada anlamlı artış göstermiştir. Ancak H+Deks ile H+Oks grupları arasındaki değişim anlamlı bulunmamıştır. H+Res grubunda ise diğer alt gruplar ile karşılaştırıldığında farklılığın anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu üç alt grupta saptanan bulgular rejenerasyon lehine değerlendirilmiştir.

Latans değerleri ise Cerrahi Hasar ve Cerrahi Sham grupları arasında anlamlı farklılık göstermediği gibi tüm alt gruplar arasında da haftalara göre anlamlı değişim göstermemiştir.



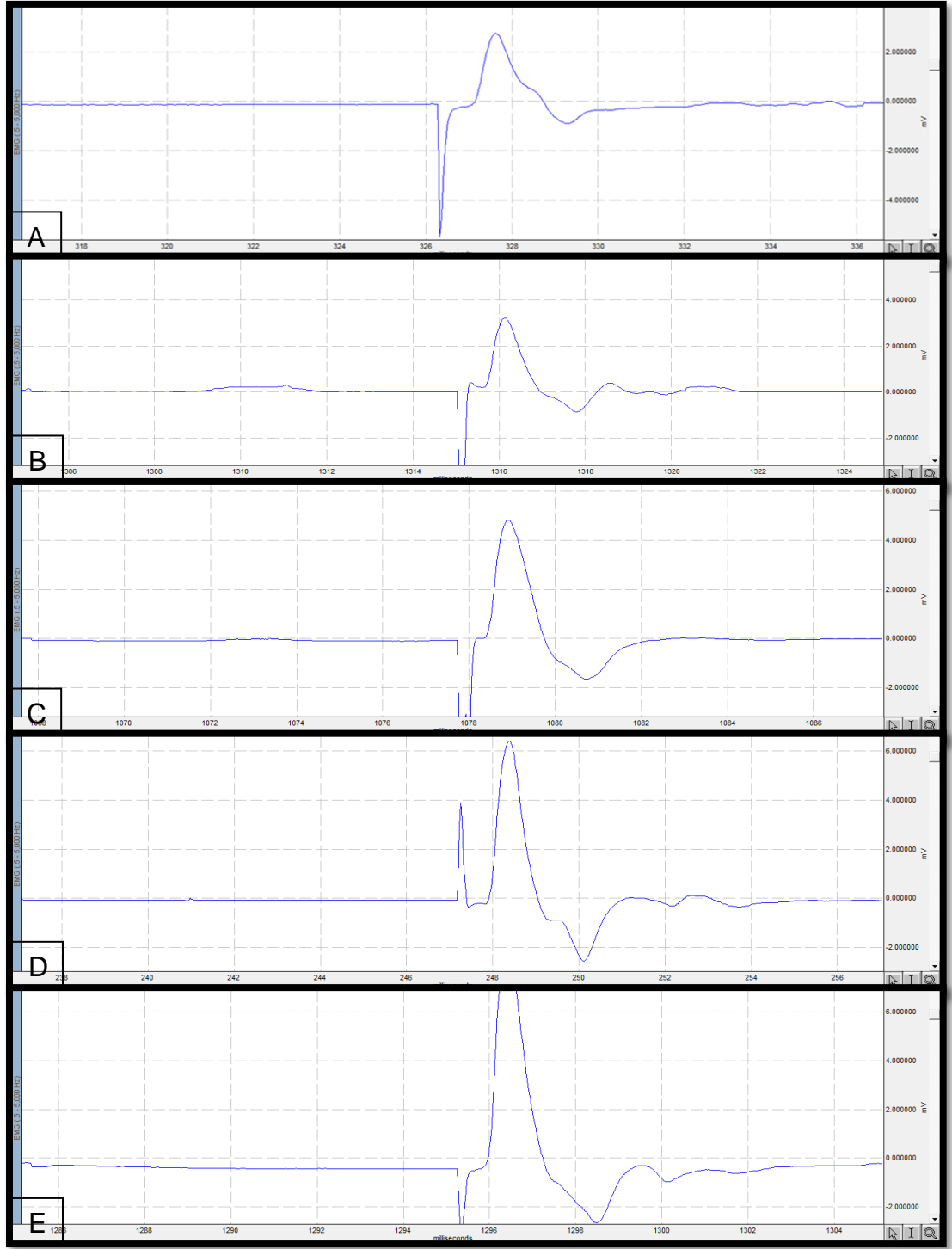
**Şekil 69.** Cerrahi Hasar Grubunun alt gruplarının 1. hafta EMG kayıtlarının karşılaştırılması

- A. H+Kont (İlaç -) alt grubu 1. hafta EMG kaydı
- B. H+FS alt grubu 1. hafta EMG kaydı
- C. H+Deks alt grubu 1. hafta EMG kaydı
- D. H+Oks alt grubu 1. hafta EMG kaydı
- E. H+Res alt grubu 1. hafta EMG kaydı



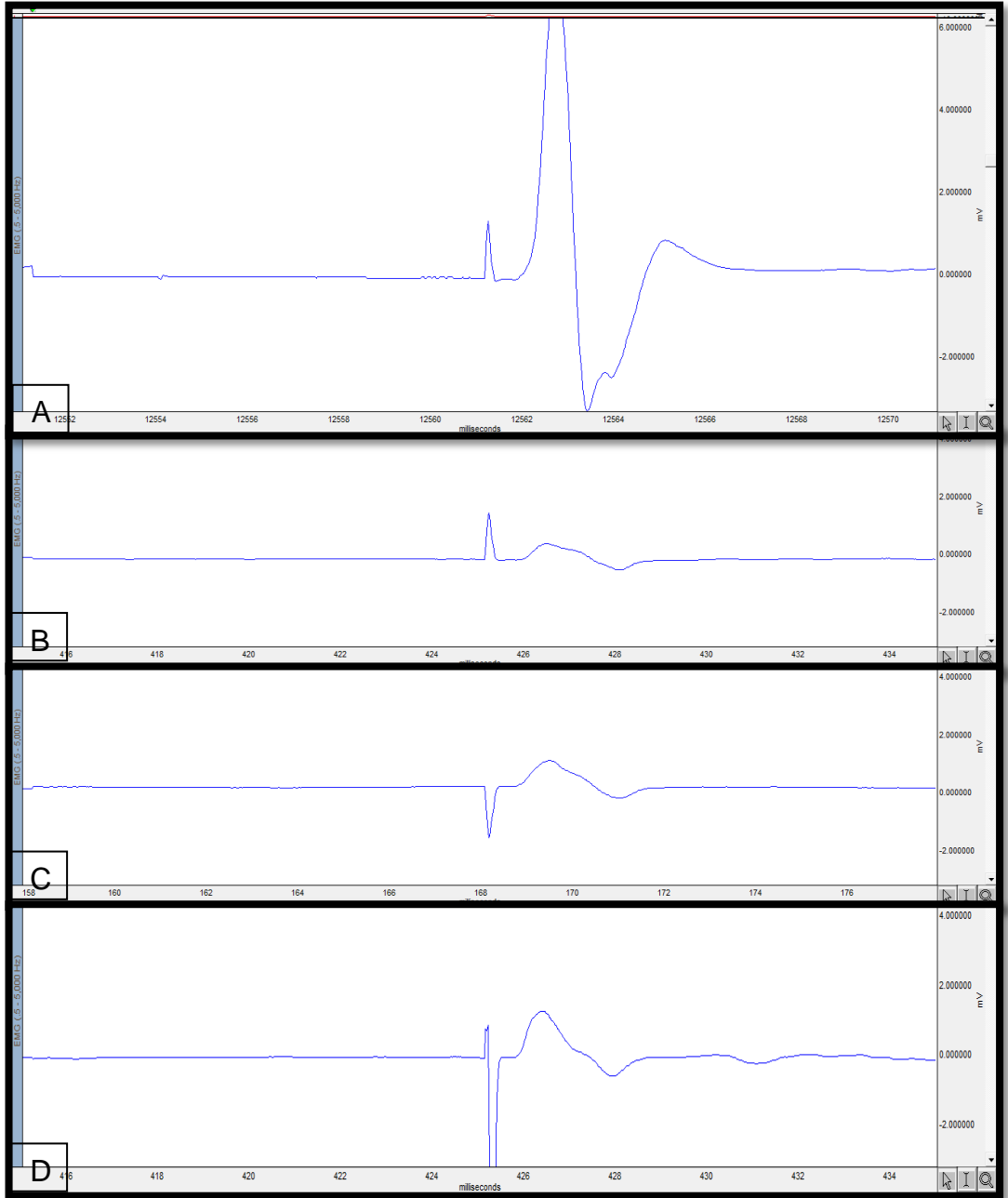
**Şekil 70.** Cerrahi Hasar Grubunun alt gruplarının 3. hafta EMG kayıtlarının karşılaştırılması

- A. H+Kont (İlaç -) alt grubu 3. hafta EMG kaydı
- B. H+FS alt grubu 3. hafta EMG kaydı
- C. H+Deks alt grubu 3. hafta EMG kaydı
- D. H+Oks alt grubu 3. hafta EMG kaydı
- E. H+Res alt grubu 3. hafta EMG kaydı



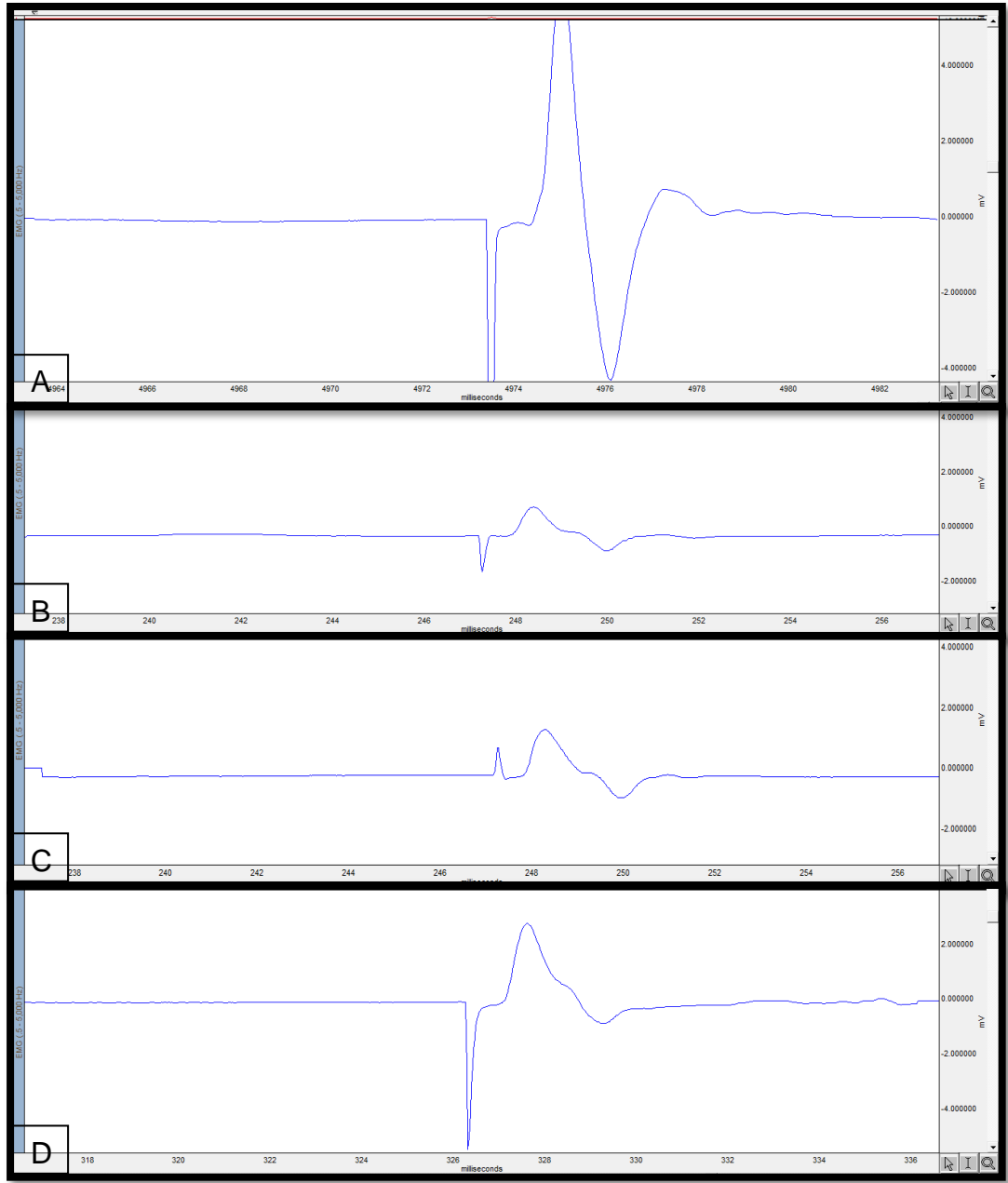
**Şekil 71.** Cerrahi Hasar Grubunun alt gruplarının 4. hafta EMG kayıtlarının karşılaştırılması

- A. H+Kont (ilaç -) alt grubu 4. hafta EMG kaydı
- B. H+FS alt grubu 4. hafta EMG kaydı
- C. H+Deks alt grubu 4. hafta EMG kaydı
- D. H+Oks alt grubu 4. hafta EMG kaydı
- E. H+Res alt grubu 4. hafta EMG kaydı



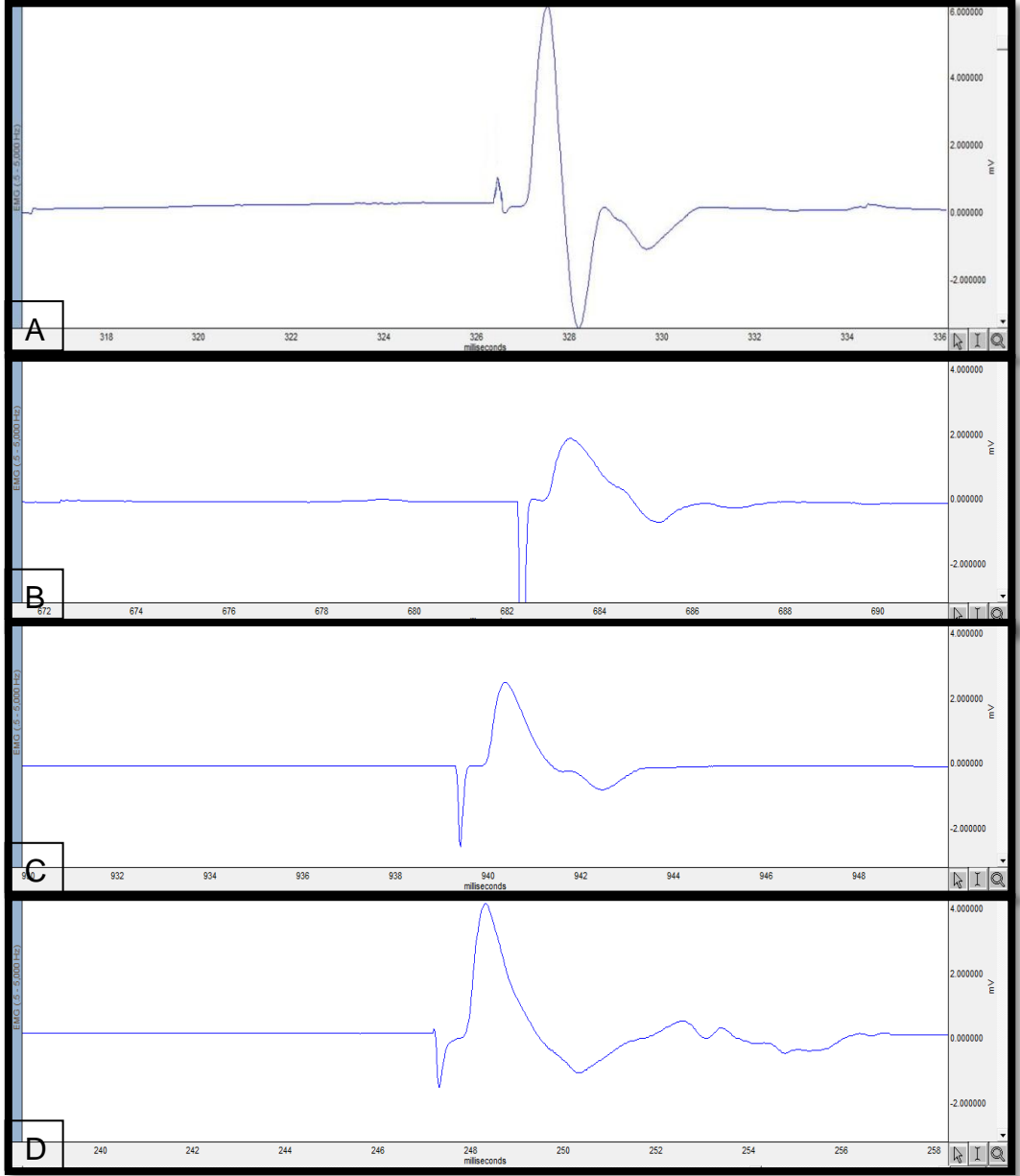
**Şekil 72.** H+Kont alt grubundan elde edilen EMG kaydı

- A. Preoperatif elde edilen EMG kaydı
- B. Postoperatif 1. haftada elde edilen EMG kaydı
- C. Postoperatif 3. haftada elde edilen EMG kaydı
- D. Postoperatif 4. haftada elde edilen EMG kaydı



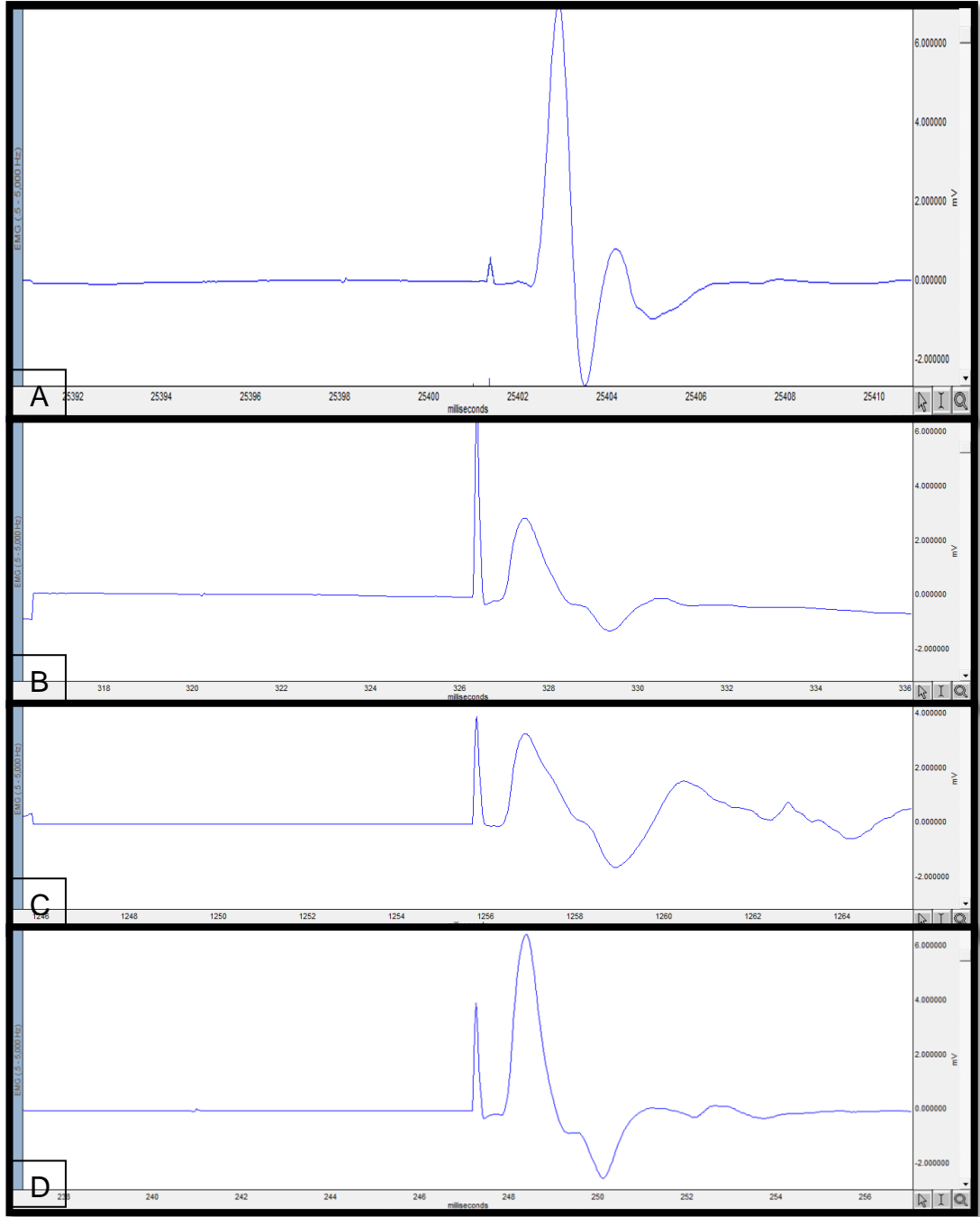
**Şekil 73.** H+FS grubundan elde edilen EMG kaydı

- A. Preoperatif elde edilen EMG kaydı
- B. Postoperatif 1. haftada elde edilen EMG kaydı
- C. Postoperatif 3. haftada elde edilen EMG kaydı
- D. Postoperatif 4. haftada elde edilen EMG kaydı



**Şekil 74.** H+Deks grubundan elde edilen EMG kaydı

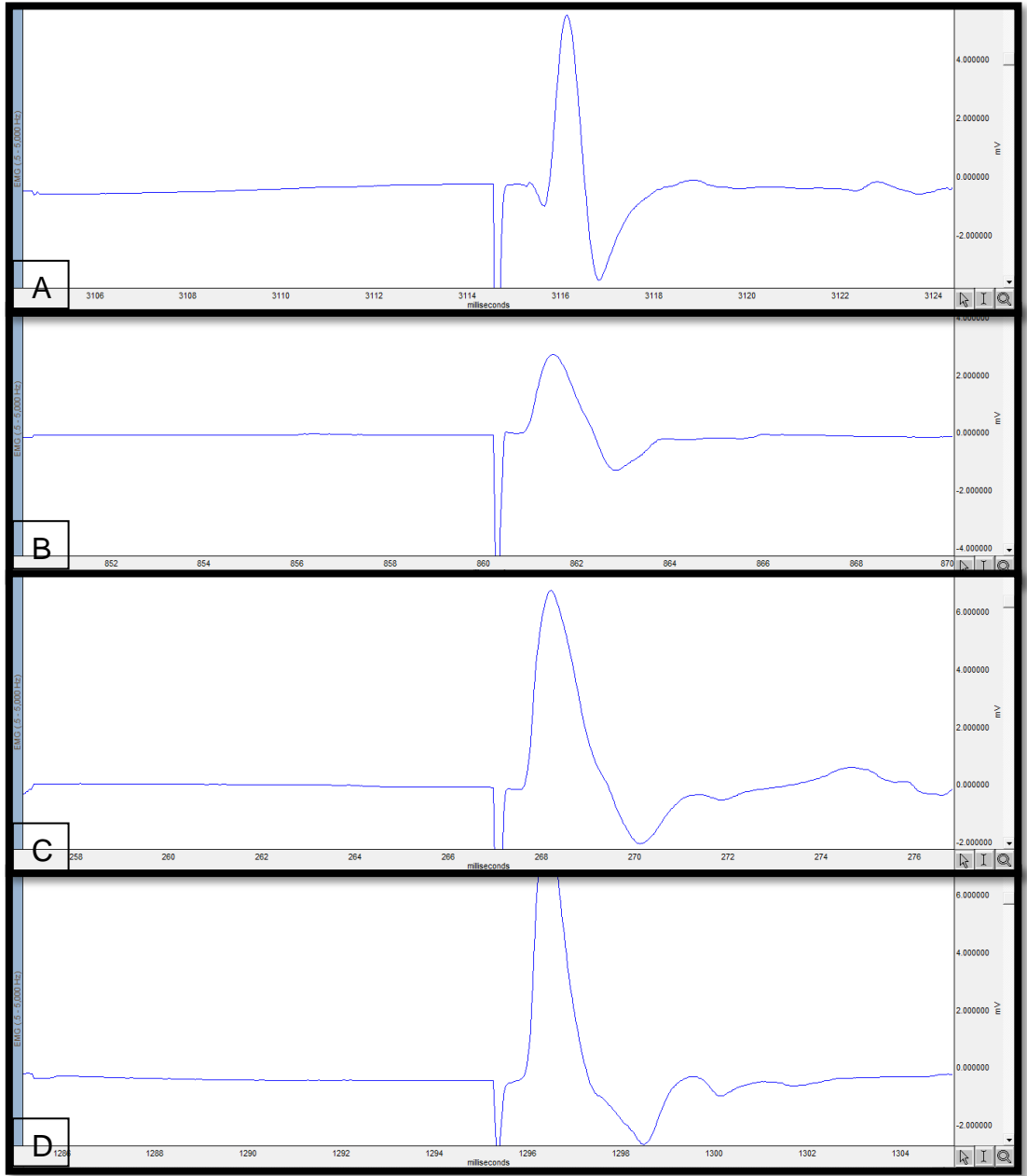
- A. Preoperatif elde edilen EMG kaydı
- B. Postoperatif 1. haftada elde edilen EMG kaydı
- C. Postoperatif 3. haftada elde edilen EMG kaydı
- D. Postoperatif 4. haftada elde edilen EMG kaydı



**Şekil 75.** H+Oks grubundan elde edilen EMG kaydı

- A. Preoperatif elde edilen EMG kaydı
- B. Postoperatif 1. haftada elde edilen EMG kaydı
- C. Postoperatif 3. haftada elde edilen EMG kaydı
- D. Postoperatif 4. haftada elde edilen EMG kaydı





**Şekil 76.** H+Res grubundan elde edilen EMG kaydı

- A. Preoperatif elde edilen EMG kaydı
- B. Postoperatif 1. haftada elde edilen EMG kaydı
- C. Postoperatif 3. haftada elde edilen EMG kaydı
- D. Postoperatif 4. haftada elde edilen EMG kaydı

#### 4.4. Histopatolojik Değerlendirme Bulguları

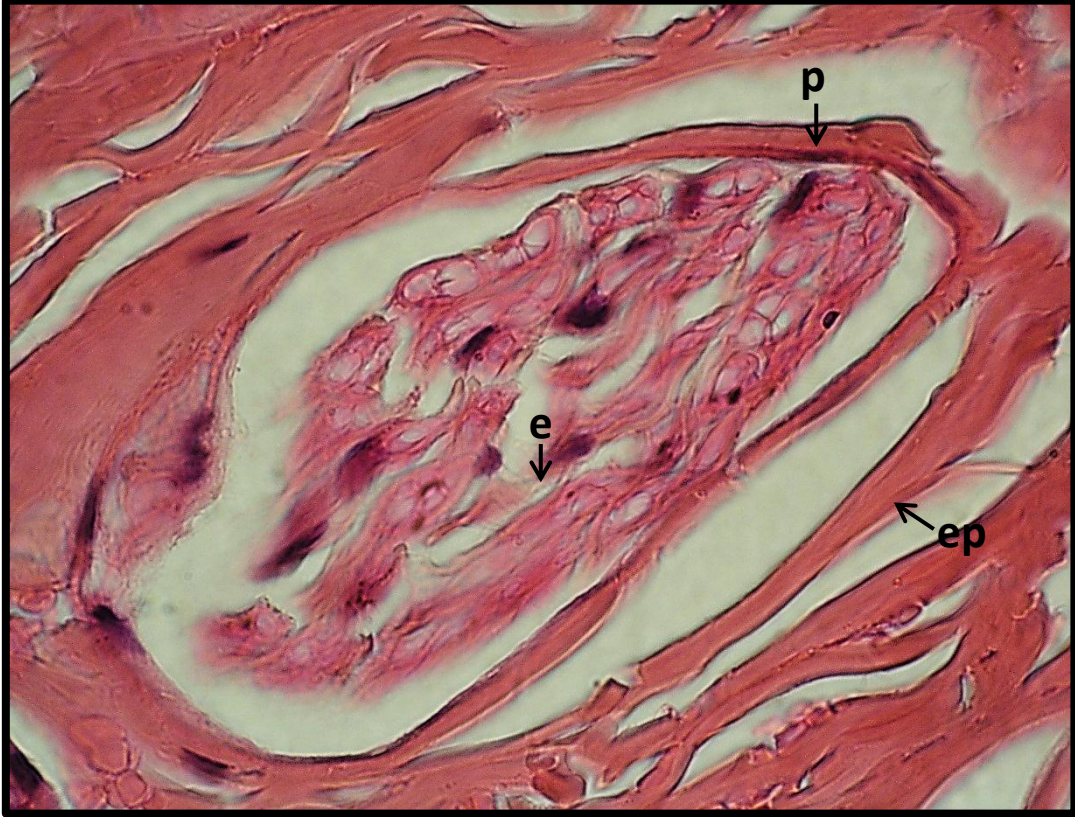
##### Hematoksilen - Eosin Boyama

##### Cerrahi Sham Grubu

Cerrahi Sham Grubu'nun tüm alt gruplarında benzer bulgular saptanmıştır. Bu gruba ait biyopsilerden elde edilen kesitlerin hematoksilen-eosin boyanması sonrası ışık mikroskopik incelenmesinde, sinirin dıştan kalın fibröz bir bağ dokudan oluşan epinörium ile çevrili olduğu izlenmiştir (Şekil 77). Epinöriumda fibröz bağ dokusu dışında, kan damarlarının varlığı da gözlenmiştir.

Epinöriumun altında sinir fasiküllerinin daha ince bir bağ dokusu olan perinöriumla çevrili olduğu görülmüştür. Perinöriumdan kaynaklanan daha ince bir bağ dokusu olan endonöriumun tek tek sinir liflerini çevrelediği gözlenmiştir (Şekil 77). Endonöriumun altında Schwann hücrelerinden oluşan miyelin kılıfının varlığı izlenmiştir. Aksonları saran Schwann hücreleri, oval ya da yuvarlak çekirdekleri ile ayırt edilmiştir (Şekil 78).

Aksonlar, Schwann hücrelerinin sitoplazmasına gömülmüş halde, soluk renkli olarak izlenmiştir. Miyelinli sinir liflerinde, Schwann hücreleri tarafından yapılan ve aksonun etrafında yerleşmiş olan bir miyelin kılıfın varlığı görülmüştür. Miyelinli sinir liflerinin aralarında, miyelinsiz sinir lifleri, bağ dokusu hücreleri ve kan damarları da ayırt edilmiştir (Şekil 78).



Şekil 77. Cerrahi Sham Grubu'ndan elde edilen fasiyal sinir kesitinin ışık mikroskopik görünümü (ep: epinöriyum, p: perinöriyum, e: endonöriyum). Hematoksilen-eozin, x100.



Şekil 78. Cerrahi Sham Grubu'ndan elde edilen sinirin enine kesitte ışık mikroskopik görünümü. Miyelinli sinir liflerinin (m) normal yapıda oldukları görülmektedir (p: perinöriyum, e: endonöriyum, m: miyelinli sinir lifi, a: akson, S: Schwann hücresi). \* Ven içerisinde eritrositler izlenmektedir. Hematoksilen-eozin, x100.

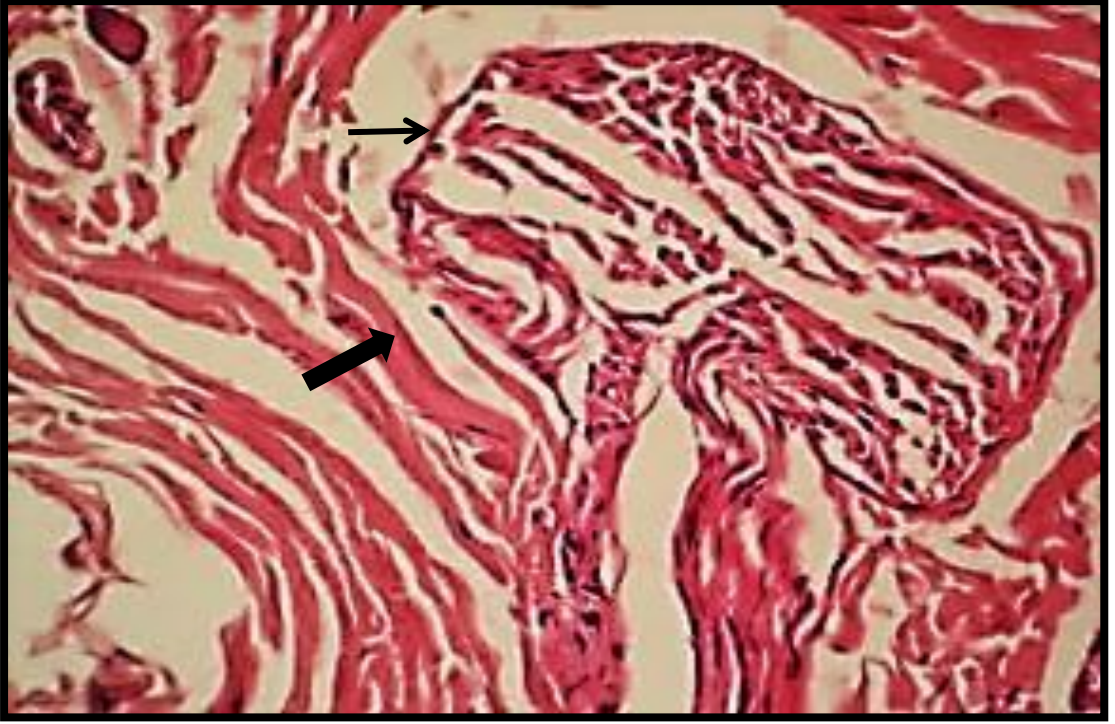
## **Cerrahi Hasar Grubu**

### **H+Kont ve H+FS Grubu**

H+Kont ve H+FS grubu benzer bulgulara sahip olduğu için aynı başlık altında bahsedilmiştir. Bu gruplardan elde edilen kesitlerin ışık mikroskopik incelenmesinde, sinirin dıştan fibröz bir bağ dokudan oluşan epinörium ile çevrili olduğu izlenmiştir. Epinöriumda fibröz bağ dokusu dışında, kan damarlarının varlığı da gözlenmiştir (Şekil 79,81). Epinöriumun altında, içerisinde miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin bulunduğu sinir fasikülleri ayırt edilmiştir.

Miyelinli sinir liflerinin rejenerasyonu belirgin olmakla birlikte, sinir liflerinin bazılarında akson ve miyelin kılıfın dejenere olduğu, miyelin kılıf lamellerinin birbirlerinden ayrıldıkları, aksonun büzüştüğü ve bazı liflerde ise tamamen dejenere olduğu dikkati çekmiştir. Dejenerasyonun belirgin olduğu alanlarda, dejenere sinir lifleri ve miyelin kılıf yapılarını fagosite etmiş makrofajların varlığı da ayırt edilmiştir. Miyelinsiz sinir liflerinin genellikle normal yapılarını korudukları izlenmiştir. Sinir liflerinin aralarında dejenere miyelin kılıf yapılarını fagosite etmiş halde izlenen çok sayıda makrofajın varlığı kaydedilmiştir. Özellikle dejenere alanlarda, mast hücrelerinin Schwann hücreleri ve sinir liflerine komşu yerleşimi ilgi çekici bulunmuştur. Bunun dışında, aktif fibroblastların yanında, farklı yönlerde düzenlenmiş, kollajen liflerden zengin fibröz bağ dokusunda artış izlenmiştir (Şekil 80,82).

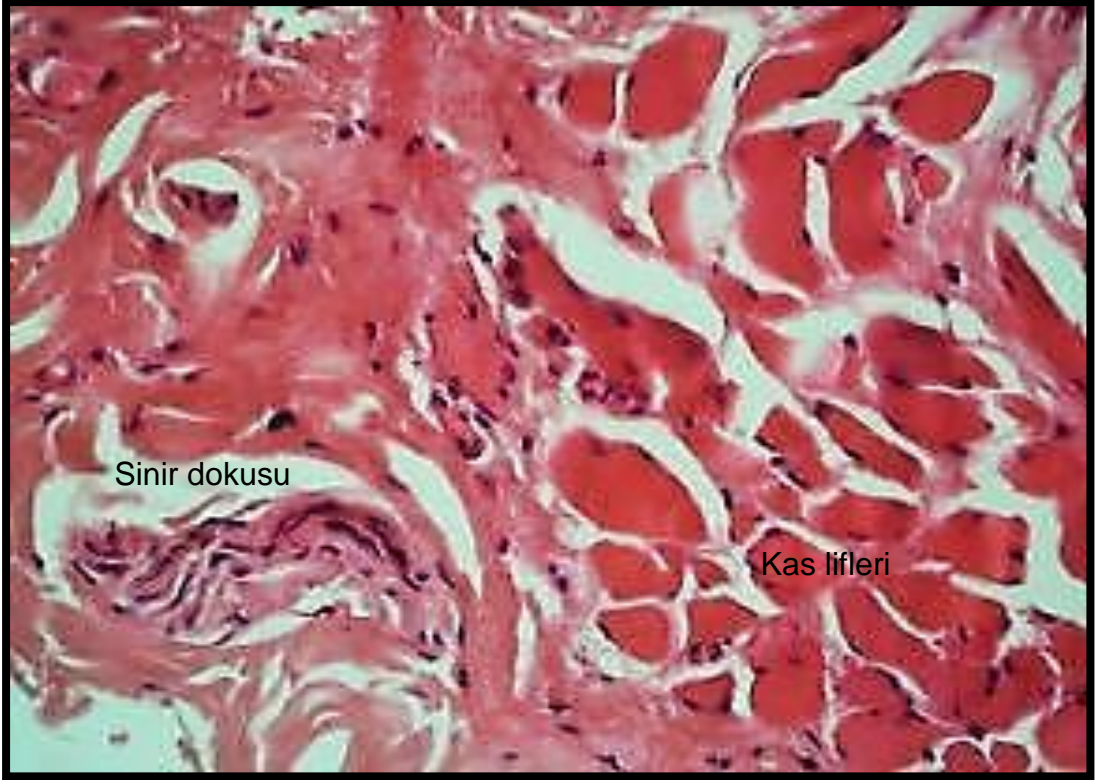
Özellikle büyük miyelinli liflerde endonöral ödem, segmental miyelin dejenerasyonu ile miyelin yoğunluğunda ve miyelinli fibrillerde azalma tespit edilmiştir. Aksonal kayba paralel bir miktar endonöral fibrozis izlenmiştir. Aksonlarda yer yer segmental demiyelinizasyon ve incelen miyelin kılıfa eşlik eden soğan kabuğu bulgusu da izlenmiştir. Endonöral ödemin özellikle subperinöral, intersiyel ve perivasküler bölgelere özgü olduğu saptanmıştır. Aksonal demiyelinizasyon Schwann hücrelerinde lipid birikiminin olduğu boşluklar şeklinde izlenmiştir. Ayrıca kasların arasındaki stromal ve areolar bağ dokusu bölgelerinde yer yer degranulasyon gösteren mast hücrelerine, prolifer olmuş fibroblastlara ve makrofajlara rastlanmıştır (Şekil 80,82).



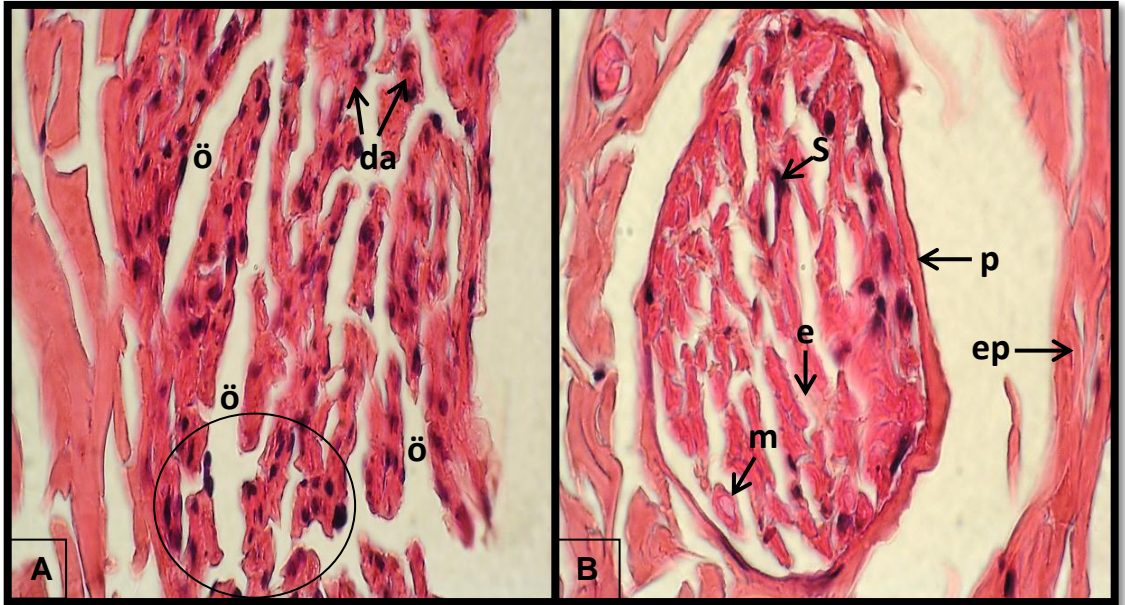
**Şekil 79.** H+Kont grubundan elde edilen sinirin ışık mikroskopik görünümü. Kalın ok: epinöriyum, ince ok: perinöriyum.



**Şekil 80. A.** H+Kont grubundan elde edilen sinirin ışık mikroskopik görünümü. Miyelinli sinir liflerinin önemli bir kısmında akson ve miyelin kılıf yapılarının dejenere olduğu izlenmektedir (da: dejenere akson). Ayrıca sinir lifleri arasında endonöral ödem izlenmektedir (ö: ödem). **B.** Sham Kontrol grubundan elde edilen sinirin ışık mikroskopik görünümü. Miyelinli ve miyelinsiz sinir lifleri normal histolojik görünümde izlenmektedir (a: akson, m: miyelin, ms: miyelinsiz, e: endonöriyum, S: Schwann hücresi). Hematoksilen- Eozin, A ve B x100.



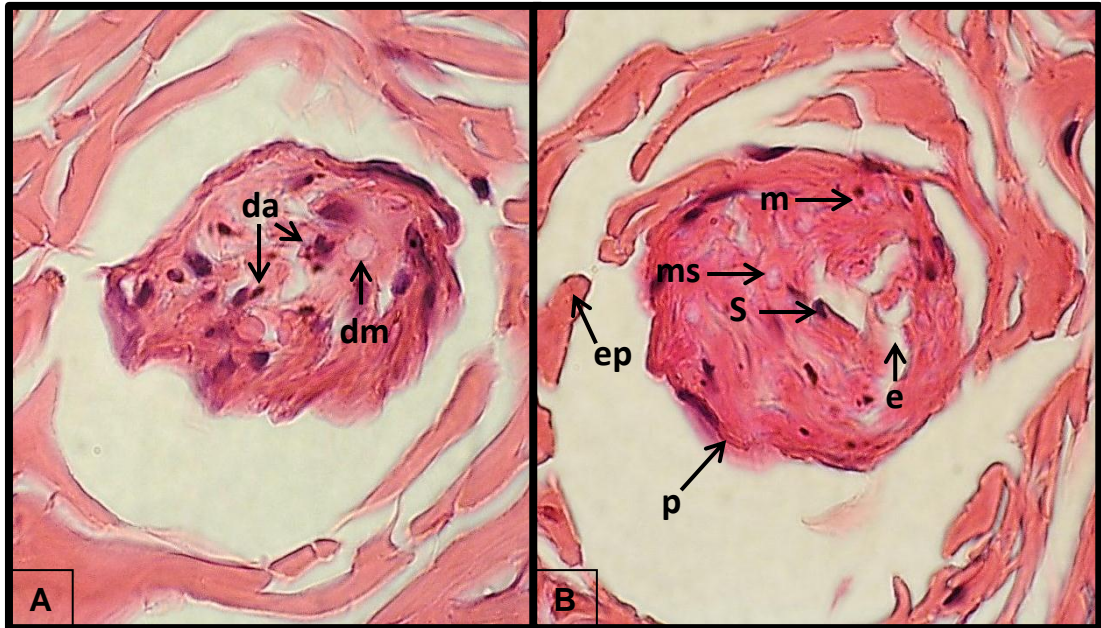
**Şekil 81.** H+FS grubundan elde edilen biyopsi materyalinin ışık mikroskopik görünümü Hematoksilen- Eozin, x40.



**Şekil 82.** H+FS grubundan elde edilen sinir (A) ile Sham kontrol grubu tarafından elde edilen sinirin (B) ışık mikroskopik görünülerinin karşılaştırılması. Hasar tarafında miyelinli sinir liflerinden bazılarında akson ve miyelin kılıfın dejenere olduğu (da: dejenere akson) ve etrafında hücre infiltrasyonunun (çember ile çevrili alan) belirgin olduğu dikkati çekmektedir (ö: ödem, ep: epinörium, p: perinörium, e: endonörium, m: miyelin, S: Schwann hücresi). Hematoksilen- Eozin, A ve B x100.

## H+Deks Grubu

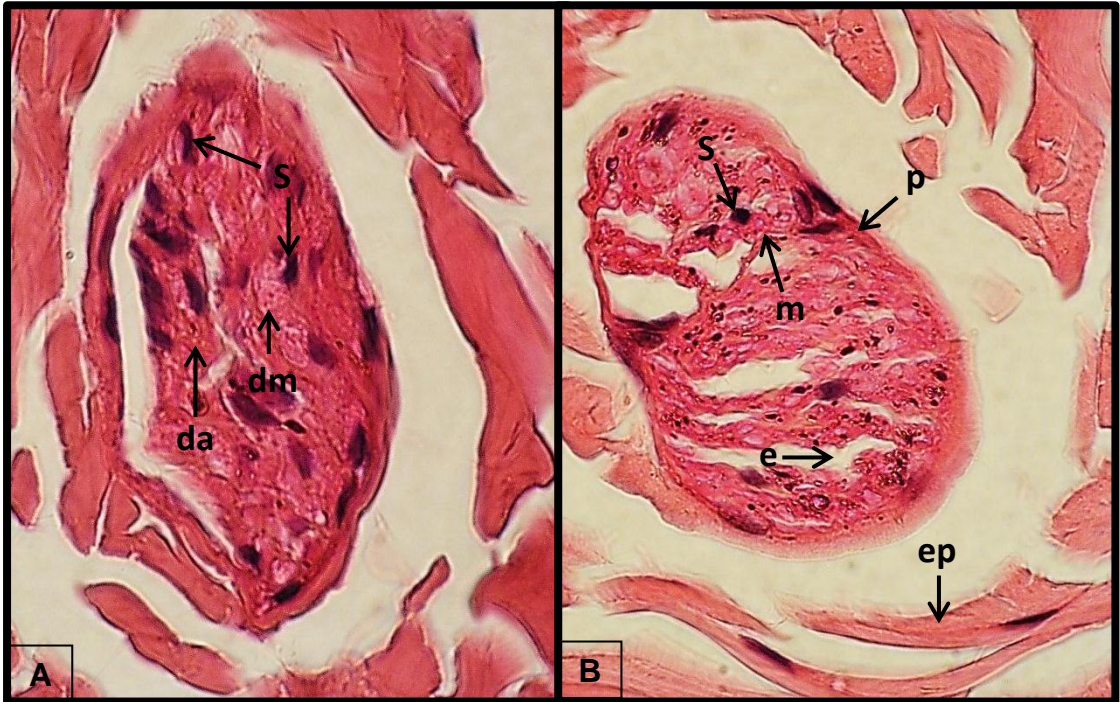
Fasiyal sinir ezilmesi sonrası Deksetazon verilen bu gruba ait kesitlerin ışık mikroskopik incelenmesinde, sinirin dıştan fibröz bir bağ dokudan oluşan epinörium ile çevrili olduğu gözlenmiştir. Fasiyal sinirin, miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinden meydana geldiği, miyelinli sinir liflerinin akson etrafında bir miyelin kılıf içerdikleri ayırt edilmiştir. Bu grupta da, miyelinli sinir liflerinin rejenerasyonunun oldukça belirgin olduğu dikkati çekici bulunmuştur. Bununla birlikte, bazı alanlarda miyelinli sinir liflerinde akson ve miyelin kılıfın dejenere oldukları görülmüştür. Dejenere alanlarda, hiperkromatik oval veya yuvarlak çekirdeğe sahip makrofajların varlığı da ilgi çekici bulunmuştur. Ayrıca mast hücreleri ve fibroblastlar da izlenmiştir. Bunun dışında dağınık olarak düzenlenmiş değişik boyutlardaki küçük fasikül demetlerinin olduğu görülmüştür. H+Deks grubunda H+Kont grubu ve H+FS grubuna göre ödem azalması dışında, miyelinizasyon açısından liflerde belirgin farklılık olmadığı saptanmıştır (Şekil 83).



**Şekil 83.** H+Deks grubundan elde edilen sinir (A) ile Sham + D grubundan elde edilen sinirin (B) ışık mikroskopik görünümünün karşılaştırılması. Hasar tarafında miyelinli sinir liflerinin bazılarında akson ve miyelin kılıfı içeren dejenere (da: dejenere akson ve dm: dejenere miyelin) değişikliklerin varlığı görülmektedir (ep: epinörium, p: perinörium, e: endonörium, m: miyelinli sinir lifi, ms: miyelinsiz sinir lifi S: Schwann hücresi). Sağlam tarafla ve önceki gruplarla karşılaştırıldığında endonöral ödemin azalmış olduğu izlenmektedir. Hematoksilen-Eozin, A ve B x100.

## H+Oks Grubu

Fasiyal sinir ezilmesi sonrası Oksitosin verilen bu gruba ait kesitlerin ışık mikroskopik incelenmesinde, sinirin miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinden meydana geldiği gözlenmiştir. Miyelinli sinir liflerinin çoğu alanlarda rejenere oldukları ve akson ve miyelin kılıf yapıları ile birlikte normal görünümde oldukları kaydedilmiştir. Bununla beraber bazı miyelinli sinir liflerinde, akson etrafında yer alan miyelin kılıfın normal yapısının bozulduğu, miyelin kılıf ve aksonun dejenere oldukları gözlenmiştir. Sinir lifleri arasında Sham grubuna göre artmış makrofaj, mast hücresi ve fibroblast infiltrasyonu izlenmiştir ancak bu infiltrasyonun H+Kont ve H+FS gruplarına göre daha az olduğu gözlenmiştir. Bu grupta dağınık olarak düzenlenmiş değişik boyutlardaki küçük fasikül demetlerinin olduğu görülmüştür (Şekil 84).

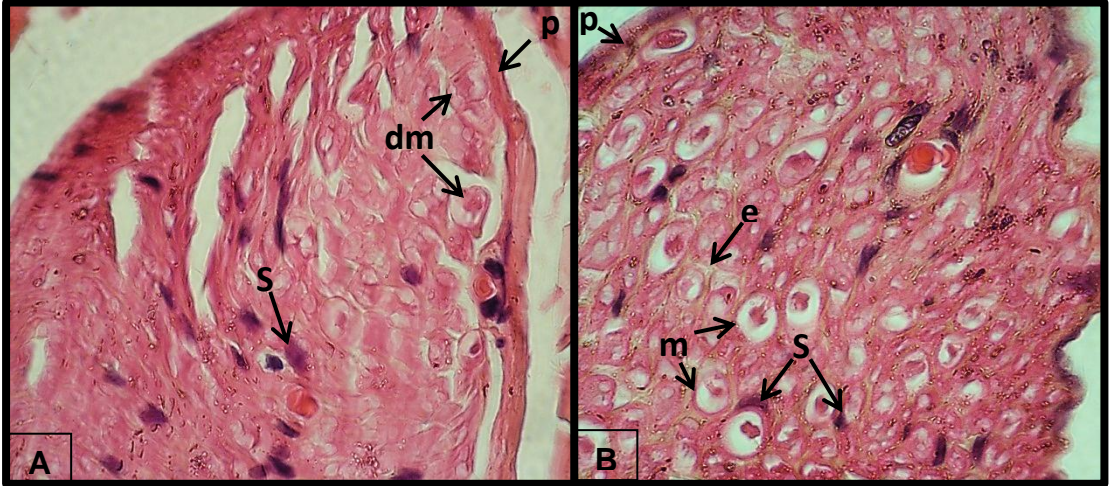


**Şekil 84.** H+Oks grubundan elde edilen sinir (A) ile Sham + O grubundan elde edilen sinirin (B) ışık mikroskopik görünümünün karşılaştırılması. Hücre infiltrasyonunun Sham grubuna göre fazla olup önceki gruplara göre daha az olduğu görülmektedir. Endonöral ödemin bu grupta da azalmış olduğu izlenmektedir (da: dejenere akson, dm: dejenere miyelin, ep: epinörium, p: perinörium, e: endonörium, m: miyelinli sinir lifi, ms: miyelinsiz sinir lifi S: Schwann hücresi). Hematoksilen-Eozin, A ve B x100.

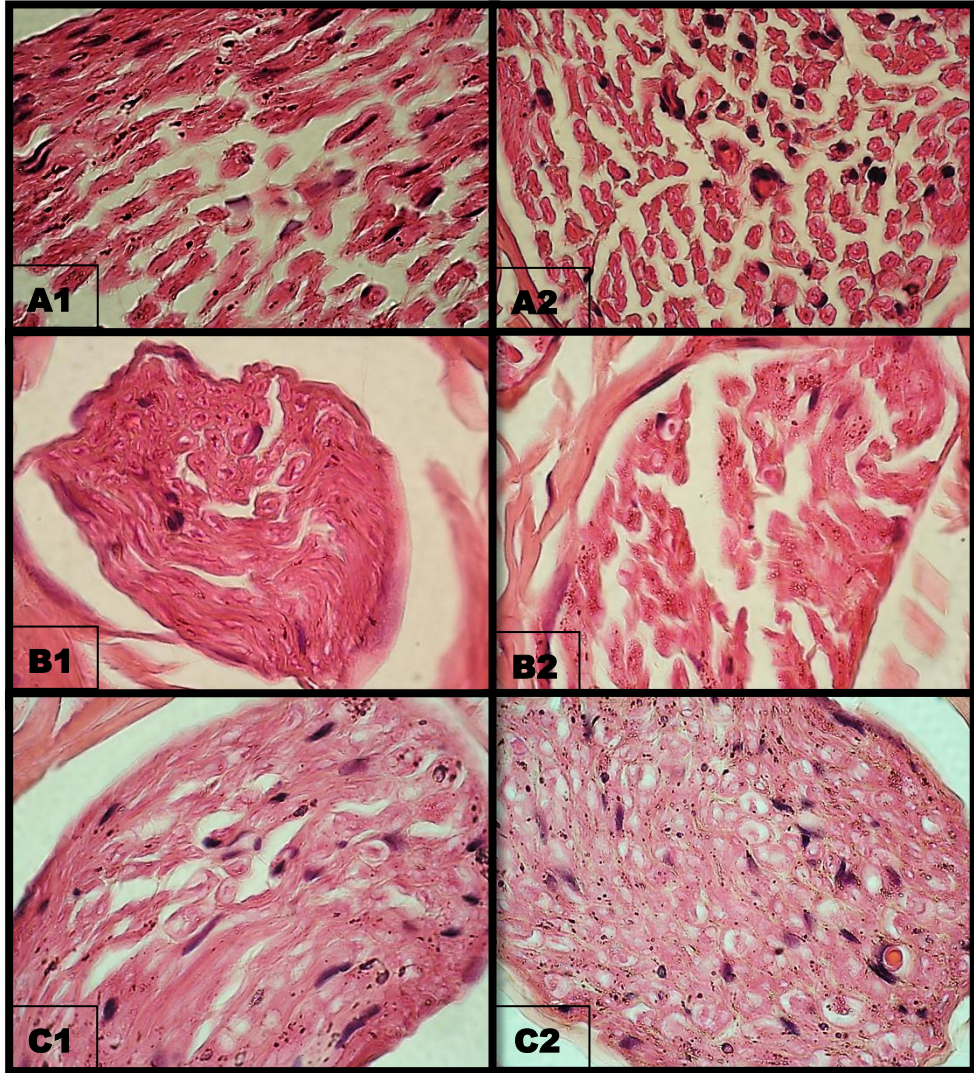


## H+Res Grubu

Fasiyal sinir ezilmesinden sonra Resveratrol verilen gruba ait kesitlerin ışık mikroskopik incelenmesinde, sinirin dıştan epinörium adı verilen kalın fibröz bir bağ dokusu ile çevrili olduğu izlenmiştir. Epinöriumun altında sinir fasiküllerinin perinöriumla çevrili olduğu görülmüştür. Endonöriumun tek tek sinir liflerini çevrelediği gözlenmiştir. Endonörium içerisinde fibroblast ve Schwann hücreleri görülmüştür. Schwann hücreleri, oval ya da yuvarlak çekirdekleri ile ayırt edilmiştir. Aksonlar, Schwann hücrelerinin sitoplazmasına gömülmüş halde, soluk renkli olarak izlenmiştir. Miyelinli sinir liflerinde, Schwann hücreleri tarafından yapılan ve aksonu çevreleyen miyelin kılıf belirgin olarak izlenmiştir. Sinir liflerinin rejenerasyonu belirgin olarak görülmüştür. Bunun dışında, miyelinli sinir liflerinin aralarında, miyelinsiz sinir lifleri, bağ dokusu hücreleri ve kan damarları da ayırt edilmiştir. Aksonların Schwann hücre sitoplazmasına gömülü olarak buldukları ve genellikle normal yapılarını korudukları izlenmekle birlikte özellikle küçük miyelinsiz aksonların daha yoğun ve kalın oldukları izlenirken, büyük miyelinli liflerde azalma belirlenmiştir (Şekil 85).

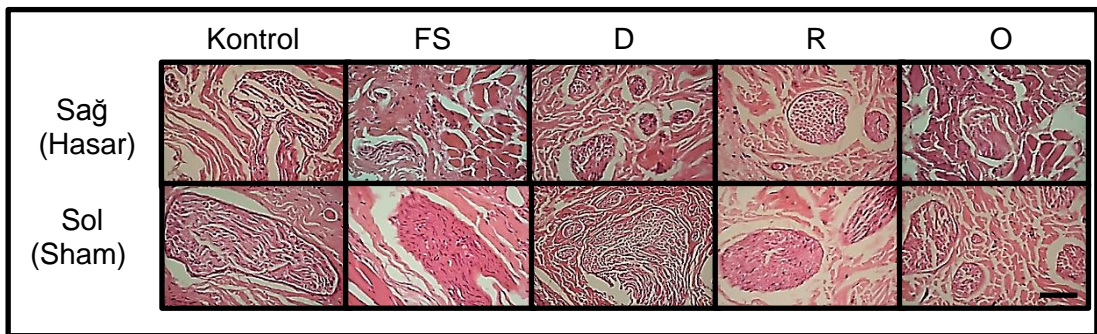


**Şekil 85.** H+Res grubundan elde edilen sinir (A) ile Sham + R grubundan elde edilen sinirin (B) ışık mikroskopik görünülerinin karşılaştırılması. Sinirin dıştan perinörium ile sarılı olduğu, miyelinli ve miyelinsiz liflerden oluştuğu izlenmektedir. Hasar tarafında dejeneratif lifler görülmekle birlikte sağlam tarafa yakın histolojik görünümde oldukları izlenmektedir (dm: dejenere miyelin, p: perinörium, e: endonörium, m: miyelinli sinir lifi, S: Schwann hücre). Hematoksilen-Eozin, A ve B x100.



**Şekil 86.** İlaç verilen alt grupların histopatolojik görüntülerinin karşılaştırılması. Hematoksilen-Eozin, A ve B x100.

- A. H+Deks (1) ve Sham + D (2)
- B. H+Oks (1) ve Sham + O (2)
- C. H+Res (1) ve Sham + R (2)



**Şekil 87.** Tüm alt grupların fasiyal sinir biyopsi örneklerinin Hematoksilen - Eosin boyaması ile elde edilen histopatolojik görüntülerinin karşılaştırılması x40. FS: Fizyolojik serum, D: Dekametazon, O: Oksitosin, R: Resveratrol.

## 4.5. İmmünohistokimyasal Değerlendirme Bulguları

### 4.5.1. TUNEL Boyama

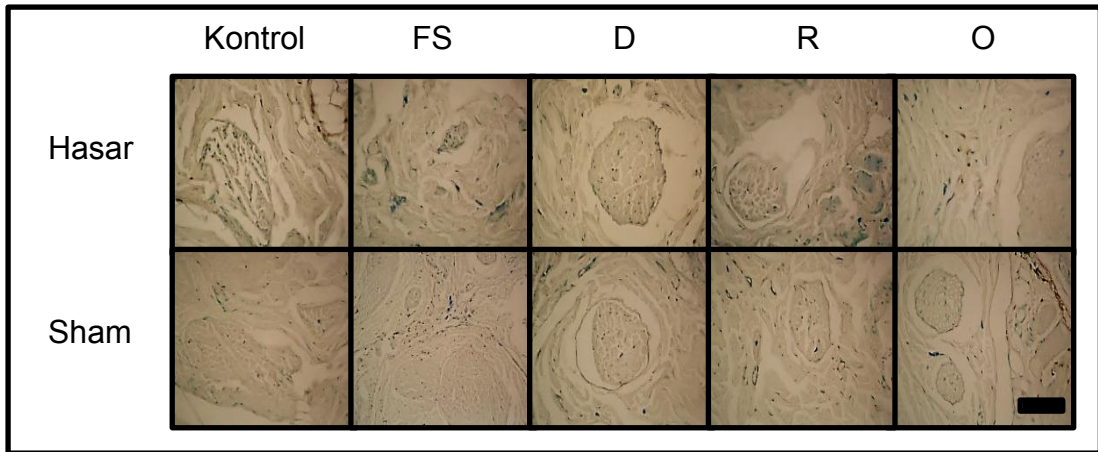
Gruplara ait biyopsilerden elde edilen kesitlerin TUNEL boyaması sonrası ışık mikroskopik incelemesinde fasiyal sinir hasarının motor nöronlarda apoptozis ile ölüm şeklinde kendini gösterdiği belirlenmiştir. H+Kont ve H+FS grupları ile karşılaştırıldığında ilaç verilen diğer grupların hasarlı taraflarında (H+Deks, H+Oks, H+Res gruplarında) özellikle büyük miyelinli lifleri kapsayan hücre büzüşmesi ve yoğunlaşmış sitoplazma bulguları izlenmiştir.

TUNEL immünoekspresyon dağılımı epinörium, perinörium, endonörium, Schwann hücresi, kas dokusu ve stromal damarlarda değerlendirilmiştir (Tablo 14). Cerrahi Sham Grubu'nda ekspresyonun tüm bu yapılarda zayıf derecede, olduğu izlenmiştir. Cerrahi Hasar Grubunda ise epinöral ekspresyonun H+Deks ve H+Res gruplarında orta derecede ve diğer gruplarda zayıf derecede olduğu izlenmiştir. Perinöral ekspresyon ise H+FS, H+Deks ve H+Oks gruplarında orta derecede iken diğer gruplarda zayıf derecede izlenmiştir. Endonöral ekspresyon ve Schwann hücresi ekspresyonu tüm gruplarda benzer şekilde ve orta derecede saptanmıştır. Kas dokusu ve stromal damarlarda ekspresyon tüm gruplarda Sham grubuna benzer şekilde zayıf derece olduğu izlenmiştir. Subperinöral, intersisyel ve perivasküler bölgelere özgü pozitif ekspresyonlar özellikle H+Oks ve H+Deks gruplarında belirgin olarak izlenmiştir. Sonuç olarak göre Cerrahi Hasar Grubu bir bütün olarak değerlendirildiğinde Cerrahi Sham Grubu'na göre kas dokusu ve stromal damarlar dışındaki yapılarda hasar lehine TUNEL immünoekspresyonunda artış saptanmıştır. Ancak hasar oluşturulan alt gruplara bakıldığında güçlü derecede ekspresyon gözlenmemiş olup TUNEL immünoekspresyonu açısından belirgin fark olmadığı yönünde değerlendirilmiştir. (Şekil 88).

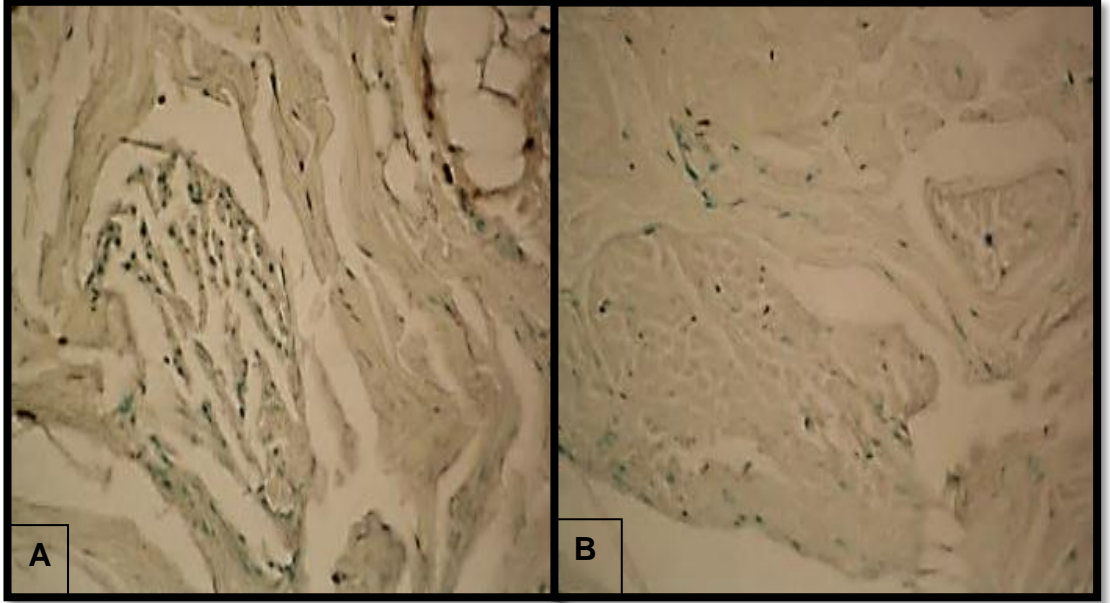
**Tablo 14.** Cerrahi Hasar ve Cerrahi Sham gruplarının alt grupları arasında sinir dokusu ve etrafındaki dokularda TUNEL immünoekspresyon dağılımı ve yoğunluğunun karşılaştırılması

TUNEL İMMÜNOEKSPRESYON DAĞILIMI VE YOĞUNLUĞU										
Gruplar/ Yapılar	Kontrol		FS		D		O		R	
	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham
Epinörium	+	±	+	±	++	++	+	++	++	+
Perinörium	+	±	++	+	++	+	++	+	+	++
Endonörium	++	±	+	++	++	++	++	±	++	+
Schwann Hücresi	++	±	++	++	++	++	++	++	++	+
Kas dokusu	+	+	+	±	+	+	+	+	+	++
Stromal damarlar	+	+	+	±	+	+	+	+	+	++

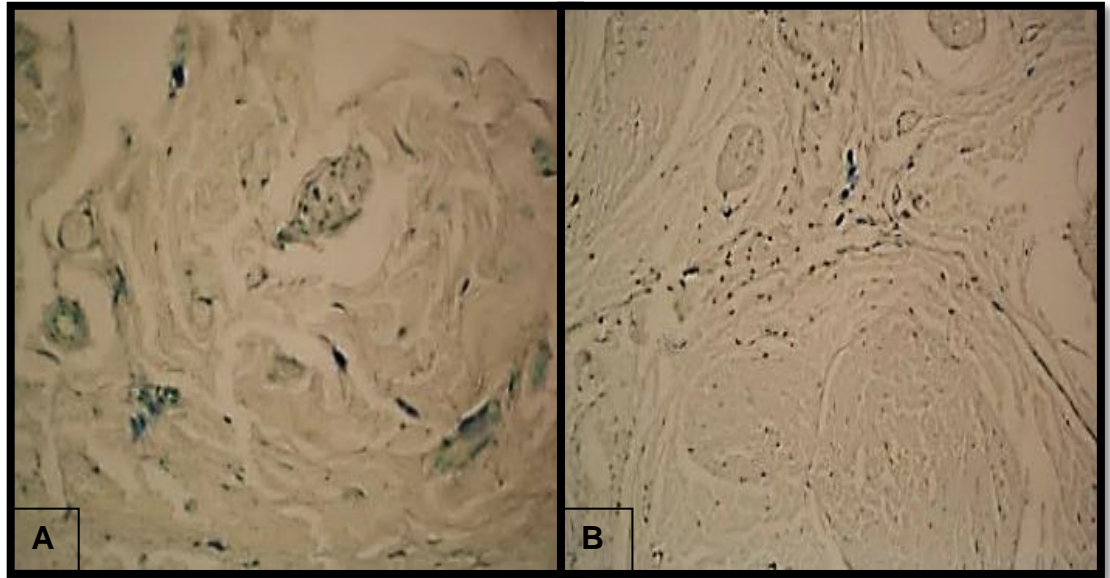
FS: Fizyolojik serum, D: Dekametazon, O: Oksitosin, R: Resveratrol.



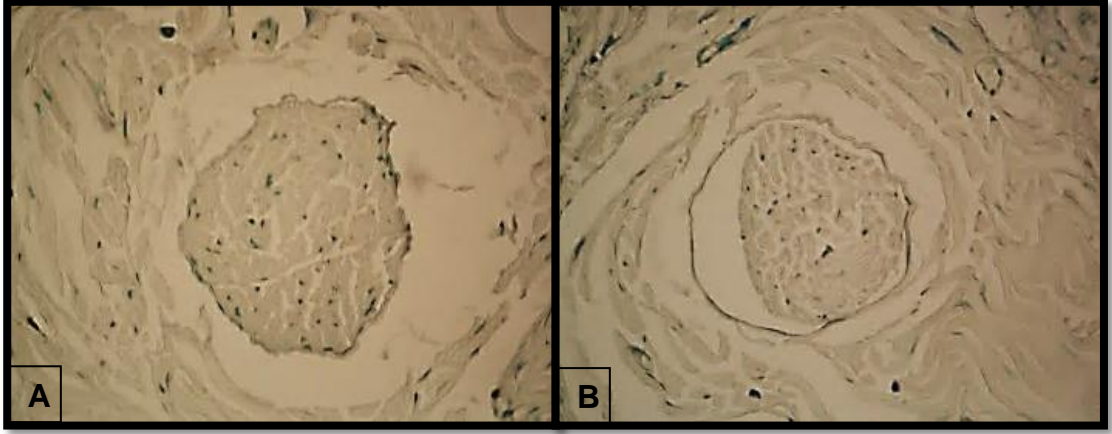
**Şekil 88.** Grupların ve alt grupların fasiyal sinir ve kas biyopsi örneklerinin TUNEL boyaması ile immünohistokimyasal olarak karşılaştırılması x40. FS: Fizyolojik serum, D: Dekametazon, O: Oksitosin, R: Resveratrol.



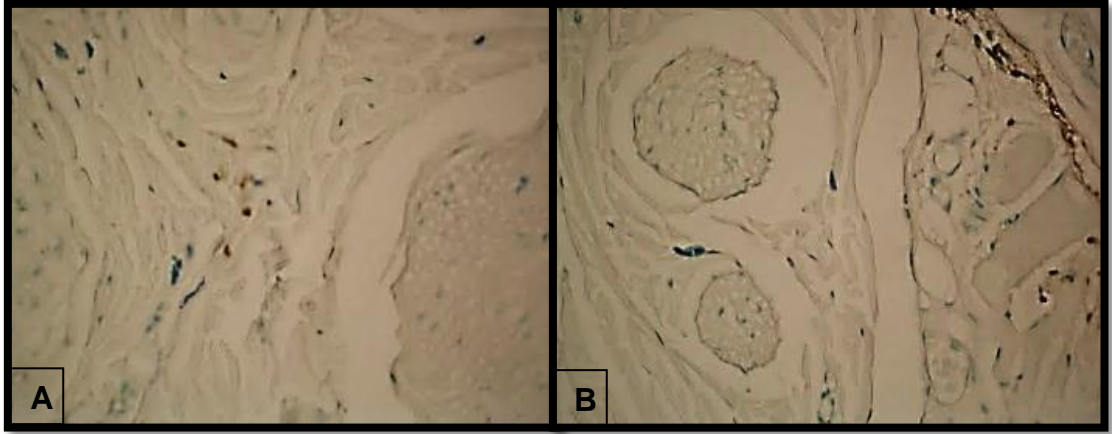
**Şekil 89.** H+Kont grubu (A) ile S+Kont grubunun (B) TUNEL boyaması ile karşılaştırılması. TUNEL, A ve B x100. TUNEL immünoekspresyonu yeşil ile boyalı olarak izlenmektedir. Endonörium ve Schwann hücresi ekspresyonu dışında fark izlenmemektedir.



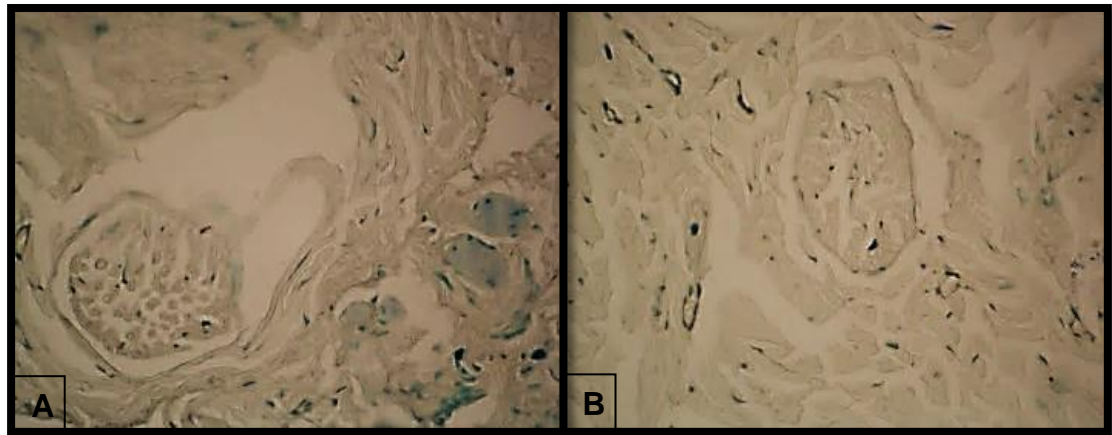
**Şekil 90.** H+FS grubu (A) ile S+FS grubunun (B) TUNEL boyaması ile karşılaştırılması. TUNEL, A ve B x100. TUNEL immünoekspresyonu yeşil ile boyalı olarak izlenmektedir. Perinöral ekspresyon dışında fark izlenmemektedir.



**Şekil 91.** H+Deks grubu (A) ile S+Deks grubunun (B) TUNEL boyaması ile karşılaştırılması. TUNEL, A ve B x100. TUNEL immünoekspresyonu yeşil ile boyalı olarak izlenmektedir. Perinöral ekspresyon dışında fark izlenmemektedir.



**Şekil 92.** H+Oks grubu (A) ile S+Oks grubunun (B) TUNEL boyaması ile karşılaştırılması. TUNEL, A ve B x100. TUNEL immünoekspresyonu yeşil ile boyalı olarak izlenmektedir. Perinöral ve endonöral ekspresyon dışında fark izlenmemektedir.



**Şekil 93.** H+Res grubu (A) ile S+Res grubunun (B) TUNEL boyaması ile karşılaştırılması. TUNEL, A ve B x100. TUNEL immünoekspresyonu yeşil ile boyalı olarak izlenmektedir. Epinöral, endonöral ve Schwann hücresi ekspresyonu dışında fark izlenmemektedir.

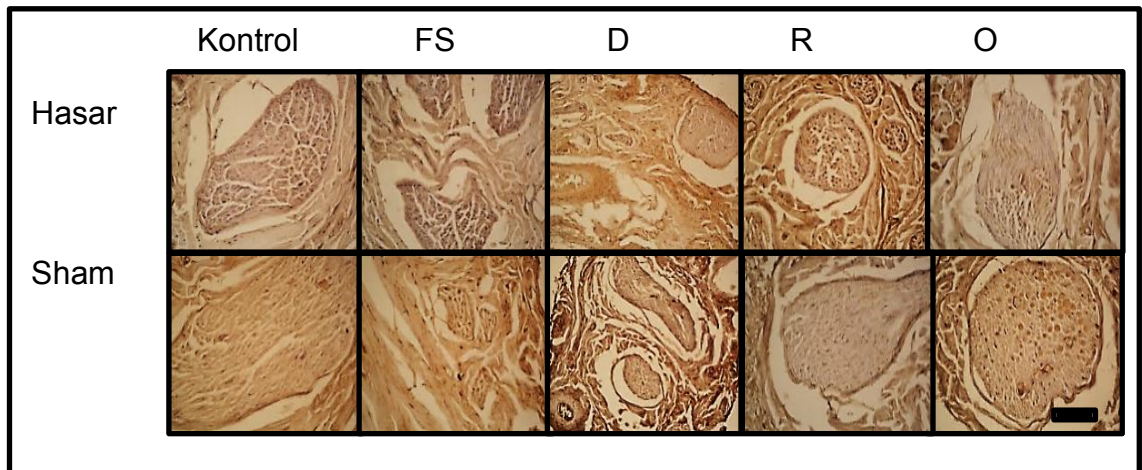
#### 4.5.2. Connexin 43 (Cnx 43)

Gruplara ait biyopsilerden elde edilen kesitlerin Connexin 43 ile boyaması sonrası ışık mikroskopik incelemesinde immünoekspresyon dağılımı epinörium, perinörium, endonörium, Schwann hücresi, kas dokusu ve stromal damarlarda değerlendirilmiştir (Tablo 15). Cerrahi Sham Grubu'nda ekspresyonun tüm bu yapılarda orta ve güçlü derecede olduğu izlenmiştir. Cerrahi Hasar Grubunda ise epinöral ekspresyonun H+Deks grubunda zayıf derecede H+Res grubunda güçlü derecede olup diğer gruplarda orta derecede olduğu izlenmiştir. Perinöral ve endonöral ekspresyon yine H+Res grubunda güçlü derecede iken diğer gruplarda perinöral ekspresyon zayıf derecede, endonöral ekspresyon orta derecede izlenmiştir. Schwann hücresi ekspresyonu H+Kont grubunda güçlü derecede iken diğer gruplarda benzer şekilde ve orta derecede saptanmıştır. Kas dokusunda H+Kont grubunda zayıf derecede iken diğer gruplarda benzer şekilde orta derece olduğu izlenmiştir.

Sonuç olarak Cerrahi Hasar Grubu bir bütün olarak değerlendirildiğinde Cerrahi Sham Grubu'na göre tüm yapılarda Connexin 43 immünoekspresyonda azalma saptanmıştır. Ancak hasar oluşturulan alt gruplara bakıldığında H+Res grubunda epinörium, subperinöral alanlar, endonörium ve stromal damarlarda güçlü derecede artmış ekspresyon bulguları izlenmiştir. Diğer alt gruplarda ise benzer şekilde ekspresyon izlenmiştir. (Şekil 94).

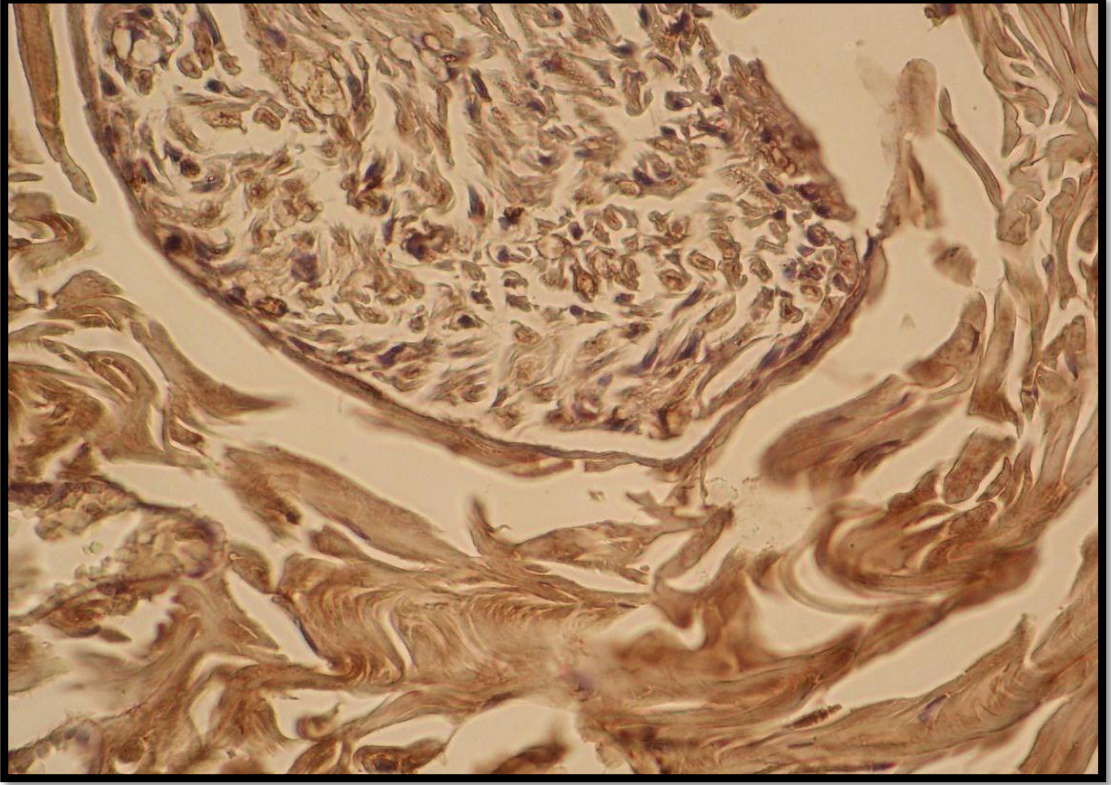
**Tablo 15.** Cerrahi Hasar ve Cerrahi Sham gruplarının alt grupları arasında sinir dokusu ve etrafındaki dokularda Cnx 43 immünoekspresyon dağılımı ve yoğunluğunun karşılaştırılması

CONNEXİN 43 İMMÜNOEKSPRESYON DAĞILIMI VE YOĞUNLUĞU										
Gruplar Yapılar	Kontrol		FS		D		O		R	
	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham
Epinörium	++	++	++	++	+	+++	++	+++	+++	++
Perinörium	++	+++	+	++	+	+++	+	+++	+++	++
Endonörium	++	++	++	++	++	+++	++	++	+++	++
Schwann Hücresi	+++	++	++	++	++	+++	++	+++	++	++
Kas dokusu	+	++	++	+++	++	+++	++	+++	++	++
Stromal damarlar	++	++	++	+++	++	+++	++	++	+++	++

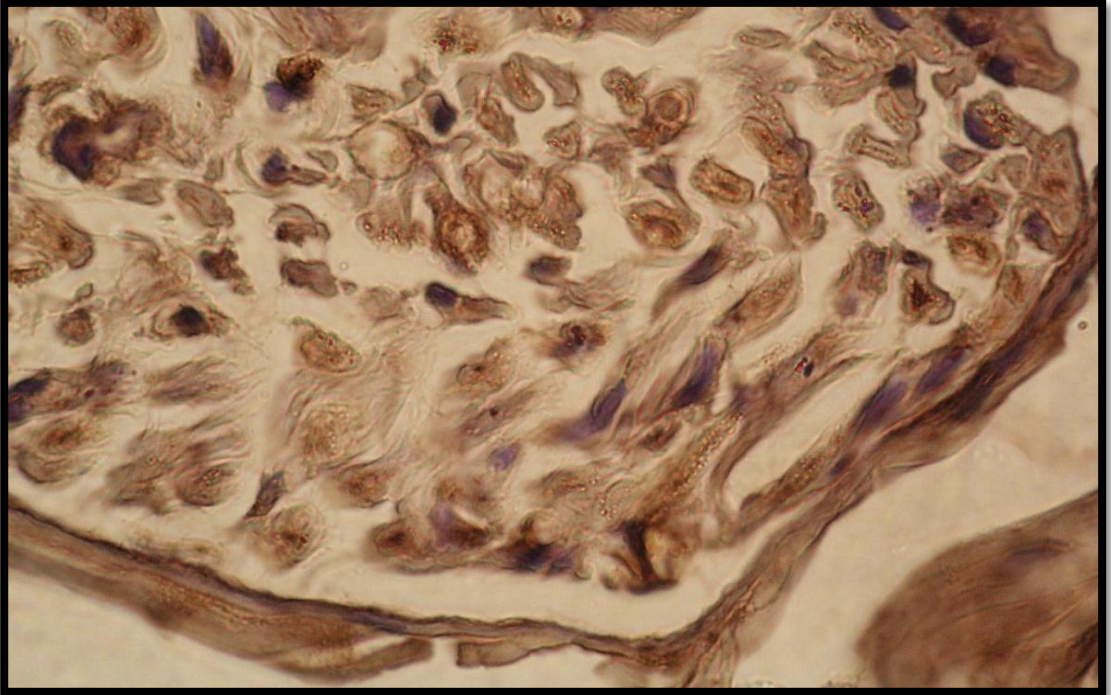


**Şekil 94.** Grupların ve alt grupların fasiyal sinir ve kas biyopsi örneklerinin Cnx 43 boyaması ile immünohistokimyasal olarak karşılaştırılması x40. FS: Fizyolojik serum, D: Dekametazon, O: Oksitosin, R: Resveratrol.

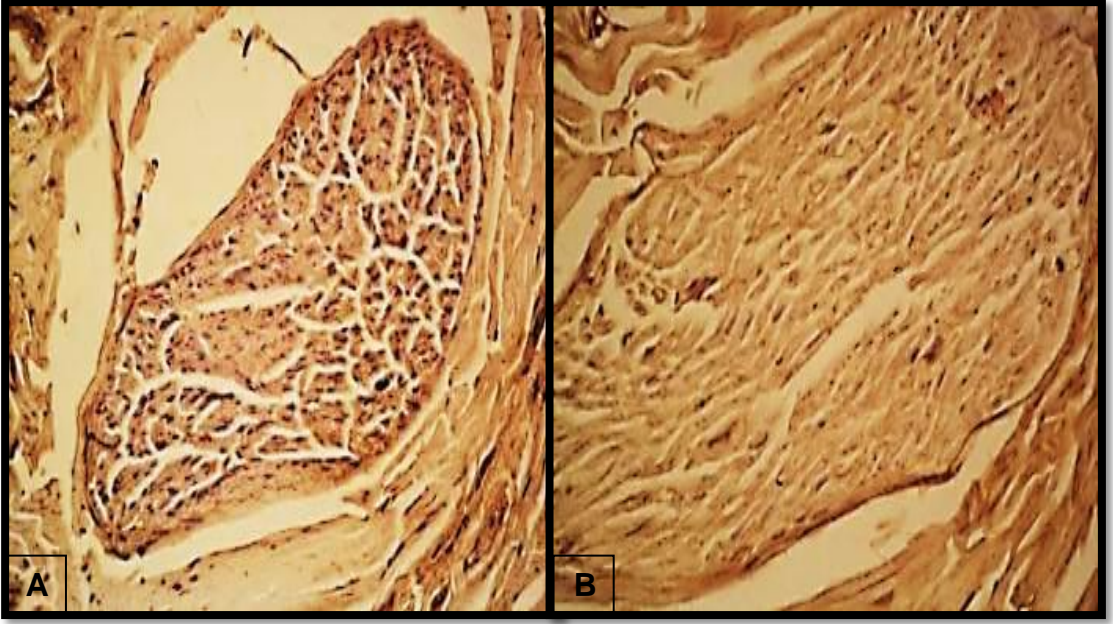




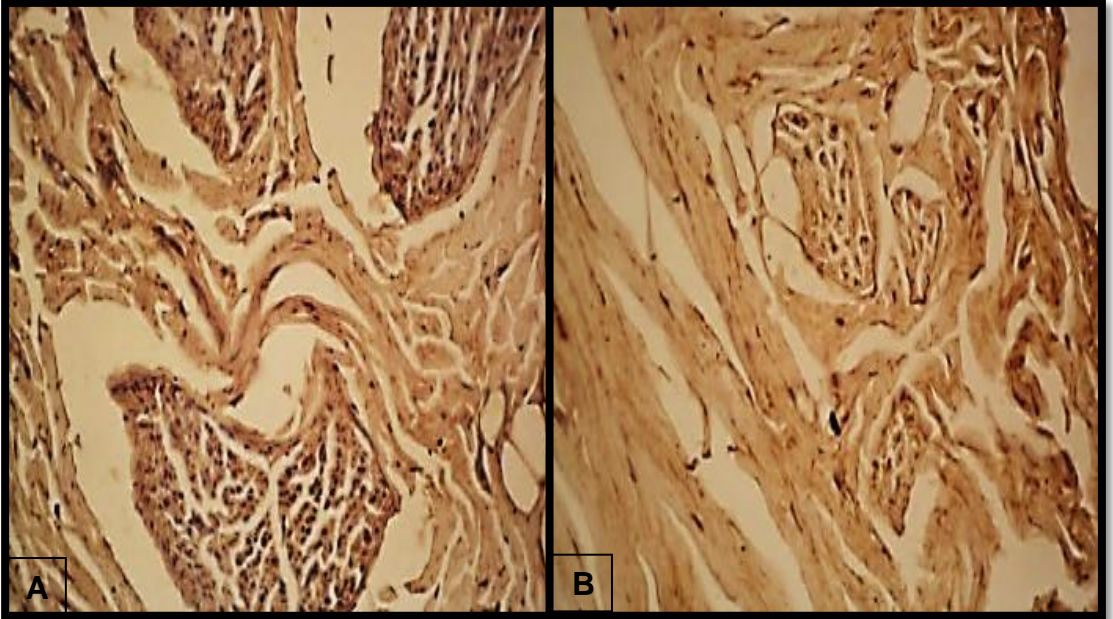
**Şekil 95.** Cerrahi Sham Grubu'nda Cnx 43 ekspresyonu. Koyu kahverengi ile boyanan alanlar Cnx 43 ekspresyonunu göstermektedir. Cnx 43, x40.



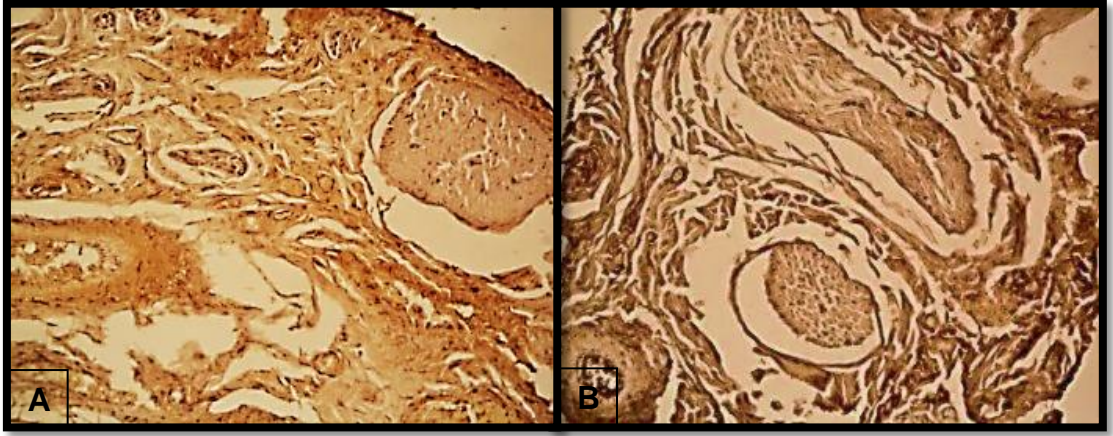
**Şekil 96.** Cerrahi Sham Grubu'nda Cnx 43 ekspresyonu. Koyu kahverengi ile boyanan alanlar Cnx 43 ekspresyonunu göstermektedir. Cnx 43, x100.



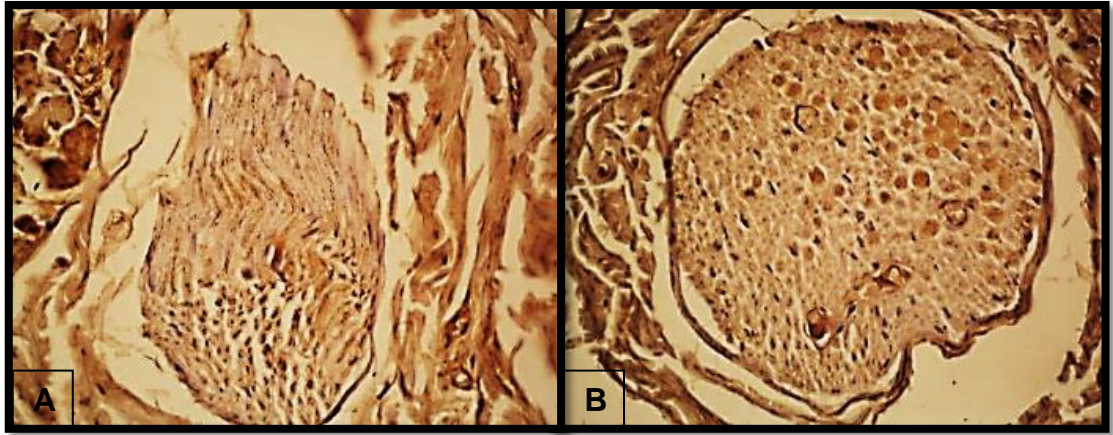
**Şekil 97.** H+Kont grubu (A) ile S+Kont grubunun (B) Cnx 43 boyaması ile karşılaştırılması. Cnx 43, A ve B x100. H+Kont grubunda Schwann hücresinde ekspresyon artışı izlenmektedir.



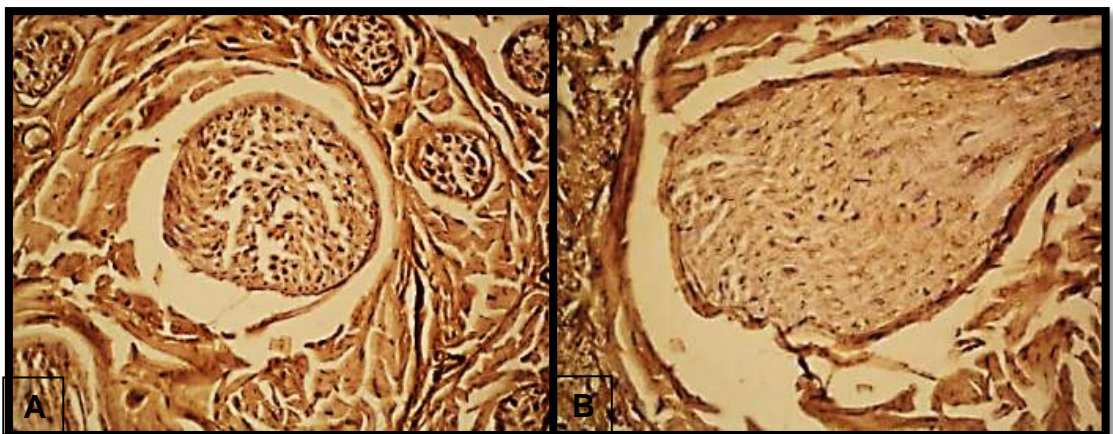
**Şekil 98.** H+FS grubu (A) ile S+FS grubunun (B) Cnx 43 boyaması ile karşılaştırılması. Cnx 43, A ve B x100. H+FS grubunda perinöral ekspresyonda azalma izlenmektedir.



**Şekil 99.** H+Deks grubu (A) ile S+Deks grubunun (B) Cnx 43 boyaması ile karşılaştırılması. Cnx 43, A ve B x100. H+Deks grubunda epinöral ve perinöral ekspresyonda azalma izlenmektedir.



**Şekil 100.** H+Oks grubu (A) ile S+Oks grubunun (B) Cnx 43 boyaması ile karşılaştırılması. Cnx 43, A ve B x100. H+Oks grubunda perinöral ekspresyonda azalma izlenmektedir.



**Şekil 101.** H+Res grubu (A) ile S+Res grubunun (B) Cnx 43 boyaması ile karşılaştırılması. Cnx 43, A ve B x100. H+Res grubunda epinöral, perinöral ve endonöral ekspresyonda artma izlenmektedir.

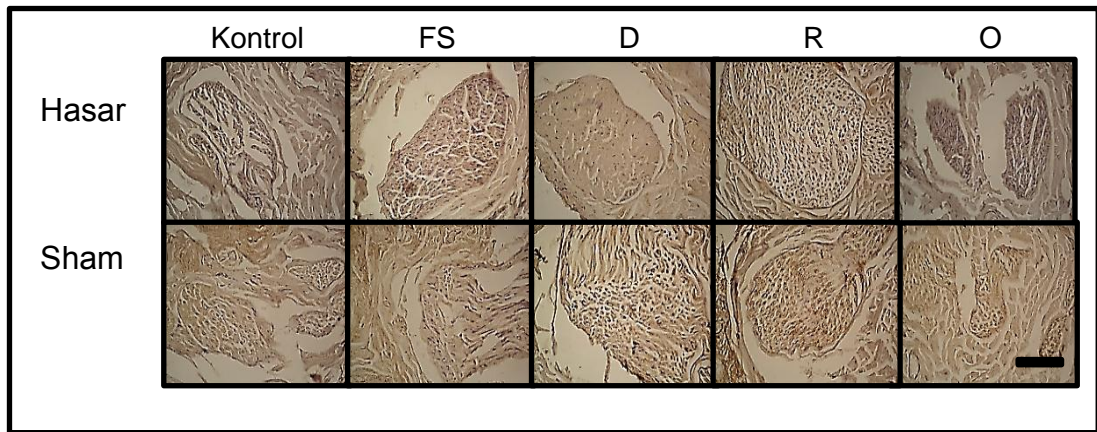
#### 4.5.3. Connexin 32 (Cnx 32)

Gruplara ait biyopsilerden elde edilen kesitlerin Connexin 32 ile boyaması sonrası ışık mikroskopik incelemesinde immünoekspresyon dağılımı epinörium, perinörium, endonörium, Schwann hücresi, kas dokusu ve stromal damarlarda değerlendirilmiştir (Tablo 16). Cerrahi Sham Grubu'nda ekspresyonun tüm bu yapılarda orta ve zayıf derecede olduğu izlenmiştir. Cerrahi Hasar Grubunda ise epinöral ekspresyonun H+Res grubunda güçlü derecede olup diğer gruplarda orta derecede olduğu izlenmiştir. Perinöral ve endonöral ekspresyonun yine H+Res grubunda güçlü derecede olup H+Kont ve H+FS gruplarında orta derecede, H+Deks ve H+Oks gruplarında zayıf derecede olduğu izlenmiştir. Schwann hücresi ekspresyonu tüm alt gruplarda benzer şekilde ve orta derecede iken Sham grubuna göre artmış olduğu izlenmiştir. Kas dokusu ve stromal damarlarda ekspresyon H+Res grubunda orta derecede olup diğer gruplarda zayıf derecede olduğu izlenmiştir.

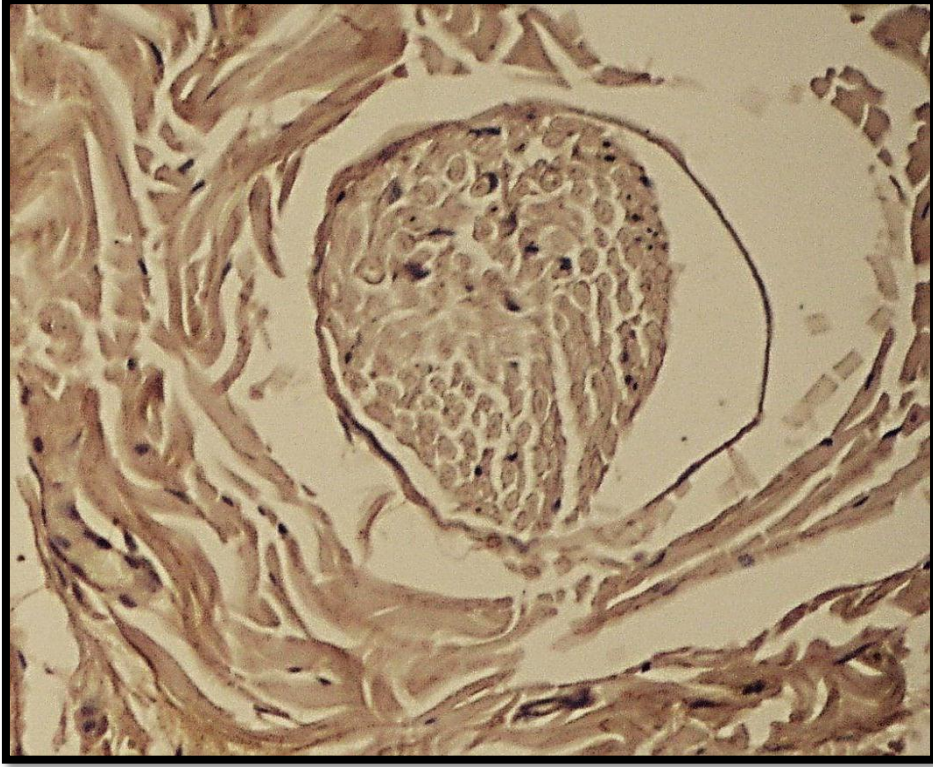
Sonuç olarak Cerrahi Hasar Grubu bir bütün olarak değerlendirildiğinde Cerrahi Sham Grubu'na göre tüm yapılarda Connexin 43 immünoekspresyonda azalma saptanmıştır. Ancak hasar oluşturulan alt gruplara bakıldığında H+Res grubunda epinörium, subperinöral alanlar, ve endonöriumda güçlü derecede artmış ekspresyon bulguları izlenmiştir. Diğer alt gruplarda ise benzer şekilde ekspresyon izlenmiştir. H+Kont ve H+FS gruplarına kıyasla H+Deks ve H+Oks grubunda izlenen görece azalmış ekspresyon bulgusu saptanmıştır. Çevre kas dokusu ve stromal damarlarda ekspresyon açısından H+Res grubu dışında belirgin fark saptanmamıştır (Şekil 102).

**Tablo 16.** Cerrahi Hasar ve Cerrahi Sham gruplarının alt grupları arasında sinir dokusu ve etrafındaki dokularda Cnx 32 immünoekspresyon dağılımı ve yoğunluğunun karşılaştırılması

CONNEXİN 32 İMMÜNOEKSPRESYON DAĞILIMI VE YOĞUNLUĞU										
Gruplar Yapılar	Kontrol		FS		D		O		R	
	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham	Hasar	Sham
Epinörium	++	++	++	+	++	++	++	+	+++	+
Perinörium	++	++	++	++	+	++	+	++	+++	++
Endonörium	++	++	++	+	++	++	++	+	+++	+
Schwann Hücresi	++	+	++	+	++	++	++	+	++	+
Kas dokusu	+	++	+	+	+	++	+	+	++	++
Stromal damarlar	+	++	+	++	+	++	+	+	++	+



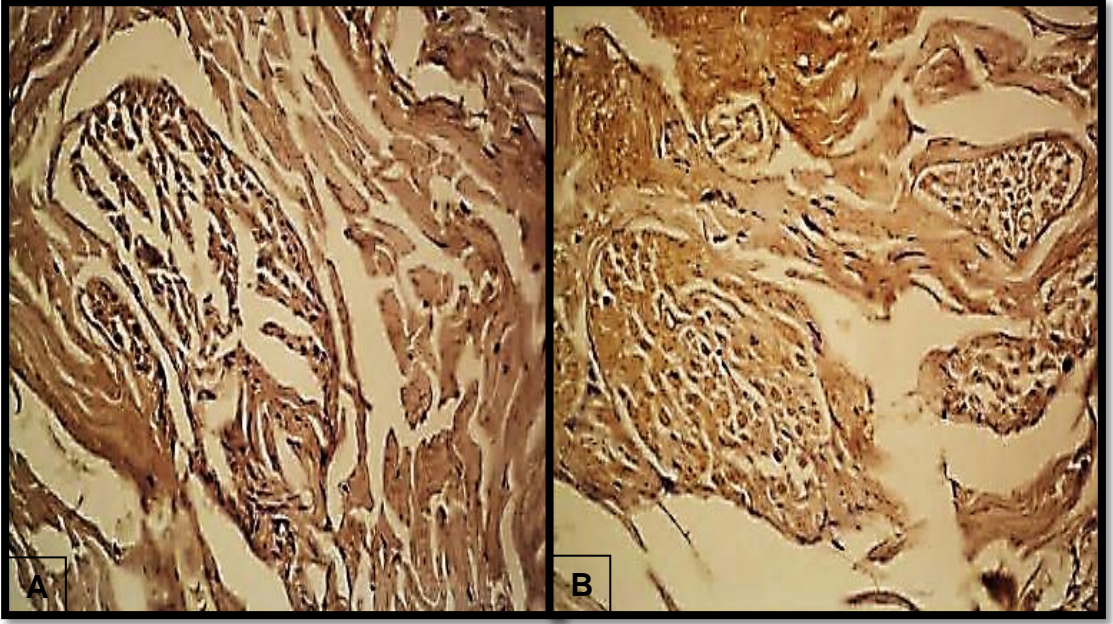
**Şekil 102.** Grupların ve alt grupların fasiyal sinir ve kas biyopsi örneklerinin Cnx 32 boyaması ile immünohistokimyasal olarak karşılaştırılması x40. FS: Fizyolojik serum, D: Deksametazon, O: Oksitosin, R: Resveratrol.



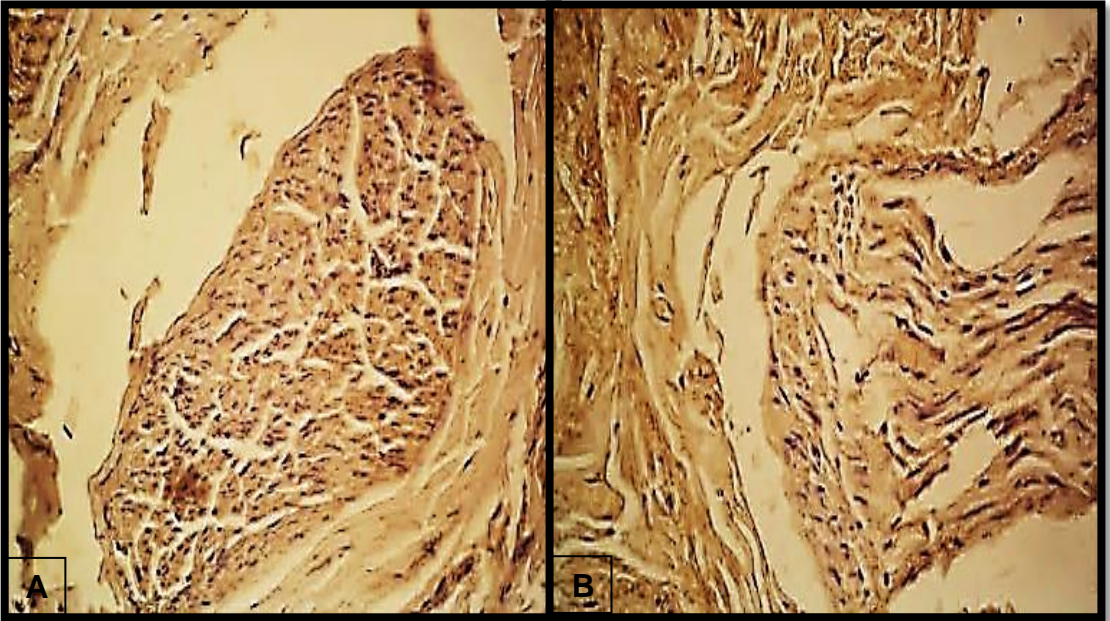
**Şekil 103.** Cerrahi Sham Grubu'nda Cnx 32 ekspresyonu. Koyu kahverengi ile boyanan alanlar Cnx 32 ekspresyonunu göstermektedir. Cnx 32, x40.



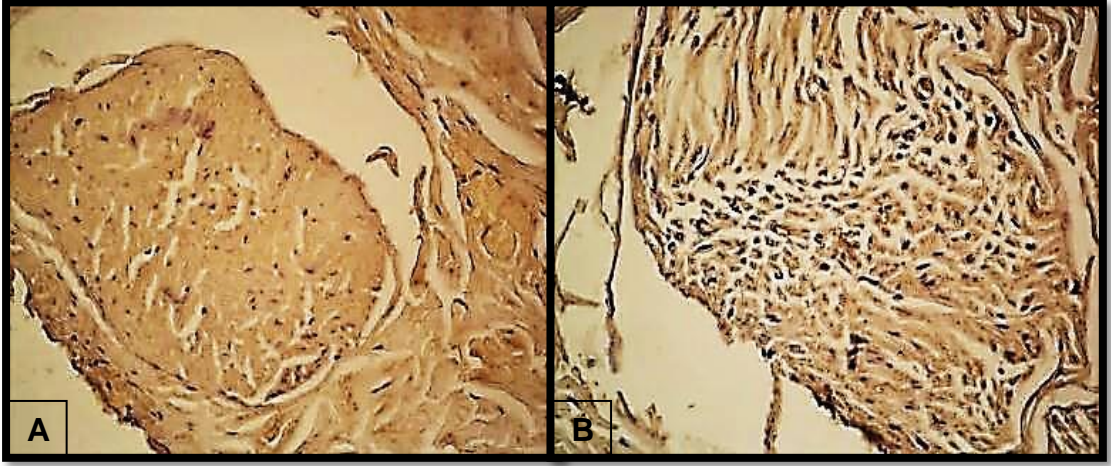
**Şekil 104.** Cerrahi Sham Grubu'nda Cxn 32 ekspresyonu. Koyu kahverengi ile boyanan alanlar Cnx 32 ekspresyonunu göstermektedir. Cnx 32, x100.



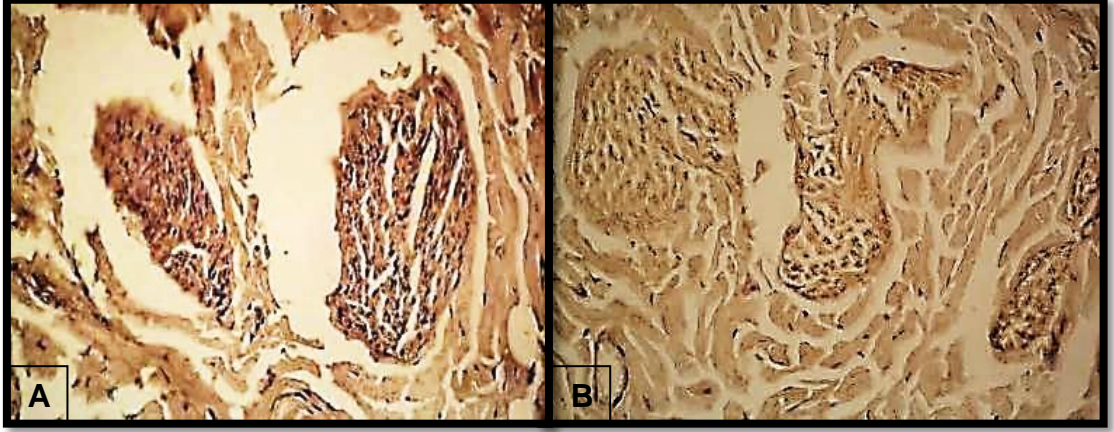
**Şekil 105.** H+Kont grubu (A) ile S+Kont grubunun (B) Cnx 32 boyaması ile karşılaştırılması. Cnx 32, x100. H+Kont grubunda Schwann hücresi ekspresyonunda hafif artış ve kas dokusu ile stromal damarlarda ekspresyonda azalma izlenmektedir.



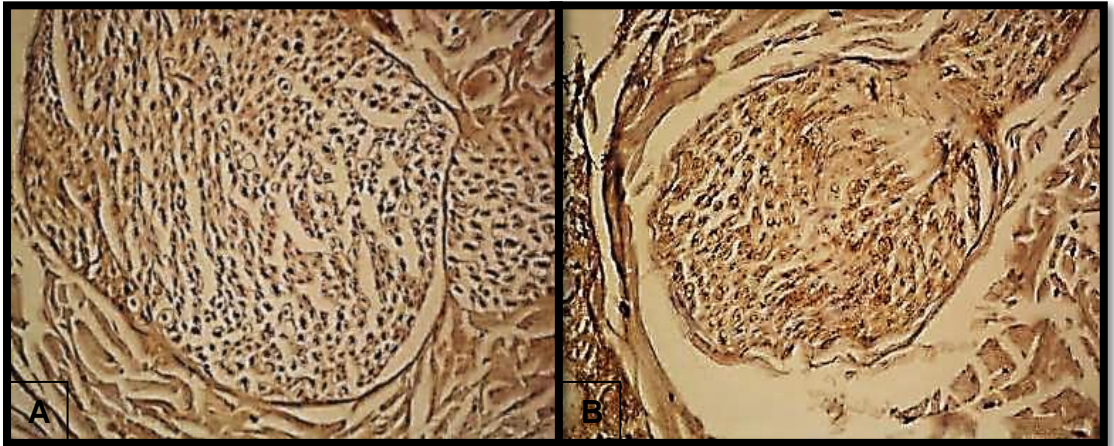
**Şekil 106.** H+FS grubu (A) ile S+FS grubunun (B) Cnx 32 boyaması ile karşılaştırılması. Cnx 32, x100. H+FS grubunda epinöral, endonöral ve Schwann hücresi ekspresyonunda hafif artış izlenmektedir.



**Şekil 107.** H+Deks grubu (A) ile S+Deks grubunun (B) Cnx 32 boyaması ile karşılaştırılması. Cnx 32, A ve B x100. H+Deks grubunda perinöral ekspresyonda azalma izlenmektedir.



**Şekil 108.** H+Oks grubu (A) ile S+Oks grubunun (B) Cnx 32 boyaması ile karşılaştırılması. Cnx 32, A ve B x100. H+Oks grubunda epinöral, endonöral ve schwann hücresi ekspresyonunda hafif artış ve perinöral ekspresyonda azalma izlenmektedir.



**Şekil 109.** H+Res grubu (A) ile S+Res grubunun (B) Cnx 32 boyaması ile karşılaştırılması. Cnx 32, A ve B x100. H+Res grubunda kas dokusu dışındaki tüm yapılarda ekspresyonun belirgin arttığı izlenmektedir.



## V. TARTIŞMA

Periferik sinir hasarlarının tedavisinde amaç sinir bütünlüğünün yeniden sağlanması ve fonksiyonların eksiksiz düzelmesidir. Tedavi etkinliğinin değerlendirilebilmesi için hasar sırasında oluşan anatomik, histopatolojik, elektrofizyolojik değişikliklerin tespit edilmesi gerekmektedir. Bu alanda yapılmış çok sayıda araştırma bulunmaktadır<sup>91,92,93</sup>. Fakat bu söz konusu çalışmalar, bu değişikliklerin hepsinin aynı anda değerlendirilememesi ya da elde edilen sonuçlar ile sinir hasarı onarımının sağlanmasına yönelik bilgilerin net olarak ortaya konamaması nedeniyle yeterli bilgi sağlamamıştır. Ancak periferik sinir hasarı ile ilgili bu çalışmaların, sonrasında yapılmış ya da yapılacak olan çalışmalara ışık tuttuğu da bir gerçektir.

Periferik sinir hasarının onarımı için farklı farmakolojik ajanların kullanımının yanısıra cerrahi teknikler de geliştirilmiştir. Bu ilaçların ya da tekniklerin etkinlikleri fonksiyonel, morfolojik, histolojik, immünohistokimyasal, biyokimyasal veya elektrofizyolojik olarak değerlendirilmiştir<sup>94,95,96</sup>. Periferik sinir hasarı sırasında oluşan travma ve iskeminin primer etkilerinin yanı sıra ortaya çıkan ödem, oksidatif stres ve enflamatuar reaksiyonların da hücre ve dokular üzerinde ciddi yapısal değişikliklere neden olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir<sup>97,98,99</sup>. Kraniyal sinirlerin yedincisi olan fasiyal sinirin periferik hasarında da, bu yapısal değişiklikleri düzelterek fonksiyonel iyileşmeyi sağlamak amacıyla çeşitli tedavi uygulamaları yapılmıştır.

Çalışmamızda hayvan modeli üzerinde fasiyal sinir hasarı oluşturulmuş ve hasar sonrası rejenerasyon üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla, antioksidan ve nöroprotektif olarak bilinen resveratrol ile antiinflammatuar etkisi ve nöroprotektif olduğu bilinen oksitosin intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Bu ajanların sinir ve kas rejenerasyonu üzerine olan etkileri, klinikte periferik fasiyal paralizi tedavisinde genel kabul görmüş olan steroid tedavisini temsilen deksametazonun etkileri ile fonksiyonel, elektrofizyolojik, histopatolojik ve immünohistokimyasal yöntemlerle karşılaştırılmıştır.

Deneysel sıçan fasiyal sinir ezilme hasarı modeli üzerinde resveratrol, oksitosin ve deksametazon tedavilerinin etkililiğinin araştırıldığı bu çalışmada, resveratrol grubunda daha belirgin olmak üzere üç molekülün de hasar sonrası fasiyal sinir liflerinin rejenerasyonuna katkıda bulunduğu ve motor fonksiyonlarda iyileşme sağladığı görülmüştür.

Sıçanlarda deneysel fasiyal sinir hasarı modeli çalışmaları, hasar sonrası fonksiyonel değişikliklerin incelenmesi, bu değişikliklerin düzeltilmesine yönelik çeşitli cerrahi tekniklerin ve medikal tedavilerin geliştirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>100,101,102</sup>. Hasar modeli olarak çeşitli yöntemler tarif edilmiştir. Ezilme tipi hasar yöntemi de sıklıkla kullanılan bir metottur<sup>90,103,104,105</sup>. Ezilme tipi hasar oluşturulması için standart bir yöntem bulunmamaktadır. Sinirin ezilme süresi de önemli bir faktördür.

Sinir ezilmesinde farklı tekniklerin kullanılması ve değerlendirme yöntemlerinin farklılık göstermesi karşılaştırma yapılırken zorluklar oluşturmaktadır. Ezilme tipi hasar modeline örnek olarak kuyumcu forsepsi (jeweler's forceps) ile 30 saniye süre ile aynı bölgeden bir veya iki kez ezme<sup>106</sup> vasküler klips ya da anevrizma klipsleri ile ezme<sup>107</sup>, vasküler klemp yardımıyla 30 dakika veya 40 dakika süre ile ezme<sup>90</sup> en sık kullanılan metodlardır. Bu çalışmada sağ fasiyal sinir ana trunkusuna stilomastoid foramenden çıktıktan sonra ve dallanmadan önce 40 dakika süre ile vasküler klemp yardımıyla ezilme tipi hasar oluşturulmuştur.

Fasiyal sinirde hasar oluşturulan çeşitli çalışmalarda hasarlı gruplarda tam fonksiyonun 9. İle 21. Gün arasında geri geldiği bildirilmiştir<sup>108</sup>. Çalışmamızda fonksiyonel iyileşmenin değerlendirilebilmesi için fasiyal sinirin ezilme tipi hasarı sonrası kornea refleksi kontrol edilmiştir. Cerrahi Sham Grubu ile karşılaştırıldığında H+Kont ve H+FS gruplarındaki sıçanlarda kornea refleksinin 16-20. günler arası tam olarak düzeldiği izlenirken, H+Deks grubunda 10-12. günler arası, H+Oks grubunda 10-11. günler ve H+Res grubunda ise 8-10. günler arası tam düzelme izlenmiştir.

Çalışmamızda kornea refleksinin düzelleme zamanı literatürle uyumlu olarak bulunmuştur. Bu bulgulara göre resveratrol verilen grubun ilaç verilmeyen grup ile fizyolojik serum verilen gruba göre fonksiyonel iyileşmeyi iki kat hızlandırdığı deksametazon ve oksitosin verilen gruplara göre de daha etkili olduğu görülmüştür. Klinik olarak etkisi iyi bilinen deksametazon da ilaç verilmeyen ve fizyolojik serum verilen gruba göre daha iyi fonksiyonel sonuç sağlamıştır. Ancak resveratrol verilen gruptan daha geç iyileşme görülmüştür. Oksitosin de deksametazona benzer şekilde fonksiyonel iyileşme sağlaması dikkati çekmiştir.

Sinir rejenerasyonunun fonksiyonel durumunun objektif olarak değerlendirilebilmesinde önemli veriler sağlayan elektrofizyolojik yöntem, elektromiyografidir. Sinir liflerinden geçen aksiyon potansiyelinin oluşturduğu elektrik sinyallerinin incelenmesi esasına dayanan bu yöntem pek çok hastalığın tanısında kullanılmaktadır. Çalışmamızda tüm gruplardaki sıçanlara hem hasar öncesinde hem de hasar sonrası dönemde EMG ile elektrofizyolojik ölçümler yapılmıştır. Yapılan elektrofizyolojik ölçümlerde incelenen değerler bileşik kas aksiyon potansiyelinin latans ve tepeden tepeye amplitüd değerleridir. Latans değeri uyarı ile kas aksiyon potansiyelinin başlaması arasında geçen zamandır ve miyelinizasyon için önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir<sup>109</sup>.

Çalışmamızda latans değerlerinde hasar sonrası anlamlı bir artış olmadığı izlenmiştir (Tablo 6-9). Cerrahi Sham Grubu ile karşılaştırıldığında Cerrahi Hasar Grubu latans değerlerinin azalma eğiliminde olduğu ancak aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Literatüre bakıldığında siyatik sinir hasarı sonrası erken dönemde latans değerlerinde artma olduğu, tedavi verilip olumlu etkiler görülen gruplarda latansın azalıp normale yaklaştığı ancak kontrol gruplarında yüksek değerlerde kaldığı bildirilmiştir<sup>110,111</sup>. Çalışmamızda H+Kont ve H+FS gruplarındaki latans değerleri diğer gruplara göre yüksek değerlerde kalmıştır. Ancak daha önce de belirtildiği gibi Cerrahi Sham Grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde benzer sonuçlar veren çalışmalar bulunmaktadır<sup>112</sup>.

Latans değerlerindeki düzensiz sonuçların sıçan fasiyal sinirinin diğer periferik sinirlerden daha kısa seyirli olması ve EMG'nin uyarı verilen elektrodu ile kayıt elektrodu arasındaki mesafenin kısa olmasından ya da hasarın ezilme ile yapılması sonucu sinir bütünlüğü bozulmamasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Ayrıca hasar sonrası izlem döneminin yaklaşık 1 ay olması ya da yapılan EMG ölçümlerinin aralarındaki zaman farkının az olması da etkili olmuş olabilir.

Bileşik kas aksiyon potansiyelinin tepeden tepeye amplitüd değeri, aktif kas liflerinin elektroda ulaşabilen depolarizasyon dalgaları toplamıdır. Bu nedenle amplitüd değeri doğrudan aktif nöron sayısı ile ilişkilidir. Yapılan çalışmaların çoğunda amplitüd değerlerinde hasar sonrası anlamlı bir azalma olduğu bildirilmiştir<sup>113</sup>. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda literatürle uyumlu olarak P-P amplitüd değerlerinin hasar sonrası anlamlı bir azalma gösterdiği gözlenmiştir (Tablo 10-13). Sham grubunda sol fasiyal sinirden ölçülen P-P amplitüd ve latans değerleri arasında anlamlı fark bulunmaması da hasarın ve tedavinin rejenerasyon üzerine etkilerini elektrofizyolojik olarak karşılaştırmamızı sağlamıştır. Tedavi sürecinde ise P-P amplitüd değerleri H+Res grubunda daha belirgin olmak üzere H+Oks ve H+Deks gruplarında anlamlı bir artış gösterirken H+Kont grubunda düşük seviyelerde kalmaya devam etmiştir ve anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. H+FS grubunda ise ilk hafta anlamlı bir artış görülürken sonraki dönemde H+Kont grubu gibi düşük seviyelerde seyretmiştir (Şekil 59-76). Bu EMG ölçümleriyle periferik sinir hasarının tedaviye olan yanıtı hakkında bilgi edinilmiş ve hasar sonrasında ilaç uygulanmayan sıçanların elektrofizyolojik parametrelerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmediği görülmüştür.

Histopatolojik değerlendirmede periferik sinir ezilmesi sırasında travma ve kısa süreli iskeminin etkisi ile miyelin kılıf yapısında bozulma, miyelin lamellerinin birbirlerinden ayrılması ve de akson zarı ve organellerde yapısal değişikliklerin meydana geldiği bilinmektedir. Sinir dokusunda gelişen hasar sonrasında ortamda oksidatif ajanların ortaya çıkmasının, doku peroksidasyonuna neden olacağı ve buna bağlı olarak da sinir liflerinin yapılarının bozulacağı açıktır.

Ayrıca sinir hasarını takiben makrofajların bölgeye göç ettikleri ve şiddetli hasarlarda, enflamatuvar reaksiyonların meydana geldiği, tüm bunlara bağlı olarak da hücresel yapıların bozulduğu bilinmektedir<sup>114</sup>.

Çalışmamızda H+Kont ve H+FS gruplarına ait sinir kesitlerinin ışık mikroskopik incelenmesinde sinirlerin miyelin kılıf yapılarının çoğu alanlarda dejenere olduğu, ortamda makrofajların artış gösterdiği izlenmiştir. Ortamda çok sayıda karakteristik sitoplazmik granüllere sahip mast hücrelerinin de bulunması, sinir hasarı sonucunda ortamda enflamatuvar reaksiyonların meydana geldiğini düşündürmüştür.

Sinir hasarı sonrası makrofajların ortama göç etmeleri ve fagositoz yapmaları normal fonksiyonel bir süreç olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte aşırı enflamatuvar reaksiyonların oluşumu, yoğun fibröz bağ dokusunun meydana gelmesi, sinir rejenerasyonunu engellemekte ve çoğunlukla da skar dokusunun gelişimine neden olmaktadır. Atkins ve ark. skar dokusunun travma ve cerrahi hasarlar sırasında oldukça sık rastlanan bir problem olduğunu, bu oluşumun rejenerasyon sırasında akson filizleri için mekanik bir bariyer olabileceğini bildirmişlerdir<sup>115</sup>. Hasar sonrası, enflamatuvar reaksiyonların azaltılması ve buna paralel olarak, skar dokusu gelişiminin de azaltılması sinir iyileşmesinde önemli hedeflerden birisini oluşturmaktadır. Bu amaçla, hasar sonrası glukokortikoidler ve nonsteroid antienflamatuvar ilaçların kullanımının yararlı olabileceği bildirilmiştir.

Çalışmamızda periferik fasiyal paralizi tedavisinde ilk tercih edilen ilaç olan glukokortikoidlerden deksametazon tercih edilmiş ve ezilme tipi hasar oluşturulan fasiyal sinirin rejenerasyonu üzerine etkisinin değerlendirilmesi için 4 hafta boyunca intraperitoneal olarak 2 mg/kg dozunda verilmiştir. Gerçekten de bu grupta ışık mikroskopik bulguların H+Kont grubuna göre daha iyi durumda olduğu saptanmıştır. H+Kont grubunda ortamda çok sayıda aktif fibroblastın ve yoğun kollajen liflerin bulunduğu, deksametazon verilen grupta ise fibröz bağ dokusu oluşumunun nispeten normale yakın olduğu izlenmiştir.

Sinir hasarından hemen sonra uygulanan steroid tedavisi muhtemelen enflamasyonu azaltmakta ve buna bağılı olarak meydana gelen sekonder doku hasarlarının oluşumunu engellemektedir. Becker ve ark. lokal glukokortikoid uygulamasının periferik sinir hasarında fibroblast sayısını ve dolayısıyla da skar dokusu oluşumunu azalttığını rapor etmişlerdir<sup>116</sup>. Bu yolla glukokortikoidlerin nöroma oluşumunu engellediklerini, ayrıca Schwann hücrelerini aktive ederek miyelin kılıf yapımını uyardıklarını ve aksonal filizlenmeyi de artırarak rejenerasyonu desteklediklerini kaydetmişlerdir.

Hasar sonrası ortamda meydana gelen enflamatuvar reaksiyonlara bağılı olarak, çok miktarda süperoksit anyonlarının ve serbest oksijen radikallerinin ortaya çıktığı, bunların oksidatif hasarı artırarak hücresel yapılar üzerinde dejeneratif etkilere neden oldukları rapor edilmiştir<sup>117</sup>. H+Deks, H+Oks ve H+Resgruplarında H+Kont grubuna göre hücre infiltrasyonunun daha az olması ve aksonlardaki dejenerasyonun daha az görülmesi bu ajanların antienflamatuvar ve antioksidan özelliklerine bağılı olduğu görüşümüzü destekler niteliktedir.

Oksitosin antienflamatuvar etkisi, tartışmanın başında da belirtildiği üzere, bu çalışmanın hipotezlerinde yer almasını sağlayan etkilerinden birisidir. Literatürde çeşitli çalışmalarda yara iyileşmesini hızlandırdığı ve bunu kısmen monosit-makrofaj infiltrasyonunu baskılamak suretiyle gerçekleştirdiğinden bahsedilmektedir<sup>118</sup>.

Resveratrol ise antioksidan olarak bilinmektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda nöroprotektif etkisinin olduğu da bildirilmiştir<sup>119</sup>. Bu çalışmada fasiyal sinir hasarında dört haftalık intraperitoneal resveratrol uygulamasının hem fonksiyonel hem de elektrofizyolojik olarak sinir iyileşmesini artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca histopatolojik değerlendirmede hasar sonrası miyelinli liflerde azalma olmasına rağmen sinir lifi yapısında diğer gruplara göre dejeneratif değişikliklerin daha az olduğu izlenmiştir. İmmünohistokimyasal olarak da Connexin 43 ekspresyonunda artış saptanması hücreler arası bağlantılar ile rejenerasyona katkı da bulunduğunu düşündürmüştür. Bu durum periferik sinir ezme hasarı sonucunda resveratrol tedavisinin iyileştirici etkiye sahip olabileceği hakkında umut vaat etmektedir.

Yine de resveratrolün iyileşme üzerine nöroprotektif etkisini hangi etki mekanizmaları ile gerçekleştirdiğinin saptanması için ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Sinir hasarının diğer sonuçlarından olan iskemi ve basınç etkisiyle, sinirde intranöral kanlanma bozulur. 15-45 dakika süreyle kan akımındaki değişiklikler sinirde geriye dönüşümlü bir bozukluk olan nöropraksiye yol açar. Mekanik baskı etkisinin sonucunda büyük miyelinli liflerde, vibrasyon ve propriosepsiyon ile ilgili sinir liflerinde ve devamındaki periferik sinirlerde yapısal değişimler oluşması beklenir. Uygulanan basınç düzeyleri ve uzayan kompresyon süreleri sinirde ikincil hasarlanmaya yol açabilecek intrafasiküler ödeme ve endonöral damar hasarına neden olur<sup>120</sup>. Klinik olarak bu tabloda kas atrofisi gelişmesi beklenmemektedir. Aksonlar anatomik olarak bütünlüğünü korumakta ve ancak impulsları iletemediğinden paralizi hali oluşabilmektedir. Demiyelinizasyon bulgularına bağlı olarak motor ve duyu kayıpları olmakta ancak aksonal bir bozukluk ya da Wallerian dejenerasyona ait bulgular saptanmamaktadır. Nöropraksiye bağlı olarak izlenen iletim bloğu ve motor kayıpların fokal olarak izlenen demiyelinizasyondan kaynaklandığı ve remiyelinizasyon gerçekleşene kadar devam ettiği; ancak daha sonra gerilediği bilinmektedir<sup>121,122</sup>. Bulgularımızda nöropraksiye bağlı aksonal ileti bozukluğunun miyelinsiz liflerden daha çok miyelinli olan motor lifleri etkilediği görülmüştür. Ancak aksonların hepsi aynı dönemde ve aynı hızda remiyelinize olamayacağından fonksiyonların geri dönmesi de düzensiz olabilmektedir. Ayrıca endonöral ödemin özellikle subperinöral, intersisyel ve perivasküler bölgelere özgü olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalar da bunu desteklemektedir. Endonöral ödemin oluşmasında sinirin kanlanmasının önemli olduğu bildirilmiştir. Ayrıca perinöral tabaka ve endonöral damarlar fasiküller içindeki sinir liflerinin korunması için önemli roller üstlenmektedir. Endonöral mikroçevre kan sinir bariyeri tarafından korunmakta ve fasikül içindeki doku basıncı endonöral sıvı basıncının arttığı hallerde kısmen artmaktadır. Endonöral boşlukta bilindiği üzere hiç lenfatik damar olmadığından endonöral alanda ortaya çıkan her türlü ödem durumunda fasikül içi basınç artmakta ve endonöral mikrosirkülasyonu bozmaktadır<sup>120</sup>.

Çalışmamızda fasiyal sinir biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde Cerrahi Hasar Grubu'nda büyük miyelinli liflerde segmental miyelin dejenerasyonu ile miyelin yoğunluğunda ve miyelinli liflerde azalma, endonöral ödem ve enflamatuvar hücre infiltrasyonu tespit edilmiştir. Aksonal kayba paralel bir miktar endonöral fibrozis de izlenmektedir. Aksonlarda incelen miyelin kılıfa eşlik eden soğan kabuğu bulgusu da izlenmiştir. Bu anlamda uygulanan ilaçların etkilerini tartışacak olursak, fizyolojik serum verilen grupta bahsedilen bulguların ilaç verilmeyen grup ile aynı derecede olduğu izlenmiştir. Deksametazon verilen grupta endonöral ödemde ve hücre infiltrasyonunda azalma dışında miyelinizasyon açısından sinir liflerinde belirgin fark saptanmamıştır. Oksitosin verilen grupta da deksametazona benzer bulgular olmakla birlikte dağınık olarak düzenlenmiş küçük fasikül demetlerinin olduğu görülmüştür. Bunun da nöroprotektif etkisi sayesinde rejenerasyon lehine değerlendirilebileceği düşünülmüştür. Resveratrol verilen grupta ise miyelinli liflerde azalma olmakla birlikte bu liflerin genellikle normale yakın histolojik görünümde oldukları saptanmıştır. Ayrıca hücre infiltrasyonunda ve endonöral ödemde azalma deksametazon ve oksitosin grubuna göre daha belirgin olarak izlenmiştir.

Bulgularımızda aksonal demiyelinizasyon Schwann hücrelerinde boşluklar şeklinde izlenen lipidlerin birikimi olarak saptanmıştır. Ayrıca kasların arasındaki stromal ve areolar bağ dokusu bölgelerinde yer yer degranulasyon gösteren mast hücrelerine, prolifer olmuş fibroblastlara ve makrofajlara rastlanmıştır. H+Res grubunda özellikle küçük miyelinsiz aksonların daha yoğun ve kalın oldukları izlenirken, büyük miyelinli liflerde azalma belirlenmiştir. H+Oks grubunda dağınık olarak düzenlenmiş değişik boyutlardaki küçük fasikül demetlerine rastlanmıştır. H+Deks grubu ile H+Oks grubu arasında belirgin fark olmadığı saptanmıştır. H+Deks grubunun H+Kont ve H+FS gruplarına göre ödem azalması dışında, miyelinizasyon açısından liflerde belirgin farklılık yaratmadığı saptanmıştır.

İmmünohistokimyasal değerlendirme için yapılan TUNEL boyamasında fasiyal sinir hasarının motor nöronlarda apoptozis ile ölüm şeklinde kendini gösterdiği belirlenmiştir<sup>123</sup>.



TUNEL boyamasında gruplar arasında ekspresyon açısından belirgin fark bulunamaması deneysel modelin oluşturulmasından sonra aradan geçen süreye bağlanabilir. Diğer taraftan bu süreç ile ilişkili proteinler başta olmak üzere birçok faktörün apoptozis aktivasyonu, düzenlenmesi ve sonlandırılması ile ilgili rol oynadığı göz önüne alınmalıdır. Bu nedenle apoptozis yönündeki değişimlerin sadece TUNEL boyamasına dayanarak söylenmesi fazla iddialı olabilir.

Schwann hücreleri, sinir rejenerasyonunda önemlidir. Hem aksonların hedeflerine ulaşmaları için gereken fiziksel uyarıları oluştururlar hem de aksonal gelişmeyi destekleyen ekstraselüler proteinleri sağlarlar. Hasar gören bir sinirde Schwann hücreleri aktive olur, çoğalarak distal segmentte makrofaj aktivitesine yardımcı olurlar. Miyelin fagosite edilse de Schwann hücreleri sağlam kalır. Tüm bu süreç içinde Schwann hücrelerinin birbirleri ile kesintisiz bir iletişim ağı içinde olmaları beklenir. İşte bu süreçte hücreler arası bağlantı komplekslerinin önemi oldukça büyüktür. Konneksinler doku ve organ homeostasisinde anahtar rol oynarlar<sup>124,125,126</sup>.

İnsanda ve sıçanda farklı konneksin tipleri olduğu düşünülerek bu çalışmada iki tür konneksinin immünoekspresyonuna bakılmıştır. Cerrahi Sham Grubutüm alt gruplarında fasiyal sinir biyopsi örneklerinin gerek Connexin 32 ve gerekse Connexin 43 ile orta dereceli ekspresyon bulgusu izlenebilmiştir. Cerrahi Hasar Grubunda ise resveratrol verilen grup dışındaki gruplarda konneksin ekspresyonunda Sham grubu ile benzer ya da Sham grubuna göre özellikle perinöriyumda olmak üzere azalma saptanırken resveratrol verilen grupta özellikle epinöriyum, subperinöral alanlar ve endonöriyumda artmış ekspresyon bulguları saptanmıştır. Schwann hücresi, kas dokusu ve stromal damarlarda ise ekspresyon açısından Cerrahi Hasar Grubunun tüm alt gruplarında Sham grubuna benzer sonuçlar elde edilmiştir.

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

Literatürde santral sinir sisteminde miyelin hasarını izleyen kas kayıplarının morfolojik değişikliklere yol açtığını gösteren bulgular vardır<sup>127</sup>. Buna göre ilerleyen çalışmalarda bu moleküllerin ekspresyonlarının sadece hasar bölgesi ile lokalize bırakmak yerine santral sinir sisteminde ilgili motor korteksten ve fasiyal sinir nükleusundan da örneklemeler yapılarak bu bölgelerdeki astroglial hücrelerin de durumunun değerlendirilmesi daha aydınlatıcı olabilecektir. Yine stereolojik olarak motor son plakların da lezyon bölgesinde bakılması kapsamlı, zahmetli ancak bir o kadar aydınlatıcı olabilir. Bu çalışmada hasarın distalindeki değişiklikler değerlendirilmiş olup proksimalinde (korteks ve nükleuslar) meydana gelen değişikliklerin başka çalışmalarla değerlendirilmesi önerilebilir.

Özetle bu çalışmada oksitosinin histopatolojik olarak sinir liflerinde hücre infiltrasyonunun azalması ile gösterdiği antiinflamatuvar etkiler ve elektrofizyolojik bulguları deksametazon etkilerine benzer hatta daha olumlu olarak bulunmuştur. Resveratrolün, doku hasarını muhtemelen antioksidan etkisi ile oksidatif hasarı azaltıp hasar bölgesinde rahatlatıcı etkiler oluşturarak ve nöroprotektif etkisiyle remiyelinizasyonu sağlayarak sinir rejenerasyonuna katkıda bulunduğu histopatolojik olarak izlenmiştir. Resveratrol ile ilgili bu bulgular EMG’de elektrofizyolojik olarak da desteklenmiştir. Diğer taraftan iyi bilinen ve klinikte oldukça fazla kullanım alanı bulan ilaç olarak deksametazonun etkileri elektrofizyolojik olarak yüz güldürücü olsa da histopatolojik olarak ödemin azaltılmasından öteye gidemediği görülmüştür. Bu anlamda klinik olarak hastada rahatlama sağlıyor olsa bile sinir, morfolojisini tam anlamıyla kazanamıyor gibi görünmektedir. Değerlendirilen yöntemlerle resveratrol verilen grubun bulgularının diğer gruplara göre daha iyi olduğu saptanmış olup periferik sinir hasarı tedavisinde dikkate alınabileceği sonucuna varılmıştır.

Bütün bilgilerin ışığında, uygulanmış olan moleküllerin kombine etkilerinin de aynı deneysel modelde çalışılmamış olması ve histopatolojik bulguların elektron mikroskopi ile değerlendirilmemesi bu çalışmanın zayıf yönüdür.

Ayrıca histolojik ve immünohistokimyasal olarak saptanan bulguların, etki mekanizmalarına yönelik enzimler, antikorlar ve nörotrofik faktörler gibi maddelerle immünohistokimyasal ve biyokimyasal olarak zenginleştirilmesi çalışmayı daha da güçlendirebilir. Ancak deneyin kapsamı dikkate alındığında bunların sonraki çalışmalar için ertelenmiş olduğu düşünülmelidir.

## VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Fasiyal sinir hasarı için kullanılan ezilme tipi hasar modeli, sağ fasiyal sinir ana trunkusuna stilomastoid foramenden çıktıktan sonra ve dallanmadan önce 40 dakika süre ile vasküler klemp kullanılarak oluşturulmuştur. Hasarın sinir bütünlüğünü bozmadığı ancak iletimi belirgin şekilde bozduğu hasar sonrası yapılan fonksiyonel değerlendirmelerde izlenmiştir. Bu nedenle bu hasar modelinin fasiyal sinir hasarında kullanılabileceği gösterilmiştir.
2. Fasiyal sinir hasarı sonrası fonksiyonel iyileşme ilk basamak olarak kornea refleksi geri dönüş zamanı ile değerlendirilmiştir. Çalışmada, dört hafta sonunda H+Res grubunda diğer alt gruplara göre daha hızlı iyileşme olduğu görülmüştür. H+Deks ile H+Oks grupları arasında anlamlı fark olmadığı ancak H+Kont grubu ile H+FS grubuna göre daha hızlı iyileşme olduğu gözlenmiştir.
3. Fasiyal sinir hasarı sonrası fonksiyonel iyileşmenin objektif olarak değerlendirildiği ikinci basamakta ise elektrofizyolojik bir yöntem olan elektromiyografi kullanılmıştır. Rejenerasyonun takibinde için sinir hasarından önce, bir hafta sonra, üç hafta sonra ve tedavi sonunda yapılan EMG ölçümleri ile gruplardaki elektrofizyolojik parametrelerin değişimleri izlenmiştir. Cerrahi Sham Grubu'nda yapılan ölçümlerde ise fasiyal sinirde hasar oluşturulmadığı için normal değerler elde edilmiştir. Bu değerler Cerrahi Hasar Grubu ile karşılaştırmada kullanılmıştır. Tüm gruplarda latans değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tepeden tepeye amplitüd değerlerinde ise Cerrahi Hasar Grubu'nda belirgin azalma saptanmıştır. Tedavi sürecinde ise amplitüd değerleri H+Res grubunda daha belirgin olmak üzere H+Oks ve H+Deks gruplarında anlamlı bir artış gösterirken H+Kont grubunda düşük seviyelerde kalmaya devam etmiştir ve anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. H+FS grubunda ise ilk hafta anlamlı bir artış görülürken sonraki dönemde H+Kont grubu gibi düşük seviyelerde seyretmiştir.

4. Fasiyal sinir hasarından dört hafta sonra yapılan ışık mikroskopik incelemelerde histopatolojik olarak H+Kont ve H+FSgruplarında Cerrahi Sham Grubu'na göre miyelinli sinir liflerinde akson ve miyelin kılıf üzerinde önemli yapısal değişikliklerin olduğu izlenmiştir. H+Oks grubunda bazı alanlarda yapısal bozuklukların olması ile birlikte sinir liflerinin yapılarının H+Kont grubuna göre nispeten normal olduğu görülmüştür. H+Deks grubunda sinir liflerinin bazılarında miyelin kılıf hasarı, aksonal değişiklikler izlenmekle birlikte, görünümün daha çok H+Oks grubu ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır. H+Res grubunda sinir rejenerasyonunun belirgin olduğu, miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin yapılarının çoğunlukla normal olduğu izlenmiştir.
5. Fasiyal sinir hasarından dört hafta sonra yapılan ışık mikroskopik incelemelerde immünohistokimyasal olarak apoptotik değişiklikler için TUNEL boyaması ve hücre bağlantıları için Connexin 32 ve 43 primer antikoları kullanılmıştır. TUNEL boyamasında Cerrahi Hasar Grubunda fasiyal sinir hasarının motor nöronlarda apoptozis ile ölüm şeklinde kendini gösterdiği belirlenmiştir. Ancak gruplar arasında ekspresyon açısından belirgin fark bulunmamıştır. Bu durumun deneysel modelin oluşturulmasından sonra aradan geçen süreye bağlı olduğu düşünülmüştür. Cerrahi Hasar Grubunda ise resveratrol verilen grup dışındaki gruplarda konnexin ekspresyonunda Sham grubu ile benzer ya da Sham grubuna göre özellikle perinöriyumda olmak üzere azalma saptanmıştır. Resveratrol verilen grupta ise ekspresyonda artış olduğu görülmüştür. Bu durumun resveratrolün nöroprotektif etkisini hücre bağlantılarını artırarak gerçekleştirdiğini düşündürmüştür. Schwann hücresi, kas dokusu ve stromal damarlarda ise ekspresyon açısından Cerrahi Hasar Grubunun tüm alt gruplarında Sham grubuna benzer sonuçlar elde edilmiştir. Sinir hasarı sonrası kas dokusunda histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgularda gruplar arasında anlamlı fark olmamasının hasarın ezilme tipi olması nedeniyle kas denervasyonunun olmaması sonucu olduğu düşünülmüştür. Çalışma süresinin daha uzun tutulması ile değişikliklerin gözlenmesi sağlanabilir.

6. Sonuç olarak deneysel hayvan modelinde ezilme tipi hasar sonrası sinir rejenerasyonu üzerine nöroprotektif ajanların etkisinin fonksiyonel, elektrofizyolojik, histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirildiği bu çalışmanın sonuçlarının kliniğe uygulanabilmesi için ajanların etki mekanizmasını açıklayacak, sinir ve kas rejenerasyonunu birlikte gösterebilecek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## VI. ÖZET

Periferik sinir hasarı sonucunda özellikle sinir distalinde önemli yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişikliklerin düzeltilmesine yönelik çeşitli faktörlerin etkileri geniş olarak araştırılmıştır. Rejenerasyonda, Schwann hücrelerinin primer rolleri yanında, eksojen olarak uygulanan nöroprotektif ajanlar, nörotropinler, nörokinler ve bazı büyüme faktörlerinin de yararlı etkileri açıklanmıştır.

Sunulan çalışmamızda amaç fasiyal sinir hasarı oluşturulan sıçanlarda oksitosin ve resveratrolün nörogenesis stimülasyonunu değerlendirmek, olası olumlu nöroprotektif etkilerinden sinir hasarı olan hastalarda yararlanabilmektir. Çalışmamızın sonucunda elde edilen veriler, toplumda sık görülen ve yakın gelecekte daha da ciddi bir toplum sağlığı sorunu oluşturacak olan fasiyal sinir hasarının sağaltımında kullanılabilecek potansiyel nöroprotektif ajanların (oksitosin, resveratrol) etkilerine yönelik bilgi edinmeyi sağlamıştır. Böylelikle fasiyal sinir hasarı iyileşmesine yönelik literatürde mevcut bilgilere ek bilgiler sağlanması hedeflenmiştir. Bunun sonucunda, söz konusu ajan veya (aynı hedef mekanizmaları paylaşan) türevlerinin terapötik olarak klinikte kullanılma olasılıkları tartışmaya açılmıştır. Çalışmamızda daha önce araştırılmayan ve klinik uygulamalarda çeşitli etiyopatogenetik hastalıklarda sıklıkla kullanılan bu ajanların olası nöroprotektif etkilerini gösterebilmek ve alternatif bir tedavi seçeneği olarak sunabilmek hedeflenmiştir.

Çalışmamızda, deneysel fasiyal sinir hasarı modeli oluşturulduktan sonra, tedavi süreci olarak 28 gün verilen oksitosin ve resveratrolün intraperitoneal uygulamasının etkilerinin, sistemik steroid tedavisi ile karşılaştırılmasının yanı sıra, fasiyal EMG ile elektrofizyolojik olarak değerlendirilmesi ve histolojik yöntemler ile de sinir dokusu ve komşuluğundaki yapılarda oluşan hasar ve iyileşme durumu gösterilmiştir.

## VII. ABSTRACT

Major structural and functional changes occur on the distal nerve as a result of peripheral nerve injury. The effects of various factors were investigated as a wide range of peripheral nerve regeneration. On regeneration, the primary roles of Schwann cells were explained, as well as neuroprotective agents, neurotrophines, neurokines, administered exogenously, and some of the beneficial effects of growth factors.

Purpose of presented study, evaluation the neurogenesis stimulation of resveratrol and oxytocin in rats submitted facial nerve injury and utilization the potential positive neuroprotective effects in patients with nerve injury. Facial nerve injury will be a common and serious public health problem in the near future. As a result of our study, the potential neuroprotective agents (oxytocin, resveratrol) can be used in the treatment.

Thus, additional information will be attained to the literature for the recovery of facial nevre injury. As a result, useage of the agent or (mechanisms that share the same goal) derivatives as a therapeutic agent, open to discussion. In our study, we purpose to show the potential neuroprotective effects of these agents that frequently used in a variety of etiopathogenetic diseases in clinical applications, and offer as an alternative treatment option.

In our study, oxytocin and resveratrol intraperitoneally administered compared with systemic steroid therapy in 28 days, after facial nerve injury. We evaluated the regeneration with facial EMG as electrophysiological method and assessed the injury on nerve tissue and the status of recovery as histological methods.



## 7. KAYNAKLAR

1. Brandt, K.E., Mackinnon, S.E.: Microsurgical Repair of Peripheral Nerves and Grafts. In Aston S.J., Beasley R.W., Thorne C.H., (eds.). Grabb and Smith's Plastic Surgery.5th Edition. New York: Lippincott-Raven, p 79, 1997
2. Jackson CG, von Doersten PG. The facial nerve. Current trends in diagnosis, treatment, and rehabilitation. Med Clin North Am 1999; 83:179-195.
3. Santos X, Rodrigo J, Hontanilla B and Bilboa G. Evaluation of peripheral nerve regeneration by nerve growth factor locally administered with a novel system. J Neuroscience Methods, 1998; 85 (1):119-127.
4. Pagnotta A, Tos P, Fornaro M, Gigante A, Geuna S, Battiston B. Neurotrophins and their receptors in early axonal regeneration along muscle-vein-combined grafts. Microsurgery, 2002; 22: 300-303.
5. Yetiser S, Kahraman E. An analysis of time-dependent changes of neurotrophic factors (BDNF, CNTF) in traumatic facial nerve injury of a nerve-cut and nerve-crush model in rats. Otol Neurotol. 2008 Apr;29(3):392-6.
6. Wetmore SJ. Surgical landmarks for the facial nerve. Otolaryngol Clin North Am 1991;24:505-530
7. 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.

8. Olajide Williams, Encyclopedia of the Neurological Sciences- Facial Nerve (Cranial Nerve VII) 2003, Pages 335–341.
9. Akyıldız N.: Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi 2.Cilt,s.215-261, Bilimsel Tıp, Ankara, Ocak 2002.
10. May M.: Facial Nerve Paralysis. In Paparella MM, Shumrick DA. (eds): Otolaryngology. Philadelphia, WB Saunders Co., 1991, s. 1097-1136.
11. May M. Anatomy for the clinician. In: May M, Schaitkin BM. (ed). The Facial nerve. New York: Theime; 2000:19-56.
12. 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.
13. 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.
14. 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
15. 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.
16. Salame K, Ouaknine GE, Arensburg B, Rochkind S. Microsurgical anatomy of the facial nerve trunk. Clin Anat 2002;15:93-99.
17. Çelik O., Kulak, Burun, Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, Periferik Fasiyal Paralizi, Sf: 283-290.
18. Morecraft RJ. et al., The Motor Cortex and Facial Expression: New Insights From Neuroscience, The Neurologist 2004;10: 235–249.
19. Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJ, Zuker CS The receptors and cells for mammalian taste. Nature. 2006 Nov 16;444(7117):288-94. Review.

20. Travers B. J., Travers P.S., Physiology of the Oral Cavity, Cummings Vol II., p:1420-1431.
21. Duman S. Lakrimal sistem hastalıkları. In: Aydın P, Akova YA, eds. Temel Göz Hastalıkları, 1 ed. Ankara: Güneş Kitapevi, 2001; chap. 20.
22. Gates GA: Facial paralysis. Otolaryngol Clin North Am. 1987; 20: 113-131. / May M.: Facial Nerve Paralysis. In Paparella MM, Shumrick DA. (eds): Otolaryngology. Philadelphia, WB Saunders Co., 1991, s. 1097-1136.
23. Tanyeri Y, Unal R: Periferik Fasiyal Paralizi. Celik O.(ed), Asya Tıp Kitabevi, İzmir, 2007, pp: 283-290.
24. Roob G, Fazekas F, Hartung HP. Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment. Eur Neurol 1999;41:3-9.
25. Ghorayeb BY, Yeakley JW, Hall JW 3rd, Jones BE. Unusual complications of temporal bone fractures. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1987;113:749-53.
26. Nielsen ELK, Wormald J. Facial nerve palsy in mastoid surgery. Journal Laryngol Otol. 1997;111:113-116 May M. Trauma to the facial nerve. In May M: The Facial Nerve. New York Thieme 1986; 192-224.
27. House JW. Iatrogenic facial paralysis. ENTJ 1996;5:628-633
28. Ertekin C. Sentral ve Periferik EMG. META Basım Matbaacılık Hizmetleri. Bornova, İzmir;2006
29. Oh SJ. Clinical Electromyography. Lippincott Williams&Wilkins,2003
30. Cummings C. W, Fredrickson J. M, Harker L. A, Krause C. J: Otolaryngology Head and Neck Surgery Vol.IV p.2767-2783, 1998.
31. Esslen E. The acute facial palsies: investigations on the localization and pathogenesis of meato-labyrinthine facial palsies. Schriftenr Neurol. 1977;18:1-164.
32. May M, Blumenthal F, Taylor FH. Bell's palsy: surgery based upon prognostic indicators and results. Laryngoscope. 1981 Dec;91(12):2092-2103.

33. Raslan WF, Wiet R, Zeale DL. A statistical study of ENoG test error. *Laryngoscope*. 1988 Aug;98(8 Pt 1):891-3.
34. Fisch U: Results of surgery versus conservative treatment in Bell's palsy and Herpes Zoster Otitus. In: *Disorders of the Facial Nerve*, Graham MD, House WF (Eds) 273-278, 1982.
35. Smith IM, Cull RE. Bell's palsy-which factors determine final recovery? *Clin. Otolaryngol*. 19:465-466, 1996.
36. Ducker TB: Pathophysiology of peripheral nerve trauma. Wilkins RH, Rengachary SS (eds): *Neurosurgery*, New York: McGraw- Hill, 3115 – 3119; 1996
37. Gasser HS, Erlanger J: The role of fiber size in the establishment of a nerve block by pressure or cocaine. *Am J Physiol* 1929; 88:581-591.
38. Lloyd DPC: Neuropatterns controlling transmission of ipsilateral hind limb reflexes in cat. *J. Neurophysiol*; 6:293-315, 1943.
39. Thomas PK, Ohoa J. Microscopic anatomy of peripheral nerve fibers. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia, Saunders Cop p; 39-96, 1984.
40. Brandt, K.E., Mackinnon, S.E.: Microsurgical Repair of Peripheral Nerves and Grafts. In Aston S.J., Beasley R.W., Thorne C.H., (eds.). *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. 5th Edition. New York: Lippincott-Raven, p 79, 1997.
41. Lundborg, G.: The Intrinsic Vascularization of Human Peripheral Nerves: Structural and Functional Aspect. *J. Hand Surgery*, 4:34-41, 1979
42. Lundborg G. Ryedevik B. Effects of stretching the tibial of the rabbit. A preliminary study of the intraneural circulation and the barrier function of the perineurium. *J Bone Joint Surg*; 55 B: 390, 1973.
43. Lundborg G. Structure and function of the intraneural microvessels as related to trauma, edema formation and nerve function. *J Bone Joint Surg*; 57 A: 938
44. Seddon H. Three types of nerve injury. *Brain*; 66,237-288, 1943.

45. Sunderland S: A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain* 1951; 74:491-516.
46. Mackinnon SE: New directions in peripheral nerve surgery. *Ann Plast Surg* 1989; 22:257-273.
47. Terzis, J.K., Faibisoff, B., Williams, H.B.: The Nerve Gap: Suture under Tension versus Graft. *Plast Reconstr Surg.*, 56: p 166, 1975.
48. 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.
49. Sunderland S, Ray LJ. 1950. Denervation changes in mammalian striated muscle. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 13:159–177.
50. Brushart, T.M., Henry, E.W., Mesulam, M.M.: Reorganization of Muscle Afferent Projections Accompanies Peripheral Nerve Regeneration. *Neuroscience*, 6:2053-2061, 1981.
51. Nix, W.A., Dahm, M.: The Effect of Isometric Short-Term Electrical Stimulation on Denervated Muscle. *Muscle Nerve*, 110:136-143, 1987.
52. Ronald Deumens, Ahmet Bozkurt, Marcel F. Meek, Marco A.E. Marcus, Elbert A.J. Joosten, Joachim Weis, Gary A. Brook  
Repairing injured peripheral nerves: Bridging the gap
53. Seckel BR Enhancement of peripheral nerve regeneration. *Muscle Nerve* 1990;13:785-800.
54. Archibald P, Salessiotis AN, Winn SR. Basic fibroblast growth factor released from synthetic guidance channels facilitates peripheral nerve regeneration across long nerve gaps. *J Neurosci Res* 1989;23:232-289.
55. Wong BJ, Crumley RL. Nerve wound healing. An overview. *Clin North Am* 1995;28:881-895.
56. Bunge RP. The role of Schwann cell in trophic support and regeneration. *J Neurol* 1994;242:19-21.
57. Junqueira, L.C., Carneiro, J., Kelley, R.O.: *Sinir Dokusu.: Temel Histoloji* (Con. ed. Aytekin., Y.). 7th Edition. Barış Kitabevi / Appleton and Lange, pp 196-230, 1992.

58. Brushart, T.M.: Motor Axons Preferentially Reinnervate Motor Pathways. *J. Neurosci*,13:2730–2738, 1993.
59. Dellon AL. Wound healing in nerve. *Clin Plast Surg* 1990;17:545-570.
60. Carroll WR. Nerve grafting and neuromuscular transfers. *Otolaryngol Clin North Am* 1994;27:125-138.
61. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al. *Neuroscience*. Second edition. Massachusetts: Sinauer Associates Inc, 2001; 471-561.
62. du Vigneaud V. Trail of sulfur research: From insulin to oxytocin. *Science* 1956;123:967–974.
63. Tribollet E, Dubois DM, Dreifuss J, Barberis C, And Jard S. Oxytocin receptors in the central nervous system. Distribution, development, and species differences. *Ann NY Acad Sci* 652: 29–38, 1992.
64. Uvnas M, Ahlenius S, Hillegaard V, And Alster P. High doses of oxytocin cause sedation and low doses cause an anxiolytic-like effect in male rats. *Pharmacol Biochem Behav* 49: 101–106, 1994.
65. Arletti R, Benelli A, Poggioli R, Luppi P, Menozzi B, And Bertolini A. Aged rats are still responsive to the antidepressant and memoryimproving effects of oxytocin. *Neuropeptides* 29: 177–182, 1995.
66. Pitman RK, Orr SP & Lasko NB. Effects of intranasal vasopressin and oxytocin on physiologic responding during personal combat imagery in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research* 1993 48 107–117.
67. Brown D, Perkowski S. Oxytocin content of the cerebrospinal fluid of dogs and its relationship to pain induced by spinal cord compression. *Vet Surg* 27: 607–611, 1998.
68. Jezdinsky, J.; Stojan, B.; Queisnerova, M. Demonstration of the existence of an anti-inflammatory factor situated in the posterior pituitary. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1963, 146, 561–578.

69. Asad, M.; Shewade, D.G.; Koumaravelou, K.; Abraham, B.K.; Vasu, S.; Ramaswamy, S. Gastric antisecretory and antiulcer activity of oxytocin in rats and guinea pigs. *Life Sci.* 2001, 70, 17–24.
70. Iseri, S.O.; Sener, G.; Saglam, B.; Gedik, N.; Ercan, F.; Yegen, B.C. Oxytocin protects against sepsis-induced multiple organ damage: Role of neutrophils. *J. Surg. Res.* 2005, 126, 73–81.
71. Iseri, S.O.; Gedik, I.E.; Erzik, C.; Uslu, B.; Arbak, S.; Gedik, N.; Yegen, B.C. Oxytocin ameliorates skin damage and oxidant gastric injury in rats with thermal trauma. *Burns* 2008, 34, 361–369.
72. Dusunceli, F.; Iseri, S.O.; Ercan, F.; Gedik, N.; Yegen, C.; Yegen, B.C. Oxytocin alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Peptides* 2008, 29, 1216–1222.
73. Jankowski M.; Bissonauth, V.; Gao, L.; Gangal, M.; Wang, D.; Danalache, B.; Wang, Y.; Stoyanova, E.; Clouthier, G.; Blaise, G.; Gutkowska, J. Anti-inflammatory effect of oxytocin in rat myocardial infarction. *Basic Res. Cardiol.* 2009, in press.
74. Clodi, M., et al., Oxytocin alleviates the neuroendocrine and cytokine response to bacterial endotoxin in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008. 295(3): p. E686-91.
75. G. Ozelci Kavas, P. Aribal Kocaturk and D. Iren Büyükkagnici. "Resveratrol: Is There Any Effect On Healthy Subject?". *Biol. Trace Elem. Res.*, 118(3): 250-254 (2007).
76. J A. Baur et al., "Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet", *Nature* 444, 337-342 (2006).
77. S. Pal, et al., "Red Wine Polyphenolics Increase LDL Receptor Expression and Activity and Suppress the Secretion of ApoB100 from Human HepG2 Cells", *J. Nutr.* 133,700-706 (2003).
78. Aribal P, Kocaturk, G. Ozelci Kavas and D. Iren Buyukkagnici. "Pretreatment Effect Of Resveratrol On Streptozotocin-Induced Diabetes", *Biol. Trace Elem. Res.*, 118(3): 244-249. (2007).
79. P. Aribal Kocaturk and G. Ozelci Kavas. "Resveratrol effects on streptozotocin-induced diabetes". *Trace Elem Electrolytes* 24 (2), 112-116 (2007)

80. Lamuela-Raventós, R. M., Romero-Pérez, A. I., Waterhouse, A. L., & de la Torre-Boronat, M. C. (1995). Direct HPLC analysis of cis and trans-resveratrol and piceid isomers in Spanish red *Vitis vinifera* wines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 43, 281–283.
81. J A. Baur et al., "Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet", *Nature* 444, 337-342 (2006).
82. S. Pal, et al., "Red Wine Polyphenolics Increase LDL Receptor Expression and Activity and Suppress the Secretion of ApoB100 from Human HepG2 Cells", *J. Nutr.* 133,700-706 (2003).
83. B. Olas, et al. "Protective effects of resveratrol against oxidative/nitrative modifications of plasma proteins and lipids exposed to peroxynitrite", *J. Nutr. Biochem.* 17, 96-102 (2006).
84. C. Plin, et al., "Resveratrol protects against cold ischemia-warm reoxygenation – induced damages to mitochondria and cells in rat liver", *European J. Pharmacol.* 528, 162-168 (2005).
85. Lee, S.R., Kwak, J.H., Kim, H.J., Pyo, S.: Neuroprotective effects of resveratrol against the withdrawal of trophic support, nitrosative stress, and mitochondrial damage in SHSY5Y neuroblastoma cells. *Bioorg Med Chem Lett* 17, (7), 1879-1882, 2007
86. Anekonda, T.S.: Resveratrol—A boon for treating Alzheimer's disease? *Brain Res Rev* 52, (2), 316-326, 2006
87. A.R. Martin, et al., "Resveratrol, a polyphenol found in grapes, suppresses oxidative damage and stimulates apoptosis during early colonic inflammation in rats", *Biochem. Pharmacol.* 67, 1399-1410 (2004).
88. King RE, Bomser JA, Min DB. 2006. Bioactivity of resveratrol. *Compreh Rev Food Sci Food Safety*, 5:65-70
89. Sovak M. 2001. Grape extract, resveratrol, and its analogs: A review. *J Med Food*, 4: 93-105.
90. Yetiser S, Kahraman E., An analysis of time-dependent changes of neurotrophic factors (BDNF, CNTF) in traumatic facial nerve injury of a nerve-cut and nerve-crush model in rats. *Otol Neurotol.* 2008 Apr;29(3):392-6.



91. Neiva FC, Borin A, Cinini S, Mello LE, Cruz OL, Testa JR. Experimental model of facial paralysis by nerve compression in primates (*Callithrix* sp.): a new model of facial paralysis in small nonhuman primates. *Acta Otolaryngol.* 2012 Nov;132(11):1239-42.
92. Wood MD, Kemp SW, Weber C, Borschel GH, Gordon T. Outcome measures of peripheral nerve regeneration. *Ann Anat.* 2011 Jul;193(4):321-33.
93. Sabatier MJ, To BN, Rose S, Nicolini J, English AW. Chondroitinase ABC reduces time to muscle reinnervation and improves functional recovery after sciatic nerve transection in rats. *J Neurophysiol.* 2012 Feb;107(3):747-57.
94. Gladman SJ, Huang W, Lim SN, Dyall SC, Boddy S, Kang JX, Knight MM, Priestley JV, Michael-Titus AT. Improved outcome after peripheral nerve injury in mice with increased levels of endogenous  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids. *J Neurosci.* 2012 Jan 11;32(2):563-71.
95. Nejatbakhsh N, Guo CH, Lu TZ, Pei L, Smit AB, Sun HS, van Kesteren RE, Feng ZP. Caltubin, a novel molluscan tubulin-interacting protein, promotes axonal growth and attenuates axonal degeneration of rodent neurons. *J Neurosci.* 2011 Oct 26;31(43):15231-44.
96. Seth R, Revenaugh PC, Kaltenbach JA, Rajasekaran K, Meltzer NE, Ghosh D, Alam DS. Facial nerve neurotomy and the effects of glucocorticoids in a rat model. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Nov;147(5):832-40.
97. Stoll G, Müller HW. Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: basic insights. *Brain Pathology*, 1999; 9: 313-325.
98. Pagnotta A, Tos P, Fornaro M, Gigante A, Geuna S, Battiston B. Neurotrophins and their receptors in early axonal regeneration along muscle-vein-combined grafts. *Microsurgery*, 2002; 22: 300-303
99. Hirata Kazuho and Kawabuchi Masaru. Myelin phagocytosis by macrophages and nonmacrophages during wallerian degeneration. *Microscopy Research and Technique*, 2002; 57:541-547.

100. Bridge PM, Ball DJ, Mackinnon SE, et al. Nerve crush injuries: a model for axonotmesis. *Exp Neurol.* 1994;127:284-290.
- Constantinidis J, Akbarian A, Steinhart H, Iro H, Mautes A. Effects of immediate and delayed facial-facial nerve suture on rat facial muscle. *Acta Otolaryngol.* 2003 Oct;123(8):998-1003.
101. Guntinas-Lichius O, Irintchev A, Streppel M, Lenzen M, Grosheva M, Wewetzer K, Neiss WF, Angelov DN, Factors limiting motor recovery after facial nerve transection in the rat: combined structural and functional analyses. *Eur J Neurosci.* 2005;21(2):391-402.
102. Terrell GS, Terzis JK, Terrell GS, Terzis JK. An experimental model to study the blink reflex. *J Reconstr Microsurg.* 1994 May;10(3):175-83.
103. Vakharia KT et al., The Effects of Potential Neuroprotective Agents on Rat Facial Function Recovery Following Facial Nerve Injury, *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2011; 144(1) 53–59.
104. Lindsay RW, Heaton JT, Edwards C, Smitson C, Hadlock TA. Nimodipine and acceleration of functional recovery of the facial nerve after crush injury. *Arch Facial Plast Surg.* 2010;12:49-52.
105. Zhang W, Sun B, Yu Z, An J, Liu Q, Ren T. High dose erythropoietin promotes functional recovery of rats following facial nerve crush. *J Clin Neurosci.* 2009;16:554-556.
106. High dose erythropoietin promotes functional recovery of rats following facial nerve crush. *J Clin Neurosci.* 2009;16:554-556.
107. Lal D, Hetzler LT, Sharma N, Wurster RD, Marzo SJ, Jones KJ, Foecking EM. Electrical stimulation facilitates rat facial nerve recovery from a crush injury. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Jul;139(1):68-73.
108. Toledo RN et al. The action of topical basic fibroblast growth factor in facial nerve regeneration. *Otol Neurotol.* 2010 Apr;31(3):498-505.

109. Nobuta S, Sato K, Komatsu T, Miyasaka Y, Hatori M. Clinical results in severe carpal tunnel syndrome and motor nerve conduction studies. *J Orthop Sci.* 2005;10(1):22-6.
110. Devesa P et al., Growth hormone treatment enhances the functional recovery of sciatic nerves after transection and repair, *Muscle & Nerve* 2012, Volume 45, Issue 3
111. Karsidag S et al. Neurophysiological and morphological responses to treatment with acetyl-L-carnitine in a sciatic nerve injury model: preliminary data, *J Hand Surg Eur Vol.* 2012 Jul;37(6):529-36.
112. Gue´rout N et al. Co-Transplantation of Olfactory Ensheathing Cells from Mucosa and Bulb Origin Enhances Functional Recovery after Peripheral Nerve Lesion. *PLoS ONE* 2011; 6(8): e22816.
113. Sharma N, Cunningham K, Porter RG Sr, Marzo SJ, Jones KJ, Foecking EM. Comparison of extratemporal and intratemporal facial nerve injury models. *Laryngoscope.* 2009 Dec;119(12):2324-30.
114. Tsai RK, Chang CH, Wang HZ. Neuroprotective effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in neurodegeneration after optic nerve crush in rats. *Exp Eye Res.* 2008 Sep;87(3):242-50.
  
115. Atkins S, Smith KG, Loescher AR, Boissonade FM, Ferguson MWJ, Robinson PP. The effect of antibodies to TGF- $\alpha$ 1 and TGF- $\alpha$ 2 at a site of sciatic nerve repair. *J Peripheral Nervous System*, 2006; 11:286-293.
116. Becker KW, Kienecker EW, Andrea I. Effect of locally applied corticoids on the morphology of peripheral nerves following neurotmesis and microsurgical suture. *Neurochirurgia*, 1987; 30: 161-167.
117. Lieven CJ, Hoegger MJ, Schliene CR, Lewin LA. Retinal ganglion cell axotomy induces an increase in intracellular superoxide anion. *Invest Ophthalmol Vis*, 2006; 47: 1477-1485.

118. Jankowski M.; Bissonauth, V.; Gao, L.; Gangal, M.; Wang, D.; Danalache, B.; Wang, Y.; Stoyanova, E.; Clouthier, G.; Blaise, G.; Gutkowska, J. Anti-inflammatory effect of oxytocin in rat myocardial infarction. *Basic Res. Cardiol.* 2009, in press..
119. Ashutosh K et al., NF- $\kappa$ B inhibitory action of resveratrol: A probable mechanism of neuroprotection in experimental diabetic neuropathy, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2010;
120. Rydevik B, Lundborg G. Permeability of intraneural microvessels and perineurium following acute, graded experimental nerve compression.
121. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1977;11(3):179-87.
122. Rempel D, Dahlin L, Lundborg G. Pathophysiology of nerve compression syndromes: response of peripheral nerves to loading. *J Bone Joint Surg Am*, 1999 Nov 01;81(11):1600-10
123. Papaliagkas V, Anogianaki A, Anogianakis G, Ilonidis G. The proteins and the mechanisms of apoptosis: a mini-review of the fundamentals. *Hippokratia.* 2007 Jul;11(3):108-13.
124. Solan JL, Lampe PD. Connexin43 phosphorylation: structural changes and biological effects. *Biochem J* 2009; 419(2):261-72.
125. Kelsell DP, Wilgoss AL, Richard G, Stevens HP, Munro CS, Leigh IM. Connexin mutations associated with palmoplantar keratoderma and profound deafness in a single family. *Eur J Hum Genet.* 2000 Jun;8(6):469-72.
126. Meşe G, Richard G, White TW. Gap junctions: basic structure and function. *J Invest Dermatol.* 2007 Nov;127(11):2516-24.
127. Laskawi R, Rohlmann A, Landgrebe M, Wolff JR. Rapid astroglial reactions in the motor cortex of adult rats following peripheral facial nerve lesions. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1997;254(2):81-5.
128. Leman Sencar, Yüksek Lisans Tezi, Deneysel siyatik sinir yaralanmasında betametazon ve sinir büyüme faktörünün sinir rejenerasyonuna ultrastrüktürel etkileri.