

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

**FARKLI ETİYOLOJİK FAKTÖRLERE BAĞLI GELİŞEN
FASİAL SİNİR PARALİZİLERİNDE
METİLPREDNİZOLON'UN ETKİNLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Akif YILDIRIM**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Turgut KARLIDAĞ**

**ELAZIĞ
2012**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur

Prof. Dr. Şinasi YALÇIN

Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. Turgut KARLIDAĞ

Danışman

Uzmanlık Sınavı Değerlendirme Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Şinasi YALÇIN

Prof. Dr. İrfan KAYGUSUZ

Prof. Dr. Turgut KARLIDAĞ

Doç. Dr. Erol KELEŞ

Yrd. Doç. Dr. Mustafa GİRGİN

TEŞEKKÜR

Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince teorik ve pratik anlamda yetişmemde bana her türlü desteği sağlayan, bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, kendilerinden çok şey öğrendiğim başta tez hocam Prof. Dr. Turgut Karlıdağ olmak üzere, Prof. Dr. Şinasi Yalçın'a, Prof. Dr. İrfan Kaygusuz'a, Doç. Dr. Erol Keleş'e ve Doç. Dr. H.Cengiz Alpay'a teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca tez çalışmamdaki katkılarından dolayı Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında görev yapan Doç. Dr. Nusret Akpolat'a ve hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında görev yapan Doç. Dr. Yasemin Bulut'a teşekkür ederim.

Çalıştığım dönem boyunca birlikte olduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin hemşire, sekreter ve personellerine özellikle teşekkür etmek isterim.

Yaşamım boyunca karşılıksız sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen, bugünlere gelmeme vesile olan aileme minnettarım.

Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) Koordinasyon Birimi FÜBAP TF.11.23 nolu proje ile desteklenmiştir.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı fasial sinirde kesi, bası ve Herpes Simplex Virüs (HSV) tip-1 inokülasyonu ile oluşturulacak fasial sinir paralizi modellerinde metilprednizolonun etkinliğini araştırmaktır.

Çalışma, 1200-3000 gram ağırlığında 30 adet dişi Yeni Zelanda türü tavşan üzerinde gerçekleştirilmiştir. Tüm tavşanlar ratgele beşerli altı gruba ayrılmıştır. Grup 1a (Kesi-Metilprednizolon grubu) ve 1b (Kesi-Kontrol grubu)'de bulunan tavşanların fasial sinirinde kesi tipi hasar oluşturulmuştur. Grup 2a (Bası-Metilprednizolon grubu) ve 2b (Bası-Kontrol grubu)'de bulunan tavşanların fasial sinirinde bası tipi hasar oluşturulmuştur. Grup 3a (HSV tip 1- Metilprednizolon grubu) ve 3b (HSV tip1-Kontrol grubu)'de bulunan tavşanların fasial sinirinde viral enfeksiyona bağlı fasial paralizi oluşturulmuştur. Her üç grubun "a" grubuna intramusküler 1 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon, "b" grubuna 1 cc serum fizyolojik üç hafta süreyle uygulanmıştır. Çalışmaya alınan tüm denekler iki ay süreyle takip edilmiştir. Takip süresi sonunda deneklerin işlem uygulanan taraftaki fasial sinir bukkal dalı çıkartılmıştır. Spesmenler yarı ince doku kesitlerinde perinöral fibrozis, kollajen lif artışı, miyelin dejenerasyonu, aksonal dejenerasyon, Schwann hücre proliferasyonu ve ödem parametreleri açısından ışık mikroskobu ile değerlendirilmiştir. Her gruba ait sekiz kesitten altı adet alan (x40, 100, 200, 1000 objektif büyütme) sayılmış ve her grup için altı adet alanın ortalaması alınmıştır. Elde edilen bulgular; Yok: (0), hafif: +(1), orta: ++(2), şiddetli: +++(3) olarak derecelendirilmiştir.

Yaptığımız deneysel çalışmada, kesi grubunda sinir anastomozu sonrasında metilprednizolon uyguladığımız grup ile kontrol grubu arasında perinöral fibrozis, kollajen lif artışı, miyelin dejenerasyonu, aksonal dejenerasyon ve ödem bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sinir iyileşmesinde önemli bir faktör olan schwann hücre proliferasyonunda da her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Bası grubunda (Grup 2) kontrol grubu ve metilprednizolon uygulananlar arasında perinöral fibrozis, kollajen lif artışı ve Schwann hücre proliferasyonu açısından fark saptanmazken; metilprednizolon grubuna göre kontrol grubunda daha fazla aksonal dejenerasyon, miyelin dejenerasyonu ve ödem izlenmiştir, gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). HSV tip-1

inokülasyonu yapılan grupta metilprednizolon ile kontrol grubu karşılaştırıldığında perinöral fibrozis, aksonal dejenerasyon, miyelin dejenerasyon, schwann hücre proliferasyon bakımından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu grupta sadece ödem açısından metilprednizolon lehine istatistiksel farklılık gözlenmiştir($p<0.05$).

Çalışmamızın sonucunda farklı fasial sinir paralizi modellerinde metilprednizolonun etkinliği değerlendirildiğinde; kesiye bağlı fasial paralizilerde metilprednizolonun sinir iyileşmesi üzerine etkili olmadığı, HSV tip-1 bağlı fasial paralizilerde sadece sinirdeki ödemi azalttığı, sinire bası sonucu ortaya çıkan fasial paralizilerde ise iyileşme üzerine olumlu etkilerinin olduğunu söyleyebiliriz. Bu çalışmanın bulgularını güçlendirmek amacıyla metilprednizolon tedavisi sonrasında fasial sinirde meydana gelen değişiklikleri histopatolojik ve klinik olarak EMG değerlendirmesinde dahil olduğu sonraki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Fasial sinir paralizi, Metilprednizolon, Herpes Simplex Virüs tip-1.

ABSTRACT

THE EFFECT OF METHYLPREDNISOLONE ON FACIAL NERVE PARALYSIS WITH DIFFERENT ETIOLOGIES

This study aims to investigate the effectiveness of methylprednisolone in facial nerve paralysis models induced by facial nerve transection, facial nerve compression, and inoculation of Herpes Simplex Virus (HSV) Type-1.

The study was conducted on 30 female New Zealand rabbits weighing between 1200-3000 gr. The rabbits were randomly divided into six groups, five rabbits in each. Facial nerve injury in the form of transection was performed in Group 1a (Transection- Methylprednisolone Group) and 1b (Transection-Control Group). Facial nerve compression was performed in Group 2a (Compression-Methylprednisolone Group) and 2b (Compression-Control Group). Viral infection was used to perform facial paralysis in Group 3a (HSV Type 1- Methylprednisolone Group) and 3b (HSV Type 1-Control Group). The rabbits in the “a” subgroups of all three groups were given a daily dose of 1 mg intramuscular methylprednisolone, while those in the “b” subgroups received 1 cc of normal saline for three weeks. All rabbits were followed up for a period of 2 months. At the end of the follow-up period, the buccal branches of the facial nerves of rabbits were removed from the side where paralysis was performed. Semithin sections from the specimen were analyzed for perineural fibrosis, rate of increase in collagen fibers, myelin degeneration, axonal degeneration, Schwann cell proliferation, and edema by using an optical microscope. Six areas were analyzed (on an objective magnification of 40X, 100X, 200X, and 1000X) in eight sections taken from each group. The mean values of the data pertaining to these areas were calculated, and the results were classified into three categories: Absent: (0), mild: +(1), moderate: ++(2), and severe: +++(3).

In this experimental study, no significant difference was identified between the facial nerve transection experimental group that received methylprednisolone and the control group in perineural fibrosis, rate of increase in collagen fibers, myelin degeneration, axonal degeneration, and edema. No significant difference was observed between the two groups in Schwann cell proliferation which plays an important role in nerve regeneration ($p>0.05$). In the compression group (Group 2),

no difference was identified between the group that received methylprednisolone treatment and the control group in perineural fibrosis, rate of increase in collagen fibers, and Schwann cell proliferation; however, the control group had more axonal degeneration, myelin degeneration, and edema than the experimental group that received methylprednisolone treatment. The difference between the compression groups were found to be statistically significant ($p < 0.05$). In the group that was inoculated by HSV Type-1, no difference was observed between the group that received methylprednisolone and the control group in perineural fibrosis, axonal degeneration, myelin degeneration, and Schwann cell proliferation. However, there was a significant difference between the two groups in edema to the advantage of the group that received methylprednisolone ($p < 0.05$).

The findings of this study investigating the effectiveness of methylprednisolone in facial nerve paralysis models suggest that methylprednisolone does not affect nerve regeneration in cases of facial paralysis associated with nerve transection; however, it was found to reduce neural edema in cases of facial paralysis associated with HSV Type-1 and to contribute to neural regeneration in cases of facial paralysis associated with nerve compression. The findings of this study could be further supported by future studies examining the changes generated by methylprednisolone treatment histopathologically and clinically included EMG.

Keywords: Facial nerve paralysis, Methylprednisolone, Herpes Simplex Virus Type-1

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Fasial Sinir	2
1.1.1. Fasial Sinirin Embriyolojisi	2
1.1.2. Fasial Sinirin Anatomisi	4
1.1.3. Fasial Sinirin Fizyolojisi	11
1. 1. 5. Fasial Sinirin Fizyopatolojisi	13
1. 2. Fasial Paralizi	14
1. 2. 1. Travmatik Fasial Paraliziler	15
1. 2. 2. Sinir Yaralanmalarının Cerrahi Tedavisi	16
1. 2. 3. Travmatik Fasial Paralizilerin Cerrahi Tedavisinde Kullanılan Teknikler	17
1. 2. 4. Sinir Tamirinde Kullanılan Cerrahi Teknikler	21
1.3. Sinir Rejenerasyonu	22
1. 4. Bell Paralizisi	25
1. 4. 1. Bell Paralizisinde Medikal Tedavi	27
1.5. Herpes Simplex Virüsler (HSV)	28
1. 6. Metilprednizolon	28
1. 7. Tavşan Fasial Sinirinin Anatomisi	29
2. GEREÇ VE YÖNTEM	31
2. 1. Denekler	31
2. 2. Deneklerin Gruplara Ayrılması	31
2. 3. Herpes Simplex Virüs Tip 1'in Hazırlanması ve Deneklere Virüs İnokülasyonu	35
2. 4. Spesmenlerin Hazırlanması	35
2. 5. Spesmenlerin Değerlendirilmesi	36
2. 6. İstatistiksel Analiz	36

	Sayfa No
3. BULGULAR	38
4. TARTIŞMA	44
5. KAYNAKLAR	52
6. ÖZGEÇMİŞ	64

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Fasial paralizi tedavisinde kullanılan cerrahi girişimler	18
Tablo 2. Grupların histopatolojik bulgularının skorlaması	39
Tablo 3. Grupların perinöral fibrozis, kollajen lif artışı, miyelin dejenerasyon, aksonal dejenerasyon, schwann hücre proliferasyonu, ödem skorlarının karşılaştırılması	40

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Fasial sinir dalları	5
Şekil 2. Fasial sinir anatomisinin şematik görüntüsü	6
Şekil 3. İyatrojenik fasial sinir paralizisi sebepleri	14
Şekil 4. Tavşan fasial sinir bukkal dalı	32
Şekil 5. Tavşan fasial sinirden eksize edilen sinir parçası	33
Şekil 6. Tavşan fasial siniri anastomoz yapıldıktan sonraki bukkal dalın görünümü.	33
Şekil 7. Fasial sinirin bukkal dalında anevrizma klibi ile bası oluşturulması.	34
Şekil 8. Kesi kontrol grubunda fasial sinir enine kesitinde perinöral fibrozis (x200 ışık mikroskopisi)	38
Şekil 9. Kesi kontrol grubunda fasial sinirin enine kesitinde kollajen lif artışı (x200 ışık mikroskopisi)	40
Şekil 10. Bası kontrol grubunda fasial sinir boyuna kesitinde miyelin dejenerasyonu (x200 ışık mikroskopisi).	41
Şekil 11. Bası kontrol grubunda fasial sinir enine kesitinde aksonal dejenerasyon (x200 ışık mikroskopisi).	42
Şekil 12. Kesi kontrol grubunda fasial sinirin boyuna kesitinde Schwann hücre proliferasyonu (x200 ışık mikroskopisi).	42
Şekil 13. HSV kontrol grubunda fasial sinirin boyuna kesitinde ödem (x400 ışık mikroskopisi).	43

KISALTMALAR LİSTESİ

BT	: Bilgisayarlı tomografi
DKY	: Dış kulak yolu
EMG	: Elektromiyografi
FS	: Fasial sinir
HSV	: Herpes Simplex Virüs
İFSP	: İdiopatik fasial sinir paralizi
MİF	: Migrasyon inhibitör faktör
MP	: Metilprednizolon
PFSP	: Periferik fasial sinir paralizi
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
TPFSP	: Travmatik periferik fasial sinir paralizi

1. GİRİŞ

Toplumda bireysel iletişimin vazgeçilmez unsurlarından birisi olan yüzün simetrik görünümü ve mimik hareketleri oldukça önemlidir. Yüzün mimik hareketlerini sağlayan kasların tümünü fasial sinir (FS) innerve etmektedir. Bununla birlikte tat alma duyusu, yüksek gürültüden iç kulağın korunması gibi diğer birçok fonksiyonu yine FS sağlamaktadır (1). Her insanın yüz ifadesi, onun fiziksel ve kalımsal özellikleri ile birlikte duygu durumunu da yansıtır. Bilindiği gibi FS mikst bir yapıya sahiptir. Motor fonksiyonun yanı sıra sensitif, tat ve parasempatik fonksiyonları da vardır. Bu işlevinden dolayı, FS'nin etkilendiği durumlarda, hastalarda gerek fonksiyonel, gerekse pisişik birçok problemler meydana gelebilmektedir (2).

Travmatik periferik fasial sinir paralizlerinde (TPFSP), tam veya kısmi kesiden şüphe ediliyorsa en kısa zamanda cerrahi olarak tedavi edilmeli ve fonksiyonunu kaybeden sinire yeniden fonksiyon kazandırılmaya çalışılmalıdır (3). Travmatik periferik fasial sinir paralizleri, travma sonrasında, özellikle yüz ve temporal kemik travmaları sonucunda, nadiren de iyatrojenik olarak meydana gelmektedir. Timpanoplasti, radikal mastoidektomi, mastoid obliterasyonu, modifiye radikal mastoidektomi, stapedektomi, endolenfatik keseye ve vestibüler sinire yönelik girişimler gibi timpano-mastoid cerrahiler sırasında, akustik tümör cerrahisi ve parotidektomi gibi girişimlerde fasial sinir iyatrojenik olarak yaralanabilir (3).

Cerrahi tedavi seçenekleri arasında fasial sinir dekompresyonu, uçları karşılıklı duran sinir kesileri için uç-uca anastomoz, sinir dokusu kayıplarında fasial sinir seyrinin değiştirilerek karşılıklı getirilen sinir uçlarına uç-uca anastomozu ve n. aurikularis magnus veya n. suralis'ten serbest sinir grefti ile onarım bulunmaktadır (4). Periferik fasial sinir paralizisinin etyolojisinde %50-85 oranında Bell paralizi bulunmaktadır (5). Mulkens ve ark. (6) Bell paralizili bir hastaya yaptıkları dekompresyon cerrahisinden elde ettikleri epinöriumdan Herpes simplex virüs (HSV) tip-1 izolasyonunu başarmışlardır. Bir başka çalışmalarında ise genikulat gangliondaki HSV genomlarının aktivasyonunun Bell paralizisinin en önemli nedeni olduğunu ileri sürmüşlerdir (7). Abiko ve ark. (8) Bell paralizi tanısı almış hastaların tükrük ve gözyaşı salgısında yaptıkları çalışmalarda Polimeraz Zincir

Reaksiyonu (PZR) metoduyla HSV tip-1 tespit etmişlerdir. Elde edilen bu sonuç Bell paralizisi ortaya çıkışında HSV tip-1'in olası rolünü kuvvetlendirmektedir.

Bu çalışmada tavşan fasial sinirinde bası ve tam kesi ile oluşturulacak travmatik periferik fasial sinir paralizisi ve HSV tip 1 inokülasyonu ile oluşturulacak akut periferik fasial sinir paralizisi (PFSP) modelinde, PFSP'nin medikal tedavisinde yaygın olarak kullanılan metilprednizolonun sinir iyileşmesi üzerine etkilerini histopatolojik olarak araştırma amaçlanmıştır.

1.1. Fasial Sinir

1.1.1. Fasial Sinirin Embriyolojisi

Fasial sinire ilişkin ilk doku gebeliğin ilk üç haftasında ortaya çıkar. Embriyonun henüz 3 mm büyüklüğünde olduğu bu zaman diliminde nöral krest rombensefalonun arka ve yanında hücre topluluğu olarak belirlemiştir. Otik kapsülün ön kısmında yer almaktadır. Bu hücrelerden, aynı zamanda, VIII. kranial sinir de (vestibülokoklear sinir) kaynak alır. Bu nedenle, bu hücre grubu akustikofasial premordium olarak adlandırılır. Akustikofasial premordium dördüncü hafta sonunda belirgin hale gelmektedir (9). Bu haftada embriyo 13. 4 mm'dir. FS akustikofasial premordium'un dış tarafında yer almıştır ve ektodermin kalınlaşmış kısmı ile yakın ilişkidir. Bu kalınlaşmış ektoderme 'placode' adı verilmektedir. Embriyo 32 günlük olduğunda genikulat ganglion ve korda timpani belirir ve sinirler ikinci faringeal arkın mezenşiminde sonlanır. Mezenşim bu noktada kalınlaşarak FS'nin ana gövdesini oluşturmaya başlar. Mezenşimin ön kısmında ise korda timpani gelişmektedir (10).

Akustikofasial primordiuma yakın kısımda, fasial ve akustik parçalar olmak üzere sinirsel dokular iki ayrı parçaya ayrılırlar. Bu bölge beşinci hafta sonunda belirginleşir. Bu zaman diliminde FS'nin motor nükleusu da tanınmaya başlar. Nükleus iki parçaya ayrılır. Küçük ve arkada kalan parça aksesuar sinir nükleusunu meydana getirirken, önde kalan büyük parça ise esas çekirdeği oluşturacaktır. N. abduşens (VI. kranial sinir) ve n. fasialisin (VII. kranial sinir) nükleusları birbirileri ile çok yakın ilişkidir ve postta yerleşmişlerdir. Mezenşefalonun gelişmesi ile n. abduşens sinir çekirdeği yukarı doğru yer değiştirir ve FS çekirdeğinden ayrılır. FS lifleri n. abduşens çekirdeğinin etrafından dolaşır, buna FS'nin internal genusu yani "iç dirseği" adı verilmektedir. N. abduşens ve n. fasialisin

çekirdekleri arasındaki bu yakın ilişki, konjenital Mobius sendromundaki bulguları, bazı akkiz vasküler ve tümöral bozukluklarda karşılaştığımız klinik tabloyu açıklamaktadır (11).

Gebeliğin yedinci haftasında FS kökleri belirgin hale geçer. Bu dönemde genikulat ganglion da belirgin hale gelmiştir. N. intermedius FS' nin duyuşal parçasını oluşturur. Beyin sapını FS ve VIII. sinir arasından terk eder (12).

Fasial sinirin iki ayrı fasiküle ayrıldığı ve bunların genikulat ganglionu alttan ve üstten dolaştıkları bilinmektedir. N. intermedius, FS'nin motor liflerinden ayrı ve bağımsızdır. Bu nedenle konjenital FS paralizlerinde, eğer motor nükleus gelişmemiş ise mimik kaslarında hareket görülmez, fakat tat ve gözyaşı fonksiyonları normaldir. Bu nedenle topografik testler konjenital FS paralizlerinde değer taşımamaktadır (13).

Fasial sinir genikulat ganglionun dışından dolaşırken koklea ile yakın ilişkide bulunmaktadır. Embriyo 44 günlük olduğunda ise genikulat ganglionun alt tarafında koklea spiralleri belirlemeye başlar. Stapes kası ve Reichart kıkırdağı da ortaya çıkar. Bunlara bağılı olarak korda timpaninin seyri de değışir ve konkav gidiş döner. Embriyo 48 günlük olduğunda ise koklear kanal spiralleri FS'nin önüne geçer. Stapes ve stapes kası FS'nin derinine doğru belirginleşir. FS'nin horizontal parçasının ön ve altına doğru yer değıştirir. FS'nin en ön tarafında petrozal siniri verir ve posterior auriküler dal ortaya çıkar (1).

Fasial sinirin temporal kemik içindeki seyri beyinden vertikal bir şekilde ikinci brankial arka ulaşır, fakat altıncı haftadan itibaren sinir genikulat gangliondan arkaya doğru kıvrılır. Kısa bir horizontal yol aldıktan sonra, yeniden vertikal duruma gelir ve ikinci brankial arka ulaşır. FS'nin seyri sekizinci hafta sonunda membranöz labirent çevresinde kıkırdak otik kapsül oluştuktan sonra son şeklini alır. Çünkü bu devrede membranöz labirent yetişkindeki çaplarına erişmektedir. İki hafta sonra kıkırdak kemikleşmeye başlar ve FS'nin çevresindeki kemik duvar ancak beşinci haftadan sonra oluşur (1).

Fasial sinirin intratemporal dallarının embriyolojik gelişimi:

Embriyolojik olarak temporal kemik içinde FS'nin verdiği ilk dal korda timpanidir. Bunu büyük (majör) petrozal sinir izler. Korda timpani gebeliğin beşinci haftasında birinci faringeal cebin önünde belirir ve beşinci kraniyal sinirin

mandibuler dalı yakınında sonlanır. Bir hafta sonra submandibuler bez ortaya çıkar. Beşinci kranial sinirin lingual dalı da belirginleşir. Lingual sinir ve korda timpani, yedinci haftanın sonunda birbirleriyle birleşirler. Stapes kası ve kasa giden FS dalı sekizinci hafta sonunda belirginleşir. Bu sırada petrozal sinir de oluşmaya başlamıştır ve FS ile timpanik pleksus arasında ince liflerle bağlantılar kurulur. N. vagus'un auriküler dalı, dokuzuncu sinir dalları ve FS'nin dalları anastomoz yaparak dış kulak yolunun (DKY) his duyusunun alınmasını sağlarlar. Timpanik pleksustan küçük ve rastgele dallar FS'ye ulaşır. Bu dalların FS'nin viral paralizilerinin nedeni olduğu düşünülmektedir (12). FS ile bazı kranial sinirlerin anastomoz yaptığı ve bu yolla değişik viral enfeksiyonların FS'ye geçtiği ve idiyopatik olarak kabul edilen Bell paralizilerinin bu şekilde ortaya çıktığı yönünde görüşler vardır (11).

Fasial sinirin ekstratemporal dallarının embriyolojik gelişimi: FS temporal kemik dışında dallanmaya, temporal kemiğe en yakın olan dalları vermekle başlar. Önce postaurikuler daha sonra da digastrik dalı verir. Dalların meydana gelmesi yedinci hafta içinde olur. Bundan sonra FS'nin yüz kaslarına doğru geliştiği temporofasial ve servikofasial dalları verdiği görülür. Bu gelişme sekizinci haftaya uyar. FS sekizinci haftanın sonunda başlayarak yüzde tam bir dallanma gösterir ve 12. haftanın sonunda gelişimini tamamlar (11).

Fasial sinirin doğumdan sonraki gelişimi: Doğumda mastoid kemik henüz gelişmemiştir ve timpanik halka dardır. FS mastoidden çıkışta hemen deri altında bulunur. Bu nedenle kulak ameliyatlarında, kulak arkası insizyonlarda dikkatli olunmalıdır. İnsizyon üstte kulak arkası sulkusu izlerken alta doğru sulkustan uzaklaşmalıdır. Bu durum 2-4 yaşa kadar devam eder (14). Ayrıca çocuklarda başlangıçta miyelin liflerin sayısı azdır. Yaş ile miyelinli sinir liflerinin sayısı artar. Bu durum 40 yaşına kadar devam eder ve 40 yaşından sonra da tersine miyelinsiz sinir lifleri giderek artmaya başlar. Bu nedenle FS greftlerinde başarı şansı yaşlı kişilerde daha azdır (1).

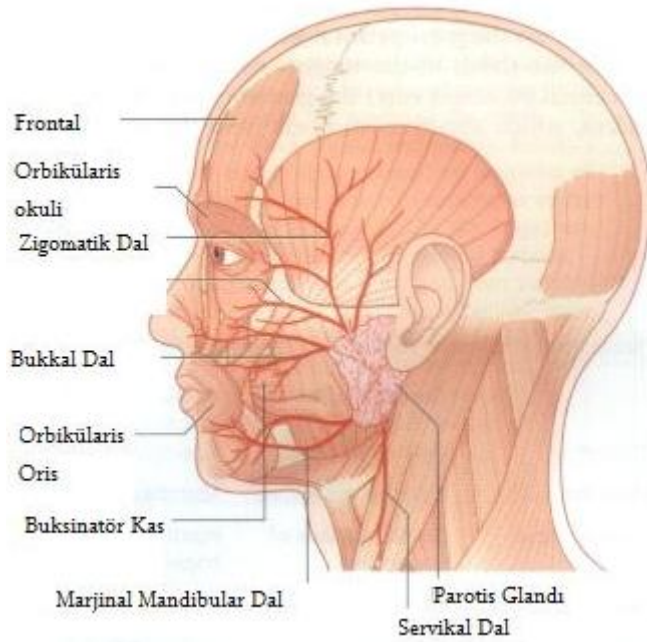
1.1.2. Fasial Sinirin Anatomisi

Embriyolojik olarak ikinci yutak kavsine ait olan FS; motor, tat, sensitif ve parasempatik liflerden oluşmuş mikst bir yapı gösterir. Motor liflerin başlangıçta ponsta bulunur ve motor nükleus bir ana çekirdek ile iki aksesuar çekirdekten oluşmuştur (15).

Ana motor çekirdek, yukarıda V. kraniyal sinirin mastikatör çekirdeği, aşağıda IX. ve X. kraniyal sinire ait nükleus ambiguus ile birlikte hücresel bir kolon oluşturur. Ana motor çekirdekte fonksiyonel olarak inferior, medial, dorsal, süperior ve ventral olmak üzere beş bölge vardır. Ventral bölge orbiküler ve frontal kasları, korpus trapezideus'un hemen gerisinde yer alan ve akustik uyarımların geldiği intermediyer bölge auriküler kasları, dorsal bölge peribukkal kasları, medial bölgenin büyük kısmı yanak kaslarını inerve eder (16).

Aksesuar motor çekirdekler dorsal ve ventral olmak üzere iki tanedir. Dorsal çekirdeğin, digastrik adalenin arka karnını inerve ettiği gösterilmiştir. Ventral çekirdek ise ana çekirdeğin medial bölgesi ve olivo-protuberentia ile bağlantılıdır. Bu direk bağlantılar, ventral aksesuar çekirdeğin stapes refleksinde ve ossiküler adaptasyonda rol oynadığını göstermektedir (1).

Ana motor çekirdeğin orbiküler ve frontal kasları inerve eden ventral bölgesi bilateral kortikal inervasyon, diğer bölümleri kontralateral kortikal inversiyon alır. Bu kortikal bağlantılar dışında, fasikulus genikulata, eksrapramidal sisteme ait değişik yollar, serebral ve serebellar turunkuslar ile ana motor çekirdek arasında bağlantılar vardır. Bunlar sayesinde sensitif uyarılar fonksiyonel uyum ve diğer serebral motor merkezlerle senkron çalışma olanağı doğar (17).

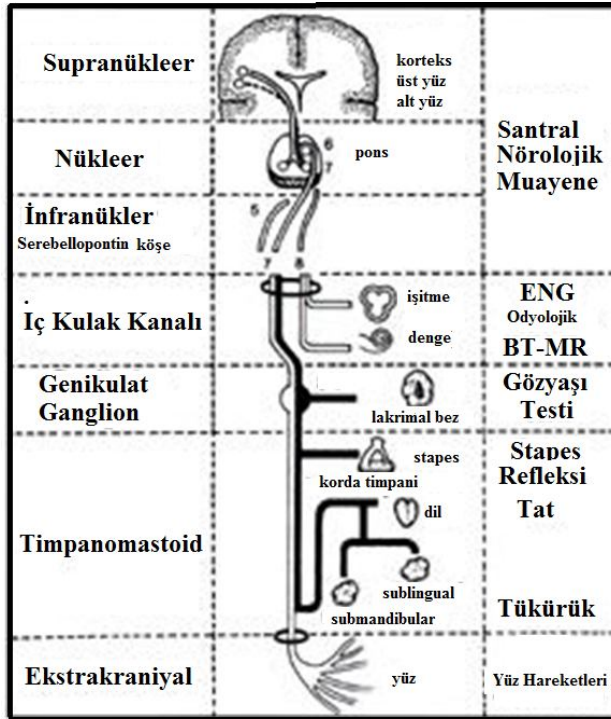


Şekil 1. Fasial sinir dalları

Fasial sinirin parasempatik lifleri, lakrimo-muko-nazal sistem ve nükleus salivatorius pontis olmak üzere iki bölgeden köken alır. FS'nin eksternal radiküler dalı boyunca yerleşmiş üç vejetatif nükleustan oluşan "lakrimo-muko-nazal sistem"den köken alan parasempatik lifler perifere doğru motor liflerle birlikte giderler. Ganglion genikuli seviyesinde n. petrozus süperfisyalis majör ile FS'den ayrılırlar. Nükleus salivatorius pontis kökenli parasempatik lifler ise n. intermedius içinde perifere doğru yol alırlar ve korda timpani aracılığıyla FS'den ayrılırlar (1).

Dilin 2/3 ön bölümüne ait tat duyusunu taşıyan lifler korda timpani içerisinde FS'ye ulaşır ve merkeze doğru ilerler. Bu yolun birinci motor nöronu ganglion genikuli de bulunur. Buradan itibaren n. intermedius içinde ilerleyen tat duyusu lifleri bulbus ve ponsta traktus solitariusa katılırlar ve traktus solitari'de sonlanırlar. Bu çekirdekten başlayan yol (ikinci nöron) kortikal tat merkezlerine ulaşır (18).

Dış kulak yolu arka duvarı ve yakın timpanik zar bölümünün, DKY girişinin, konkanın, tragusun, heliksin, antiheliksin ve lobülün bir kısmının cildine ait sensitif uyarınları taşıyan lifler ganglion genikulide bulunur. N. intermedius ile merkeze doğru ilerleyen bu sensitif lifler bulbusta n. intermedius'a ait desendan yola katılırlar ve bu yol ile ilgili nükleusta sonlanırlar (19).



Şekil 2. Fasial sinir anatomisinin şematik görüntüsü

Fasial sinirin sensöriyal dalları üç guruba ayrılır (16):

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

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

3) Özel visseral efferent lifler: Bu lifler FS motor nükleusundan orjin alırlar. FS ile yüz adelerine, saçlı deriye, platismaya, digastriğin arka karnına ve stiloid adeleye dağılırlar.

Fasial sinirin beyin sapından ayrıldığı yerden, yüzün mimik kaslarına dağıldığı terminal bölümüne kadar olan seyri, özellikle klinik amaçlarla üç bölümde incelenir (1).

1) İntrakraniyal Bölüm: FS'nin beyin korteksindeki ve beyin sapını terk ettiği sulkustan, iç kulak yolu fundusuna kadar olan kısmını içine alır. FS, intermediyer sinir (Wrisberg siniri), VIII. kranial sinir ve iç kulak yoluna giden damarların hepsine akustiko-fasial pedikül adı verilir (20).

Akustiko-fasial pedikülün her elemanı ayrı bir piamater kılıf ile sarılmıştır. Pedikülün arka kafa çukurunda izlediği yol şöyledir. Sulkustan çıktıktan sonra pedikül, sisterna pontoserebellaris lateraris içine girer. Altında a. bazilaristen doğan, a. serebellaris posterior inferior, sinüs petrozis inferior ile alt ve dışında IX, X, XI. kranial sinirler bulunur. Üstünde tentorium serebelli ve bunun yapışma çizgisi boyunca sinüs petrozis süperior ile arka kısmında beyincik yarım küresi ile komşudur. Ön ve dış tarafında ise endolenfatik kesenin yerleştiği fossa angularis ve

bunun altında endolenfatik kanal ve fossanın biraz üstünde ise fossa subarkuata bulunmaktadır. Pedikül bundan sonra iç kulak yoluna girer. 6-8 mm kadar olan iç kulak yolundaki seyir sonunda, iç kulak yolu fundusunun üst-ön kısmında FS, intermediyel sinir ile beraber meatal foramen, Fallop kemik kanalına girer. Sinirler ve birlikte oldukları damarlar, ortak bir araknoid kılıf ile sarılı olarak iç kulak yolu girişine kadar gelirler (20).

2) İntratemporal Bölüm: FS, intratemporal bölümde Fallop kemik kanalı içinde bulunur. Üç segment ve iki dirsek yapacak şekilde kıvrımlı bir seyir izler (20).

1) Labirenter segment (Petröz segment)

2) Timpanik segment

3) Mastoid segment

Birinci segment labirenter (petröz) segment adını alır. İç kulak yolu fundusundan ganglion genikulinin bulunduğu birinci dirseğe kadar olan bölümdür. Fasial kanalın bu ilk horizontal parçası FS ve intermediyer siniri ihtiva eder. Bu parçanın uzunluğu 3-5 mm kadardır. Birinci dirsekte, fallop kemik kanalının labirenter segmentinin dış uç tabanı arkada, tepesi önde olmak üzere üçgen şeklinde bir genişleme gösterir. Bu genişlemeye "ganglion genikuli loju" adı verilir. Ganglion genikuli içerisinde FS ve intermediyel sinire ait lifler artık makroskopik olarak ayırt edilemez. Lakrimo-mukonazal sisteme ait parasempatik lifler bu bölümden petröz sinirleri oluşturarak ayrılırlar (1).

Fasial kanal, iç kulak yolu başlangıcından vertikal krestten (Bill's bar) dolayı hafif bir daralma gösterir. Burada internal meatusun periostu, fasial kanaldan daha kalındır. Dolayısıyla FS bu noktada kanalın diğer bölümlerine nazaran çok daha sıkışmıştır. Bell paralizisinin tedavisinde labirenter segmentin dekompresyonu yapılacaksa, buradaki periost kesilerek sinir serbestleştirilmelidir (21).

Fasial sinir Fallop kanalına girerken üç morfolojik özellik dikkat çeker (16):

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

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

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

Ganglion genikuli'den sonra, sinirin ana eksenine paralel bir yön alması ve arkaya doğru kıvrılması ile "timpanik segment" başlar. Timpanik segmentin uzunluğu 10-12mm kadardır. Bu segmentin horizontal segment olarak da adlandırılmasına karşın horizontal plan ile 35-40 derecelik bir açı yaptığı saptanmıştır. Böylece arkaya, dışa, birazda aşağıya doğru bir seyir izler. Bu parça, FS'nin orta kulakla komşuluk yaptığı kısımdır. Ganglion genikuli'den sonra FS orta kulağın iç duvarının ön ve üstünde, tubanın hemen arkasında bulunur. Arada küçük bir kemik lamel vardır (1).

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

Sinir bundan sonra ikinci dirseğini yapmaya başlar. İnkusun horizontal kolunun yerleştiği fossa inkudis dirseğin başlangıç kısmına uyar. Fasialin ikinci dirseği 2-6 mm. uzunluğundadır. 95-125 derecelik bir açı yapar, dirsek bazen çok keskin, bazen de aksine geniş açı yaparak üçüncü parçanın ortasına kadar devam edebilir. Yeni doğanda ve çocuklarda ikinci dirseğin geriye doğru döndüğü görülebilir. Bu pozisyon değişikliği ayrıca yetişkinde de olabilir ve bu durum FS seyrinde bir anomaliyi temsil edebilir (1).

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

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

ve serviko-fasial dallardır. Bu dallar, pes anserinus denen bir pleksus yaparak yüzün mimik kaslarına ve ayrıca baş ve boyun üst parçasındaki kaslara dağılarak onları innerve ederler (19).

Fasial sinirin terminal dalları dışında fonksiyonel önemi olan dallar da vermektedir. Bunlar (1):

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

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

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

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

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

6) Dış kulak yolu sensitif dalı: Stilomastoid forameninden birkaç milimetre daha distalden ayrılır. Dış kulak yolu kıkırdak bölümünden geçerek dış kulak yolu ve

kulak kepçesi cildine dağılır. FS'nin inerve ettiği bölgeye "Ramsey-Hunt bölgesi" adı verilir. Bu yan dallar dışında, FS'nin vagus ve glossofarengus ile anastomoz yapan dalları, posterior auriküller dalı, digastrik kasın arka karnı, stiloheoid kas ve stiloglossus kasına gider ve innervasyonunu sağlarlar.

1.1.3. Fasial Sinirin Fizyolojisi

Fasial paralizinin iyi anlaşılabilmesi için FS'nin anatomi ve fizyolojisinin iyi bilinmesi gerekir. FS'nin yaklaşık 10. 000 fibril içerdiği, bunlardan 7000 tanesinin miyelinize ve motor fonksiyon yaptığı, 3000 kadarının da miyelinize olmayan fibriller olduğu, bunların da sensoriyel ve sekretuar görev yaptıkları kabul edilir. Motor lifler başlıca, yüzün mimik kaslarını, boyunda platismayı, digastrik kas arka karnını, postaurikular kası, stiloheoid kası ve stapedial kası inerve etmektedir (1).

Parasempatik lifler, süperior salivator nukleustan çıkan preganglionik liflerin bir kısmı nervus petrosus süperfisiyalis major olarak, ganglion sfenopalatina'ya gelir. Post ganglionik lifler lakrimal ve palatin bezlere inervasyon sağlar. Diğer bir kısmı ise lesser petrosal sinir olarak otik gangliona gelip sinaps yapar. Buradan IX. kranial sinir lifleri ile birlikte parotis bezine parasempatik lifler şeklinde ulaşırlar. Bu parasempatik liflerin bir kısmı da korda timpani siniri aracılığı ile submandibular gangliona gelip sinaps yaparlar ve post ganglionik lifler, submandibular, sublingual ve diğer oral kavite içinde bulunan minör tükrük bezlerine parasempatik inervasyon sağlarlar (22). Özel sensoriyel (visseral afferent) lifler, dilin 2/3 ön kısmından kaynaklanan tat duyusunu alır. Lingual sinir, korda timpani ve nervus intermedius aracılığı ile traktus solitarius ve sonunda nükleus solitarius da sonlanırlar (1).

1. 1. 4. Periferik Sinirdeki Bağ Dokuları

Periferik sinirde, anatomik olarak farklı yapılarda sinirin fonksiyonuna ve biyomekaniğine destek olan üç ayrı bağ dokusu bulunur. Bunlar epineurium, perineurium ve endoneuriumdur. Epineurium gevşek areolar bağ dokudan oluşmuştur. İçindeki kollajen lifler sinir boyunca ilerler ve bunlar yaklaşık olarak 80 mm çapındadırlar. Epineuriumdaki kollajen lifler perineurium ve endoneuriumdaki liflerden daha kalındır. Periferik sinirin kalınlığı arttıkça epineuriumun da kalınlığı artar. Epineuriumun içinde önemli hücresel, vasküler ve lenfatik yapılar vardır. Bu yapılar sinirin, travmaya olan cevabını etkiler. Sinir üzerinde yapılan kompresyonların etkisi epineurium içindeki yağ hücreleri tarafından azaltılır (23).

Perineurium, sinir liflerini sararak onları fasiküller haline sokan bağ doku kılıfıdır. Bu bağ doku içinde yaklaşık 15 tabaka halinde düzleşmiş poligonal hücreler bulunur. Bu hücreler bir bazal lamina ile birbirlerine bağlanırlar. Bu bazal laminanın diabetes mellitusda ve yaşlılıkta kalınlaştığı saptanmıştır (23). Perinöral hücreler özelleşmiş fibroblastlardır. Perineuriumda kollajen lifleri boyunca uzanırlar ve bunlar yaklaşık olarak 65 nm kalınlığındadırlar. Perineuriumun dış tabakasında yüksek oranda endositotik veziküller bulunur. Bunlar içeriye doğru inildikçe azalır, iç tabakada ise "tight junction"lu hücreler bulunur (24). Perineuriumun morfolojik özellikleri değerlendirilecek olursa, perineuriumun semielastik ve semigeçirgen olduğu görülebilir (25). Normalde burada, diğer dokulardan daha yüksek oranda intersellüler basınç görülür. Bu basınç nedeni ile normal durumlarda bile perineurium üzerinde bir gerginlik vardır. Bu basınca endonöral sıvı basıncı adı verilir (24).

Herhangi bir şekilde perineurium hasarı oluştuğunda, bu basınç nedeni ile sinir lifleri bu defektten dışarı herniye olur ve iskemiye bağlı olarak demiyelinizasyon oluşur. Perineurium uzun aksta da bir gerginliğe sahiptir. Bu durum sinir kesilerinin cerrahisini daha da zorlaştırır. Sinirler bir lezyon oluşmaksızın %10'u kadar gerdirilebilirler (26). Periferik sinirde en içteki bağ doku tabakasına endoneurium denir. Bu yapı tüm aksonu sarar. İçinde kollajen lifleri ve yoğun bağ doku elemanları vardır. Bu histolojik özellikleri ile sinir liflerine destek olur ve sinir liflerini dış etkilere korur. Endoneuriumdaki kollajen liflerinin endonöral fibroblastlardan çok Schwann hücreleri tarafından yapıldığını gösteren bir takım bulgular da vardır (27). Endoneuriumdaki hücrelerin sinir fonksiyonuna önemli katkıları vardır. Bunlardan en önemlileri endonöral hücrelerin yaklaşık %90'nını oluşturan Schwann hücreleridir (28).

Periferik sinirdeki her akson Schwann hücresi tarafından sarılmıştır. Bu hücreler miyelin sentezleri yaparak aksonları kaplarlar. Yapılan miyelinizasyon ile sinir lifleri yalıtkan hale gelir, böylece iletim kapasitesi artar. Miyelin kılıfta yaklaşık olarak her iki Schwann hücresi arasında bir mikrometre kadar bir açıklık bulunur. Burası ekstrasellüler ortamdaki sıvıya karşı uyarılabilir bölgelerdir ve Ranvier düğümü olarak bilinirler. Schwann hücreleri etrafında bir bazal lamina bulunur. Bu yapı Schwann hücrelerini fibroblastlar, makrofajlar ve mast hücrelerinden ayıran temel yapıdır. Oluşan iskemiler sırasında Schwann hücreleri dejenere olabilir fakat

bazal laminalar korunur. Sinir lifinin büyümesi sırasında bazal lamina yol gösterici rolü üstlenir ve sinir lifinin distalde hedef akson lifini bulmasını sağlar. Distalde oluşan dejenerasyon Wallerian dejenerasyonu olarak bilinir ve ilk olarak Augustus Waller tarafından bildirilmiştir (24).

Schwann hücreleri, endoneuriumdaki iskemiye en hassas hücrelerdir. Bu hücrelerin iskemiye, mekanik basıya veya toksik etkenlere maruz kalması aksonların demiyelinize olmasına neden olur. Bu durumda yaygın bir hasar oluşarak sinir iletimi tam durabileceği gibi, sadece fokal Schwann hücre harabiyeti de görülebilir. Demiyelinize akson daha sonra Schwann hücreleri tarafından tekrar miyelinize edilir. Bu durum histolojik olarak, normal görülen akson üzerinde çok ince miyelin görülmesi ile anlaşılır. Ayrıca sinir iyileşmesini değerlendirmek amacıyla da çeşitli sınıflamalar yapılmıştır. “British Medical Research Council”a ait, sinir iyileşmesini değerlendiren sınıflama bunun en önemli örneklerindedir (29).

1. 1. 5. Fasial Sinirin Fizyopatolojisi

Tüm periferik sinirlerde olduğu gibi, FS'de de fonksiyon kaybına neden olan sinirdeki yaralanmalardır. Prognostik öneme sahip bu yaralanma derecelerini, Sunderland'in sınıflamasına göre beş başlık altında toplayabiliriz. Bunu yaparken sinirin yapısının bilinmesi gerekir (Ortada akson, onları saran endoneurium, bunların dışında perineurium, en dışta ise epineurium yada Schwann kılıfı). Siniri oluşturan bu yapıların yaralanmalarına göre (30):

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

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

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

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

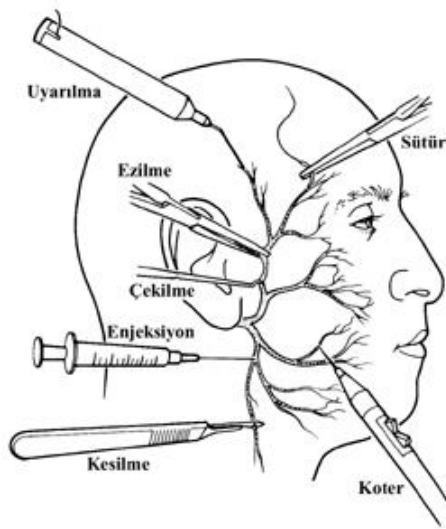
V. derece yaralanma (Epinörotmezis): Burada sinirde tam kopma söz konusudur. Kopan uçların, uç-uca getirilmediği sürece iyileşme şansı yoktur. Kopan uçlar karşı karşıya anastomoz edilse bile iyileşme hiçbir zaman komplet bir iyileşme olmayacaktır.

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

1. 2. Fasial Paralizi

Fasial sinir seyri boyunca kasıtlı veya kasıtsız olarak, gerek kaza sonucu gerekse iatrojenik olarak travmalara maruz kalabilir. İdiyopatik fasial paralizilerinden (Bell paralizisi de dahil) sonra en sık fasial paralizi sebebi travmatik nedenli fasial paralizilerdir (5).

Periferik fasial paralizisi yapan birçok sebep vardır. Bu sebeplerden bazıları hayatı tehdit edebilmektedir. Vakaların büyük bir kısmında da belirgin bir sebep bulunamamakta ve bunlar idiyopatik grupta incelenen Bell's palsy olarak kabul edilmektedirler. Fasial paralizi sebepleri; idiyopatik hastalıklar, travmatik olaylar, enfeksiyöz hastalıklar, tümöral hastalıklar ve diğer hastalıklar olmak üzere başlıca beş ana başlıkta toplanabilir (1).



Şekil 3. İyatrojenik fasial sinir paralizisi sebepleri

1. 2. 1. Travmatik Fasial Paraliziler

Fasial paralizi yapan sebepler arasında travma, Bell paralizisinden sonra ikinci sırada gelmektedir. Künt travmalar sonucunda gelişen temporal kemik kırıklarında, ateşli silah yaralanmalarında, temporal kemik cerrahisi sırasındaki iyatrojenik travmalarda, parotis bölgesinin penetran yaralanmalarında, parotis cerrahisi sırasında ve yüz bölgesinin cerrahisi sırasında gelişen iatrojenik travmalarda fasial paralizi görülebilir (31). Travmatik fasial paralizilerin en sık nedeni trafik kazaları, düşme ve darp sonucunda gelişen temporal kemik kırıklarıdır (32).

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

- Kafa travmalarına bağlı fasial paraliziler,
- Ateşli silah yaralanması ile meydana gelen fasial paraliziler,
- Boyun ve parotis bölgesi yaralanmaları ve cerrahisi sırasında ortaya çıkan fasial paraliziler.

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

Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi ile beyin cerrahisi bölümlerinin ilgi alanına giren bazı cerrahi girişimler sırasında, FS yaralanabilir. Bu cerrahi girişimlerden bazıları; timpanoplasti, radikal mastoidektomi, mastoid obliterasyon, modifiye radikal mastoidektomi, stapedektomi, endolenfatik kese ve vestibüler sinire yönelik girişimler gibi timpano-mastoid cerrahiler sırasında, akustik tümör cerrahisi gibi beyin cerrahlarının, arka ve orta kraniyal fossaya yönelik ameliyatları, özellikle parotis tümörlerinde uygulanan parotidektomiler olarak sıralanabilir. Akustik nörinom, posterior fossa meningiomları, temporal kemik kanserleri, glomus tümörleri ve özellikle malign parotis tümörlerinin cerrahi tedavisine bağlı olarak da fasial paraliziler oluşabilir (1).

Temporal kemik fraktürleri, fraktür hattının petroz kemiğin uzun aksı ile olan ilişkisine bağlı olarak transvers ve longitudinal olmak üzere iki kategoriye ayrılmaktadır (33). Bazı otörler fraktürlerin çoğunun aslında longitudinalin aksine

oblik olduğunu ve bunların sıklıkla mikst tip olduklarını belirtmektedirler (34). Bu klasifikasyon şemasının yerini otik kapsülün (koklea ve semisirküler kanalları saran kemik yapı) bütünlüğünü bozup bozmaması esasına dayanan yeni bir şema almaktadır (35). Otik kapsülü etkilemeyen fraktürler tipik olarak temporal kemiğin skuamöz parçasından ve dış kulak yolunun posterosüperior duvarından geçmektedir. Fraktür hattı mastoid hücreler ve orta kulak boşluğunu geçtikten sonra tegmen mastoideum ve tegmen timpanide fraktürüne yol açmaktadır. Tipik olarak fasial hiatus bölgesinde tegmen fraktüre yol açarak otik kapsülün anterolaterali boyunca ilerlemektedir. Otik kapsülü etkilemeyen fraktürler tipik olarak temporoparietal bölgeye yönelik travmalar sonucunda gelişmektedir. Otik kapsülün bütünlüğünü bozan fraktürler ise genellikle foramen magnumdan petröz piramid ve otik kapsüle doğru ilerleyip içinden geçmektedir. Fraktür hattı sıklıkla juguler foramen, internal akustik kanal ve foramen laserum boyunca ilerlemektedir; bu fraktürler tipik olarak kemikçik zinciri ve dış kulak yolunu etkilememektedir (36). Temporal kemik fraktürlerinin %70-90'ını longitudinal fraktürlerin, %10-30'unu transvers fraktürlerin oluşturduğu belirtilmektedir (36). Yeni klasifikasyon şemasını kullanan 2 geniş serili çalışmada, fraktürlerin sadece %2.5-5.8'inin otik kapsülü etkilediği belirtilmektedir (35). Otik kapsülden geçen fraktürlerde fasial sinir paralizi insidansı daha yüksektir (% 30-50'ye % 6-13) (34, 35). Özellikle parotis bölgesine ve mastoid tepe önüne gelen, ateşli silah ve diğer kesici delici silahlarla yaralanmalarda oldukça sık fasial paraliziler görülmektedir. Bu bölgede de sinirin kopmasına veya sekonder olaylara bağlı olarak paralizi gelişebilir. İyatrojenik fasial sinir paralizileri nadir olarak görülmesine rağmen, hem hasta hem de cerrah için kötü bir durumdur ve insidansı %1 olarak rapor edilmiştir (37).

1. 2. 2. Sinir Yaralanmalarının Cerrahi Tedavisi

Travmatik paralizilerin değerlendirilmesinde anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları çok önemlidir. Paralizinin oluş şekli, travma anında mı, yoksa daha sonra mı gelişmiş olduğu tedaviyi planlamada ve hastanın takibinde oldukça yol göstericidir. Travma anında gelişmiş bir paralizde veya kesi düşünülen bir vakada acil cerrahi girişim düşünülmelidir. Travmatik paralizi düşünülen bir vakada temporal bölgede ve mastoid bölgede bulunan bir ekimotik saha anlamlıdır. Temporal kemiğin radyolojik incelenmesinde, özellikle petröz kemiğe yönelik Town

grafisinde kırık hattını görmek mümkündür ancak bilgisayarlı tomografi (BT) daha detaylı olarak kırığı gösterecektir (1). Fasial sinirin intratemporal ve ekstratemporal seyirindeki künt ve penetran travmalara eşlik eden inkomplet veya travma anında bulunmayıp zaman içinde yavaş gelişen fasial paralizilerin nedeni, sinirde ödem gelişmesine bağlıdır. Bunlarda tedavi Bell paralizisinde olduğu gibi elektrofizyolojik test sonuçlarına göre planlanmalıdır. Komplet paraliziye progresyon gösterip şiddetli sinir dejenerasyonu geliştiği belirlenen hastalarda ve travmayı takiben ani gelişen komplet paralizilerde, hasar bölgesinin cerrahi eksplorasyon endikasyonu vardır (1).

Cerrahi travmalara bağlı fasial paraliziler en sık serebello-pontin köşe cerrahisinde, iç ve orta kulağa yönelik cerrahi girişimlerde ve parotis bezi cerrahisinde görülür. Cerrah, sinir kesisini operasyon sırasında fark ederse gerekli onarımı da aynı anda yapmalıdır. Cerrahi girişim sonrasında farkedilen inkomplet paralizilerin nedeni sinirin gerilmesi, sıkıştırılması veya vaskülarizasyonunun bozulmasına bağlı gelişen ödemdir. Bu olgularda tedavi Bell paralizisinde olduğu gibi elektrofizyolojik test sonuçlarına göre planlanmalıdır. Cerrahi girişim sonrasında farkedilen komplet paralizilerde cerrahi uygulanan bölgede FS'nin explore edilmesi ve tespit edilen lezyona göre onarımın yapılması gerekir (1). Nilssen ve ark. (37) mastoid cerrahi sırasındaki iatrojenik fasial paralizi insidansını %1.7 olarak rapor etmişlerdir.

Fasial sinirin intratemporal bölümünün iatrojenik hasarlarının tedavisi sebebe bağlıdır. Sinirin kesilmek zorunda kaldığı fasial nörinom gibi durumlarda mümkünse uç-uca anastomoz, değilse greft ile onarım yapılmalıdır. Eğer FS'de hasar %30'dan fazla ise debride edilmeli ve reanastomoz yapılmalıdır (38). Bu işlem yapılırken gerginlik oluşmamalı ve re-routing yapılarak denenmelidir. Fisch (39), risk altındaki hastalarda travmalardan sakınmak için monitörizasyon kullanımını önermiştir.

1. 2. 3. Travmatik Fasial Paralizilerin Cerrahi Tedavisinde Kullanılan Teknikler

Periferik sinir tamiri ilk olarak IX. ve X. yüzyıllarda Arap doktorlar tarafından yapıldığı belirtilmiştir. O dönemde periferik sinir cerrahisinin konvülzyonlara yol açacağına inanıldığı da çeşitli kaynaklarda belirtilmiştir (40). İlk cerrahi sinir anastomozu 1872'de Letievan tarafından yapılmıştır (41). Bundan bir

yıl sonra da Heuter tarafından epinöral sütürlerle ilk anastomoz yapılmıştır (42). 1964 yılında Edshage (43), epinöral tamirin sinir uçlarının hatalı olarak karşı karşıya gelmesine neden olduğunu ve fasiküler itilmelerin olduğunu kendi çalışmasında göstermiştir. Benzer görüşte olan ve epinöral tamire karşı interfasiküler tamiri savunan Sunderland'in çabaları ise cerrahi mikroskobun kullanılmaya başlamasına kadar sonuçsuz kalmıştır (44, 45). Fasial paralizi tedavisinde kullanılan cerrahi girişimler (46) tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Fasial paralizi tedavisinde kullanılan cerrahi girişimler (46).

Grup	Prosedür
1-Fasial sinir tamiri	Uç –uca anastomoz İnterpozisyon Çift kablo
2-Kranial sinir kullanımı	XII-VII XII-VII anastomozu VII-VII karşı yüz ile
3-Muskulofasial transpozisyon yada transplantasyon	Temporal kas Masseter kas Digastrik asma Serbest kas
4-Statik asma	Palmaris longus Fasia lata Gore-tex Yüz germe/Alın germe Kaş kaldırma Blefaroplasti
5-Göz prosedürleri	Altın İmplant Bick Metodu Alt kapağa kıkırdak Orbikularis kası rezeksiyonu Lakrimal punktal rezeksiyon Dakrinosistorinostomi Lakrimal punktal tıkaçlar Punktal koterizasyon Stenon transpozisyonu
6-Selektif myektomiler	Platisma Mental kas Depresör labii kası Zigomatikus majör/minör Stapes kası

Timpanomastoid cerrahide FS'nin iyatrojenik olarak en sık hasarlandığı yer ikinci dirsek bölgesi ile mastoid segmenttir. Sinir çevresinin %50'den fazlası tahrip

olmuş ise zedelenen segment rezeke edilmeli ve iki ucu serbestleştirip uç-uca anastomoz yapılmalıdır (38). Bu durum greftlemeden daha iyi sonuç vermektedir (47).

İntratemoral FS hasarının tedavisi, travmanın sebebi göz ardı edilirse aynıdır. Sinir eksplorasyon sonrası sağlam bulunduysa, dekomprese edilir ve sinir kılıfı açılır. Sinirde kısmi bir hasar varsa, dekompresyon sırasında sinir kendi haline bırakılır ya da kemik parçaları kemik üzerinden çıkarılarak tedavi edilir. İntratemoral FS'deki hasar, gerginlik olmadan uç-uca anastomoz yapılamıyorsa greft tercih edilir (48).

Fasial sinir eksplorasyonu için opere edilecek hastaya fonksiyonun geri dönüşünün çok uzun süre alabileceği anlatılmalıdır. Kopmamış bir sinirin rejenerasyonu yaklaşık günde 1 mm kadardır. Uç-uca anastomoz veya greftleme ile sinirin anastomozu sonucu rejenerasyon süresi tahmin edilemez. Serebellopontin açığı yaralanmasında onarımdan sonra fonksiyonun geriye dönüşü yaklaşık 15 ayda, genikulat ganglion hasarından sonra 9 ayda, pes anserinusdaki hasardan sonra 4 ayda gerçekleşir. Bunlar ortalama sürelerdir. Hastaya onarım ile muhtemel fonksiyonun geri dönüş arasındaki sürenin değişebileceği anlatılmalıdır (49).

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

1-İpsilateral fasial nükleus yeterli sayıda fonksiyon gören hücre cisimciklerine sahip olmalı.

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

3-Distal segment fonksiyone kas birimleriyle temas halinde olmalı ve rejene olan aksonları saran endonöral tüplere sahip olmalıdır.

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

Bugün genellikle FS hasarında sütün ve greft kullanımı aynı sonuçları verdiği için greft kullanılması gittikçe yaygınlaşmaktadır. Sinir yolunu değiştirmek hemen hemen bırakılmış gibidir. Sadece parotis için düşünülebilir. Sütün koymadan önce sinir uçlarının tazelenmesi gerekir. Bu konuda dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır (50):

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

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

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

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

5-Sinir gövdesi için iki veya üç, sinirin distal dalları için bir veya iki sütün kullanılır. Sütün mikroskop altında atılmalı ve şekilde heriki ucun birbirine tam karşılıklı uyuşması şarttır.

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

-Sütün konurken hiçbir şekilde sinir gergin olmamalı ve mutlaka greft aradaki defektten daha uzun seçilmelidir.

-Sinir uçları sütün için hazırlanırken kesilme yüzünden meydana gelecek travma son derece az olmalıdır. Keskin mikrobistüriler kullanılmalıdır.

-Sütün sayısı olanak verdiği kadar az sayıda olmalıdır.

-Fallop kanalı içinde sinir greftlenirse sütünü gerek yoktur.

-Epinörrium sütün yapılacak yerlerde kesilip çıkarılmalıdır.

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

-Fasiküler anastomoz sütünlerinde en ince (10/0 monofilament) iplik kullanılmalıdır.

Sinir greftleri ile tamir: Sinir greftleri, sinirdeki defekt büyük ise kullanılır. İlk sinir grefti, 1930 yılında Bunnell tarafından kullanıldı. Bugün en sık pleksus servikalis süperiyorun auriküler dalı kullanılmaktadır ve 10 cm'den büyük defektlerde ve n. aurikularis majör'ün kullanılmadığı durumlarda n. suralis greft olarak kullanılır (51). Ayrıca sinirin lif ve kalınlık bakımından FS ile aynı özellikleri göstermesi de bir tercih nedenidir. Sinir kesilmesi, ameliyat sonrası, alınan bölge his kusurlarına neden olabilir. Kullanılan greftin uzunluğu, defektin uzunluğundan en az 4 mm fazla olmalıdır (1).

Fasial sinir ile diğer sinirlerin anastomozları: Fasial sinirin distal ucunun bir başka motor sinirin proksimal ucu ile anastomoz yapılmasıdır. Greft ile onarımın yapılmadığı vakalarda tercih edilir. Çeşitli motor sinirler anastomoz için kullanılabilirken en çok tercih edileni hipoglosso-fasial anastomozdur (18). Hipoglosso-fasial sinir anastomozu, diğer kranial sinirler paralitik ise tavsiye edilmez. Özellikle 10. kranial sinir paralizisi olan vakalarda yutma güçlüğü olanlarda veya Von Recklinghausen hastalığı gibi diğer kranial sinirlerin paralitik olabileceği vakalarda bu cerrahi yapılmaz (3).

Cerrahinin zamanlaması: Periferik sinir yaralanmalarında, cerrahinin zamanlaması uzun yıllardır tartışılmıştır. Sinir yaralanmaları ile ilgili bilgilerin çoğunluğunun dünya savaşları sırasında edinilmiş olması geç dönem cerrahi uygulaması fikrine popülerlik kazandırmıştır. Temiz, keskin ve 24 saatten az olan yaralanmalarda primer tamir endikasyonu vardır ve normal görünümdeki anatomik yapılar içinde skar dokusu olmadan cerrahi yapmak mümkün olur. Distaldeki deinnerve olan dokunun kısa süre içinde reinnervasyonunu sağlanması acil cerrahi girişimin önemini artırır. Grabb'in (52) yaptığı araştırmada, primer cerrahinin sekonder cerrahiye üstün olduğu görülmüştür.

1. 2. 4. Sinir Tamirinde Kullanılan Cerrahi Teknikler

Epinöral tamir: Bu yöntem periferik sinir cerrahisinde eskiden beri uygulanan ve günümüzde de kullanılan bir tekniktir. Sinirin uçlarının hazırlanması cerrahinin başarısında çok önemlidir. Sinirin her iki ucundan düzgün bir şekilde kesilmesi gerekmektedir. Bu amaçla özel olarak üretilmiş giyotinler kullanılabilir. Sinir uçları kesilmeden önce iki adet birbirleri ile 180 derece açılı işaret sütürü konarak uçlar tam olarak karşılaştırılmaya çalışılır. Daha sonra 8-0 veya 10-0 naylon

sütürle, epinöral tabaka altındaki sinir dokusuna zarar vermeden dikilir. Haris ve Tindall (41), epinöral sütürlerin çok sıkı olmamasını, postoperatif ödem açısından önemli olduğunu bildirmiştir.

Fasiküler Tamir: Mikrocerrahi tekniğinin gelişmesi ile ortaya çıkan ve fasiküllerin daha iyi karşı karşıya gelmesini sağlayan sütür tekniğidir. Bu yöntemde sinir uçları disseke edildikten sonra epinörium her iki uçtan birkaç milimetre açılır. Fasiküllerin büyüklükleri ve lokalizasyonları değerlendirilerek, proksimal ve distal fasiküller uç uca getirilir. Motor fasiküller sinir stimülatörü ile araştırılabilir. Bu işlemden sonra her fasikül iki adet 10-0 ve 11-0 sütür ile uç uca anastomoz yapılır (41).

1.3. Sinir Rejenerasyonu

Sinir rejenerasyonunun daha iyi anlaşılması ve cerrahi tekniklerin gelişmesine rağmen hasarlı nöronda tam bir fonksiyonel düzelme olması çok nadirdir (53). Sadece Amerika Birleşik Devletlerinde yılda yaklaşık 200.000'den fazla sinir tamiri girişimi yapılmaktadır (54).

Schwann hücreleri, sinir rejenerasyonunda önemli bir yer tutarlar. Hem aksonların hedeflerine ulaşmaları için gerekli fiziksel şartları oluştururlar hem de aksonal gelişmeyi destekleyen ekstrasellüler proteinleri sağlarlar. Hasar gören bir sinirde Schwann hücreleri aktive olur ve çoğalarak distal segmentte makrofaj aktivitesine yardımcı olurlar. Miyelin fagosite edilse de Schwann hücreleri sağlam kalır. Schwann hücrelerinin oluşturduğu tübüller içine doğru akson rejenerasyonu gerçekleşir. Rejenere olan bir akson distale doğru birden fazla tomurcuk gönderebilir. Bunu hedef organa olan spesifiteye göre oluşan selektif atrofi izler (55, 56).

Kesilen ve rejenere olan proksimal aksonun ucunda oluşan genişlemiş aksonal tomurcuklanmaya büyüme konisi adı verilir. Büyüme konisi, içinde aksonal büyüme ve rejenerasyon için gerekli destek dokulara ulaşacak nöral elemanlardan ve bol miktarda aksonal organel ve mikrofilamanlardan oluşur. Optimal olarak büyüme konisi, Schwann hücre tüplerine yönelmektedir. Bu süreç pek çok mekanizma tarafından kontrol edilmektedir ve bazal lamina yapıları ile kontakt yönlendirme, nörotropizm-kemotaksis bunlardan bazılarıdır. Akson distal segmente ulaştıktan sonra periferde 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 küçüktür ve daha ince bir miyelin tabakası vardır (57).

Sinir kesilmesi ya da ciddi ezilme yaralanmalarından sonra proksimal ve distal sinir uçlarının primer anastomozu ile hedef iskelet kasının optimal reinnervasyonu sağlanabilir. Eğer sütür hattında gerginliğe yol açmadan primer onarım yapılamıyorsa interpozisyonel sinir greftleri ile onarım en iyi fonksiyonel sonucu verir. İnterpozisyonel sinir greftleri reinnervasyona üç şekilde yardımcı olur. Öncelikle greftte yer alan endonöral tüpler rejenere olan aksonların defekti geçebileceği bir çatı sağlar. İkinci olarak Schwann hücreleri canlı oldukları sürece aksonal rejenerasyonu uyaran trofik faktörler sağlar. Üçüncü olarak greftteki Schwann hücreleri rejenere olan sinir liflerinin remiyelinizasyonuna yardımcı olur (58).

Sinir tamiri hücrel bir tamir işlemidir. Ampute edilen sinir hücreleri, kesilen kısımlarını kompanse etmek için yeni yollar oluşturarak aksoplazmik akımlarını tekrar kazanırlar. Nöronların sayısı artmaz fakat her bir hücrenin yoğun hücrel proliferasyonun olduğu bir ortamda gerçekleşir. Bir akson kesildiğinde ilgili sinir hücresi karakteristik yapısal ve fonksiyonel değişiklikler geçirir. Grafstein'in (59) belirttiği gibi ilk olarak Nissl (1982) tarafından gözlenen tipik cevap hücre gövde hacminde artış, nükleusun periferde deplasmanı ve sitoplazmadan bazofilik materyalin kaybını içerir.

Bir sinir dalı kesildiğinde veya hasarlandığında hasarın distal ve proksimal uçların da normal morfoloji ve doku organizasyonunda önemli değişiklikler gerçekleşir. Proksimal dalda aksonlar ona karşılık gelen endonöral tüpü arkasında boş bir silindir olarak bırakarak yukarı doğru az bir mesafe için dejenere olur. Ana Schwann hücreleri ana bazal lamina içinde proliferer olur ve proksimal daldan reinnervasyon için uygun olan distal dejenere sinirlerde uzanan Bungner bandları olarak bilinen hücre kolonlarını oluşturur (60).

Hasardan sonraki ilk birkaç gün içinde proksimal uçtaki miyelinize aksonlar distal olarak ilerleyen çok sayıda aksonal filiz ve ince miyelin kılıf üretir. Periferel sinir tamirinin başarısı dal aralığından distal dala doğru rejenere olan aksonların yoğunluğu, doğru hedeflere ulaşan bu aksonların popülasyonu ve yaptığı

bağlantılarla belirlenir (60). Son zamanlarda nöroglial hücrelerden olan astrositler ve mikroglia/makrofajlar üzerine dikkatler yoğunlaştırılmıştır. Glial hücre tipleri; hipertrofi, proliferasyon, migrasyon ve farklı morfolojik fenotiplere dönüşüm olmak üzere travmatik yaralanmalara güçlü cevap vermektedirler (61). Endojen glial hücrelerin ilk yapısal cevapları, lezyon sonrası 5-20 dakika arasında gözlemlenir. Bu aktivasyon dinamik bir süreçtir ve lezyonun merkezinden nöropillere yayılır. Lezyondan 2-3 hafta sonra glial reaksiyon pik yapar, fakat belirgin astrositik değişiklikler gibi makrofajlar lezyondan iki yıl sonra yapılırlar (62). Sinirin yeniden büyümesi spesifik proteinlerin ekspresyonu ile kontrol edilmekte ve aksonal rejenerasyonun stimülasyonunu sağlayan uygun genlerin regülasyonu ile mümkün olabilmektedir. Aksonların yeniden büyümesini sınırlayan önemli ekstresek bir faktör, lezyonlu sahada belirgin glial skar oluşmasıdır. Rejenerasyonun olduğu hemen her yerde, rejenerasyonun sinir lifleri nöroglial skarda durmakta veya atlayarak geçmektedir. Skar matriksi aksonal büyümenin devam etmesini engeller ve aksonal rejenerasyona karşı mekanik bir bariyer olarak işlev görür. Akson rejenerasyonunda normal süreçler; hasarlı aksonların yeniden büyümesi (spontan filizlenme), lezyon sahasına geçiş olması, uygun doğrultuda uzama olması, normal hedefin topografik reinnervasyonu ve önceki elektrofizyolojik niteliklerin restorasyonunu içermektedir (63).

Sunderland (30), endonöriumun sağlam olduğu durumlarda aksonal rejenerasyon fonksiyonunun düzeldiğini buna karşın endonörium yaralanmaları ile birlikte olan lezyonlarda fonksiyon kaybının düzelmediğini belirtmektedir. Buna karşın, yine aynı hücrelerde, akson rejenerasyonu için çok gerekli olmayan nörofilaman yapımında ve nöronal uyarıcı enzim sentezinde belirgin bir düşüş olur. (64). Rejenerasyonun başlangıcında, aksonun ucu endonöral tüp içinde lezyonun olduğu bölgeye doğru ilerler. Proksimalde, aksonal büyümeye ait bulgular 24 saatin sonunda görülmeye başlar. Bu bulguların ortaya çıkışı lezyonun karakterine göre gecikebilir. Travmanın olduğu bölgede, bağ dokusu yapılarının korunmuş olması rejenerasyonu, aksonal büyümeyi hızlandırır. Mira (65), çalışmasında bu gözlemi belirgin bir şekilde vurgulamıştır.

Aksonun büyümesi ve fonksiyonunun düzelmesinde, Schwann hücrelerinin akson etrafında toplanarak miyelin sentezini başlatmaları da rol oynar. Bu yolla,

remiyelinizasyon proksimal segmentten distale doğru ilerler. Yeni miyelinin yapımı için, eski miyelin artıkları ve kandan alınan kolesterol molekülleri kullanılır. Yeni miyelin, yaklaşık 7-15 gün içinde yapılır ve aksonal rejenerasyona eşlik eder. İki akson tam olarak kopmuşsa, araları sinir bağ dokusundan kaynaklanan fibroblastlar, perinöral hücreler, kollajen lifleri ve kapiller damarlarla dolar. Aksonal büyüme sırasında, kollajen lifleri sinir doğrultusuna paralel dizildikleri için belirgin bir engel teşkil etmezler. Yine akson ucunun, distal aksona ve Schwann hücrelerine olan yönelme eğilimi aksonun rejenerasyonuna yardım eder (30).

1. 4. Bell Paralizi

Bell paralizisinin yıllık insidansı 100.000 kişide 20 ile 30 arasında değişmektedir; 1992 ve 1996 arasında, İngilteredeki insidansı 100.000'de 20.2 olarak hesaplanmıştır (66). İnsidans, 65 yaşından büyüklerde daha yüksekken (100.000'de 59), 13 yaşından küçük çocuklarda daha düşüktür (100.000'de 13). Yirmi yaş altındaki kadınlarda ve 40 yaş üstündeki erkeklerde biraz daha yüksek olması göz önünde bulundurulmazsa, Bell paralizisinde erkek-kadın oranı hemen hemen eşittir (67). Yüzün sağ ve sol yanları eşit oranda etkilenir. İlk muayenede, hastaların %30'unda kısmi, %70'inde tam paralizisi vardır (64). Hastaların %0.3'ünde bilateral paralizisi olurken, %9'unda geçirilmiş paralizisi hikayesi vardır. Hastaların %8'inde ailede Bell paralizisi hikayesi vardır (68). Bell paralizisi sıklığı gebelikte artmaktadır. Gebe kadınlarda gebe olmayanlara göre üç kat daha fazla görülmektedir. Gebeliğin de özellikle son üç ayında sık rastlanmaktadır (69).

May'e (5) göre Bell paralizisinin karakteristik özellikleri şunlardır:

1-Neden belli değildir. Bu yüzden Bell Paralizi tanısı diğer PFP yapabilecek nedenlerin olmadığı gösterilerek konulabilir.

2-Nedeni belli olmamakla birlikte viral, inflamatuvar ve/veya immün mekanizma ile olduğu yönünde pek çok kanıt vardır.

3-Genellikle akut olarak başlar ve büyük çoğunlukla tek taraflıdır.

4-Vakaların yaklaşık %50'sinde kulak çevresinde, yüzde, boyunda ya da dilde ağrı ve karıncalanma saptanır.

5-Vakaların %60'ında, viral bir prodrom anamnezi vardır.

6-Vakaların %13'ünde rekürren PFP anamnezi vardır. Rekürrens görülen vakaların %36'sında PFP aynı taraftadır ve %64 vakada ise paralizisi tarafı sıra ile değişir.

7-Vakaların yaklaşık %14'ünde aile anamnezi vardır.

8-Vakaların yaklaşık %10'unda aynı taraftaki gözyaşı (%4) ve submandibular bez tükürük salgısında (%6) azalma görülür. Ayrıca %50 olguda tat bozukluğu vardır.

9-Vakaların yaklaşık %90'ında stapes kası refleksi ipsilateral olarak azalmış yada yoktur.

10-PFP'nin ilk 10 gününde vakaların %40'ında korda timpaninin ödemli ve kırmızı olduğu görülmüştür.

11-Bütün vakalarda, Bell paralizisi kendi kendini sınırlayan, progresif olmayan, hayati tehlike yaratmayan ve kendiliğinden iyileşme gösteren bir hastalık süreci gösterir. Vakaların %30' u tam olmayan ,%70'i tam bir PFP olmasına rağmen çoğunlukla 4-6 hafta içinde %85 oranında iyileşir.

Bell paralizisinin etyolojisinde en çok suçlanan nedenler vaza nervorumun mikrosirkülasyonundaki bozukluklar, viral enfeksiyonlar, iskemik polinöropati ve otoimmün reaksiyonlar olmakla birlikte viral enfeksiyonlar daha ön plana çıkmaktadır. Bunlar arasında, en çok kabul gören viral enfeksiyonlardır (8). Abiko ve ark. (8), Bell paralizisi tanısı almış hastaların tükürük salgısını ve gözyaşlarıyla yaptıkları çalışmada PZR metoduyla HSV-1 tespit etmişlerdir. Elde edilen bu sonuç Bell paralizisinin ortaya çıkışında HSV-1'in olası rolünü kuvvetlendirmektedir. Fish ve Feix'in (70), 1980'lerin başlarında savundukları Bell paralizisinde virüslerin rolünün indirek olduğu, altta yatan neden virüs olsa bile, başlatan nedenin viral enfeksiyona sekonder ortaya çıkan iskemik nöropati olduğudur. Bununla birlikte son yıllarda Wakisaka ve ark. 'nın (71), fizyopatolojik çalışmalarında savundukları gibi virüsün direk demiyelinizan etkisinin de göz ardı edilmemesi gerektiğidir.

Bell paralizisinde olay öncelikle sinirin duyuşal liflerinde başlamakta, daha sonra da motor lifler etkilenmektedir. Kulak ağrısı, yüzde ve dilde uyuşukluk ya da karıncalanma hissi veya tat duyuşundaki bozukluklar, motor paraliziden önce görülmektedir. Bu da duyuşal liflerin daha önce etkilendiğini göstermektedir. Patolojik sürecin genikulat gangliyonundan sinirin birinci parçasına ve korda timpani ile

vertikal parçaya yayıldığı düşünülmektedir. May ve ark. (72), çalışmalarına göre hastalık önce tat bozukluğu ile başlamakta, daha sonra tükürük salgısında azalma bunu izlemekte ve sonunda gözyaşı salgısında değişiklik ortaya çıkmaktadır. Başka çalışmalarda inflamasyonun genikulat gangliondan sinirin labirentin parçasına doğru geliştiğini ve burada etkili olduğu ileri sürülmüştür (70,73).

1. 4. 1. Bell Paralizisinde Medikal Tedavi

Steroidler, antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkilerinden dolayı Bell paralizisinde klasik tedavi metodu haline gelmiştir. Bell paralizisinde kortikosteroidlerin kullanılması ilk kez Rothendler tarafından önerilmiştir (74). O zamandan beri kortikosteroidler Bell paralizisinin tedavisinde en yaygın kullanılan ajanlar olmuştur. Bununla beraber Bell paralizi gelişmiş hastanın tedavisinde steroid kullanımının etkisiz olduğunu savunan yayınlar da vardır. Yapılan bazı çalışmalarda Bell paralizili çocuklarda kortikosteroidlerin faydalı bir etkisinin olduğu saptanamamıştır (75, 76). Salman ve MacGregor (77) sistematik literatür özetlerinden aynı sonucu elde etmişlerdir. Prescott (78), 10 yıl içerisinde gördüğü 879 Bell paralizili hastanın %59'unun yüksek doz kortizon aldığını, %41'inin tedavi görmediğini, tüm hastaların %66'sında sekel geliştiğini, bunların da 30'unun steroid alan, 36'sının ise almayan hastalardan oluştuğunu; bunların da %51'nin bir yıl içinde iyileştiğini ve bu verilere göre steroid tedavisinin etkisinin olmadığını bildirmiştir. Austin (79) tarafından yapılan bir araştırmada Bell paralizisinde steroid kullanımının plaseboya üstünlük gösterdiği izlenmiştir. Lagalla ve ark. (80) ise steroid tedavisinin erken dönemde ve yüksek dozda verilmesinin faydasından bahsetmektedirler. Adour ve Wingerd (81) prednizolonun parsiyel denervasyon veya kontraktür veya sinkinezi hastalarının sayısını azalttığını, böylece hastalığı daha az şiddetli hale getirdiğini ortaya koymuştur. Herpes simplex virüsünün idiopatik fasial sinir paralizisinde (İFSP) önemli rol oynadığını öne süren 'viral patojenik hipotez' giderek kabul görmektedir (82). Klinik ve laboratuvar araştırma bulguları İFSP'nin Herpes simplex virüsü ile olan ilişkisini ortaya koymaktadır (71). Viral DNA'nın İFSP hastalarının endonöral sıvı ve kas dokularında tespit edilmesi, herpes simplex virüsünü İFSP etiyopatogenezine dahil etmiş ve tedavi protokollerini değiştirmiştir (83).

1.5. Herpes Simplex Virüsler (HSV)

Herpes Simplex virüsler, Herpes Simplex virüs tip 1 (HSV tip-1) ve Herpes Simplex virüs Tip 2 (HSV tip-2) olmak üzere birbirlerinden antijenik özellikleri ve klinik olarak neden oldukları enfeksiyonların yeri gibi iki temel kriterle ayrılırlar. İnsanlar HSV tip-1 ve HSV tip-2'nin doğal konağıdır. HSV tip-1 akut gingivostomatit, nüks eden herpes labialis, keratokonjonktivit ve ensefalit gibi vücudun belden üst kısımlarında enfeksiyon yaparken; HSV tip-2 genital herpes, neonatal herpes gibi vücudun belden alt kısımlarında enfeksiyona sebep olur, ilaveten aseptik menenjitte neden olabilir. Antijenik özelliklerine göre ayırım ise “genom DNA'larının restriksiyon endonükleaz kalıpları ve tipe özgün monoklonal antiserumlarla” yapılabilir. HSV tip-1 esas olarak tükürükle, HSV tip-2 ise cinsel temas ile bulaşır. Bunun bir sonucu olarak HSV tip-1 lezyonları yüzde görülürken, HSV tip-2 lezyonları genital bölgede görülür (84).

Virüsün her iki tipinde vücuda giriş noktasında deri ve mukozada replikasyona uğrayıp nöron boyunca yukarı tırmanarak duyu ganglion hücrelerinde latent halde kalır. Genellikle HSV-1 trigeminal ganglionlarda, HSV tip-2 lomber ve sakral ganglionlarda latent halde bulunurlar. Latent dönemde virüsün doğası kesin bilinmemekle beraber, model olarak bakteri virüslerindeki lizojeni kullanılabilir. Latent dönemdeki virüs, gün ışığı, hormonal değişiklikler, travma, bunalım ve ateş gibi çeşitli etkenlerle aktive olabilir. Bu durumda nörondan aşağı doğru inerek deride ürür ve lezyonlara neden olabilir (85).

En önemli tanı yöntemi lezyondan alınan virüsün hücre kültüründe üretilerek izole edilebilmesidir. Tipik sitopatojenik etki 1-3 günde görülür, bundan sonra enfekte hücrelerin floresan antikorla boyanması ve ELİSA ile virüse özgü glikoproteinlerin saptanmasıyla virüs tanınır. Deri lezyonlarına uygulanan hızlı bir tanı yöntemi TZANC yayması olup bu yayma vezikül tabanından alınan hücrelerin giemsa ile boyanmasıdır. Çok çekirdekli dev hücrelerin varlığı herpes virüs enfeksiyonunu düşündürür (84).

1. 6. Metilprednizolon

Metilprednizolon, mineralokortikoid etkinliği çok düşük, uzun etkili bir sentetik glukokortikoiddir. Glukokortikoidler genel olarak karbonhidrat

metabolizması üzerine insüline zıt etki gösterir. Karaciğer glukoneogenezi arttırmalar. Karaciğer hariç diğer dokularda protein sentezini inhibe ederler. Suprafizyolojik konsantrasyonlarda hangi etkene (mikroorganizma, kimyasal etkenler, mekanik etkenler, irradasyon gibi) bağlı olursa olsun enflamasyonun tüm bulgularını ortadan kaldırırlar. Bu etkisini başlangıç döneminde nötrofil lökositlerden ve monositik makrofajlardan dokulara salınan kemotaktik faktörlerin sentez ve salınımını inhibe ederek, daha sonra da makrofaj migrasyon inhibitör faktörü (MİF) ve trombosit aktive edici faktörü (PAF) inhibe edip lizozom membranlarını stabilize ederek sağlarlar. Lipit peroksidasyonu inhibisyonu ve antioksidan özelliğinden dolayı yüksek dozlarda doku hasarını azaltmaktadırlar (86).

Antiinflamatuvar ve antialerjik etkilerinden dolayı metilprednizolon tüm otoimmün hastalıkların, aspirasyon ve kimyasal pnömoninin, malign tümörlerin ve birçok hemotolojik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Lipit peroksidasyonu inhibisyonu ve antioksidan özelliğinden dolayı yüksek dozlarda doku hasarını azaltmaktadır. Bu özelliğinden dolayı yüksek doz metilprednizolon kullanımının spinal kord hasarını azalttığı gösterilmiştir (87, 88). Bell paralizi tedavisi için rutin uygulamalarda en sık steroid tedavisi tercih edilir. Steroid tedavisinde antiinflamatuvar ve antiödem etki ile fasial sinirin Fallop kanalı içindeki sıkışması azaltılarak dejenerasyonun önlenmesi amaçlanır. Klasik tedavi şemasında 1 mg/kg prednizolon iki eşit dozda uygulanır ve başlangıç dozu 6 gün verildikten sonra 4 gün içinde ilaç azaltılarak kesilir (89). İnkomplet paralizili olgularda prognozun çok iyi olması nedeniyle, bazı yazarlar sadece komplet paralizi durumunda steroid tedavisini önermişlerdir (90); ancak tedavi başlangıcındaki paralizinin ağırlığı ile tedavi etkinliği arasındaki herhangi bir ilişki bulunmadığını destekleyen çalışmalar da vardır (89). Lieberman ve ark. (91) fare fasial sinirinde bası hasarı oluşturmuşlar ve düşük dozda uygulanan kortikosteroidlerin sinir fonksiyon geri dönüşünde anlamlı katkısı olduğunu göstermişlerdir. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada sinir iyileşmesi üzerine vitamin E'nin katkısı olduğu ve kortikosteroidlerinde buna katkı sağlandığı gösterilmiştir (92).

1. 7. Tavşan Fasial Sinirinin Anatomisi

Tavşan FS'si aurikula anteroinferior kısmından intrakranial kısmından ekstrakranial kısma çıkmaktadır. Aurikula alt kısmında yerleşmiş olan parotis

glandının derininde lokalizedir. Parotis glandı tamamen diseke edilirse FS'nin ana trunkusuna ulaşılır. Fasial sinir ana trunkusu yukarıdan aşağı ve içten dışa doğru bir seyir gösterir. FS'den yukarı doğru çıkan dal posterior aurikular sinir adını alır. Daha sonra aşağı ve geriye doğru boyna uzanan bir dal verir ve bu dal n. servikalis adını alır. Fasial sinir yaklaşık 1 cm'lik seyir gösterdikten sonra marjinal mandibular dalı verir. Bu dal aşağı doğru giderek ağız kenarı ve bıyık hareketlerini sağlar. Marjinal mandibular daldan sonraki kısım bukkal dal adını alır. Bukkal dal yaklaşık 2 cm kadar zigomatik adelenin üzerinde seyreder ve iki dalcığa ayrılır. Bu dallar dorsal ve bukkal dallardır. Bu dalların terminal kısımları ise anastomoz yapar (93).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Denekler

Çalışma, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nden temin edilen 1200-3000 gram ağırlığında 30 adet dişi Yeni Zelanda türü tavşan üzerinde ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alınarak gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılacak sarf malzemeleri, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP proje no: TF. 11. 23) birimi tarafından temin edildi. Tüm tavşanların fasial fonksiyonları değerlendirildi ve fasial fonksiyonları normal olanlar çalışmaya dahil edildi. Fasial fonksiyonların normal olması kriteri olarak; çiğneme esnasında simetrik bıyık hareketleri, enjektör yardımıyla basınçlı hava üflendiğinde göz kırpma refleksinin olması alındı. Hayvanlar Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde özel yemlere ve suya limitsiz olarak ulaşabilecekleri düzeneklerde standart olarak beslendi. Denekler beşerli olmak üzere altı ayrı kafese yerleştirildi.

2. 2. Deneklerin Gruplara Ayrılması

Kullanılan 30 sağlıklı Yeni Zelanda tipi dişi tavşan rastgele beşerli altı gruba ayrıldı. Denekler işlem yapıldıktan sonra ilaç uygulaması ile birlikte toplam iki ay süresince takip edildi.

Grup 1a (Kesi-Metilprednizolon grubu): Deneklerin fasial sinirinde kesi tipi hasar oluşturulup, uç-uca anastomoz yapıldıktan sonra intramusküler yöntemle 1mg/kg/gün dozunda metilprednizolon (Prednol- L[®], Mustafa Nevzat İlaç San, Türkiye) üç hafta süreyle uygulandı.

Grup 1b (Kesi-Kontrol grubu): Deneklerin fasial sinirinde kesi tipi hasar oluşturulup, uç-uca anastomoz yapıldıktan sonra intramusküler yöntemle 1 cc serum fizyolojik üç hafta süreyle uygulandı.

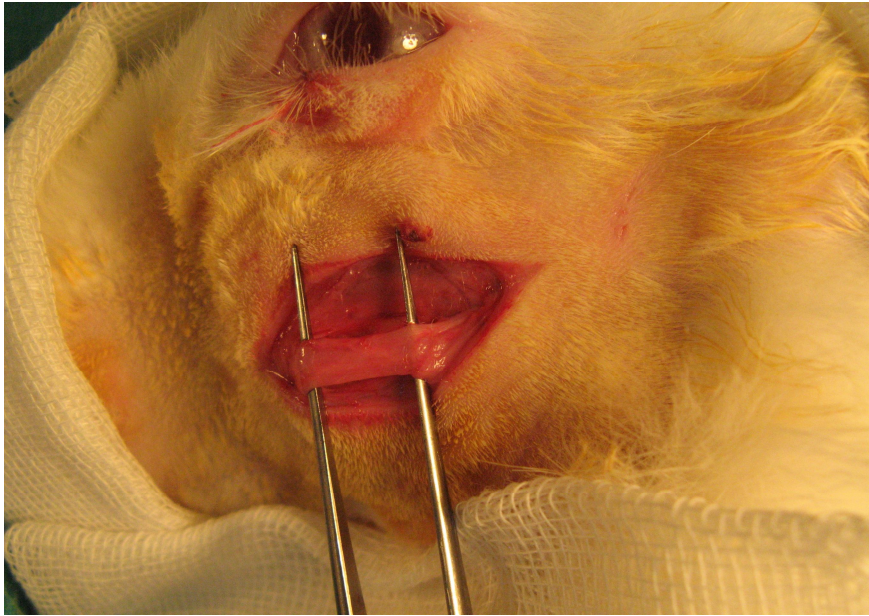
Grup 2a (Bası-Metilprednizolon grubu): Deneklerin fasial sinirinde bası tipi hasar oluşturulduktan sonra intramusküler yöntemle 1mg/kg/gün dozunda metilprednizolon (Prednol- L[®], Mustafa Nevzat İlaç San, Türkiye) üç hafta süreyle uygulandı.

Grup 2b (Bası-Kontrol grubu) : Deneklerin fasial sinirinde bası tipi hasar oluşturulduktan sonra intramusküler yöntemle 1 cc serum fizyolojik üç hafta süreyle uygulandı.

Grup 3a (Viral enfeksiyon-Metilprednizolon grubu): Deneklerde viral enfeksiyona bağlı fasial paralizi geliştirildikten sonra intramusküler yöntemle 1mg/kg/gün dozunda metilprednizolon (Prednol- L[®], Mustafa Nevzat İlaç San, Türkiye) ç hafta süreyle uygulandı.

Grup 3b (Viral enfeksiyon-Kontrol grubu): Deneklerde viral enfeksiyona bağlı fasial paralizi geliştirildikten sonra intramusküler yöntemle 1 cc serum fizyolojik üç hafta süreyle uygulandı.

Çalışmaya alınan deneklerin tamamı (toplam 10 adet), 10 mg/kg xylazine hidroklorid (Rompun[®], Bayer İlaç, Türkiye) ve 50 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar[®], Eczacıbaşı İlaç, Türkiye) ile uyutuldu. Fasial sinirde kesi veya bası uygulanacak deneklerin fasial sinir trasesine uyan bölgelerindeki ciltleri traş edilip %70 etanol ve povidon iyod ile temizlenerek kurutuldu. Prosedür steril şartlarda operasyon mikroskobu (Olympus, BX51, Japonya) yardımı ile yapıldı. Gzaltından mandibulaya paralel yaklaşık 2 cm uzunluğunda horizontal bir insizyon yapıldı. Cilt, ciltaltı diseke edilerek yüzeyel fasiaya ulaşıldı ve mikroskopik diseksiyon yapılarak fasial sinirin bukkal dalı fasial sinir stimülatörü yardımı ile tanındı (şekil 4).



şekil 4. Tavşan fasial sinir bukkal dalı

Fasial sinirde kesi oluşturulacak grupta, deneklerin fasial sinirinin bukkal dalı mikromakas (Aesculape, Almanya) ile kesildi. Fasial sinirin bukkal dalından yaklaşık 1 mm'lik parça çıkartıldı (Şekil 5). Distal ve proksimal uçlar arasında 9-0 monofilaman prolene suture (Ethicon, Almanya) ile epinöral dokuda üçgenin köşelerini oluşturacak şekilde üç adet suture ile distal ve proksimal uçlar birleştirildi (Şekil 6).



Şekil 5. Tavşan fasial sinirden eksizye edilen sinir parçası



Şekil 6. Tavşan fasial siniri anastomoz yapıldıktan sonraki bukkal dalın görünümü.

Uç-uca anastomoz işlemi tamamlandıktan sonra cilt 4-0 ipek (Ethicon, Almanya) ile sütüre edilerek kapatıldı. Tavşanlara cerrahi işlemden bir saat önce ve cerrahi işlemden bir saat sonra profilaktik 20-40 mg/kg Cefazolin sodyum (İespor Flk[®], İ. E. Ulagay, Türkiye) yapıldı.

Fasial sinirinde bası oluşturulacak deneklerin tamamına (toplam 10 adet), aynı standart cerrahi operasyon yapıldı. Bukkal dalda belirlenen bölgeye 1 dakika süresince kapanma basıncı standart 188 gr/cm², tolerans basıncı 162-198 gr/cm² olan Yaşargil-Phynox Anevrizma klipi tutturularak sinirin ezilmesi sağlandı (Şekil 7).



Şekil 7. Fasial sinirin bukkal dalında anevrizma klipi ile bası oluşturulması.

Bası bölgesi kas tabakasına atılan 5-0 ipek (Ethicon, Almanya) sütürle yeri işaretlendi. Bası süresi sonunda cilt 4-0 ipek (Ethicon, Almanya) ile sütüre edilerek kapatıldı. Tavşanlara cerrahi işlemden bir saat önce ve cerrahi işlemden bir saat sonra profilaktik 20-40 mg/kg Cefazolin sodyum (İespor Flk[®], İ. E. Ulagay, Türkiye) yapıldı. Cerrahi işlem sonrasında kesi veya bası uygulanan deneklerin tamamı ilaç uygulamaları dahil 2 ay süreyle takip edildi.

2. 3. Herpes Simplex Virüs Tip 1'in Hazırlanması ve Deneklere Virüs İnokülasyonu

Çalışmadaki deneklerin fasial sinirinde virüs inokülasyonu ile enfeksiyon oluşturmak amacıyla Fırat Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında virüs koleksiyonundan -80°C 'den çıkartılan Herpes Simpleks virüsün referans suşu kullanıldı. Bu virüs %10 fetal sığır serumu (Fetal bovine serum: FBS) içeren Dulbecco's Modified Eagle Medium: Nutrient Mixture F-12 (*DMEM/F-12*) vasatı kullanılarak 25 cm^2 doku kültür kaplarından üretilen Mardin-Darby Bovine Kidney (MDBK) hücrelerine ekildi. Yaklaşık 60 saatlik virüs üreme süresini takiben, mikroskopik incelemede, hücrelerin büyük kısmının virüsün sitopatik etkisi ile parçalandıkları gözlemlendi. Enfekte hücre üst sıvısı 15 ml'lik santrifüj tüpüne toplandı. 3000 rpm'de 10 dakika santrifüjden sonra elde edilen üst sıvı alındı. Bu virüsün 0.5 ml'si virüsün titrasyonunu belirlemek amacıyla kullanılırken diğer kısmi titrasyon sonuçlarına göre deneysel enfeksiyonda kullanılmak üzere -20°C 'ye ayrıldı. Virüsün titrasyonu 96 kuyucuklu hücre kültür kaplarında, MDBK hücreleri üzerinde standart mikrotitrasyon deneyi kullanılarak gerçekleştirildi. Virüs titresini doku kültürü enfeksiyöz doz 50 (Tissue culture infectious doze 50: TCID₅₀) standart olarak belirlendi Yapılan titrasyon deneyi neticesinde çalışmada kullanılan virüsün titresini *TCID₅₀: Log 10^{6.25}/ml* olarak tespit edildi.

Fasial sinirinde HSV tip-1 inokülasyonu ile ödeme bağlı paralizi oluşturulacak deneklerin sağ kulak kepçesi %70'lik alkol ile yıkanıp, temizlenip, kurutuldu. Daha sonra steril teknikle, kulak kepçesine 27 numara iğne yardımıyla subkutan doku derinliğine ulaşan çizik oluşturuldu. Oluşturulan çizik üzerine ml'sinde 1.7×10^7 olan HSV tip-1'den 25 mikromol KOS HSV Tip 1 sürülerek inoküle edildi. İnokülasyon sonrası tavşanlar takibe alındı ve paralizi geliştiği günden itibaren beş tanesine 1mg/kg/gün dozunda metilprednizolon (Prednol- L[®], Mustafa Nevzat İlaç San, Türkiye) intramusküler yöntemle üç hafta süreyle uygulandı. HSV-1 kontrol grubuna dahil edilen beş tavşana 1 cc serum fizyolojik intramusküler yöntemle üç hafta süreyle uygulandı ve hayvanlar iki ay süreyle takip edildi.

2.4. Spesmenlerin Hazırlanması

Deneklerden travma ile paralizi oluşturulanlar postoperatif sekizinci haftada, HSV Tip 1 inokülasyonu ile paralizi gelişenler ise paralizi gelişimi sonrasındaki

sekizinci haftada 10 mg/kg xylazine hidroklorid (Rompun, Bayer İlaç, Türkiye) ve 50 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar, Eczacıbaşı İlaç, Türkiye) ile uyutuldu. Kesi ve bası tipi hasar oluşturulan deneklerde eski insizyon yerlerinden cilt tekrar insize edilip travma bölgesine ulaşıldı. Çevre dokulardan sinir diseke edilip serbestleştirildikten sonra kesi grubunda anastomoz bölgesinin 5 mm proksimal ve 5 mm distalinden anastomoz sahasını içerecek şekilde fasial sinir bukkal dalı çıkarıldı. Bası grubunda çevre dokulardan sinir diseke edilip işaretli bası bölgesinin 5 mm proksimal ve distalinden kesilerek fasial sinir bukkal dalı çıkarıldı. Virüs inokülasyonu ile paralizi oluşturulan deneklere gözaltından mandibulaya paralel yaklaşık 2 cm uzunluğunda horizontal bir insizyon yapıldı. Cilt, ciltaltı diseke edilerek yüzeysel fasiaya ulaşıldı ve mikroskopik diseksiyon yapılarak fasial sinirin bukkal dalı çıkarıldı.

Çıkarılan spesmenler %10'luk glutaraldehit içine konarak 4-6 saat fiske edildi. Fikse edilen spesmenler daha sonra yarım saat %1 osmiyum tetraoksit içinde tutuldu, aşamalı olarak etanol içerisinde dehidrate edildi ve Epon içerisine konuldu. Ultratome III cam bıçaklarla (Shandan Finesse, İngiltere) 1.5 mikron kalınlığında sinir boyuna hem paralel hem dik kesitler elde edildi. Toluidin mavisi, mason trikrom ve hematoksilin eosin ile boyandı. Işık mikroskopuyla x40, 100, 200, 1000 büyütmede (Olympus, BX51, Japonya) değerlendirildi.

2. 5. Spesmenlerin Değerlendirilmesi

Yarı ince doku kesitlerinde perinöral fibrozis, kollajen lif artışı, miyelin dejenerasyonu, aksonal dejenerasyon, ödem ve Schwann hücre proliferasyonu, Olympus ışık mikroskopuna takılan Eyepieces graticule (1x1 mm ebadında 100 eşit kareli oküler mikrometre) ile sayıldı. Her gruba ait sekiz kesitten altı adet alan (x40, 100, 200, 1000 objektif büyütme) sayıldı ve her grup için altı adet alanın ortalaması alındı. Elde edilen bulgular; Yok: (0), hafif: +(1), orta: ++(2), şiddetli: +++(3) olarak derecelendi.

2. 6. İstatistiksel Analiz

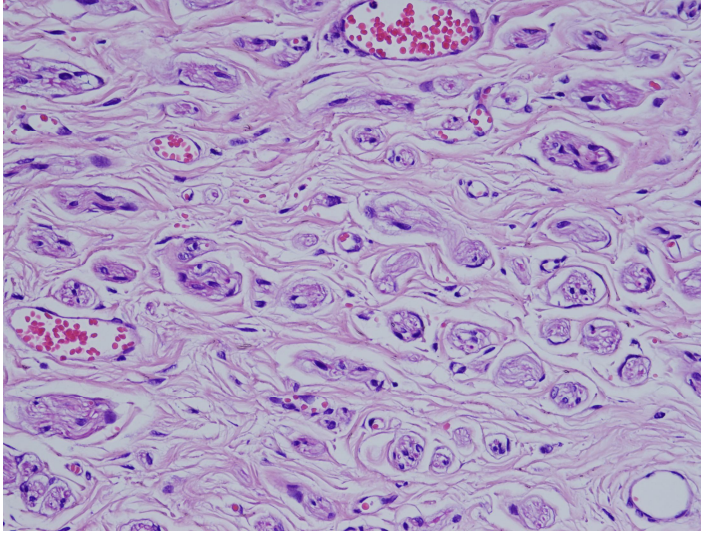
Denek takip formları aracılığı ile toplanan histopatolojik veriler, SPSS 11.5 paket programı (SPSS Inc., ABD) kullanılarak veri tabanı oluşturulduktan sonra elektronik ortama aktarılmış ve istatistiksel değerlendirilmesi yapılmıştır. İstatistiki anlamlılık düzeyi olarak 0.05 kullanılmıştır.

Araştırma grubundaki her bir denek grubun beş ve toplam örneklem boyutunun 30 vakadan oluşması nedeni ile değişkenler normal dağılıma uymadığı için istatistiksel analizlerde non-parametrik testler kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırılmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

3. BULGULAR

Travma (bası ve kesi) ve HSV tip-1 inokülasyonu ile fasial paralizi oluşturulan tüm grupların histopatolojik olarak yapılan mikroskopik incelemelerinde, değişiklikler her grup için ayrı ayrı değerlendirilmiştir (Tablo 2).

Farklı fasial paralizi modellerinde metilprednizolon tedavisi uygulaması sonrasında her bir grubun kendi içindeki kontrol ile karşılaştırılmasında en iyi iyileşme sonuçlarının bası grubunda olduğu görülmüştür. Basıya bağlı fasial sinir paralizi grubunda (Grup 2a ve 2b) metilprednizolon uygulanan grupta kontrol grubuna göre daha düşük oranda miyelin dejenerasyonu, aksonal dejenerasyon ve ödem görülmüştür, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Gruplar arasında perinöral fibrozis en fazla kesi grubunda izlenmiştir. Kesi grubu ile bası ve HSV grubu karşılaştırıldığında perinöral fibrozis açısından istatistiksel farklılık olduğu görülmüştür ($p<0.05$), fakat bası ve HSV grubu arasında farklılık izlenmemiştir (Şekil 8).



Şekil 8. Kesi kontrol grubunda fasial sinir enine kesitinde perinöral fibrozis (x200 ışık mikroskopisi)

Gruplar arasında kollajen lif artışı en fazla kesi kontrol grubunda (Grup 1b) görülmüştür, bunu bası kontrol grubu (Grup 2b) izlemiştir. HSV grubunda kollajen lif artışı izlenmemiştir. Tedavi grupları ile kontrol gruplarının kendi içerisindeki karşılaştırılmasında anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p>0.05$). HSV grubu ile bası ve kesi grubu karşılaştırıldığında kollajen lif artışı yönünden istatistiksel farklılık olduğu

görülmüştür (p<0.05) fakat kesi ve bası grubu arasında farklılık izlenmemiştir (Şekil 9).

Tablo 2. Grupların histopatolojik bulgularının skorlaması.

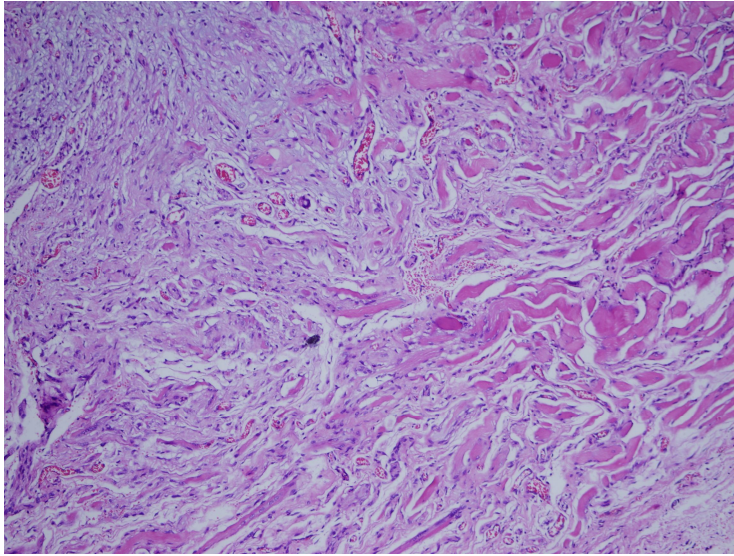
	Denek no	Perinöral Fibrozis	Kollajen lif artışı	Myelin dejenerasyon	Aksonal dejenerasyon	Schwan hücre proliferasyonu	Ödem	
Kesi grubu	1	+++	+++	++	+	+++	++	
	2	++	++	-	-	++	+	
	Kontrol	3	+++	+++	-	+	++	+
	4	+++	+++	+	++	+++	+	
	5	+++	+++	++	+++	+++	+	
	1	+++	+++	+	++	+++	+	
	Metilprednizolon	2	+++	++	+	+	++	+
	3	++	+++	++	++	++	-	
	4	++	++	+	++	++	+	
	5	++	++	++	+++	+++	+	
Bası grubu	1	-	++	++	++	-	+	
	2	-	+	+	+	-	+++	
	Kontrol	3	-	++	++	++	-	++
	4	+	+	++	++	-	++	
	5	-	++	++	+	-	+	
	1	-	++	+	+	++	-	
	Metilprednizolon	2	-	-	+	+	-	+
	3	-	-	+	-	-	+	
	4	-	+	+	+	-	+	
	5	-	+	+	+	-	+	
HSV grubu	1	-	+	+	+	-	++	
	2	-	-	+	+	-	+++	
	Kontrol	3	-	-	+	+	-	++
	4	-	-	+	++	-	++	
	5	-	-	++	++	-	+	
	1	-	-	-	-	-	-	
	Metilprednizolon	2	-	-	+	+	-	-
	3	-	-	+	+	-	+	
	4	-	-	++	++	-	+	
	5	-	-	+	-	-	-	

Yok: (-), hafif: +(1), orta: ++(2), şiddetli: +++(3), HSV: Herpes Simplex Virüs

Tablo 3. Grupların perinöral fibrozis, kollajen lif artışı, miyelin dejenerasyon, aksonal dejenerasyon, schwann hücre proliferasyonu, ödem skorlarının karşılaştırılması

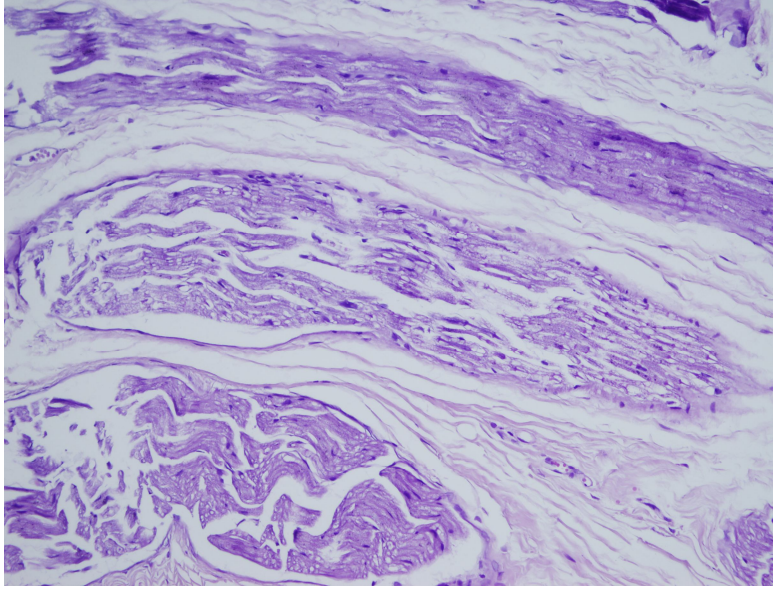
Grup		Perinöral Fibrozis	Kollajen lif artışı	Miyelin dejenerasyon	Aksonal dejenerasyon	Schwan hücre proliferasyonu	Ödem
		p	p	p	p	p	p
Kesi	Kontrol	,221	,221	,502	,324	,549	,180
	Metilprednizolon						
Bası	Kontrol	,317	,118	,014	,042	,317	,045
	Metilprednizolon						
Herpes	Kontrol	1,000	,317	,606	,212	1,000	,013
	Metilprednizolon						

Mann-Whitney U testi



Şekil 9. Kesi kontrol grubunda fasial sinirin enine kesitinde kollajen lif artışı (x200 ışık mikroskopisi)

Gruplar arasında miyelin dejenerasyonu en fazla bası kontrol grubunda izlenmiştir. Kesi kontrol ile kesi metilprednizolon gruplarının kendi içersinde miyelin dejenerasyon skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Benzer şekilde HSV-kontrol ile HSV-metilprednizolon grubunda miyelin dejenerasyon skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Şekil 10).



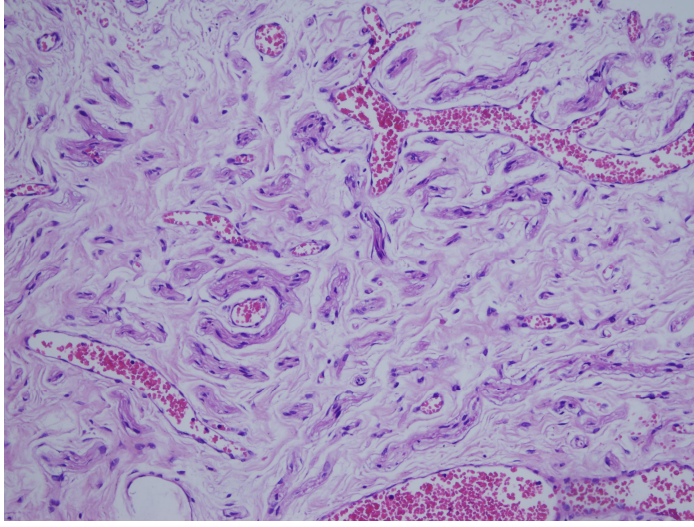
Şekil 10. Bası kontrol grubunda fasial sinir boyuna kesitinde miyelin dejenerasyonu (x200 ışık mikroskobisi).

Bası kontrol ile bası metilprednizolon gruplarının miyelin dejenerasyon skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$). Miyelin dejenerasyonu bakımından bası kontrol grubuna göre bası metilprednizolon grubu lehine anlamlı sonuç elde edilmiştir (Tablo 3).

Bası kontrol ile bası metilprednizolon gruplarının ödem skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$). Bası kontrol grubuna göre bası metilprednizolon grubunda daha az ödem görülmüştür. HSV kontrol grubuna göre HSV metilprednizolon grubunda daha az ödem izlenmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 3).

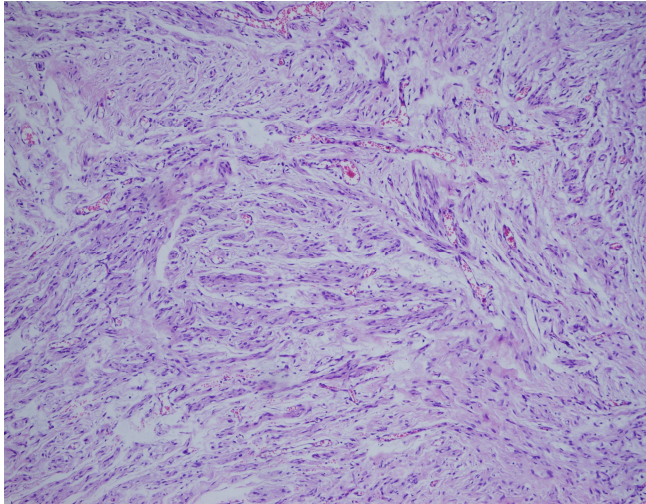
Kesi kontrol ile kesi metilprednizolon gruplarının aksonal dejenerasyon skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$) (Şekil 11). Yine HSV kontrol ile HSV metilprednizolon gruplarının aksonal dejenerasyon skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).

Bası kontrol ile bası metilprednizolon gruplarının aksonal dejenerasyon skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$). Bası kontrol grubuna göre aksonal dejenerasyon bakımından bası metilprednizolon grubu lehine anlamlı sonuç elde edilmiştir (Tablo 3).



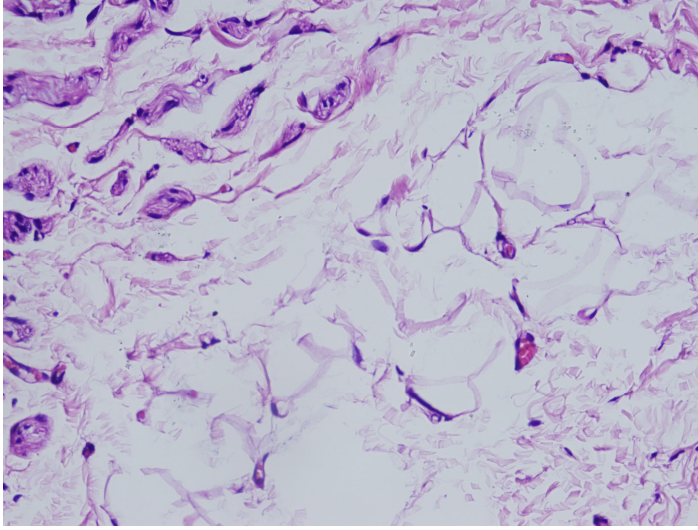
Şekil 11. Bası kontrol grubunda fasial sinir enine kesitinde aksonal dejenerasyon (x200 ışık mikroskobisi).

Gruplar arasında Schwann hücre proliferasyonu en fazla kesi grubunda izlenmiştir. Kendi içerisinde kontrol ve metilprednizolon grupları karşılaştırıldığında Schwann hücre proliferasyonu skorları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Kesi grubu ile bası ve HSV grubu karşılaştırıldığında Schwann hücre proliferasyonu açısından istatistiksel farklılık olduğu görülmüştür, fakat bası ve HSV grubu arasında farklılık izlenmemiştir (Tablo 3) (Şekil 12).



Şekil 12. Kesi kontrol grubunda fasial sinirin boyuna kesitinde Schwann hücre proliferasyonu (x200 ışık mikroskobisi).

Gruplar arasında ödem en fazla HSV kontrol ve bası kontrol gruplarında izlenmiştir. Kesi kontrol ile kesi metilprednizolon gruplarının ödem skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (Şekil 13).



Şekil 13. HSV kontrol grubunda fasial sinirin boyuna kesitinde ödem (x400 ışık mikroskobisi).

4. TARTIŞMA

Fasial sinir motor, sensorinöral, tat ve parasempatik sekretuar lifler içeren bir sinirdir. Yaklaşık 10.000 fibril içerdiği, bunlardan 7000 tanesinin miyelinize ve motor fonksiyon yaptığı, 3000 kadarının ise miyelinize olmayan fibrillerden oluştuğu ve bunların da sensöriyel ve sekretuar görev yaptıkları kabul edilmektedir. Motor lifler başlıca, yüzün mimik kaslarını, boyunda platisma, digastrik adale arka karnı, postauriküler adale, stilohiyoid adale ve stapedial adaleyi innerve etmektedir (1).

Travma, cerrahi, tümörler, kompresyon, enflamatuar durumlar yada enfeksiyonlar sonucunda hasar gören periferik sinir yapılarının onarımında anatomik, histolojik, patolojik olayların anlaşılması ve rekonstrüktif cerrahi yöntemlerin gelişmesi ile periferik sinir lezyonlarının ve bunlara bağlı defektlerin onarımında büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu güne kadar primer sinir onarımları üzerine yapılmış olan sayısız klinik ve deneysel çalışmada iyileşmeyi arttırmak ve fonksiyonel sonucu iyileştirmek için çok sayıda yöntem denenmiştir (94). Primer sinir onarım için ideal şartlar sağlansa da hiçbir zaman yaralanma öncesindeki fonksiyonların %100'ü elde edilememektedir (1).

Travmatik periferik fasial sinir paralizlerinde, primer uç uca anastomozun, halen en ideal uygulama olduğunu savunan çok sayıda çalışmalar mevcuttur. Frijters ve ark. (95) 17 yıllık vaka serilerinde bu uygulamanın olumlu neticelerini yayınlamışlardır.

Ani başlayan travmatik komplet fasial paralizlerde hastanın genel durumu uygun ise derhal onarıma geçilmelidir. Travmayı takiben ilk üç gün boyunca, distal fasial sinir, elektik uyarımıyla tanınabilir. Çeşitli nedenlerden dolayı onarım üç gün içinde yapılmadıysa, o zaman teorik olarak en ideal süre üçüncü haftadır (3).

Mümkün ise primer uç-uca anastomoz yapılmalıdır. Anastomoz yerinin gergin olmamasına dikkat edilmelidir. Anastomoz yerinin gergin olması veya basınç altında olması fibröz doku artışına neden olarak fonksiyonun geri dönüşünü bozabilir. Onarımda sinir grefti kullanılacaksa anastomoz noktalarının gergin olmaması için greftin, defekttten biraz daha uzun olması gerekir. İyi bir anastomoz için sinirin perinöral olarak onarımı, atravmatik nonreaktif sütür materyali

kullanmayı ve mümkün olan en az sayıda sütür konulması önerilmektedir. Küçük dalların anastomozunda ise tek bir sütürle onarım tavsiye edilmektedir (49). Çalışmamızda kesi grubunda anastomoz bölgesinde gerginlik oluşmaması için 1 mm kadar küçük bir segment çıkarıldı ve anastomoz bölgesi üç adet sütür ile tamir edildi.

May (3), eksternal travmaya bağlı olarak 100 fasial sinir yaralanması rapor etmiştir. Bunların çoğunluğunun (%82), trafik kazalarına bağlı temporal kemik kırıkları sonucu oluştuğu ve cerrahiye gerek kalmadan FS fonksiyonunun tam veya tama yakın düzeldiği bildirilmiştir. Bu nedenle, ani başlayan tam paralizisi veya sinirde kesi olduğunu gösteren kanıtlar olmadıkça cerrahi düşünülmemelidir. Ani başlayan komplet paralizisi vakalarında, BT'de otik kapsüle uzanan kırıklar veya temporal kemik fragmanlarının belirgin deplasmanı gibi bulgular sinirde kesi olduğu yönünde değerlendirilebilir.

Periferik fasial paralizisi yapan nedenler elimine edildikten sonra idiopatik kabul edilen PFP vakalarına 'Bell paralizisi' denir ve nedeni bilinmeyen mononöropati olarak tanımlanır (22). Bell paralizisinin etyolojisinde en çok suçlanan nedenler vasa nervorumun mikrosirkülasyonundaki bozukluklar, viral enfeksiyonlar, iskemik polinöropati ve otoimmün reaksiyonlardır. Bunlar arasında, en çok kabul gören viral enfeksiyonlardır (8). Çünkü Bell paralizisi Herpes Zoster, Ebstein Bar virüs, kabakulak ve kızamıkçık gibi viral enfeksiyonlarla birlikte meydana gelebilmektedir (96). Kaygusuz ve ark. (97) yaptıkları bir çalışmada varisella zoster virüs, HSV tip-1, sitomegalovirüs, Ebstein Bar virüs ve kabakulak virüslerinin hücrel immüniteyi uyarma yanında idiopatik periferik fasial paralizide anlamlı bir rol üstlendiklerini ortaya koymaktadır.

Bell paralizisi vakasında yapılan dekompresyon cerrahisinde elde edilen epinöriumda HSV tip-1 izolasyonu, viral hipotezi desteklemiştir (6). Bu düşünceye göre genikulat gangliondaki HSV genomlarının aktivasyonunun Bell paralizisinin en önemli nedeni olduğu ileri sürülmüştür (7).

Schwann hücreleri periferik sinir sisteminde büyüme yüzeyi oluşturmak ve büyüme faktörü salgılayarak rejenerasyona destek olurlar. Sinir kesisinden sonraki birkaç gün içinde miyelin kırılmaya başlar ve distal kısımda akson dejenerasyonu meydana gelir (98). Schwann hücreleri sinir hasarından sonra rejenerasyonu artırır ve kesilmiş sinirde Schwann hücreleri filizlenerek sinirin yeniden büyümesine

kılavuzluk yaparlar (99). Hasara uğrayan sinirde bir yandan yıkım sürerken bir yandan da rejenerasyon faaliyeti başlar. Sinir kesilerinden sonra başlayan rejenerasyon hızı insanlarda günde ortalama 1 mm kadardır (1). Rejenerasyon hem Schwann hücrelerinde hem de kesik aksonun proksimal ucunda başlar. Akson kesik sahasına doğru Schwann hücrelerini izleyerek yeniden oluşmaya başlar. Sekiz haftalık süre fasial sinirin rejenerasyonu için yeterli süre olarak düşünülebilir. Periferik bir sinirin kesilmesi lezyonun distalindeki Schwann hücrelerini denerve eder. Bu akut denervasyondan sonra mitoz meydana gelir ve çeşitli büyüme faktörleri salgılanır (100). Sinirde rejenerasyon tamamlanmazsa hücrelerde atrofi ve daha sonra ölüm meydana gelir (101).

Travmaya bağlı gelişen fasial sinir paralizlerinde miyelin kılıf etkilenmekte ve miyelin debrisler oluşmaktadır. Miyelin debrisler mikroglialar tarafından ortadan kaldırılmakta ve bu işlem birkaç hafta sürmektedir. Miyelin debris miktarı ile nöral rejenerasyon arasında ters bir ilişki vardır. Miyelin debrisler ne kadar çok artarsa sinir iyileşmesi de o kadar az olmaktadır (102). Kuhlman ve ark. (103) miyelin debrislerin miyelinizasyonu önlediğini ve bu debrislerin immünglobülinler ile temizlenmesinin remiyelinizasyonu hızlandıracağını belirtmişlerdir.

Kortikosteroidlerin, kesiyeye bağlı sinir hasarı ve iyileşmeleri üzerine etkileri tam olarak ortaya konulmamıştır (10). Kortikosteroidler dokuda inflamatuvar yanıtı azaltarak iyileşmeyi sağlamaktadır (78).

Antiinflamatuvar etki gösteren kortikosteroidlerin yara iyileşmesini kötüleştirdikleri ile ilgili çalışmalar da vardır (105). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda ilginç sonuçlara ulaşılmıştır. Roh ve ark. (106) parotidektomi ile hasar görme olasılığı olabilen vakalarda, uyguladıkları prednizolon ile kontrol grubu arasındaki fasial sinir paralizilerinin oluşumunu karşılaştırmışlar ve prednizolon uygulamasının herhangi bir etkinliğinin olmadığını ortaya koymuşlardır.

Pessoa ve ark'nın (107) yara iyileşmesi ile ilgili yaptığı bir çalışmada, steroid verilen hayvanlarda aşırı kollojen depozitleri, azalmış inflamatuvar yanıt ve yara iyileşmesinin geciktiğini tesbit etmişlerdir. Nguyen ve ark (108) deksametazon sodyum fosfatı betametazon sodyum fosfat ve betametazon sodyum fosfat-asetatın ratlarda iyatrojenik yara iyileşmesinin erken dönemine etkilerini araştırmışlardır.

Kortikosteroidlerin cerrahi alanda bulunan lökositlerin sayısını %50 oranında anlamlı olarak azalttığını bulmuşlardır.

Ohlsson ve ark'nın (109) yaptıkları çalışmada metilprednizolonun (MP) retinal hücre yaşamı, hasarın olduğu bölgede makrofaj aktivitesi, akson dejenerasyonu ve rejenesyonu üzerine herhangi bir etkisi olmadığını tespit etmişlerdir. Hirschberg ve ark. (110) farelerin optik sinirleri üzerinde hasar oluşturmuşlar ve deksametazon tedavisi uygulamışlardır. Deksametazon elektrofizyolojik aktiviteyi, hasarlanmış sinirlerin nöral adezyonunu ve büyümesini azalttığını tespit etmişlerdir. Hetzler ve ark'nın (111) ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada elektiriksel uyarının ezilerek hasarlanmış fasial sinirde hücre ölümünü azalttığı, gonadal steroidlerden testosteronun ise aksonal rejenerasyon hızı üzerinden sinirin fonksiyonel olarak iyileşmesine katkı sağladığını saptamışlardır. Yapılan bir çalışmada travmatik optik nöropatilerde görme kaybında spontan düzelme yüksek bir oranda görülürken steroidlerin görme kaybındaki düzelme üzerine ek katkı sağlamadığı görülmüştür (112). Zeng ve ark'nın (113) yaptığı bir çalışmada akut spinal kord hasarı ve kauda ekuina hasarında metilprednizolon ve fare sinir growth faktörünün hastanın nörolojik fonksiyonlarının düzelmesinde önemli rollerinin olduğu gösterilmiştir. Ratlarda yapılan deneysel hayvan çalışmasında ratlarda spinal kord hasarı oluşturulmuş ve travmatik spinal kord hasarlarında metilprednizolon ve 2 grey dozunda radyasyon uygulamasının nörolojik fonksiyonların düzelmesine katkı sağlandığı saptanmıştır (114).

Sekiya ve arkadaşlarının (115) yaptıkları hayvan çalışmasında MP'nin kompresyon sonucu oluşan kohlear sinir dejenerasyonu üzerine etkisini araştırmışlardır. Kompresyon periyodundan önce ve sonraki dönemde ratlara steroid verilmiş ve steroidin koklear nöronlarda hasarı önleyebileceğini belirtmişlerdir. Ancak bu etkisi antiödematöz özelliğinden dolayı olabileceğinden, sadece sinir anastomozlarındaki etkisiyle farklı sonuçlar doğuracağı düşünülebilir.

Salinas ve ark. (116) yaptıkları çalışmada Bell paralizisi tedavisinde kortikosteroidlerin etkisini incelemişler ve kortikosteroidlerin potent antiinflamatuvar etkisi nedeni ile sinir hasarını minimize edebileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu kontrollü randomize çalışmanın sonucunda Bell paralizisinde steroid verilen grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fayda ve fark görülmemiştir. Bansberg ve ark. (117)

siyatik sinir rejenerasyonu üzerine triamcinolone acetonid'in etkisini incelemişlerdir. Primer sütür ile greft uygulamasını karşılaştırmışlar ve steroid tedavisinin motor sinir tamirinde faydalı olabileceğini belirtmişlerdir.

Primer olarak kesilmiş ve sütür ile anastomoz yapılmış bir çalışmada steroidin antiinflamatuvar, antiöksudatif ve fibroblast inhibe edici etkisinin, dejenere ve rejenere nöronların morfolojisinin nasıl olduğu araştırılmıştır. MP, prednizolon ve dexametazon sinirin proksimal ve distal kısmına lokal olarak uygulanmıştır. Sinirler ışık ve elektron mikroskopi ile incelenmiştir. Glukokortikoid verilen grupta skar formasyonu ve nromanın azaldığı ve sinir rejenerasyonunun arttığı tespit edilmiştir (118). Guiena pigler üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada fasial sinir kesisinden sonra bir gruba yüksek doz metilprednizolon sodyum süksinat (160 mg/kg) diğer gruba salin infüzyonu yapılmış ve 3-4 haftalık takiplerin sonunda metilprednizolon sodyum süksinat verilen grupta salin verilen gruba oranla sinir canlılığında anlamlı artış olduğu görülmüştür (119). Bununla beraber yapılan bir çalışmada mineralokortikoid ve antiglukokortikoidlerin periferik sinirlerde sinir fonksiyonu üzerine anlamlı katkı sağladığı izlenmiştir (120). Karlıdağ ve ark. (121) yaptıkları deneysel hayvan çalışmasında ise fasial sinirde kesi ve ardından yapılan anastomoz sonrasında sinir rejenerasyonu üzerine metilprednizolonun yararlı etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Yaptığımız deneysel çalışmada, kesi grubunda sinir anastomozu sonrasında metilprednizolon uyguladığımız grup ile kontrol grubu arasında perinöral fibrozis, kollajen lif artışı, miyelin dejenerasyonu, aksonal dejenerasyon ve ödem bakımından anlamlı farklılık saptanmadı. Sinir iyileşmesinde önemli bir faktör olan schwann hücre proliferasyonunda da kontrol ve steroid grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sharma ve ark. (122) yaptıkları deneysel hayvan çalışmasında fasial sinirde bası tipi hasar oluşturulmuş ve prednizolon, testosteron propionat ve elektriksel stimlasyon uygulama kombinasyonları karşılaştırılmıştır. Elektriksel stimlasyon ve testosteron propionat kombinasyonunun fasial sinir hasarı sonrasında iyileştirmeyi arttırdığı izlenirken prednizolonun olumlu veya olumsuz etkisi gösterilmemiştir. Kaygusuz ve ark. (123) ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada fasial sinir üzerine farklı şiddet ve sıklıklarda elektriksel uyarı verdikten sonra fasial sinirdeki histopatolojik ve fonksiyonel değişiklikleri incelemişlerdir. Sonuç olarak stimlator

kullanımında fasial sinirde hasar oluşmasının engellenmesinde uyarının şiddet ve sıklığının az olmasının önemli bir kriter olduğunu ortaya koymuşlardır.

Tavşan siyatik sinirde bası tipi hasar oluşturulan deneysel hayvan çalışmasında bası noktasından tibialis anterior kasına kadar ki bölümde sinir rejenerasyon hızı değerlendirilmiş ve steroid verilen grupta tedavi verilmeyen gruba göre az da olsa anlamlı yükseklik saptanmıştır (124). Rat siyatik sinir üzerinde yapılan deneysel hayvan çalışmasında ratların siyatik sinirinde bası tipi hasar oluşturulmuş ve perioperatif yüksek doz betametazon verilen grupta verilmeyen gruba kıyasla sinir iyileşmesi üzerine betametazonun anlamlı yararı olduğu görülmüştür (125). Çalışmamızda bası oluşturulan grupta steroid uygulaması sonrasında kontrol grubuna göre daha az aksonal dejenerasyon ve miyelin dejenerasyonu gözlemlendi. Yine steroid grubunda daha az ödem saptandı. Tüm bu bulgular steroidin bası grubunda sinir rejenerasyonu üzerine olumlu etkilerinin olduğu göstermektedir.

Abiko ve arkadaşları (8), Bell paralizi tanısı almış hastaların tükrük salgısı ve gözyaşlarıyla yaptıkları çalışmalarda PCR metoduyla HSV Tip1 tespit etmişlerdir. Elde edilen bu sonuç Bell paralizi ortaya çıkışında HSV tip-1'in olası rolünü kuvvetlendirmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ise Bell paralizisini HSV tip-1'in neden olduğu kranial polinöritin açık klinik yanıtı olarak tanımlanmaktadır (83). Bell paralizili hastaların serolojik örnekleri kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, yüksek düzeyde pozitif HSV titreleri olduğu gösterilmiş, T ve B lenfosit çalışmaları hastalığın, viral enflamatuvar süreçlerle, hücresel immün cevap sonunda meydana geldiğini desteklemiştir (126). Bell paralizisinde HSV tip-1 reaktivasyonuna karşı nötralizasyon antikoru varlığı da HSV-Tip 1'in bu rahatsızlıkta etken olduğunu düşündürmektedir (127).

Bell paralizisinin oluşumunda en az iki farklı patolojik mekanizma olduğu kabul edilir. Bunlar; büyük olasılıkla immün mekanizma etkisiyle meydana gelen iltihabi hücre toplanmasının segmental demiyelinizasyona neden olduğu intranöral iltihabi değişiklikler ve perinörium içindeki sinir liflerinin özellikle fallop kanalı içinde ödemle bası altında kalması olabileceği düşünülmüştür (128,129).

Bell paralizisinin tanımlanmasının üzerinden geçen iki asra yakın zamana rağmen, tedavinin nasıl olması gerektiği konusunda halen çekinceler vardır. Bell

paralizi geçiren insanlarda tedavide birçok farklı ajan kullanılmıştır. Medikal tedavide steroid, asiklovir kombinasyonu en kabul goren yaklaşım olarak benimsenmiştir (71). Bell paralizisinin etyolojisinde HSV Tip1'in rolü hayvan modelleri ile gösterilmiştir (130). Bu alışmada HSV Tip 1 inokülasyonu ile akut PFP modeli oluşturulup medikal tedavide yaygın olarak kullanılan steroid kullanıldı ve sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Steroidler, antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkilerinden dolayı Bell paralizisinde klasik tedavi metodu haline gelmiştir. Bununla beraber Bell paralizi gelişmiş hastanın tedavisinde steroid kullanımının etkisiz olduğunu savunan yayınlar da vardır. Prescott (7), 10 yıl içerisinde grdğ 879 Bell paralizili hastanın %59'unun yüksek doz kortizon aldığını, %41'inin tedavi görmediğini, tüm hastaların 66'sında sekel geliştiğini, bunların da 30'unun steroid alan, 36'sının ise almayan hastalardan oluştuğunu; bunların da %51'nin bir yıl içinde iyileştiğini ve bu verilere göre steroid tedavisinin etkisinin olmadığını bildirmiştir.

Austin (79), tarafından yapılan bir araştırmada Bell paralizisinde steroid kullanımının plaseboya üstünlük gösterdiği rapor edilmiştir. Lagalla ve ark. (72) ise steroid tedavisinin erken dönemde ve yüksek dozda verilmesinin faydasından bahsetmektedirler. Sullivan ve ark (131) yaptıkları bir çalışmada Bell paralizisinin tedavisinde erken dönemde kullanılan oral prednizolonun iyileşmeyi belirgin olarak arttırdığı, bununla birlikte tek başına veya steroidle beraber kullanılan asiklovirin sonuca katkı sağlamadığı gösterilmiştir. Yine bir çalışmada Bell paralizi tedavisinde steroid tedavisine eklenen antiviral tedavinin sonucu etkilemediği gösterilmiştir (132). Xia ve ark'nın (133) yaptığı bir çalışmada Bell paralizi tedavisinde en iyi kombinasyonun prednizolon ile beraber akupunktur uygulamasının olduğu vurgulanmıştır.

Bütün bunlara rağmen steroid tedavisi etkinliğinin tüm vakalarda benzer etkiyi ortaya çıkarmadığı aşıkardır (134, 135). Çocuklarda fasial paraliziler genellikle idiyopatik olmakla beraber kötü prognozla seyreden neoplazilere, sistemik hastalıklara ve konjenital anomalilere bağlı olabilir. Çocuklarda idiyopatik fasial paraliziler (Bell paralizi) daha iyi prognoza sahip olmakla beraber prednizolon tedavi sonucuna anlamlı katkı yapmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (136). Fasial parali patogenezinde temporal kemik içindeki fasial kanal anatomik yapıların önemli bir rol

oynadığı özellikle göz önünde bulundurulmalıdır (137). Kısmen, insan fasial kanalında iç kulak kanalının en dar segmenti olan fundusta veya timpanik parçada fasial sinir ödemle komprese olmakta ve şiddetli fasial paraliziyle birlikte sinir dejenerasyonuna sebep olmaktadır (138, 139). Gök ve ark. (140) ratlar üzerinde yaptıkları bir deneysel hayvan çalışmasında HSV tip-1 inokülasyonu ile fasial paralizi oluşturulmuş daha sonra interferon, steroid ve asiklovir etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda istatistiksel anlamlılıkta olmasa da, tedavi grupları içinde klinik düzelme sonuçları bakımından en iyi grupların steroid ve asiklovir grupları olduğu belirtilmiştir. Yaptığımız çalışmada HSV tip-1 inokülasyonu yapılan grupta metilprednizolon ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sinir rejenerasyonu üzerine perinöral fibrozis, aksonal dejenerasyon, miyelin dejenerasyon, schwann hücre proliferasyonu bakımından anlamlı fark ortaya çıkmadı. Bu grupta sadece ödem parametresinde metilprednizolon lehine istatistiksel anlamlı sonuç gözlemlendi.

Çalışmamızın sonucunda farklı fasial sinir paralizi modellerinde metilprednizolonun etkinliği değerlendirildiğinde; kesiye bağlı fasial paralizilerde metilprednizolonun sinir iyileşmesi üzerine etkili olmadığını söyleyebiliriz. Bası sonucu oluşan fasial paralizilerde ise metilprednizolon verilen grupta kontrol grubuna göre aksonal dejenerasyon ve miyelin dejenerasyonda azalma saptanmıştır. Benzer şekilde ödem miktarında da azalma olduğu görülmüştür. Bu bulgulara göre bası sonucu oluşan fasial paralizilerde metilprednizolonun faydalı olduğunu söyleyebiliriz. HSV tip-1 bağlı fasial paralizilerde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında metilprednizolonun perinöral fibrozis, aksonal dejenerasyon, miyelin dejenerasyon, schwann hücre proliferasyonu üzerine anlamlı etkisi görülmezken metilprednizolonun sadece ödem üzerine olumlu etki gösterdiği görülmüştür. Bu durum için HSV bağlı fasial paralizilerde metilprednizolonun sinir iyileşmesi üzerine kısmi faydasının olduğunu söyleyebiliriz. Bu çalışmanın bulgularını güçlendirmek amacıyla metilprednizolon tedavisi sonrasında fasial sinirde meydana gelen değişiklikleri histopatolojik ve elektromiyografi değerlendirilmesinin de yapıldığı sonraki çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Akyıldız N. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002; 215-332.
2. Proctor B, Nager GT. The facial canal: normal anatomy, variations and anomalies. I. Normal anatomy of the facial canal. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1982; 97: 33-44.
3. May M. Surgical rehabilitation of facial palsy: Total aproach. *The Facial Nerve*. New York: Thieme, 1986; 248-278.
4. Davis RE, Telischi FF. Traumatic facial nerve injuries: review of diagnosis and treatment. *J Craniomaxillofac Trauma* 1995; 45: 30-41.
5. May M, Klein SR. Differential diagnosis of facial nerve palsy. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; 24: 613-645.
6. Mulkens PSJZ, Bleeker JD, Schroder FP. Acute facial paralysis: a virological study. *Clin Otolaryngol* 1980; 5: 303-310.
7. Schirm J, Mulkens SJZ. Bell's palsy and herpes simplex virüs. *APMIS* 1997; 105: 815-823.
8. Abiko Y, Ikeda M, Hondo R. Section and dynamics of herpes simplex virus in tears and saliva of patients with Bell'palsy. *Otol Neurotol* 2002; 23: 779-783.
9. Sataloff RT, Selber JC. Phylogeny and embryology of the facial nerve and related structures. Part II: Embryology. *Ear Nose Throat J* 2003; 82: 764-774.
10. Gasser RF, Shigihara S, Shimada K. Three-dimensional development of the facial nerve path through the ear region in human embryos. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 395-403.
11. Weiglein AH. Postnatal development of the facial canal. An investigation based on cadaver dissections and computed tomography. *Surg Radiol Anat* 1996; 18: 115-123.
12. Eshraghi AA, Buchman CA, Telischi FF. Sensory auricular branch of the facial nerve. *Otol Neurotol* 2002; 23: 393-396.

13. Fariior JB, Santini H. Facial nerve identification in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985; 93: 173-176.
14. Gillman GS, Schaitkin BM, May M, Klein SR. Bell's palsy in pregnancy: a study of recovery outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 126: 26-30.
15. Proctor B. The anatomy of the facial nerve. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; 24: 479-504.
16. Dyck PJ, Thomas PK. Microscopic anatomy of the peripheral nerveous system. Berthold CH, Carlsted T, Corneliuson O (editors). *Peripheral Neuropathy*. 1. Baskı, Philadelphia: WB Saunders, 1993: 28-92.
17. Terzis JK, Smith K. Repair and grafting of the peripheral nerve. McCarthy JG (ed). *Plastic Surgery*. 1. Baskı, Philadelphia: WB Saunders, 1990: 630-697.
18. Jackson CG, von Doersten PG. The facial nerve. Current trends in diagnosis, treatment, and rehabilitation. *Med Clin North Am* 1999; 83: 179-195.
19. Salame K, Ouaknine GE, Arensburg B, Rochkind S. Microsurgical anatomy of the facial nerve trunk. *Clin Anat* 2002; 15: 93-99.
20. Wetmore SJ. Surgical landmarks for the facial nerve. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; 24: 505-530.
21. Barnes G, Liang JN, Michaels L, Wright A, Hall S, Gleeson M. Development of the fallopian canal in humans: a morphologic and radiologic study. *Otol Neurotol* 2001; 22: 931-937.
22. Ballenger JJ, Snow JB. *Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi*. Şenocak D (Çeviren) s.1153-1165, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2000.
23. Johnson PC, Brendel K, Meezan E. Human diabetic perineurial cell basement membrane thickening. *Lab Invest* 1981; 44: 265-270.
24. Myers RR. Anatomy and microanatomy of peripheral nerve. *Neurosurg Clin N Am* 1991; 2: 1-20.

25. Crescitelli F. Nerve sheath as a barrier to the action of certain substances. *Am J Physiol* 1951; 166: 229-240.
26. Haftek J. Stretch injury of peripheral nerve. Acute effects of stretching on rabbit nerve. *J Bone Joint Surg Br* 1970; 52: 354-365.
27. Yoshimura M, Amaya S, Tyujo M. Experimental studies on the traction injury of peripheral nerves. *Neuro Orthop* 1989; 7: 1-7.
28. Asbury AK, Johnson PC. Pathology of peripheral nerve. Philadelphia: WB Saunders, 1978; 18-20.
29. Powell HC, Myers RR. Pathology of experimental nerve compression. *Lab Invest* 1986; 55: 91-100.
30. Sunderland S. The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle Nerve* 1990; 13: 771-784.
31. May M. Trauma to the facial nerve . May M, ed. *The Facial Nerve*. New York: Thieme, 1986: 192-224.
32. Roob G, Fazekas F, Hartung HP. Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment. *Eur Neurol* 1999; 41: 3-9.
- 33- Cannon CR, Jahrsdoerfer RA. Temporal bone fractures: review of 90 cases. *Arch Otolaryngol* 1983;109: 285-290.
- 34- Dahiya R. Temporal bone fractures: otic capsule sparing versus otic capsule violating clinical and radiographic considerations. *J Trauma* 1999; 47: 1079-1086.
- 35- Brodie HA, Thompson TG. Management of complications from 820 temporal bone fractures. *Am J Otol* 1997; 18: 188-197.
- 36- Wiet RJ. Temporal bone fractures. *Am J Otol* 1985; 6: 207-210.
37. Nilssen EL, Wormald PJ. Facial nerve palsy in mastoid surgery. *J Laryngol Otol* 1997; 111: 113-116.
38. Green JD, Shelton C, Brackmann DE. Surgical management of iatrogenic facial nerve injuries. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111: 606-610.

39. Fisch U. Neurological Surgery of the Ear. Second Edition, Birmingham: Aesculapius Publishing Co, 1977: 21-33.
40. Brock AJ. Greek Medicine. New York: Jm Dent & Sons, 1979: 628-633.
41. Haris ME, Tindall SC. Techniques of peripheral nerve repair. Neurosurgery 1991; 2: 93-104.
42. McGilicuddy JE. Techniques of nerve repair. Wilkins RH, Rengachary SS (editors) Neurosurgery. New York: McGraw-Hill, 1985: 1871-1880.
43. Edshage S. Periheral nerve suture: a technique for improved intraneural topography. Evaluation of some suture materials. Acta Chir Scand 1964; 331: 1-104.
44. Sunderland S. Funicular suture and funicular exclusionin the repair of severed nerves. Br J Surg 1953; 40: 580-587.
45. Smith JW. Microsurgery of peripheral nerves injury: Prevalance and predisposing factors. Plast Reconstr Surg 1964; 33: 317-329.
46. Conley J, May M. Perspectives in facial reanimation. May M, Schaitkin B, eds. The Facial Nerve. New York: 2rd Ed. Theime, 2000: 551-570.
47. Dew AL, Shelton C. Iatrojenic facial nerve injury: prevalance and predisposing factors. ENT J 1996; 75: 724-732.
48. Adkins WY, Osguthorpe DJ. Management of trauma of the facial nerve. Otolaryngol Clin North Am 1991; 24: 587-592.
49. Briggs R, Mattox DE. Management of facial nerve in skull base surgery. Otolaryngol Clin North Am 1991; 653-657
50. Eby TL, Pollak A, Fisch U. Intratemporal facial nerve anastomosis: a temporal bone study. Laryngoscope 1990; 100: 623-628.
51. Lathrop FD. Facial paralysis of traumatic origin: Preventation and treatment. Otolaryngolgy, Philedelphia: Harper and Row, 1992: 125-157.
52. Grabb WC. Median unlar nerve sutures: an experimental study comparing primary and secondary repair in monkeys. J Bone Joint Surg 1968; 50: 964-972.

53. Seckel BR. Enhancement of peripheral nerve regeneration. *Muscle Nerve* 1990; 13: 785-800.
54. Archibald P, Salessiotis AN, Winn SR. Basic fibroblast growth released from synthetic guidance channels facilitates peripheral nerve regeneration across long nerve gaps. *J Neurosci Res* 1986; 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. Dellon AL. Wound healing in nerve. *Clin Plast Surg* 1990; 17: 545-570.
58. Carrol WR. Nerve grafting and neuromuscular transfers. *Otolaryngol Clin North Am* 1994; 27: 125-138.
59. Grafstein B. The nerve cell body response to axotomy. *Exp Neurol* 1975; 48: 32-38.
60. Povlishock JT, Christman CW. The pathobiology of traumatically induced axon injury in animals and humans, a review of current thoughts. *J Neurotrauma* 1995; 12: 555-564.
61. Ridet JL, Malhotra SK, Privat A, Gage FH. Reactive astrocytes: cellular and molecular cues to biological function. *TINS* 1997; 20: 570-577.
62. Stoll G, Trapp BD, Griffin JW. Macrophage function during Wallerian Degeneration of rat optic nerve, clearance of degenerating of myelin. *J Neurosci* 1989; 9: 2327-2335.
63. Freed WJ, de Medinacelli L, Wyatt RJ. Promoting functional plasticity in the damaged nervous system. *Science* 1985; 227: 1544-1552.
64. Hoffman PN, Lasek RJ. Axonal transport of the cytoskeleton in regenerating neurons: Constancy and change. *Brain Res* 1980; 202: 317-333.
65. Mira JC. Quantitative studies of the regeneration of rat myelinated nerve fibres: variations in the number and size of regenerating fibres after repeated localised freezings. *J Anat* 1979; 129: 77-82.

66. Rowlands S, Hooper R, Hughes R, Burney P. The epidemiology and the treatment of Bell's palsy in the UK. *Eur J Neurol* 2002; 9: 63-64.
67. Adour KK, Byl FM, Hilsinger RL Jr, Kahn ZM, Sheldon MI. The true nature of Bell's palsy: analysis of 1.000 consecutive patients. *Laryngoscope* 1978; 88: 787-801.
68. Peitersen E. The natural history of Bell's palsy. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 1992; 492: 122-129.
69. Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2.500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol* 2002; 549: 4-30.
70. Fisch U, Felix H. On the pathogenesis of Bell's palsy. *Acta Otolaryngol* 1983; 95: 532-538.
71. Wakisaka H, Hato N, Honda N, Takahashi H, Kisaki H, Murakami S, et al. Demyelination associated with HSV-1 induced facial paralysis. *Exp Neurol* 2002; 178: 68-79.
72. May M, Hardin WB, Sullivan J, Wette R. Natural history of Bell's palsy: the salivary flow test and other prognostic indicators. *Laryngoscope* 1976; 86: 704-12
73. Esslen E. The acute facial palsies: investigations on the localization and pathogenesis of meato-labyrinthine facial palsies. *Schriftenr Neurol* 1977; 18: 1-164
74. Rothendler HH: Bell's palsy treated with cortisone. *J Nerv Ment Dis* 1951; 114: 346-347.
75. Prescott CAJ: Idiopathic facial nerve palsy in children and the effect of treatment with steroids. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1987; 13: 257-158.
76. Unuvar E, Oğuz F, Sidal M. Corticosteroid treatment of childhood Bell's palsy. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 814-820.
77. Salman MS, MacGregor DL. Should children with Bell's palsy be treated with corticosteroids? A systematic review. *J Child Neurol* 2001; 16: 565-566.
78. Prescott CA. Idiopathic facial nerve palsy: the effect of treatment with steroids. *J Laryngol Otol* 1988; 102: 403-407.

79. Austin JR, Peskind SP, Austin SG, Rice DH. Idiopathic facial nerve paralysis: a randomized, double-blind, controlled study of placebo versus prednisolone. *Laryngoscope* 1993; 103: 1326-1333.
80. Lagalla G, Logullo F, Di Bella P, Provinciali L, Ceravolo MG. Influence of early high-dose steroid treatment on Bell's palsy evolution. *Neurol Sci* 2002; 23: 107-112.
81. Adour KK, Wingerd J. Idiopathic facial paralysis (Bell's palsy): factors affecting severity and outcome in 446 patients. *Neurology* 1974; 24: 1112-1113.
82. Gilbert SC. Bell's palsy and herpes viruses. *Herpes* 2002; 9: 70-73.
83. Abiko Y, Ikeda M, Hondo R. Secretion and dynamics of herpes simplex virus in tear and saliva of patients with Bell's palsy. *Otol Neurotol* 2002; 23: 779-783.
84. Rajcani J. Molecular mechanisms of virus spread and virion components as tools of virulence. A review. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2003; 50: 407-431.
85. Goss JR, Natsume A, Wolfe D, Mata M, Glorioso JC, Fink DJ. Delivery of herpes simplex virus-based vectors to nervous system. *Methods Mol Biol* 2004; 246: 309-322.
86. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Feryal Matbacılık 1993; 2566-2626.
87. Uhler TA, Frim DM, Pakzaban P, Isacson O. The effects of megadose methylprednisolone and U-78517F on toxicity mediated by glutamate receptors in the rat neostriatum. *Neurosurgery* 1994; 34: 122-127.
88. Hilton G, Frei J. High-dose methylprednisolone in the treatment of spinal cord injuries. *Hear Lung* 1991; 20: 675-680.
89. Grogan PM, Gronseth GS. Practice parameter: Steroids, acyclovir and surgery for Bell's palsy. *Neurology* 2001; 56: 830-836.
90. Wolf SM, Wagner JH, Davidson S, Forsythe A. Treatment of Bell's palsy with prednisolone: a prospective randomized study. *Neurology* 1978; 28: 158-161.

91. Lieberman DM, Jan TA, Ahmad SO, Most SP. Effects of corticosteroids on functional recovery and neuron survival after facial nerve injury in mice. *Arch Facial Plast Surg* 2011; 13: 117-124.
92. Taşkale P, Topaloğlu I. The healing effects of vitamin E with corticosteroid and vitamin E alone on nerve healing in rats with traumatic facial palsy. *Kulak Burun Boğaz İhtis Derg* 2010; 20: 255-259.
93. Popesko P, Rajitova V, Horak J. *Colour Atlas of Anatomy of Small Laboratory Animals: Rabbit and Guinea Pig*. 2. Baskı, Philadelphia: WB Saunders, 2002: 23-30.
94. Shambough G, Clemis J. Facial nerve paralysis. Paparella M, Shumrick D. *Otolaryngology*. Philadelphia: WB. Saunders 1991; 1105-1189.
95. Frijters E, Hofer SO, Mureau MA. Long-term subjective and objective outcome after primary repair of traumatic facial nerve injuries. *Ann Plast Surg* 2008; 61: 181-187.
96. Aitken RS, Brain RT. Facial palsy and infection with zoster virus. *Lancet* 1993; 1: 19-22.
- 97- Kaygusuz I, Godekmerdan A, Keles E. The Role of Viruses in Idiopathic Peripheral Facial Palsy and Cellular Immune Response. *Am J Otolaryngol* 2004; 25: 401-406.
98. Byers JM, Clark KF, Thompson GC. Effect of pulsed electromagnetic stimulation on facial nerve regeneration. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 383-389.
99. Kass E. Glial cells and neural injury. *Neural Science Lecture* 2002; 10: 617-625.
100. Clemence A, Mirsky R, Jessen KR. Non-myelin –forming Schwann cells proliferate rapidly during Wallerian degeneration in the rat sciatic nerve. *J Neurocytol* 1989; 18: 185-192.
101. Hall SM. The biology of chronically denervated Schwann cells. *Ann NY Acad Sci* 1999; 883: 215-223.
102. Spektor JG, Lee P, Derby A. Rabbit facial nerve regeneration in autologous nerve grafts after antecedent injury. *Laryngoscope* 2000; 110: 660-667.

103. Kuhlmann T, Bruck W. Immunoglobulins induce increased myelin debris clearance by Mouse macrophages. *Neurosci Lett* 1999; 275: 191-194.
104. Nachemson AK, Lundborg G, Myrhage R, Rank F. Nerve regeneration and pharmacological suppression of the scar reaction at the suture site. An experimental study on the effect of estrogen-progesterone, methylprednisolone-acetate and cishydroxyproline in rat sciatic nerve. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1985; 19: 255-260.
105. Wicke C, Halliday B, Allen D, Roche NS, Scheuenstuhl H, Spencer MM, et al. Effects of steroids and retinoids on wound healing. *Arch Surg* 2000; 135: 1265-1270.
106. Roh JL, Park CI. A prospective, randomized trial for use of prednisolone in patients with facial nerve paralysis after parotidectomy. *Am J Surg* 2008; 29: 123-128.
107. Pessoa ESI, Melhado RM, Theodoro LH, Garcia VG. A histologic assessment of the influence of low-intensity laser therapy on wound healing in steroid-treated animals. *Photomed Laser Surg* 2004; 22: 199-204.
108. Nguyen H, Lim J, Dresner ML, Nixon B. Effect of local corticosteroids on early inflammatory function in surgical wound of rats. *J Foot Ankle Surg* 1998; 37: 313-318.
109. Ohlsson M, Westerlund U, Langmoen IA, Svenson M. Methylprednisolone treatment does not influence axonal regeneration or degeneration following optic nerve injury in the adult rat. *J Neuroophthalmol* 2004; 24: 11-18.
110. Hirschberg DL, Yoles E, Beklin M, Schwartz M. Inflammation after axonal injury has conflicting consequences for recovery of function: rescue of spared axons is impaired but regeneration is supported. *J Neuroimmunol* 1994; 50: 9-16.
111. Hetzler LE, Sharma N, Tanzer L, Wurster RD, Leonetti J. Accelerating functional recovery after rat facial nerve injury: Effects of gonadal steroids and electrical stimulation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 139: 62-67.
112. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG. Steroids for traumatic optic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 26: 11-17.
113. Zeng Y, Xiong M, Yu H, He N, Wang Z, Liu Z. Clinical effect of methylprednisolone sodium succinate and mouse nerve growth factor for injection in treating acute spinal

- cord injury and cauda equina injury. *Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2010; 10: 1208-1211.
114. Park SJ, Oh IS, Kwon JY, Ha KY. The effect of irradiation and methylprednisolone in spinal cord injured rats. *Spine* 2011; 36: 434-440.
 115. Sekiya T, Shimamura N, Suzuki S, Hatayama T. Methylprednisolone ameliorates coclear nerve degeneration following mechanical injury. *Hear Res* 2001; 151: 125-132.
 116. Salinas RA, Alvarez G, Ferreira J. Withdrawn: Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 18: 1942-1955.
 117. Bansberg SF, McCaffrey TV. The effect of systemic triamcinolone acetonid on nerve repair. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 96: 158-164.
 118. Becker KW, Kienecker EW, Andrae I. Effect of locally applied corticoids on the morphology of peripheral nerves following neurothmesis and microsurgical suture. *Neurochirurgia* 1987; 30: 161-167.
 119. Chen YS, Tseng FY, Tan CT Effects of methylprednisolone on nitric oxide formation and the survival of facial motor neurons after axotomy. *Brain Res* 2008; 1197: 23-31.
 120. Girard C, Eychenne B, Schweiser G. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in sciatic nerve function and regeneration. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 122: 149-158.
 121. Karlidag T, Yildiz M. Evaluation of the methylprednisolone and N-acetylcystein on anastomotic degeneration and regeneration of the facial nerve. *Auris Nasus Larynx* 2011 (Basımda).
 122. Sharma N, Moeller CW, Marzo SJ. Combinatorial treatments enhance recovery following facial nerve crush. *Laryngoscope* 2010; 120: 1523-1530.
 123. Kaygusuz I, Sapmaz E. Histopathologic and functional effects of facial nerve following electrical stimulation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267: 607-612.
 124. Vita G, Dattola R, Girlanda P, Oteri G, Lo Presti F, Messina C. Effects of steroid hormones on muscle reinnervation after nerve crush in rabbit. *Exp Neurol* 1983; 80: 279-287.

125. Al-Bishri A, Forsgren S, Al-Thobaiti Y. Effect of betamethasone on the degree of macrophane recruitment and the nerve growth factor receptor p75 immunoreaction during recovery of the sciatic nerve after injury: an experimental study in rats. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 48: 455-459.
126. Jonsson L, Alm G, Thomander L. Elevated serum interferon levels in patients with Bell's palsy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115: 37-40.
127. Nakamura K, Yangihara N. Neutralization antibody to herpes simplex virüs type 1 in Bell's palsy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 97: 18-21.
128. McGovern FH, Estevez J, Jackson R. Immunological concept for Bell' s palsy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977; 86: 300-304.
129. Hazama H, Tamaki H, Nomura A, Furukawa Y, Utsuka H. Compression of the facial nerve. *Arch Otolaryngol* 1972; 95: 346-349.
130. Takahashi H, Hitsumoto Y, Honda N, Hato N, Mizobuchi M, Murakami S, et al. Mouse model of Bell's palsy induced by reactivation of herpes simplex virus type 1. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 60: 621-627.
131. Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, Morrison JM. A randomised controlled trial of the use of aciclovir and/or prednisolone for the early treatment of Bell's palsy: the BELLS study. *Health Technol Assess* 2009; 13: 1-130.
132. Quant EC, Jeste SS, Muni RH, Cape AV. The benefits of steroids versus steroids plus antivirals for treatment of Bell's palsy: a meta-analysis. *BMJ* 2009; 7: 3354-3355.
133. Xia F, Han J, Liu X, Wang J, Jianq Z. Prednisolone and acupuncture in Bell's palsy: study protocol for a randomized, controlled trial. *Trials* 2011; 12: 158.
134. Adour KK, Wingerd J, Bell DN, Manning JJ, Hurley JP. Prednisone treatment for idiopathic facial paralysis (Bell's palsy). *N Engl J Med* 1972; 287: 1268-1272.
135. Taverner D, Cohen SB, Hutchinson BC. Comparison of corticotrophin and prednisolone in treatment of idiopathic facial paralysis (Bell's palsy). *Br Med J* 1971; 4: 20-22.
136. Pavlou E, Gkampeta A, Arampatzi M. Facial nevre palsy in childhood. *Brain Dev* 2011; 33: 664-650.

137. Saito H, Takeda T, Kishimoto S. Fasial nerve to facial canal cross-sectional area ratio in children. *Laryngoscope* 1992; 102: 1172-1176.
138. Fisch U, Eslen E. Total intratemporal exposure of the facial nerve: pathologic findings in Bell's palsy. *Arch Otolaryngol* 1972; 95: 335-341.
139. Nakashima S, Sando I, Takahashi H, Fujita S. Computeraided 3-D reconstruction and measurement of the facial canal and the facial nerve. I. Cross-sectional area and diameter: preliminary report. *Laryngoscope* 1993; 103: 1150-1156.
140. Gok U, Alpay HC. Comparisons of steroid, acyclovir, lipoprostoglandin E1 and steroid+acyclovir treatments in facial paralysis: a rat study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69: 1199-1204.

6. ÖZGEÇMİŞ

İskenderun'da 1981 yılında doğdum. İlköğrenimimi Adana Emine Sapmaz İ.Ö.O'da, orta öğrenimimi Adana Seyhan Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Liseyi Gaziantep Vehbi Dinçerler Fen Lisesi'nde tamamladım. 1999 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yüksek öğrenimime başlayıp 2005 yılında mezun oldum. Ardından yaklaşık 1,5 yıl süresince Şanlıurfa'da pratisyen hekim olarak görev yaptım ve 2007 Eylül döneminde girdiğim Tıpta Uzmanlık Sınavında (TUS) Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nı kazandım. Halen bu klinikte araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.