



T.C. SAGLIK BAKANLIđI
GAZIOSMANPAŐA EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

T.C. SAGLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**GAZIOSMANPAŐA EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ SAGLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KULAK BURUN BOğAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ KLİNİğİ

**FASİYAL SİNİR TRAVMASINDA İSOSORBİD-5-MONONİTRATIN
MOTOR SİNİR İYİLEŞMESİNDEKİ ETKİSİ**

Dr. AHMET GÜVENÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2021



T.C. SAGLIK BAKANLIđI
GAZİOSMANPAŞA EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

T.C. SAGLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**GAZİOSMANPAŞA EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ SAGLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KULAK BURUN BOğAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ KLİNİğİ

**FASİYAL SİNİR TRAVMASINDA İSOSORBİD-5-MONONİTRATIN
MOTOR SİNİR İYİLEŞMESİNDEKİ ETKİSİ**

Dr. AHMET GÜVENÇ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. ÖMER NECATİ DEVELİOğLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her daim yanımda olan, her zaman yardımına koşan hem bilgisi hem de insani yanı ile her daim bana örnek teşkil eden hocam sayın Doç. Dr. Ömer Necati DEVELİOĞLU'na;

Bu tezin histopatolojik inceleme sürecinde emek veren sayın Prof. Dr. Sibel BEKTAŞ'a

Kliniğimizde özveriyle çalışan, uzmanlık eğitimim boyunca her birinden çok şey öğrendiğim uzman doktorlarımıza;

Bu yolda beraber seyahat ettiğimiz her birinin yerinin ayrı olduğu başta Dr. Barış ÇELİK olmak üzere Dr. i. Umay TENKEKİOĞLU, Dr. M. Fazıl ARAS, Dr. Batuhan BİLEYCİ, Dr. Savaş GÜNDÜZ'e ;

Beraber çalışmaktan keyif aldığım hemşire, personel, odyoloji ekibine;

Hayatım boyunca desteklerini her daim hissettiğim babam, annem, ablam, erkek kardeşim ve kız kardeşime;

Her zorlukta bana güç veren, bıkmadan usanmadan desteğini ve sevgisini hiçbir zaman üzerimden eksik etmeyen sevgili biricik eşim Merve GÜVENÇ'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
RESİM ve GRAFİK LİSTESİ	v
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER	2
2.1 FASİAL SİNİR ANATOMİSİ.....	2
2.1.1 EMBRİYOLOJİ.....	2
2.1.2 MAKROSKOPİK ANATOMİ	2
2.1.3 MİKROSKOPİK ANATOMİ	5
2.1.4 SİNİR FONKSİYONLARI.....	6
2.1.5 VASKÜLER DESTEK.....	7
2.1.6 YÜZ MİMİK KASLARI	7
2.2 FASİAL SİNİR FİZYOLOJİSİ.....	9
2.2.1 YAPISAL BİRİMLER.....	9
2.2.2 FASİAL SİNİR HASARLARI	10
2.2.3 FİZYOLOJİK HASAR VE TAMİR ÖLÇÜMÜ	13
2.2.4 SİNİR TAMİR FİZYOLOJİSİ.....	14
2.2.5 SİNKİNEZİLER	15
2.3 SİNİR REJENERASYONUNDA NİTRİK OKSİTİN ROLÜ	15
2.3.1 NÖROTRANSMİTTER ETKİ	16
2.3.2 NÖRONAL GELİŞİM VE SİNAPTİK PLASTİTE	17
2.3.3 NÖROPROTEKTAN ETKİ	17
3 GEREÇ VE YÖNTEMLER	19
3.1 DENEY HAYVANLARI.....	19
3.2 CERRAHİ İŞLEMLER.....	19
3.3 DENEK GRUPLARI VE TEDAVİ.....	20
3.3.1 Grup 1 (Kontrol grubu, n=6):.....	20

3.3.2	Grup 2 (Tedavi grubu, n=7):	20
3.4	DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ.....	21
3.4.1	BIYIK HAREKETLERİ EVRELEMESİ	21
3.4.2	GÖZ KIRPMA REFLEKSİ EVRELEMESİ	21
3.4.3	HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	22
3.4.4	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	23
4	BULGULAR.....	24
5	TARTIŞMA	36
6	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	39
7	KAYNAKLAR	40
8	ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1: Yüz mimik kasları ve görevleri	8
Tablo 2: Bıyık Hareketleri Evrelemesi.....	21
Tablo 3: Göz Kırpma Refleksi Evrelemesi	22
Tablo 4: Vasküler Konjesyon Evrelemesi.....	22
Tablo 5: Makrovakualizasyon Evrelemesi.....	22
Tablo 6: Myelin Kılıf Kalınlığı Evrelemesi	23
Tablo 7: Kontrol grubunda operasyon sonrası bıyık ve göz hareketi evreleme dağılımı	25
Tablo 8: Deney grubunda operasyon sonrası bıyık ve göz hareketi evreleme dağılımı	26
Tablo 9: Kontrol grubunda (n=6) bıyık hareketi evrelemesinin haftalara göre kıyaslanması.....	27
Tablo 10: Deney grubunda (n=7) bıyık hareketi evrelemesinin haftalara göre kıyaslanması.....	28
Tablo 11: Kontrol grubunda (n=6) göz kırpma hareketi evrelemesinin haftalara göre kıyaslanması.....	29
Tablo 12: Deney grubunda (n=7) göz kırpma hareketi evrelemesinin haftalara göre kıyaslanması.....	30
Tablo 13: Kontrol ve Deney grubunda bıyık hareketi ve göz kırpma hareketi evrelerinin farklılığının değerlendirilmesi	31
Tablo 14: Deney ve Kontrol grubunda vasküler konjesyon, makrovakualizasyon ve myelin kılıf kalınlığı evre dağılımları	33
Tablo 15: Deney ve Kontrol grubu arasında vasküler konjesyon, makrovakuaolizasyon ve myelin kılıf kalınlığı evreleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesi.....	34
 Şekil 1: Normal ve Patolojik Periferik Sinirin Enine Kesitini Şematize Eden Şekil. 11	
Şekil 2: Sinir Hasarı Derecelerini Boyuna Kesitini Şematize Eden Şekil.....	12

RESİM ve GRAFİK LİSTESİ

Resim 1: Deney grubu; fasiyal sinir kesitinde hafif vasküler konjesyon bulgusu (oklar), hematoxilen-eozin, x10.....	35
Resim 2: Deney grubu; toluidin blue histokimyasal boyama ile fasiyal sinir kesitinde normal myelin	35
Resim 3: Kontrol grubu; fasiyal sinir kesitinde hafif konjesyon bulgusu (oklar), hematoxilen-eozin, x20.	35
Resim 4: Kontrol grubu; fasiyal sinir kesitinde hafif makrovakuolizasyon bulgusu (oklar), x10.....	35
Resim 5: Kontrol grubu; toluidin blue histokimyasal boyama ile fasiyal sinir kesitinde ince myelin kılıfları (oklar), x20.	35
Grafik 1: grupların bıyık hareketi evreleme eğrisi.....	32
Grafik 2: grupların göz kırpma refleksi evreleme eğrisi.....	32

KISALTMALAR LİSTESİ

Smas	: Süperfisiyal Muskuloaponeuretik Sistem
Rna	: Ribonükleik Asit
Gap43	: Büyüme İlişkili Protein 43
No	: Nitrik Oksit
Cgmp	: Siklik Guanozin Monofosfat
Nmda	: N-Metil-D-Aspartat
Edrf	: Endotel Kaynaklı Gevşetici Faktör
Sgc	: Çözünür Guanilil Siklaz
Gtp	: Guanilil Trifosfat
Ne	: Noradrenalin
Nos	: Nitrik Oksit Sentaz
Sss	: Santral Sinir Sistemi
Pss	: Periferik Sinir Sistemi
Snac	: S-Nitroso-N-Acetylcysteine
L-Name	: N-Nitro-L-Arginin Metil Ester

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı, fasial sinir hasar modelinde NO donörü olan izosorbid-5-mononitratın fasial sinir iyileşmesine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve yöntemler: Bu çalışmada, 8 haftalık ve ortalama ağırlığı 250-300 gram olan 16 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanılmıştır. Araştırma sürecinde sıçanlar 21-22 °C çevre sıcaklığı, 12/12 saat aydınlık/karanlık döngüsünün sağlandığı, havalandırılması kontrol edilen odalarda barındırılmıştır. Beslenmeleri ve su alımı serbest bırakılmıştır. Cerrahi işlemler intraperitoneal anestezi altında uygulanmıştır. Cilt kesisi yapıldı. Fasiyal sinir ana trunkusu ortaya konup ana trunkusa kesi yapıldı. Daha sonra mikroskopik görüş altında 10-0 nylon sutür ile epinöral sutürler ile sinir tamir edildi. Denekler iki gruba ayrıldı. Her iki grup deney sonuna kadar gözlendi. Deney grubu deneklerine oral gavaj yöntemiyle her gün aynı saatte 1 ml sıvı içerisinde hazırlanacak şekilde 7,2 mg/kg isosorbid-5-mononitrat verildi. Uygulanan tedavi 8 hafta boyunca devam ettirildi. Sinir iyileşmesi fonksiyonel olarak bıyık hareketleri ve göz kırpma refleksinin iki haftalık aralıklarla takibi şeklinde yapıldı. Histopatolojik inceleme, 8 haftanın sonunda vasküler konjesyon, makrovakualizasyon ve myelin kılıf kalınlığı evrelemeleri ile yapıldı.

Bulgular: Deney ve kontrol grubu arasında göz kırpma ve bıyık hareketlerinin operasyon sonrası 2., 4., 6. Ve 8. Haftalardaki evrelerinin farklılığı değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Deney ve kontrol grubu arasında vasküler konjesyon, makrovakualizasyon ve myelin kılıf kalınlığı evrelemesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Sonuç: Bıyık hareketleri, göz kırpma refleksi evrelemeleri ve histopatolojik incelemede vasküler konjesyon, makrovakualizasyon ve myelin kılıf kalınlığı değerlendirildiğinde her iki grup için anlamlı farklılık saptanmadı. Sinir hasar modellerinde NO donörlerinin iyileşmeye etkisi tartışmalı olmakla beraber, çalışmamızda iyileşmeye etkisi gösterilemedi.

Anahtar kelime : fasiyal sinir, isosorbid-5-mononitrat, aksonal rejenerasyon

ABSTRACT

Aim: The aim of our study is to investigate the effect of NO donor, isosorbide-5-mononitrate, on facial nerve healing in a facial nerve injury model.

Material and methods: In this study, 16 male Wistar Albino rats, 8 weeks old and weighing 250-300 grams, were used. During the research process, rats were housed in rooms with an ambient temperature of 21-22 °C, a 12/12 hour light/dark cycle, and controlled ventilation. Their diet and water intake are freed. Surgical procedures were performed under intraperitoneal anesthesia. A skin incision was made. The main trunk of the facial nerve was exposed and an incision was made into the main trunk. Then, the nerve was repaired with 10-0 nylon sutures and epineural sutures under microscopic vision. The subjects were divided into two groups. Both groups were observed until the end of the experiment. 7.2 mg/kg isosorbide-5-mononitrate was given to the experimental group subjects by oral gavage method, to be prepared in 1 ml liquid every day at the same time. The applied treatment was continued for 8 weeks. Nerve healing was performed functionally by monitoring the mustache movements and the blink reflex at two-week intervals. Histopathological examination was performed at the end of 8 weeks with staging of vascular congestion, macrovacuolization and myelin sheath thickness.

Results: When the differences in the phases of blinking and mustache movements between the experimental and control groups at the 2nd, 4th, 6th and 8th weeks after the operation were evaluated, no statistically significant difference was found between the groups. No statistically significant difference was found between the experimental and control groups in terms of staging of vascular congestion, macrovacuolization and myelin sheath thickness.

Conclusion: When the mustache movements, blink reflex staging, and vascular congestion, macrovacuolization and myelin sheath thickness were evaluated in histopathological examination, no significant difference was found for both groups. Although the effect of NO donors on regeneration in nerve damage models is controversial, no effect on regeneration was demonstrated in our study.

Key Words: facial nerve, isosorbide-5-mononitrate, axonal regeneration.

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Fasiyal sinir; motor, parasempatik, sensorial ve duysal özellikleri olan karma bir kranial sinir olmakla beraber ruh halimizi ve duygularımızı yansıtan yüz kaslarımızı innerve etmektedir(1). 7000'i myelinize motor nöronlardan olmak üzere yaklaşık 10000 nöronlardan oluşur(2). Travma, tümör ve idiopatik nedenlerle fasiyal sinir paralizileri oluşabilir. Travmatik fasiyal paraliziler kafa travmaları, temporal kemik kırıkları ve iatrojenik olarak karşımıza çıkabilir(3).

Travmatik fasiyal paralizilerin çeşitli cerrahi ve medikal tedavileri tanımlansa bile mevcut tedavilerin sonucu fonksiyonel ve estetik olarak yüz güldürücü değildir(4–7).

Fasiyal sinir travması sonrası fonksiyonel iyileşmeyi, bazı farmakolojik ajanlar arttırmaktadır(8–10). Strauss ve ark. bazı vazoaktif ajanların fasiyal sinir fonksiyonlarının rejenerasyonlarında etkili olduğunu göstermişlerdir(11).

Nitrik oksit (NO) vazodilatasyon, apoptozis ve inflamasyon gibi birçok olayda rol almaktadır. Ripamonti ve ark.'ı nitrik oksit donörlerinin antiinflamatuvar etki gösterdiklerini ortaya koymuştur(12).

Bu çalışmada NO donörü olan isosorbid-5-monofosfatın fasiyal sinir hasar modelinde iyileşmeye etkisi araştırılmaktadır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 FASİYAL SİNİR ANATOMİSİ

Fasiyal sinir, motor, genel sensorial, özel sensorial ve otonomik kısımlar içeren yedinci kafa çiftidir. Fasiyal sinir, intrakranial, intratemporal ve ekstratemporal olarak karmaşık bir rota izler. Hekimler, fasiyal sinirin hastalıklarına tanı koymak, cerrahi komplikasyonlardan kaçınmak ve fasiyal sinir hastalıklarının tedavisi ve sinir rehabilitasyonu adına sinirin karmaşık anatomisini ve fizyolojisini çok iyi anlamak zorundadırlar.

2.1.1 EMBRİYOLOJİ

İkinci brankial arkın siniri olan fasiyal sinir, otik plakoda yakın nöral krest hücrelerinden gelişir, ilk defa gebeliğin üçüncü haftasında gözlenir ve fasioakustik primordiumu oluşturur(13). Oluşan primordium kaudal ana dal ve rostral sensorial dal olarak ikiye ayrılır. Altıncı haftada genikulat ganglion da dahil olmak üzere sensorial ganglionlar görülebilir hale geliyor, fasiyal sinir vestibulokohlear sinirden ayırt edilebilir hale geliyor ve nervus intermedius tanınabiliyor. Sekizinci haftada fasiyal sinirin periferik motor dalları belirginleşmeye başlarken, ikinci brankial arkın kas grupları gelişmeye devam etmektedir. Bu aşamada, fasiyal sinirin yatay ve dikey parçaları dış kulak yolu kanalının ön tarafına doğru ilerlerken yine kanal tarafından sınırlandırmaya başlar. Sekizinci haftayı takip eden haftalarda, fasiyal sinirin karakteristik dallanması ve innerve ettiği kas gruplarının gelişmesi devam eder. Onaltıncı haftada tüm bağlantılar kurulmuşken fasiyal sinir hala dış kulak kanalının anterioruna ve lateraline ilerlemeye devam eder. Otuzuncu haftada fasiyal sinir stilomastoid forameninden çıkar ve mastoid tip süperfisialindeki son yerine 1 ila 3 yaş arasında yerleşir(14).

2.1.2 MAKROSKOPİK ANATOMİ

2.1.2.1 İNTRAKRANİAL-İNTRAMEDÜLLER ANATOMİ

Fasiyal sinirin motor nükleusu pontin tegmentumda yerleşmiştir ve presentral gyrostaki fasiyal motor korteksten uyarı alır. Presentral alandan kaynaklanan lifler kontralateral ponttaki fasiyal motor nükleusa kortikobulbar traktusa, talamus aracılığıyla kapsula internanın arka parçası ile ulaşırlar. Aksonlar

frontal ve orbikularis okuli kasının üst parçasının motor çıktısını ipsilateral ve kontralateral nükleusların ikisine de iletir. Presentral giruştan gelen lifler fasiyal motor nükleusta sinaps yaparlar. Postsinaptik lifler öncelikle dördüncü ventrikülün dorsalinde seyreder ve abducens motor nükleus çevresinde kıvrım yaparlar. Bu kıvrım dördüncü ventrikülün tabanında kabarıklığa neden olur. Bu kabarıklığa fasiyal kollikulus denir. Bu lifler daha sonra ventrale ve laterale doğru devam eder, ponsun venteromedialinden orta serebral pedinkülde altıncı ve sekizinci sinirin arasından nervus intermediusla beraber beyinsapından ayrılır(15).

Fasiyal sinirin duysal dalları nervus intermediusla taşınır ve beyin sapında nukleus traktus solitariusta sonlanır(15).

2.1.2.2 İNTRAKRANİAL- EKSTRAMEDÜLLER ANATOMİ

Fasiyal sinirin ekstrapedüller parçası ponsun alt sınırında, inferior serebellar pedinkül ile olivar çıkıntının arasından çıkar. Fasiyal sinir ve nervus intermedius serebellopontin köşede devam eder ve vestibulokohlear sinirle beraber internal akustik kanala girer(15).

2.1.2.3 İNTRATEMPORAL ANATOMİ

Fasiyal sinir, temporal kemik içerisinde fallop kanalının içinde seyreder. Seyri boyunca bulunduğu temporal kemik bölgesinin ismi komşuluğundaki fasiyal sinir segmentinin ismi olarak anılır. Bunlar sırasıyla; meatal, labirintin, timpanik(horizantal) ve mastoid(vertikal) segmentlerdir. Temporal kemiği, stilomastoid foramenden terkeder(15).

2.1.2.3.1 MEATAL SEGMENT

Fasiyal sinirin meatal segmenti internal akustik kanal boyunca yaklaşık olarak 1,5 cm uzunluğundadır. Porus akustikus internusa anterior ve süperior pozisyonda girer. Nervus intermedius, fasiyal sinir ve vestibulokohlear sinirin arasından girer. Fasiyal sinir ve nervus intermedius internal akustik kanalda posteriorda süperior vestibular sinir ve inferiorda kohlear sinirle beraber seyreder. Kanalin içerisindeki falsiform krest fasiyal siniri, inferiordaki kohlear sinirden ayırır. Falsiform krestin çıkıntısı olan Bill barı fasiyal siniri posteriordaki süperior vestibular sinirden ayırır(15). İnternal akustik kanaldaki bu sinirler dura ile çevrelenmiştir(16).

2.1.2.3.2 LABİRİNTİN SEGMENT

Fasiyal sinir internal akustik kanalda fundus bölgesinden çıkar. Fundustan çıktıktan sonra hafifçe anteriora döner ve otik kemik kapsüle girer. Süperior semisirküler kanal ve kohlea arasında 3-6 mm kadar seyreder. Fasiyal sinirin fundustan geçen bölgesi, seyri boyunca en çok incelindiği bölgedir. İdiopatik fasiyal paralizi gibi dekompresyon gerektiren durumlarda fundus bu işleme dahil edilmelidir.

Fasiyal sinir, labirintin segmentin lateral ucunda genikulat ganglionu oluşturur. Genikulat ganglionda korda timpani ve greater süperfisial petrosal sinirin nöron gövdeleri bulunur. Korda timpani dilin ön 2/3 ünün tat duyusunu alır. Greater süperfisial petrosal sinir, gözyaşı bezi ve nazal mukozanın preganglionik parasempatik innervasyonunu sağlar. Derin petrosal sinir de karotid pleksustan çıkan postganglionik sempatik innervasyon sağlar. Bu iki sinir pterigoid kanalda birleşerek “Vidian” sinirini oluşturur.

2.1.2.3.3 TİMPANİK SEGMENT

Genikulat ganglionda fasiyal sinir 180 derecelik dönüş yapar, petröz piramid boyunca ilerler ve orta kulağa giriş yapar. Timpanik kavitede oval pencerenin süperiorunda 8-11 mm kadar ilerler. Oval pencere yakınlarında kemik kanalda dehissanslar görülebilir. Timpanik segment boyunca fasiyal sinir herhangi bir dallanma göstermez.

2.1.2.3.4 MASTOİD SEGMENT

Fasiyal sinir epitimpanumdan mastoid kemiğin içine ilerlerken horizontal semisürkiler kanalın altından geçer. Ardından inferiora doğru döner ve bu dönüş fasiyal sinirin ikinci dirseği olarak adlandırılır. Daha sonra inferiora doğru ilerler ve stilomastoid foramen ile mastoid kemikten çıkar. Mastoid segmentin uzunluğu 9-18 mm kadardır. Fasiyal sinir mastoid segmentte stapedius kasına motor dal verir. Bu kas aktive olduğunda stapesin suprastriktürünü posteriora doğru gerer.

Korda timpanin mastoid segmentte fasiyal sinirden ayrıldığı yer değişkendir. Piramidal eminens ile stilomastoid foramen arasında herhangi bir yerden ayrılabilir. Fakat genellikle stilomastoid foramenden 6 mm kadar proksimalde ayrılır(15). Korda timpani fasiyal sinirden ayrıldıktan sonra mesotimpanumda timpanik kaviteye girene

kadar fasiyal sinire neredeyse paralel olarak ilerler. Fakat timpanik kaviteye girdikten sonra posteriora doğru açılır. Korda timpani inkusun üzerinden malleusun altından geçer ve mezotimpanumdan patrotimpanik fissür ile çıkar. Kafatasından çıktıktan sonra lingual sinire katılır. Dilin ön 2/3 ön kısmının tat duyusunu taşır ve submandibular ganglionda submandibular, lingual ve diğer minör glandların preganglionik parasempatik innervasyonuna katkıda bulunur.

Fasiyal sinirin içindeki sinir demetleri bazı düzene göre ilerler. Yüzün alt yarısı ve ağız çevresine giden dallar sinir içinde anteriorda yani timpanik kavite yakınında seyrederek. Yüzün üst yarısına giden dallar sinir içinde posteriorda yani mastoid kemik tarafında seyrederek(16).

2.1.2.4 EKSTRATEMPORAL ANATOMİ

Fasiyal sinir kafatasında stilomastoid forameninden çıkar ve sert bağ doku ile sarılıdır. Sinir anteriora doğru ilerler ve parotis glandının içinden geçer. Parotis gland içerisinde temporofasiyal ve servikofasiyal olarak dallara ayrılır. Bu dallanma “pes anserinus” olarak adlandırılır ve yüzdeki mimik kaslarına motor innervasyon sağlar.

İlk olarak stilomastoid foramen seviyesinden çıkan posterior aurikular sinir dallanır. Bu sinir dış kulak yolunun posterioru ve konka cildinin duyusunu alır. Aynı zamanda oksipital ve aurikular kasların motor innervasyonunu sağlar. Geniş akustik nörinomu olan hastalarda dış kulak yolu posteriorunda hipoestezi gelişebilir. Bu durum nervus intermediusun tümör nedeniyle bası altında kalması sonucu ortaya çıkar. Bu durum Hitselberger işareti olarak adlandırılır. Digastrik dal digastrik kasın posterior karnını ve stilohyoid dal stilohyoid kası innerve eder.

Klasik olarak, beş ana dal yüz mimik kaslarına motor innervasyon sağlar. Bunlar; temporal, zigomatik, bukkal, mandibular ve servikal dallardır. Aslında fasiyal sinir dallanması son derece değişkendir ve çok sayıda anastomoz, köprüleşme ve bağlantı içermektedir(17). Fasiyal sinir, derin fasiaya (superfisial muskuloaponeuretik sistem[SMAS]) doğru ilerler ve yüz mimik kaslarını derin yüzden innerve eder.

2.1.3 MİKROSKOPİK ANATOMİ

Fasiyal sinir beyinsapından genikulat ganglionu kadar epinörum, perinörum ve herhangi bir fasiküler düzenleme içermez. Bu segmentte sadece araknoid kılıf siniri

çevreler. Fasiküler organizasyon ilk olarak genikulat gangliyonun distalinde başlar. Bu seviyede bir ya da iki fasiküler demet gözlenmektedir. Daha distale gidildiğinde demetlerin sayısı artarken demetlerin büyüklüğü giderek azalır. Mastoid segmentte fasiküler demetlerin sayısı 11'e çıkar. Stilomastoid foramen seviyesinde demetlerin sayısı 15'i bulur. Temporofasiyal demet, servikofasiyal demete göre daha fazla sayıda sinir lifi içerir fakat daha az sayıda fasikül demeti bulunur. Fasiyal sinirde yaklaşık 7800 sinir lifi bulunur ve beyinsapından mastoid segmente kadar bu sayı değişmez(18).

Timpanik segmentin distalinde, sinir ince bağ dokuyla(epinörium) sarılı halde fallop kanalı boyunca ilerler. Epinöral bağ doku stilomastoid foramenin dışında kalınlaşır ve sinire destek ve koruma sağlar. Her epinöriumla sarılı fasikülün içinde perinörium ve endonörium ile sarılı sinir lifi demetleri bulunur. Ayrıca her sinir lifi demetlerinin beslenmesini sağlayan arteriol ve kapiller ağ bulunur.

2.1.4 SİNİR FONKSİYONLARI

Fasiyal sinir, buksinatör ve platizma dahil olmak üzere yüz mimik kasları, digastrik kasın posterior karnı, aurikula iç kasları, oksipitalis kası, stilohyoid kası ve stapes kasının motor innervasyonunu yapar.

Korda timpani aracılığı ile dilin ön 2/3 ü yumuşak ve sert damağın tat duyusu taşınır. Sinir hücre gövdeleri genikulat gangliyonunda olup dendritik uzantılar nükleus traktus solitariusta sinaps yapar. Korda timpani ile submandibular, sublingual ve minör tükürük bezleri visseral motor innervasyonları yapılır. Submandibular gangliyonunda sinaps yapar.

Posterior aurikular sinir ile dış kulak yolu posterioru, konka cildi ve kulak arkasındaki küçük bir cilt alanı genel duyusu alınır.

Majör süperfisial petrozal sinir ile burun, lakrimal gland, yumuşak ve sert damak preganglionik parasempatik innervasyonu yapılır. Bu sinir pterigopalatin gangliyonunda sinaps yapar.

Parasempatik ve sensörial fonksiyonlar nervus intermedius aracılığıyla yerine getirilir.

2.1.5 VASKÜLER DESTEK

Fasiyal sinirin arteriyel beslenmesi vertebral sistem ve eksternal karotis arter anastomozları ve kollateralleri ile sağlanır(19). Fasiyal sinirin proksimali (beyinsapından serebellopontin köşeye kadar) anterior inferior serebellar arter ile beslenir. Fasiyal sinirin fallop kanalındaki bölümü orta meningeal arter ile stilomastoid arterin yaptığı anastomozlar ile beslenir. Bu iki arter de eksternal karotid arterden dallanır. Fasiyal sinirin seyri boyunca arteriyel beslenme açısından en zayıf bölge, labirintin segmentin proksimalinde eksternal karotid sistem ile vertebral sistem arasındaki anastomoz bölgesidir(16).

Sinir boyunca, ekstrinsik damar ağı fallop kanalı periostiumu ile epinöral tabaka arasında bulunur. İntrinsik damar ağı ise epinöral kılıf içerisinde çeşitli büyüklüklerde arteriol, venül ve kapiller ağı bulunur. Sinir içerisinde herhangi bir lenf damar ağı bulunmamaktadır(20). Ekstrinsik ve intrinsik damar ağı sayesinde herhangi bir damar ligasyonu ile fasiyal sinir fonksiyonları etkilenmez(20).

2.1.6 YÜZ MİMİK KASLARI

Çizgili yüz mimik kasları ikinci brankiyal ark mezoderminden köken alır ve fasiyal sinir tarafından innerve edilir. Bu kaslar SMAS tabakasında bulunur ve yüz kemikleriyle cilt arasında seyrederek. Bir dizi yüz ifadelerini oluştururlar. Bu kaslar **Tablo 1** de görevleriyle beraber belirtilmiştir.

Tablo 1: Yüz mimik kasları ve görevleri görevleri(15)

KAS	GÖREVİ
Scalp Kasları	
• Oksipitofrontalis	Skalpı geriye çeker, kaşları kaldırır, alını kırıştırır (sürpriz ifadesi)
• Temporoparietalis	Skalpı gerer, şakak cildini geriye çeker, kulakları yukarı çeker (korku ifadesi)
• Kulağın Ekstrinsik Kasları	
○ Aurikularis Anterior	Kulağı yukarı ve öne çeker
○ Aurikularis Süperior	Kulağı yukarı çeker
○ Aurikularis Posterior	Kulağı geriye çeker
Göz kapağı Kasları	
• Levator Palpebra Süperior	Üst gözkapasını yukarı kaldırır. Orbikularis kasının antagonistidir.
• Orbikularis Okuli	Gözkapaklarının sfinkter kası.
• Korrigatör Süpersili	Kaşları aşağı ve ortaya çeker.
Burun Kasları	
• Proserus	Kaşların medialini aşağıya çeker.
• Nasalis	Transvers parça; burnun kartilaj parçasını aşağı çeker. Alar parça; burnun girişini genişletir.
• Depresör Septi	Alar kartilajları aşağı çeker.
Ağız Kasları	
• Levator Labi Süperior	Üst dudağı yükseltir.
• Levator Labi Süperior Alaque Nasi	Üst dudağı yükseltir, burnun girişini genişletir.
• Levator Anguli Oris	Ağız köşesini yükseltir.
• Zigomatik Majör	Ağız köşesini yukarı ve arkaya çeker.
• Zigomatik Minör	Üst dudağı yukarı, arka ve dışa doğru çeker.
• Rizorius	Ağız köşesini geriye çeker.
• Depresör Labi Inferior	Alt dudağı aşağı ve laterale çeker.
• Depresör anguli oris	Ağız köşesini aşağı çeker.
• Mentalis	Alt dudağı yukarı çeker ve dışarı çıkarır, çene cildini kırıştırır.
• Transversus Menti	Alt dudağı aşağı çeker ve çene cildini gerer
• Orbikularis Oris	Dudakları kapatır ve ağıza şeklini verir.
• Buksinatör	Yanakları sıkıştırıp düzleştirir.

2.2 FASİYAL SİNİR FİZYOLOJİSİ

Fasiyal sinir yüz, skalp, aurikula ve boyundaki platizmanın siniridir. Digastrik kasın arka karnı ve stilohyoid kas, fasiyal sinir tarafından innerve edilen yutma ve çiğneme kaslarının birer parçalarıdır. Fasiyal sinir, dış kulak yolu arka duvarı duyusu ve dil ön 2/3 tat duyusunu alır. Ayrıca submandibular, sublingual ve dildeki minör tükürük bezlerinin parasempatik innervasyonuna katkıda bulunur. Kornea, göz kırpması, stapes ve okulomentalis refleksleri fasiyal sinir tarafından kontrol edilir(15).

2.2.1 YAPISAL BİRİMLER

Fasiyal sinirin çekirdeği ponda bulunur. Ponstan mimik kaslarına yaklaşık 7000 motor sinir aksonu uzanır. Her bir nöron 25 adet kas lifini innerve eder(15).

Her bir nöron Schwann hücrelerinin oluşturduğu myelin kılıfla sarılı olan bir adet akson bulundurur. Nöron boyunca iletişim sıçrayıcı şekilde ilerler. Depolarizasyon dalgası her iki schwann hücresinin arasında bulunan ranvier boğumlarında ilerler. Normal fizyolojik işleyişte sinirdeki sıçrayıcı iletişim şekli sinir ileti hızını artırır(15).

Her bir sinir lifini schwann hücrelerinin oluşturduğu endonörium sarar. Schwann hücrelerinin normal fizyolojik görevinin yanında, travma sonrası sinir rejenerasyonunda kanal görevi görür. Perinörium ise endonöriumla sarılı olan sinir lifi gruplarının kılıfı olarak görev yapar. Perinörium ayrıca gerilme direnci ve intrafunikuler basınç sağlar. En dışta esnek bağ dokudan oluşan perinörium sinir fasiküllerini bir arada tutar ve sinirleri birbirinden ayırır. Damar ağları epinöriumda bulunur ve sinir liflerinin beslenmesini sağlar(15).

2.2.1.1 AKSONLAR

Aksonlar temel yapısal birimlerdir ve akson fonksiyonları şu esaslara dayanır:

1. İyon konsantrasyon ilişkili negatif istirahat membran potansiyeli mevcuttur. Hücre membranının aktivasyonu ile istirahat membran potansiyeli tersine çevrilmeye başlar ve aksiyon potansiyeli oluşur. Aksiyon potansiyelinin yayılımı ile iyon gradientinin tersine çevrilmesi depolarizasyon olarak adlandırılır.

2. Her nöron aksonu myelin kılıf ile yalıtılmıştır. Myelin kılıf olmayan nöronlarda depolarizasyon yayılımı atlayıcı sıçrayıcı tarzda olmadığı için sinir iletimi myelin kılıf bulunduran nöronlara kıyala daha yavaştır. Myelin kılıf depolarizasyon dalgasının ranvier boğumlarından atlamasına izin vererek iletim hızını artırır.
3. Aksiyon potansiyeli oluşturabilmek için yeterli miktarda elektriksel uyarım gereklidir. Aksiyon potansiyelinden sonra refrakter ve mutlak refrakter periodlar oluşur. Refrakter periodda sadece yüksek seviyedeki uyarım aksiyon potansiyeli oluşturur. Mutlak refrakter periodda hiçbir uyarım aksiyon potansiyeli başlatamaz.

Aksiyon potansiyelleri sinir lifleri aracılığıyla kaslara iletilir. Her bir sinir lifi kaslarda sonlanır. Sonlanma bölgeleri sinaptik yarık olarak adlandırılır. Sinaptik yarıklardaki iletişim asetilkolin ile kontrol edilir. Asetilkolin artışı, sodyum iyon geçirgenliğinin arttırarak istirahat membran potansiyeli değişerek aksiyon potansiyeli oluşur(21).

2.2.2 FASİYAL SİNİR HASARLARI

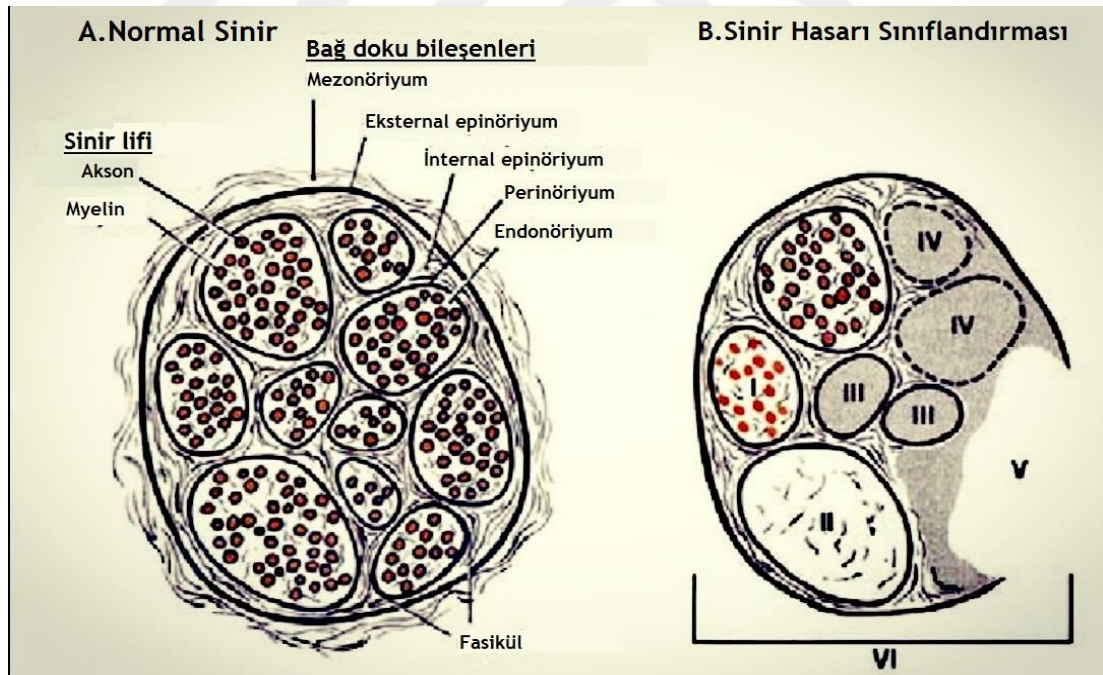
Fasiyal sinirin anatomik hasarı sinirin fonksiyonlarını negatif yönde etkiler. Bu anatomik hasarı histolojik düzeyde Sunderland tanımlamıştır(22). Birinci derece sinir hasarı nöropraksi olarak adlandırılır. İntranöral bası sinir iletimini engeller. Birinci derece hasarlarda, hasar bölgesinin distalinde motor ve sensörial hasar oluşur. Endonörium, perinörium ve epinörium tamamiyle intaktır ve Wallerian dejenerasyon yoktur. Sinirin distal ve proksimal segmentinde sinir iletimi intaktır fakat sinir hasarı bölgesinden ileti geçişi yoktur. Bazı sinir lifleri etkilense bile sinir hala intakt ve sinir iletebilir haldedir ama fonksiyonları azalmıştır. Tipik olarak parsiyel fasiyal sinir paralizisinde görülür. Bu boyuttaki bir hasar cerrahi müdahale gerekmemektedir. Sinir normal fonksiyonuna birkaç saat ile birkaç hafta arasında dönebilmektedir. Bu derecedeki sinir hasarı en hafif tipteki hasardır(15).

İkinci derece sinir hasarı bası sonucu akson kaybıyla seyreden aksonotmezis olarak bilinen durumdur. Hasar noktasının distalinde başlayan wallerian dejenerasyon olarak bilinen akson dejenerasyonu başlar. İkinci derece hasarda schwann hücre bütünlüğü devam eder. Bu derece hasarda sinkinezi olmaksızın tam iyileşme

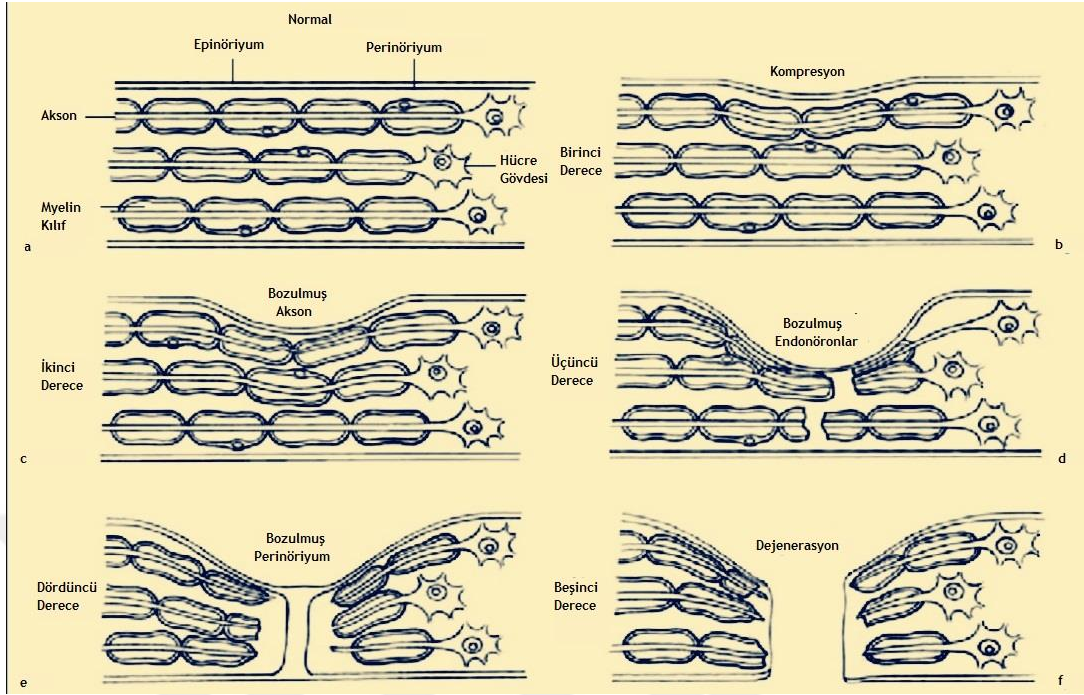
beklenmektedir. Bu iyileşmeye endonöral tüp ve schwann hücreleri rejenerasyona rehberlik etmektedir. Hasardan 2-3 hafta sonra elektromyografide fibrilasyon potansiyelleri ve pozitif keskin dalgalar gözlenir. Bazen skar dokusu oluşabilir ve bu durum tam olmayan iyileşmeye neden olabilir(15).

Üçüncü derece hasar nörotmezis olarak adlandırılır. Basıya bağlı olarak endonöral tübüller bozulmuştur. Rejenerasyon aşamasında endonörium aksonlara rehberlik edemeyeceği için iyileşme tam olarak gerçekleşemez. Aksonlar rejenerasyon sırasında kendi uzantılarıyla ilişki kuramayıp başka liflerle ilişki kurarsa sinkinetik fasiyal hareketler meydana gelebilir(15).

Birinci, ikinci ve üçüncü derece hasarlar kompresyon ile ilişkilidir. Dördüncü derece hasar perinöriumda bozulmayla, beşinci derece hasar ise tüm sinirde hasar ile karakterizedir. Dördüncü ve beşinci derece hasarda medikal veya cerrahi müdahale olmaksızın tam iyileşme beklenmemektedir(15).



Şekil 1: A) Normal periferik sinir enine kesitini şematize eden bağ ve sinir komponentlerini içeren şekil. B) Beş derece sinir hasarını gösteren, enine kesit şekildir. Fasikülün saat 11 konumundaki gösterim normali gösterir. I) Birinci derece sinir hasarı şematize edilmiştir (nöropraksi). II) İkinci derece sinir hasarı şematize edilmiştir (aksonotomezis). Bu hasar derecesinde akson ve myelin etkilenmiştir fakat endonöral doku bütünlüğünü korumaktadır. III) Üçüncü derece hasar şematize edilmiştir, akson myelin kılıf ve endonöral doku hasarlanmıştır. Perinöral doku intakt ve normaldir. IV) dördüncü derece hasarda sadece epinörium bütünlüğünü korumaktadır. V) Beşinci derece hasar gösterilmiştir. Sinir bütünlüğü mevcut değildir(15).



Şekil 2: a) Normal sinir; akson normal myelin kılıfı ve her sinir demeti perinörium ile sarılıdır. Sinir demetleri epinöriumla kaplıdır. b) Nöropraksi, birinci derece sinir hasarı; endonörium, perinörium ve epinörium intakttır ve wallerian dejenerasyon yoktur. c) Aksonotomezis, ikinci derece sinir hasarı; bası sonucu akson hasarı ortaya çıkabilir. d) Nörotomezis, üçüncü derece hasar; endonöral tübüllerin bozulmasıyla ortaya çıkar. Tam olmayan rejenerasyon meydana gelebilir. Sinkineziler oluşabilir. e) Dördüncü derece hasar perinöriumda bozulmaya yol açar. f) Beşinci derece hasarda sinir kaybı oluşur(15).

2.2.2.1 HASARIN ETKİSİ VE İYİLEŞME MEKANİZMALARI

Fasiyal sinir hasar iyileşmesi bir dizi kompleks mekanizma tarafından kontrol edilmektedir. Bu mekanizmaların sadece bir kısmı anlaşılabilmiştir. Bağışıklık düzeyi, hastanın beslenme durumu ve sinir hasarının derecesi nihai iyileşme düzeyini belirlemekte rol oynamaktadır(15).

Sinir hasarından sonra hücre gövdesinin hacmi artar. Kromatolizis ile karşılaşılır, Nissl cisimcikleri ve retiküler endoplazmik retikulum kaybolur, ribonükleik asit(RNA) miktarı, enzim üretimi ve hücre içi dağıtım miktarı artar(16,23). Kalsitonin ilişkili peptit, GAP43, aktin ve tübülün gibi sitoskeletal proteinlerin üretimi artar(24). Proksimalde kopmuş olan akson büyüme konisi şeklini alır(21,23). Hasar sonrası üçüncü günde büyüme konisi filizlenmeye başlar. Büyüme günde yaklaşık 1 mm olarak gerçekleşir. Fasiyal sinir için serebellopontin köşeden periferik kadar büyüme 6 ay kadar sürer(25). rejenerasyon sırasında olumlu ve olumsuz koşullar etkili

olur. Aksonlar küçülür, etraflarında yeni bir tane büyümesine izin verirler ve mikrogial hücreler proliferer olur. Akson filizlenmesi trofik faktörlere cevap vermez. Bazı nörotrofik faktörler sinir rejenerasyonunda etkili olur(26).

Rejenerasyon sırasında aksonlar schwann hücrelerinin oluşturduğu ve endonöral tüp gibi görev yapan Bunge bandlarına doğru ilerler. Endonörium bazal membranı rejenerasyona rehberlik eder. Rejenerasyon sırasında rejenerasyon liflerinin herhangi bir özelliği yoktur, fakat daha sonra schwann hücreleri liflere miyelin kılıf oluşturur(27).

Hedef dokuya ulaşamayan aksonlar 3-4 ay içinde bağ doku ile değiştirilir ve nöroma oluşturabilir. Hasar bölgesinin distalinde, schwann hücre proliferasyonu ve sinir rezorpsiyonu 48 saat içinde gerçekleşir. Bu durum aksoliz ve miyelinoliz olarak adlandırılır(15).

Kaslardaki denervasyonu takiben kas kütlelerinde ve kas lifinin çapında azalma meydana gelir. İlk değişiklik birinci haftada hücresel düzeyde meydana gelir. Bu değişiklikler mitokondri sayısında artış, deoksiribonükleik asit (DNA) artışı, uydu hücreler ve kromatin değişikliklerdir. Bir süre sonra kas liflerinin yerine yağ ve bağ doku gelir. Kontraksiyon hızı azalır ve fibrilasyon olarak bilinen spontan aksiyon potansiyeli kaydedilir. Motor son plak sayısı artar ve inhibitör maddeler azalır(28).

Fasiyal kaslar sinir hasarı sonrası kollateral aksonlar ile innerve olabilirler. Reinnervasyondan önce kas canlılığı istemli hareketlerle test edilir, eğer istemli hareket yoksa elektromyografi ile test edilir. Elektromyografi cevabı yoksa kas biyopsisi gerekebilir(15).

2.2.3 FİZYOLOJİK HASAR VE TAMİR ÖLÇÜMÜ

Elektrofizyolojik testler kas cevabına bağlı olarak ölçülmektedir. Kas cevabı istemli kasılma veya uyarılmış elektriksel yanıt olarak ölçülebilmektedir. Elektrofizyolojik testler fasiyal sinir hasarından sonra fizyolojik dejenerasyon ve iyileşmenin kalitatif ve kantitatif ölçülmesini sağlar. Bu testler hasar derecesini tahmin etmede, iyileşme olasılığını belirlemede ve klinisyene tedavi kararı vermede yardımcı olurlar(15).

2.2.3.1 MAKSİMAL STİMULASYON TESTİ

Maksimal stimulasyon testi ile her iki taraftaki kasların elektriksel uyarana karşı cevabı ölçülür. Artan akım belirlenen bölgelerdeki yüz hareketlerini değerlendirmek için kullanılır. Bu bölgeler (1) alın ve kaşlar; (2) periorbital bölge; (3) yanak, üst dudak ve burun kanadı; (4) alt dudak; (5) platizma ve servikal bölge. Bu test hasarın üçüncü gününde Wallerian dejenerasyonu değerlendirmek için yapılır(15).

2.2.3.2 ELEKTRONİSTAGMOGRAFI

Elektronistagmografi veya uyarılmış elektromyografi elektrikli uyarılmış elektromyogramdır. Fasiyal sinire elektrik akımı uygulanıp kas cevabı kaydedilir, cevabın amplitdüsü ve latansı karşı normal taraf ile kıyaslanır(15).

2.2.3.3 ELEKTROMYOGRAFI

Elektromyografi istemli kas yanıtını ölçer. Motor birim yanıtının şekli çok miktarda bilgi verebilir. Kas yanıtının latansı ve amplitüdü denervasyon paternleri hakkında bilgi verir. Örneğin; pozitif keskin dalga ve fibrilasyon kaydedilebilir. Reinnervasyonda polifazik potansiyeller kaydedilir. Hasarlı sinirin uyarılmış elektromiyografi cevabının normal tarafa göre yüzdesi Sunderland sınıflamasına göre korele edilmiştir(13).

Birinci derece : %100 uyarılmış elektromyografi cevabı.

İkinci derece : %25 uyarılmış elektromyografi cevabı.

Üçüncü derece:% 0-10 uyarılmış elektromyografi cevabı.

2.2.4 SİNİR TAMİR FİZYOLOJİSİ

Sinir iyileşmesinde çeşitli hasarlanma paternleri olmasına rağmen elektrofizyolojik testler ve klinik değerlendirmeler hasarın derecesini anlamada yardımcı olur. Klinisyenler hasar değerlendirmesini hasara karşı verilen hücresel düzeydeki yanıtı gözlemleyerek medikal veya cerrahi tedavi kararı verebilir(15).

Sinir yaralanmalarında tedavide amaç sinir basısını ve intranöral basıncı azaltmaktır. Bu durumlarda steroidler ve cerrahi tedavi kullanılmaktadır. Cerrahi tedavi daha çok üçüncü derece sinir hasarında kullanılmakla beraber birinci, ikinci ve

üçüncü derece sinir hasarlarında sinir tamiri ve greftleme uygun değildir. Bir kalsiyum kanal blokörü olan nimodipinin fasiyal sinir iyileşmesinde rolü olduğu hayvan modellerinde gösterilmiştir(29). Bu alanda yapılacak çalışmalar sinir iyileşmesinde etkili olacak farmakolojik ajanların sayısını arttıracaktır.

Dördüncü ve beşinci derece hasar tam veya parsiyel ayrışma ile sonuçlanır. Tedavide amaç nörotropizmi harekete geçirmektir. Cerrahide direkt anastomoz veya otolog sinir grefti ile tamir altın standarttır. Endonöriumun korunduğu hasar paternlerine benzer bir ortam oluşturmak amacıyla nörotrofik faktörler içeren kanallar anastomozda kullanılmaktadır. Bu malzemeler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir(15).

2.2.5 SİNKİNEZİLER

Sinir hasarından sonra, istemli kas hareketleriyle beraber başka bir kas grubunda istemsiz kas hareketleri görülebilmektedir. Bu durum sinkinezi olarak tanımlanır. Sinkinezinin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Anormal aksonal rejenerasyon, çekirdek hipereksitabilitesi ve efatik iletimin sinkinezi oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir. Fasiyal sinir, beyin sapındaki sinir nükleusundan periferik kasa kadar topografik bir dağılım sağlamaz. Bu nedenle sinir liflerinin tek tek bozulması ile doğru olmayan kas innervasyonu gelişebilir. Bazı çalışmalar bu durumun hasar bölgesinin distalinde bu durumun oluşabileceğini göstermiştir. Nükleer hipereksitabilite durumunda, rejenerasyon sırasında postsinaptik hücreler nörotransmitterlere diğer normal hücrelere göre daha hassas duruma gelebilir. Efatik iletim, hücreler arasındaki iyon değişiminin neden olduğu bitişik (dokunan) sinir liflerinin bağlanması veya lokal elektrik alanlarının bir sonucu olarak sinir liflerinin birleşmesini ifade eder. İnkomplet myelinizasyon durumunda aksonlar arasında efatik iletişim görülebilir(30–32).

2.3 SİNİR REJENERASYONUNDA NİTRİK OKSİTİN ROLÜ

Nitrik oksit , hücre içi ve hücreler arası mesajlaşma gibi sinir sisteminin işleyişiyle ilgili çeşitli kritik faaliyetlerde yer alan önemli bir sinyal molekülüdür. NO'nun bu tür yollardaki özel rolünü anlamaya yardımcı olan deneyler son yıllarda giderek daha popüler hale geldi. Travma sonrası sinir sisteminin iyileşmesi hala tam

olarak anlaşılmassa da çoğu kişi NO'nun bu tür travmalarla ilişkili temel süreçleri düzenlemek için önemli bir faktör olabileceğine inanmaktadır(33). Bununla birlikte, çeşitli çalışmalar NO sinyalinin, in situ mevcut NO konsantrasyonunun aracılık ettiği nöronal yeniden yapılanmanın dejeneratif ve rejeneratif durumları arasında bir geçiş mekanizması sağladığını göstermiştir. Yüksek NO seviyesi nörodejenerasyonu harekete geçirirken düşük düzeydeki NO seviyesi nörorejenerasyonu destekler(34). NO'nun bu ikili etkisi nörodejenerasyon ile nörorejenerasyon arasında istenen etkisini ortaya çıkarmak için kullanılacak ilaçların uygun şekilde dizayn edilmesi gerekmektedir.

2.3.1 NÖROTRANSMİTTER ETKİ

NO, hem merkezi sinir sisteminde hem de periferik sinir sisteminde siklik guanozin monofosfata (cGMP) bağımlı mekanizmalarla kritik bir nörotransmitter olarak işlev görür. Garthwaite ve ark. (1988), NO'nun bir nörotransmitter olarak rolünü ilk bildiren kişilerdi(35). Glutamat tarafından beyin NMDA (N-metil-d-aspartat) reseptörlerinin aktivasyonunun, bir cGMP yoluyla düz kas gevşemesine neden olan yerel bir hormon olan endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) ile benzer özelliklere sahip olan NO salınımı ile sonuçlandığını gözlemlediler(36). NO, sinir uçlarından komşu hücrelere basitçe difüze olan ve aktivitelerini uyarmak için çözünür guanilil siklaz (sGC) enzimi veya başka bir protein ile kovalent bağlar oluşturan serbest radikal bir gazdır(37). NO'nun sGC'ye kovalent bağlanması, enzimin 100 ila 200 kat aktivasyonuna neden olur, bu da GTP'nin cGMP'ye dönüşümünü artırır, bu da artan cGMP üretimi ve bir cGMP sinyal yolunun başlatılması ile sonuçlanır(38). cGMP'deki yükselme, cGMP'ye bağımlı protein kinazı (PKG), diğer fosfodiesterazları, cGMP tarafından düzenlenen iyon kanallarını ve NO'nun düz kas gevşemesini, sinaptik plastisiteyi, sinir iletimini ve sinir salgısını etkilediği transkripsiyon faktörlerini daha da aktive edebilir(39).

NO donörleri asetilkolin gibi klasik nörotransmitterlerin salınımını uyabilir. Nukleus akumbensde, glutamaterjik nöronlar glutamat salabilir; burada cGMP, glutamat çıkışını artırarak NO kaynaklı asetilkolin salınımına aracılık eder(40). Lorrain ve ark. NO'nun sıçan medial preoptik alanında dopamin (DA) ve serotonin salınımını sGC-cGMP'ye bağlı bir yolla artırabildiğini gösterdi(41). N-metil-d-

aspartat (NMDA) reseptörleri ve NO donörlerinin, hem in vivo hem de in vitro olarak hipokampusta noradrenalin (NE) salınımını uyardığı, NOS inhibitörlerinin NE seviyelerini azalttığı gösterilmiştir(42).

2.3.2 NÖRONAL GELİŞİM VE SİNAPTİK PLASTİTE

Sinaps gelişimi sırasında artan NOS aktivitesi, sinaptik oluşum ve formasyon için büyük rol alır. Sinir gelişimi sırasında NO sinyalinin bozulması, nöron gelişimi ve sinaps morfolojisinin oluşumunu etkileyebilir(43–45). Uzun dönem potansiyalizasyonu ve uzun dönem depresyonu bir sinapsın etkinliğini belirleyen en önemli iki mekanizmadır ve sinaptik plastite ve hafıza fonksiyonları için önemli mekanizmalardır. Postsinaptik sinir hücresinde üretilip retrograd olarak presinaptik sinir hücresine etki edebilen, NO retrograd haberci olarak tanınır. Tamagnini ve ark. (2013) NO'ya bağlı sinyalleşmenin sıçanlarda peririnal kortekse bağlı görsel tanıma belleğinde kritik olduğunu göstermiştir(46). Cooke ve ark. (2013) SSS'de sinir yaralanmasından sonra nöronal büyüme ve sinaptik yeniden şekillenmede endojen NO sinyalinin rolünü araştırdı. sGC aktivitesini bloke etmenin, sinir hasarından sonra inflamasyonun yayılması ve sinaptik yeniden şekillenmeyi tamamen baskıladığı ve cGMP'nin önemini ortaya koydular ve bununla birlikte belirtilen süreçleri başka sinyal yollarının etkilediğini de ortaya koydular(47).

2.3.3 NÖROPROTEKTAN ETKİ

NO, sinir yaralanmasının iyileşmesi üzerinde faydalı etkilere sahip olabilir. Yuan ve ark. (2009), yetişkin Sprague-Dawley sıçanlarında hipofizektomiden sonra NOS engelleyici olarak N-nitro-L-arginin metil ester (L-NAME) kullanmıştır. L-NAME tedavisinin kemirgen hipotalamusunun magnoselüler nöronlarının rejenerasyonunu etkili bir şekilde bloke ettiğini buldumuşlardır, bu da nöronal NOS ekspresyonunun indüklenen artışının hipofizektomiye takiben magnoselüler nöronların rejeneratif kabiliyetini arttırdığını düşündürmüştür(48). Bu da NO'nun aksonal uzamada rol oynadığı düşüncesini destekler.(49,50).

Periferik sinir sisteminde (PSS), sinirin kesilmesinden sonra NOS'un üç izoformu aşırı eksprese edilir. Periferik sinir rejenerasyonuna fayda sağlamak için farklı hedefler üzerinde hareket eden farklı hücresel kaynaklar tarafından lezyon

bölgesinde yüksek NO seviyeleri korunur. Nöronal NOS ayrıca büyüme konilerinde büyüme ile ilişkili protein-43 (GAP-43) ile aynı yerde bulunur, bu da onun sinir rejenerasyonuna dahil olduğunu gösterir(51). Periferik sinir yaralanmasını takiben lokal NO salınımının, periferik sinir yaralanmasından sonra nöronal NOS nakavt farelerde rejeneratif gecikmeye ve gecikmiş Wallerian dejenerasyonuna neden olabilen çok önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir(52).



3 GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiş olup; (Proje no: 2021/064) projeye başlanmadan önce, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 25.12.2020 tarih 07/06 karar no ile onayı alınmıştır. Araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı, İstanbul Gaziosmanpaşa SUAM Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği ve İstanbul Gaziosmanpaşa SUAM Patoloji Kliniği imkanları kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.1 DENEY HAYVANLARI

Bu çalışmada, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarından temin edilen, 8 haftalık ve ortalama ağırlığı 250-300 gram olan 16 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanılmıştır.

Araştırma sürecinde sıçanlar 21-22 °C çevre sıcaklığı, 12/12 saat aydınlık/karanlık döngüsünün sağlandığı, havalandırılması kontrol edilen odalarda barındırılmıştır. Beslenmeleri ve su alımı serbest bırakılmıştır(ad libitum).

3.2 CERRAHİ İŞLEMLER

Tüm cerrahi işlemler aseptik şartlar altında, cerrahi mikroskop (Zeiss OPMI Pico S100, Almanya) kullanılarak, aynı kişi tarafından uygulandı.

Cerrahi işlemler intraperitoneal olarak uygulanan 70 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar® 500 mg/10 ml, Pfizer) ve 10 mg/kg Ksilazin HCl (Rompun® %2, 25 mg/ml, Bayer) kombinasyonu ile sağlanan anestezi altında uygulanmıştır. Derin intraperitoneal anestezi altında, kornea refleksi ve ekstremiteler çekme yanıtı kaybolduktan sonra sıçan sol yanına yatırılmıştır. Sağ yüz yarısı, %10'luk Polivinilpirolidon iyot solüsyonu ve %70 alkol ile saha temizliği yapıp, steril delikli cerrahi örtü örtüldü. Cilt kesisi sağ kulak altına denk gelecek şekilde ağız köşesinin 1 cm proksimalinde bitecek şekilde 2 cm uzunluğunda yapıldı(53). Ardından fasiyal sinir ana trunkusu ortaya konup ana trunkusa stiloid foramenin 1 mm distalinden kesi yapıldı. Daha sonra mikroskopik görüş altında 10-0 nylon suture ile epinöral sutureler ile sinir tamir edildi. Operasyon

sonunda cilt insizyonu 4-0 nylon suture ile kapatıldı. Deneklere operasyon sonrası analjezik olarak 1mg/kg buprenorfin verildi. Operasyon sonrası anestezi komplikasyonu sonucu 3 denek kaybedildi.

3.3 DENEK GRUPLARI VE TEDAVİ

Çalışmada denekler iki gruba ayrıldı:

3.3.1 Grup 1 (Kontrol grubu, n=6):

İntraperitoneal olarak uygulanan 70 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar® 500 mg/10 ml, Pfizer) ve 10 mg/kg Ksilazin HCl (Rompun® %2, 25 mg/ml, Bayer) kombinasyonu ile sağlanan anestezi altında uygulandı. Derin intraperitoneal anestezi altında, kornea refleksi ve ekstremitte çekme yanıtı kaybolduktan sonra sıçan sol yanına yatırıldı. Sağ yüz yarısı, %10'luk Polivinilpirolidon iyot solüsyonu ve %70 alkol ile saha temizliği yapıp, steril delikli cerrahi örtü örtüldü. Cilt kesisi sağ kulak altına denk gelecek şekilde ağız köşesinin 1 cm proksimalinde bitecek şekilde 2 cm uzunluğunda yapıldı(53). Ardından fasiyal sinir ana trunkusu ortaya konup ana trunkusa stiloid foramenin 1 mm distalinden kesi yapıldı. Daha sonra mikroskopik görüş altında 10-0 nylon suture ile epinöral sutureler ile sinir tamir edildi. Operasyon sonunda cilt insizyonu 4-0 nylon suture ile kapatıldı. Deneklere operasyon sonrası analjezik olarak 1mg/kg buprenorfin verildi ve bu gruptaki denekler 8 hafta boyunca gözlemlendi.

3.3.2 Grup 2 (Tedavi grubu, n=7):

İntraperitoneal olarak uygulanan 70 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar® 500 mg/10 ml, Pfizer) ve 10 mg/kg Ksilazin HCl (Rompun® %2, 25 mg/ml, Bayer) kombinasyonu ile sağlanan anestezi altında uygulandı. Derin intraperitoneal anestezi altında, kornea refleksi ve ekstremitte çekme yanıtı kaybolduktan sonra sıçan sol yanına yatırıldı. Sağ yüz yarısı, %10'luk Polivinilpirolidon iyot solüsyonu ve %70 alkol ile saha temizliği yapıp, steril delikli cerrahi örtü örtüldü. Cilt kesisi sağ kulak altına denk gelecek şekilde ağız köşesinin 1 cm proksimalinde bitecek şekilde 2 cm uzunluğunda yapıldı(53). Ardından fasiyal sinir ana trunkusu ortaya konup ana trunkusa stiloid foramenin 1 mm distalinden kesi yapıldı. Daha sonra mikroskopik görüş altında 10-0 nylon suture ile epinöral sutureler ile sinir tamir edildi. Operasyon

sonunda cilt insizyonu 4-0 nylon sutür ile kapatıldı. Deneklere operasyon sonrası analjezik olarak 1mg/kg buprenorfin verildi ve bu gruptaki deneklere oral gavaj yöntemiyle her gün aynı saatte 1 ml sıvı içerisinde hazırlanacak şekilde 7,2 mg/kg isosorbid-5-mononitrat verildi(54). Uygulanan tedavi 8 hafta boyunca devam ettirildi(55).

3.4 DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

3.4.1 BİYİK HAREKETLERİ EVRELEMESİ

Bıyık hareketleri evrelemesi 0-4 aralığında planlandı. 0, bıyık hareketi yok; 1, hafif bıyık hareketi; 2, yavaş hareket; 3, karşı normal taraftan ayırt edilebilen hızlı hareket; 4, simetrik hareket olarak sınıflandırıldı(55–59)(tablo 2).

Tablo 2: Bıyık Hareketleri Evrelemesi

Evre 0	Bıyık Hareketi Yok
Evre 1	Hafif Bıyık Hareketi
Evre 2	Yavaş Hareket
Evre 3	Karşı Normal Taraftan Ayırt Edilebilen Hızlı Hareket
Evre 4	Simetrik Hareket

3.4.2 GÖZ KIRPMA REFLEKSİ EVRELEMESİ

Göz kırpma refleksi evrelemesi 0-2 puan aralığında planlandı. 0, göz kırpma refleksi yok; 1, karşı normal taraftan ayırt edilebilen göz kırpma refleksi; 2, simetrik göz kırpma refleksi(60).

Tablo 3: Göz Kırpma Refleksi Evrelemesi

Evre 0	Göz Kırpma Refleksi Yok
Evre 1	Karşı Normal Taraftan Ayırt Edilebilen Göz Kırpma Refleksi
Evre 2	Simetrik Göz Kırpma Refleksi

3.4.3 HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

8. haftalık deney sonunda anestezi altında sıçanların cerrahi işlem yapılan fasiyal sinir segmentleri çıkarılarak %10'luk formaldehit solüsyonunda fikse edildikten sonra SBÜ Gaziosmanpaşa SUAM Tıbbi Patoloji laboratuvarında parafin bloklara gömüldü ve 4 µm kalınlığında kesitler hazırlandı. Tüm örnekler hematoxilen-eozin ve sinir aksonal rejenerasyon değerlendirmesi için toluidin blue histokimyasal boyası ile boyandı. Elde edilen kesitlerin histopatolojik incelemesi Nikon Eclipse Ni (Nikon, Tokyo, Japan) ışık mikroskopu ile tek patolog tarafından yapıldı. Tüm örnekler vasküler konjesyon derecesi, makrovakuolizasyon ve akson miyelin kılıf kalınlığı açısından incelendi. Vasküler konjesyon ve makrovakuolizasyon yok, hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirildi. Akson miyelin kılıfın kalınlığı çok ince, ince veya normal olarak değerlendirildi(61).

Tablo 4: Vasküler Konjesyon Evrelemesi

evre 0	yok
evre 1	hafif
evre 2	orta
evre 3	şiddetli

Tablo 5: Makrovakuolizasyon Evrelemesi

evre 0	yok
evre 1	hafif
evre 2	orta
evre 3	şiddetli

Tablo 6: Myelin Kılıf Kalınlığı Evrelemesi

evre 0	çok ince
evre 1	ince
evre 2	normal

3.4.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin dağılımı Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma sahip olmayan verilerin bağımsız iki grup arasındaki kıyaslamalarında Mann Whitney U testi uygulanmıştır. İki'den fazla bağımlı grup kıyaslamasında Friedman testi, iki bağımlı grup kıyaslamalarında Wilcoxon testi uygulanmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri medyan(min-max) ve frekans(yüzde) olarak açıklanmıştır. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 26. 0 programında $\alpha=0.05$ anlamlılık seviyesinde ve %95 güven düzeyinde analiz edilip raporlanmıştır.

4 BULGULAR

Çalışmaya kontrol grubunda 6 adet, deney grubunda 7 adet denek dahil edilmiştir. Deneklerin fasiyal sinirlerine verilen hasar sonrasında yapılan operasyon sonucunda bıyık hareketleri, göz kırpma hareketleri 2.hafta, 4.hafta, 6. Hafta ve 8. Hafta 'da evrelendirilmiştir. Bunun yanı sıra vasküler konjesyon, makrovakuolizasyon ve myelin kılıf kalınlığı histopatolojik olarak incelenmiş olup evrelemelerin yüzdesel dağılımları Tablo-7 ve 8'de özetlenmiştir.



Tablo 7: Kontrol grubunda operasyon sonrası bıyık ve göz hareketi evreleme dağılımı

		Operasyon Sonrası			
		2. hafta	4. hafta	6.hafta	8.hafta
Kontrol grubu(n=6)		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Bıyık Hareketi					
	<i>Evre 0</i>	3(%50)	-	-	-
	<i>Evre 1</i>	3(%50)	-	-	-
	<i>Evre 2</i>	-	4(%66.7)	-	-
	<i>Evre 3</i>	-	2(%33.3)	6(%100)	4(%66.7)
	<i>Evre 4</i>	-	-	-	2(%33.3)
Göz Kırpma Hareketi		2. hafta	4. hafta	6.hafta	8.hafta
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
	<i>Evre 0</i>	3(%50)	-	-	-
	<i>Evre 1</i>	3(%50)	6(%100)	6(%100)	4(%66.7)
	<i>Evre 2</i>	-	-	-	2(%33.3)

*Değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri frekans(yüzde) olarak açıklanmıştır.

Tablo-7 incelendiğinde; Kontrol grubundaki n=6 deneğin operasyon sonrasında 2. Haftadaki bıyık hareketleri incelendiğinde 3(%50) denekte hiç bıyık hareketi olmamışken, 3(%50) denekte hafif bıyık hareketi gözlenmiştir. 4. Haftada 4(%66.7) denekte yavaş bıyık hareketi görülürken 2(%33.3) denekte karşı taraftan ayırt edilebilen hızlı hareket görülmüştür. 6. Hafta da kontrol grubuna dahil edilen tüm deneklerin bıyık hareketi karşı taraftan ayırt edilebilen hızlı hareket şeklindedir. 8. Haftada ise 4(%66.7) denekte karşı taraftan ayırt edilebilen hızlı hareket görülürken 2(%33.3) denekte bıyık hareketi simetrik olup tam iyileşme görülmüştür.

Göz kırpma hareketi evrelendiğinde ise 2. Haftada 3(%50) denekte hiç göz kırpma hareketi olmamıştır, 3(%50) denekte ise karşı taraftan ayırt edilebilen göz

kırpma refleksi gerçekleşmiştir. 4. Ve 6. Haftada kontrol grubundaki çalışmaya dahil edilen tüm deneklerde 6(%100) karşı taraftan ayırt edilebilen göz kırpma refleksi gerçekleşmiştir. 8. Haftada ise 4(%66.6) denekte karşı taraftan ayırt edilebilen göz kırpma refleksi gerçekleşirken 2(%33.3) denekte simetrik göz kırpma refleksi sağlanmıştır.

Tablo 8: Deney grubunda operasyon sonrası bıyık ve göz hareketi evreleme dağılımı

		Operasyon Sonrası			
Deney grubu(n=7)		2. hafta	4. Hafta	6.hafta	8.hafta
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Bıyık Hareketi					
<i>Evre 0</i>	3(%42.9)	-	-	-	-
<i>Evre 1</i>	4(%57.1)	-	-	-	-
<i>Evre 2</i>	-	3(%42.9)	-	-	-
<i>Evre 3</i>	-	4(%57.1)	4(%57.1)	2(%28.6)	-
<i>Evre 4</i>	-	-	3(%42.9)	5(%71.4)	-
Göz Kırpma Hareketi					
		2. hafta	5. Hafta	6.hafta	8.hafta
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
<i>Evre 0</i>	4(%57.1)	-	-	-	-
<i>Evre 1</i>	3(%42.9)	7(%100)	4(%57.1)	2(%28.6)	-
<i>Evre 2</i>	-	-	3(%42.9)	5(%71.4)	-

*Değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri frekans(yüzde) olarak açıklanmıştır.

Tablo 8 incelendiğinde; Deney grubundaki n=7 deneğin operasyon sonrasında 2. Haftadaki bıyık hareketleri incelendiğinde 3(%42.9) denekte hiç bıyık hareketi olmamışken, 4(%57.1) denekte hafif bıyık hareketi gözlenmiştir. 4. Haftada 3(%42.09) denekte yavaş bıyık hareketi görülürken 4(%57.1) denekte karşı taraftan ayırt edilebilen hızlı hareket görülmüştür. 6. Haftada 4(%57.1) denekte karşı taraftan

ayırt edilebilen hızlı hareket, 3(%42.9) denekte ise simetrik hareket gözlenmiştir. 8. Haftada ise 2(%28.6) denekte karşı taraftan ayırt edilebilen hızlı hareket görülürken 5(%71.4) denekte bıyık hareketi simetrik olup tam iyileşme görülmüştür.

Göz kırpma hareketi evrelendiğinde ise 2. Haftada 4(%57.1) denekte hiç göz kırpma hareketi olmamıştır, 3(%42.9) denekte ise karşı taraftan ayırt edilebilen göz kırpma refleksi gerçekleşmiştir. 4. Haftada deney grubundaki çalışmaya dahil edilen tüm deneklerde 7(%100) karşı taraftan ayırt edilebilen göz kırpma refleksi gerçekleşmiştir. 6. Haftada 4(%57.1) denekte karşı taraftan ayırt edilebilen göz kırpma refleksi ve 3(%42.9) denekte simetrik göz kırpma refleksi gözlenmiştir. 8. Haftada ise 2(%28.6) denekte karşı taraftan ayırt edilebilen göz kırpma refleksi gerçekleşirken 5(%71.4) denekte simetrik göz kırpma refleksi sağlanmıştır.

Deney ve kontrol gruplarında haftalara göre bıyık hareketi evrelemesinin farklılığına ilişkin yapılan istatistiksel analiz sonuçları Tablo-9 ve Tablo-10'te özetlenmiştir.

Tablo 9: Kontrol grubunda (n=6) bıyık hareketi evrelemesinin haftalara göre kıyaslanması

Operasyon Haftalar	Sonrası	Bıyık Hareketi Evrelemesi	p değeri
		Medyan(min-max)	
2. Hafta / 4. Hafta		0(0-1) / 2(2-3)	0.020*
2. Hafta / 6. Hafta		0(0-1) / 3(3-3)	0.024*
2. Hafta / 8. Hafta		0(0-1) / 3(3-4)	0.026*
4. Hafta / 6. Hafta		2(2-3) / 3(3-3)	0.046*
4. Hafta / 8. Hafta		2(2-3) / 3(3-4)	0.034*
6. Hafta / 8. Hafta		3(3-3) / 3(3-4)	0.157

*p değerleri Wilcoxon testine ait p değerleridir. Veriler medyan(min-max) olarak açıklanmıştır. * Tüm haftalar arasındaki kıyaslama Friedman testi ile yapılmış olup **p değeri=0.001** olarak elde edilmiştir.

Tablo-9 incelendiğinde; kontrol grubundaki (n=6) deneklerin operasyon sonrasındaki 2.,4.,6. Ve 8. haftalardaki bıyık hareketleri evrelemeleri arasındaki farklılık değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p=0.001). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda 2-4. Hafta, 2-6. Hafta, 2-8. Hafta, 4-6. Hafta, 4-8. Haftalara arasında deneklerin bıyık hareketlerinin iyileşmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmüştür (p<0.05). 4. Haftada 2. Haftaya göre bıyık hareketleri yavaşça başlamıştır. 6. Haftada 2. Haftaya göre bıyık hareketleri karşıdan bakıldığında ayırt edebilecek seviyeye gelmiştir. 8. Haftada 2. Haftaya göre bıyık hareketleri karşıdan bakıldığında ayırt edebilecek seviyeye gelmiştir. 4. Haftada yavaş bıyık hareketi görülürken 6. Ve 8. Haftada karşıdan bakıldığında fark edilecek şekilde bıyık hareketi gözlenmiştir. 6-8. Haftalar arasında deneklerin bıyık hareketleri evrelemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05). n=6 deneğin çoğu 6 ve 8. Haftalarda karşı taraftan ayırt edilebilen hareket ve bir kısımda simetrik bıyık hareketine sahip olacak şekilde iyileşmiştir

Tablo 10: Deney grubunda (n=7) bıyık hareketi evrelemesinin haftalara göre kıyaslanması

Operasyon Haftalar	Sonrası	Bıyık Hareketi Evrelemesi	p değeri
		Medyan(min-max)	
2. Hafta / 4. Hafta		1(0-1) / 3(2-3)	0.017*
2. Hafta / 6. Hafta		1(0-1) / 3(3-4)	0.016*
2. Hafta / 8. Hafta		1(0-1) / 4(3-4)	0.011*
4. Hafta / 6. Hafta		3(2-3) / 3(3-4)	0.083
4. Hafta / 8. Hafta		3(2-3) / 4(3-4)	0.038*
6. Hafta / 8. Hafta		3(3-4) / 4(3-4)	0.157

*p değerleri Wilcoxon testine ait p değerleridir. Veriler medyan(min-max) olarak açıklanmıştır. * Tüm haftalar arasındaki kıyaslama Friedman testi ile yapılmış olup **p değeri<0.001** olarak elde edilmiştir.

Tablo-10 incelendiğinde; deney grubundaki (n=7) deneklerin operasyon sonrasındaki 2.,4.,6. Ve 8. haftalardaki bıyık hareketleri evrelemeleri arasındaki farklılık değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p=0.001). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda 2-4. Hafta, 2-6. Hafta, 2-8. Hafta, 4-8. Haftalara arasında deneklerin bıyık hareketlerindeki iyileşmede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmüştür (p<0.05). 4. Ve 6. Haftada 2. Haftaya göre bıyık hareketi hafif hareketten karşı taraftan ayırt edilebilecek bıyık hareketi seviyesine ulaşmıştır. 8. Haftada bıyık hareketi 2. Haftaya göre hafif hareketten simetrik bıyık hareketi seviyesine yükselmiştir. 8. Haftada 4. Haftaya göre bıyık hareketi karşıdan ayırt edilebilen hareketten simetrik bıyık hareketi seviyesine yükselmiştir. 4-6. Hafta ve 6-8. Hafta arasında deneklerin bıyık hareketleri evrelemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p>0.05). n=7 denegin çoğu 4-6 ve 6 -8. Haftalarda karşı taraftan ayırt edilebilen hareket ve bir kısmı da simetrik bıyık hareketine sahip olacak şekilde iyileşmiştir.

Deney ve kontrol gruplarında haftalara göre göz kırpmaya hareketi evrelemesinin farklılığına ilişkin yapılan istatistiksel analiz sonuçları Tablo-11 ve Tablo-12’de özetlenmiştir.

Tablo 11: Kontrol grubunda (n=6) göz kırpmaya hareketi evrelemesinin haftalara göre kıyaslanması

Operasyon Haftalar	Sonrası	Göz Hareketi Evrelemesi	p değeri
		Medyan(min-max)	
2. Hafta / 4. Hafta		0(0-1) / 1(1-1)	0.083
2. Hafta / 6. Hafta		0(0-1) / 1(1-1)	0.083
2. Hafta / 8. Hafta		0(0-1) / 1(1-2)	0.059
4. Hafta / 6. Hafta		1(1-1) / 1(1-1)	1
4. Hafta / 8. Hafta		1(1-1) / 1(1-2)	0.157
6. Hafta / 8. Hafta		1(1-1) / 1(1-2)	0.157

*p değerleri Wilcoxon testine ait p değerleridir. Veriler medyan(min-max) olarak açıklanmıştır. * Tüm haftalar arasındaki kıyaslama Friedman testi ile yapılmış olup **p değeri=0.026** olarak elde edilmiştir.

Tablo-11 incelendiğinde; kontrol grubundaki (n=6) deneklerin operasyon sonrasındaki 2.,4.,6. Ve 8. haftalardaki göz kırpmaya hareketleri evrelemeleri arasındaki farklılık değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p=0.001). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda 2-4. Hafta, 2-6. Hafta, 2-8. Hafta, 4-6. Hafta,4-8. Haftalar ve 6-8. haftalar arasında deneklerin göz kırpmaya hareketlerinin iyileşmesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0.05). Buna göre deneklerin operasyon sonrasında 2. Haftadan itibaren 8. Haftaya kadar takip edildiği sürede göz kırpmaya hareketi yokken karşıdan ayırt edilebilecek ve simetrik olacak şekilde iyileşme göstermiştir.

Tablo 12: Deney grubunda (n=7) göz kırpmaya hareketi evrelemesinin haftalara göre kıyaslanması

Operasyon Haftalar	Sonrası	Göz Hareketi Evrelemesi	p değeri
		Medyan(min-max)	
2. Hafta / 4. Hafta		0(0-1) / 1(1-1)	0.046*
2. Hafta / 6. Hafta		0(0-1) / 1(1-2)	0.038*
2. Hafta / 8. Hafta		0(0-1) / 2(1-2)	0.014*
4. Hafta / 6. Hafta		1(1-1) / 1(1-2)	0.083
4. Hafta / 8. Hafta		1(1-1) / 2(1-2)	0.025*
6. Hafta / 8. Hafta		1(1-2) / 2(1-2)	0.157

*p değerleri Wilcoxon testine ait p değerleridir. Veriler medyan(min-max) olarak açıklanmıştır. * Tüm haftalar arasındaki kıyaslama Friedman testi ile yapılmış olup **p değeri=0.002** olarak elde edilmiştir.

Tablo-12 incelendiğinde; kontrol grubundaki (n=6) deneklerin operasyon sonrasındaki 2.,4.,6. Ve 8. haftalardaki göz kırpmaya hareketleri evrelemeleri arasındaki farklılık değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p=0.002). Yapılan ikili kıyaslamalar sonucunda 4. ve 6. Haftada 2. Haftaya göre göz hareketi yokken karşı taraftan ayırt edilebilecek kırpmaya şeklinde iyileşme göstermiştir. 8.

Haftada 2. Ve 4. Haftaya göre göz kırpma hareketi yokken simetrik hareket olacak şekilde iyileşme görülmüştür ($p<0.05$). 4.-6. Ve 6.-8. Haftalar arasında göz kırpma hareketleri evreleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$).

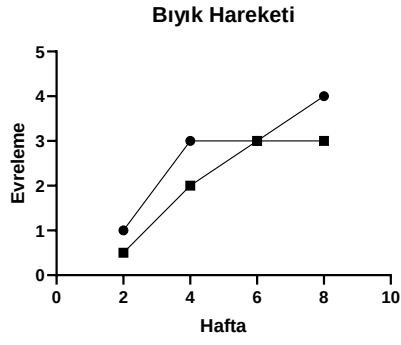
Deney ve Kontrol grupları arasında operasyon sonrasında 2., 4., 6. Ve 8. Haftalardaki göz kırpma ve bıyık hareketi evrelerinin kıyaslanmasına yönelik yapılan istatistiksel analiz sonuçları Tablo-13’de özetlenmiştir.

Tablo 13: Kontrol ve Deney grubunda bıyık hareketi ve göz kırpma hareketi evrelerinin farklılığının değerlendirilmesi

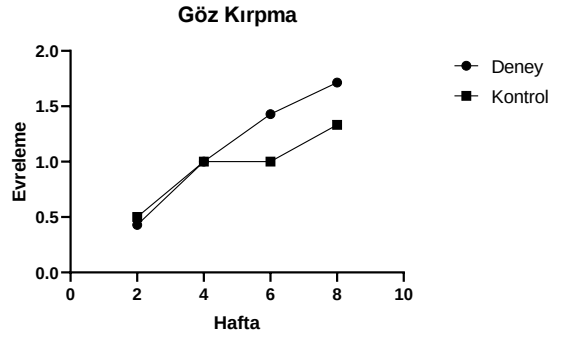
	Kontrol Grubu (n=6)	Deney Grubu (n=7)	p değeri
Bıyık Hareketi			
2. Hafta	0(0-1)	1(0-1)	0.836
4. Hafta	2(2-3)	3(2-3)	0.534
6. Hafta	3(3-3)	3(3-4)	0.234
8. Hafta	3(3-4)	4(3-4)	0.295
Göz Kırpma Hareketi			
2. Hafta	0(0-1)	0(0-1)	0.836
4. Hafta	1(1-1)	1(1-1)	1
6. Hafta	1(1-1)	1(1-2)	0.234
8. Hafta	1(1-2)	2(1-2)	0.295

*p değerleri Mann Whitney U testine ait p değerleridir. Veriler medyan(min-max) olarak açıklanmıştır.

Tablo-13 incelendiğinde; deney ve kontrol grubu arasında göz kırpma ve bıyık hareketlerinin operasyon sonrası 2., 4., 6. Ve 8. Haftalardaki evrelerinin farklılığı değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$).



Grafik 1: grupların bıyık hareketi evreleme eğrisi



Grafik 2: grupların göz kırpma refleksi evreleme eğrisi

8. hafta sonunda öldürülen deneklerden alınan örneklerle yapılan Vasküler konjesyon, makrovakuolizasyon ve myelin kılıf kalınlığı histopatolojik değerlendirme sonrası evrelemelerin dağılımları Tablo-14’de verilmiştir.

Tablo 14: Deney ve Kontrol grubunda vasküler konjesyon, makrovakualizasyon ve myelin kılıf kalınlığı evre dağılımları

	Kontrol Grubu	Deney Grubu
	n(%)	n(%)
Vasküler konjesyon		
<i>Evre 0</i>	-	4(%57.1)
<i>Evre 1</i>	6(%100)	3(%42.9)
<i>Evre 2</i>	-	-
<i>Evre 3</i>	-	-
Makrovakuaolizasyon		
<i>Evre 0</i>	2(%33.3)	6(%85.7)
<i>Evre 1</i>	3(%50)	1(%14.3)
<i>Evre 2</i>	1(%16.7)	-
<i>Evre 3</i>	-	-
Myelin Kılıf Kalınlığı		
<i>Evre 0</i>	-	-
<i>Evre 1</i>	6(%100)	4(%57.1)
<i>Evre 2</i>	-	3(%42.9)

*Değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri frekans(yüzde) olarak açıklanmıştır.

Tablo-14 incelendiğinde; kontrol grubundaki 6(%100) denek için vasküler konjesyon evresi 1 olarak belirlenmiştir. Makrovakuaolizasyon evresi ise 2(%33.3) denekte evre 0, 3(%50) denekte evre 1 ve 1 (%16.7) denekte evre 2 olarak bulunmuştur. Myelin kılıf kalınlıkları evrelendiğinde ise 6(%100) deneğin myelin kılıf evresi evre 1 olarak belirlenmiştir. Deney grubundaki n=7 denekte vasküler konjesyon evresi 4(%57.1) denekte evre 0 ve 3(%42.9) denekte evre 1 olarak dağılmıştır. Makrovakuaolizasyon dağılımı 6(%85.7) denek için evre 0 ve 1(%14.3) denek için evre 1 olarak

belirlenmiştir. Myelin kılıf kalınlığı evre dağılımı incelendiğinde ise 4(%57.1) denek evre 1 ve 3(%42.9) denek evre 2 olarak belirlenmiştir.

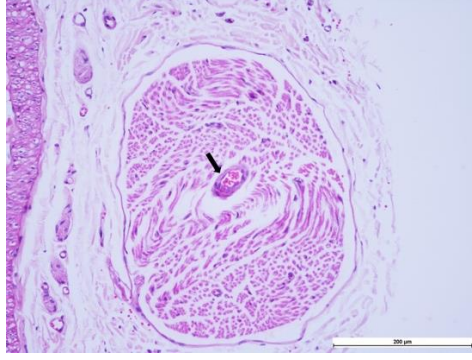
Deney ve Kontrol grubu arasında vasküler konjesyon, makrovakuolizasyon ve myelin kılıf kalınlığı evreleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesi için yapılan analiz sonuçları Tablo-15’da verilmiştir.

Tablo 15: Deney ve Kontrol grubu arasında vasküler konjesyon, makrovakuolizasyon ve myelin kılıf kalınlığı evreleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesi

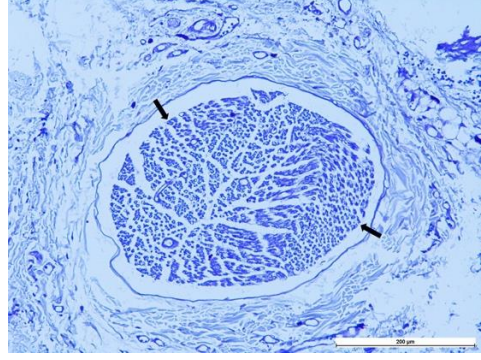
	Kontrol Grubu	Deney Grubu	p değeri
	n=6	n=7	
Vasküler konjesyon	1(1-1)	0(0-1)	0.101
Makrovakuolizasyon	1(0-2)	0(0-1)	0.101
Myelin Kılıf Kalınlığı	1(1-1)	1(1-2)	0.234

*p değerleri Mann Whitney U testine ait p değerleridir. Veriler medyan(min-max) olarak açıklanmıştır.

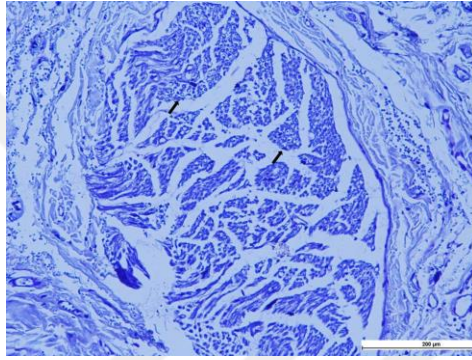
Tablo-15 incelendiğinde; deney ve kontrol grubu arasında vasküler konjesyon, makrovakuolizasyon ve myelin kılıf kalınlığı evrelemesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$). Buna göre deney ve kontrol grubunda çoğunlukla vasküler konjesyon yok, makrovakuolizasyon genellikle yok olduğunda ise hafif ve myelin kılıf kalınlığı ise ince olarak belirlenmiştir.



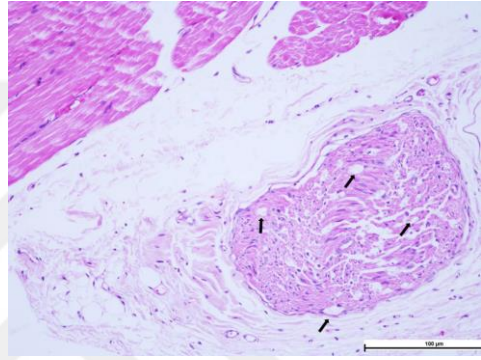
Resim 1: Deney grubu; fasiyal sinir kesitinde hafif vasküler konjesyon bulgusu (oklar), hematoksilen-eozin, x10.



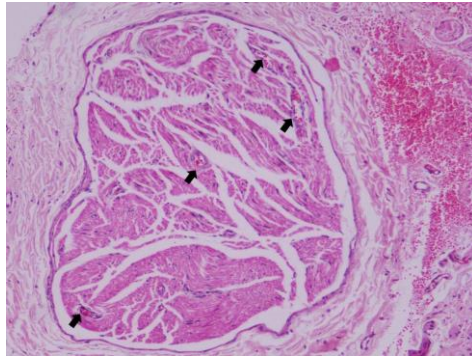
Resim 2: Deney grubu; toluidin blue histokimyasal boyama ile fasiyal sinir kesitinde normal myelin



Resim 3: Kontrol grubu; fasiyal sinir kesitinde hafif konjesyon bulgusu (oklar), hematoksilen-eozin, x20.



Resim 4: Kontrol grubu; fasiyal sinir kesitinde hafif makrovakuolizasyon bulgusu (oklar), x10.



Resim 5: Kontrol grubu; toluidin blue histokimyasal boyama ile fasiyal sinir kesitinde ince myelin kılıfları (oklar), x20.

5 TARTIŞMA

Fasiyal sinir paralizisi nedenleri arasında en sık ikinci neden travmadır(62). Travmatik fasiyal sinir paralizilerinin tedavisi ile ilgili kesin bir görüş bulunmamaktadır. Fasiyal paralizinin hafif olduğu olgularda daha koruyucu tedaviler planlanırken, ağır olgularda cerrahi dekompresyon ve uç uca anastomoz gündeme gelmektedir.

Deneyisel hayvan çalışmalarında fasiyal sinir hasar modeli olarak çeşitli yöntemler kullanılmakla birlikte tam kat kesi ve uç uca anastomoz bu yöntemlerden biridir(63). Çalışmamızda biz de tam kat kesi ve uç uca anastomoz yöntemini kullandık.

Periferik fasiyal sinir iyileşmesi üzerine literatürde pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar genellikle hayvan deneyi çalışmalarıdır(64,65). Bilimsel literatür ışığında biz de çalışmamızda fasiyal sinir iyileşmesi hayvan modelinde 8 haftalık iyileşme dönemi planlandık ve çalışmamızı 8 haftada tamamladık.

Periferik sinir tam kat kesilerinde uç uca anastomoz gerekirken, anastomozun mümkün olmadığı durumlarda kablo greftler uygulanabilmektedir. Buna rağmen optimal iyileşme her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle iyileşmeyi hızlandıracak ve arttıracak tedavi yöntemleri için çalışmalar devam etmektedir. Bu muhtemel tedavi yöntemlerinden bazıları sinir kanalları(conduit), nimodipine ve bazı kök hücreleridir(1,53,66). Çalışmamızda benzer amaçlar için isosorbid-5-mononitrat kullanılmıştır.

NO organizmada kan damarları relaksasyonu, apoptosis ve inflamasyon gibi mekanizmalarda görev alabilmektedir(12). Klinik kullanımda kronik koroner arter hastalıkları, kronik kalp yetmezliği, akut koroner sendrom gibi alanlarda fayda sağlamaktadır(67). Literatürdeki çeşitli çalışmalar NO'nun nöroprotektif ve nörorejeneratif etkilerini ortaya koymuştur(68). Bunun yanında yüksek dozlarda NO nörodejeneratif etki göstermektedir(34).

Zocodhne ve ark. 2005'te yaptıkları bir çalışmada travma sonrası periferik sinir rejenerasyonunda NO'nun pozitif etkisini ortaya koymuşlar(33). Yuan ve ark. 2009 yılında yaptıkları çalışmada da hipotalamo hipofizer sistemde nöron hasarı sonrası

NO'nun rejeneratif etkisini ortaya koymuşlar(48). Rabinovich ve ark. 2016'da yaptıkları bir çalışmada ise yüksek dozlarda NO nörodejeneratif ve antirejeneratif etki gösterdiğini ortaya koymuşlar(34). Biz de çalışmamızda NO'nun fasiyal sinir hasarında nörorejeneratif etkisini araştırdık.

Jong ve ark. 2005'te yaptıkları çalışmada periferik sinir reperfüzyon hasar modelinde bir NO donörü olan S-nitroso-N-acetylcysteine (SNAC)'in etkisini metilprednisolon ile karşılaştırmışlar. Yapılan çalışmada SNAC ile tedavi edilen deneklerin sinir fonksiyonları 7 ile 28 gün içerisinde iyileşmeye başlamış olup metilprednisolon ile tedavi edilen grupla arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Fakat histolojik incelemede SNAC ile tedavi edilen grupta daha az inflamasyon bulguları gözlenmiştir(69). Bizim çalışmamızda da fasiyal sinir hasar modelinde NO etkisini araştırdık ve yapılan değerlendirmede fasiyal sinir fonksiyonlarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir.

Shi ve ark. 2018 yılında yaptıkları çalışmada fasiyal sinir hasar modelinde hasarın derecesine göre sinir iyileşmesini değerlendirmişler. Değerlendirme yöntemleri arasında göz kırpma refleksi ve bıyık hareketi değerlendirme skalaları kullanılmış. Bu değerlendirme skalaları iyileşmeyi değerlendirmede sübjektif sonuçlar verse de, uygulama kolaylığı ve kolay tekrarlanabilir olması nedeniyle çok kullanılan yöntemlerdendir(60). Bu yüzden çalışmamızda bıyık hareketi ve göz kırpma refleksi skalalarını kullandık. Yaptığımız değerlendirmede iyileşme süresinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında deney grubunun göz kırpma refleksi ve bıyık hareketleri evrelemelerinde anlamlı farklılık saptamadık.

Yıldırım ve ark. 2015'te yaptıkları çalışmada fasiyal sinir hasar modelinde histopatolojik incelemede vasküler konjesyon, makrovakualizasyon ve myelin kılıf kalınlığını iyileşmeyi değerlendirmede belirteç olarak kullanmışlar. Vasküler konjesyon ve makrovakualizasyon yok, hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmış olup, myelin kılıf kalınlığı çok ince, ince ve normal olarak sınıflandırılmıştır. Vasküler konjesyon ve makrovakualizasyon derecesinin artması iyileşme üzerine negatif etkinin göstergeleridir. Myelin kılıf kalınlığının artması ise iyileşme bulgusudur(61). Biz de çalışmamızda sinir iyileşmesinin histopatolojik değerlendirilmesinde vasküler konjesyon, makrovakualizasyon ve myelin kılıf kalınlığı sınıflandırmalarını kullandık.

Histopatolojik incelemede vasküler konjesyon, makrovakualizasyon ve myelin kılıf kalınlığında kontrol ve deney grubunda anlamlı farklılık saptamadık.



6 SONUÇ VE ÖNERİLER

- I. Bıyık hareketleri ve göz kırpmaya refleksi evrelemeleri değerlendirildiğinde her iki grup için anlamlı farklılık saptanmadı.
- II. Histopatolojik incelemede vasküler konjesyon, makrovakualizasyon ve myelin kılıf kalınlığı değerlendirmelerinde her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
- III. Sinir hasar modellerinde NO donörlerinin iyileşmeye etkisi tartışmalı olmakla beraber, ulaştığımız sonuçlara göre iyileşmeye etkisi gösterilemedi.



7 KAYNAKLAR

1. Toulgoat F, Sarrazin JL, Benoudiba F, Pereon Y, Auffray-Calvier E, Dumas-Duport B, vd. Facial nerve: From anatomy to pathology. C. 94, Diagnostic and Interventional Imaging. Elsevier Masson SAS; 2013. s. 1033–42.
2. Limb CJ, Niparko JK. The Acute Facial Palsies. İçinde: Neurotology [Internet]. Mosby Inc.; 2005 [kaynak 15 Eylül 2020]. s. 1230–57. Available at: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/the-acute-facial-palsies-7>
3. Karlidag T, Yildiz M, Yalcin S, Colakoglu N, Kaygusuz I, Sapmaz E. Evaluation of the effect of methylprednisolone and N-acetylcystein on anastomotic degeneration and regeneration of the facial nerve. *Auris Nasus Larynx*. 01 Nisan 2012;39(2):145–50.
4. Nachemson AK, Lundborg G, Myrhage R, Rank F. Nerve regeneration and pharmacological suppression of the scar reaction at the suture site: An experimental study on the effect of estrogen-progesterone, methylprednisolone-acetate and CIS-hydroxyproline in rat sciatic nerve. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* [Internet]. 1985 [kaynak 15 Eylül 2020];19(3):255–60. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/02844318509074512>
5. Yian CH, Paniello RC, Gershon Spector J. Inhibition of Motor Nerve Regeneration in a Rabbit Facial Nerve Model. *Laryngoscope* [Internet]. 01 Mayıs 2001 [kaynak 15 Eylül 2020];111(5):786–91. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1097/00005537-200105000-00006>
6. Spector JG, Lee P, Derby A. Rabbit Facial Nerve Regeneration in Autologous Nerve Grafts After Antecedent Injury. *Laryngoscope* [Internet]. 01 Nisan 2000 [kaynak 15 Eylül 2020];110(4):660–7. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1097/00005537-200004000-00023>
7. Spector JG, Derby A, Lee P, Roufa DG. Comparison of rabbit facial nerve regeneration in nerve growth factor-containing silicone tubes to that in autologous neural grafts. *Ann Otol Rhinol Laryngol* [Internet]. 28 Kasım 1995 [kaynak 15 Eylül 2020];104(11):875–85. Available at: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/000348949510401110>
8. Hindley S, Juurlink BHJ, Gysbers JW, Middlemiss PJ, Herman MAR, Rathbone MP. Nitric oxide donors enhance neurotrophin-induced neurite outgrowth through a cGMP-dependent mechanism. *J Neurosci Res* [Internet]. 15 Şubat 1997 [kaynak 15 Eylül 2020];47(4):427–39. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/%28SICI%291097-4547%2819970215%2947%3A4%3C427%3A%3AAID-JNR8%3E3.0.CO%3B2-G>
9. Reinecke K, Lucius R, Reinecke A, Rickert U, Herdegen T, Unger T. Angiotensin II accelerates functional recovery in the rat sciatic nerve in vivo: role of the AT₂ receptor and the transcription factor NF-κB. *FASEB J*

- [Internet]. 01 Kasım 2003 [kaynak 15 Eylül 2020];17(14):1–21. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1096/fj.02-1193fje>
10. Yeh C, Bowers D, Hadlock TA. Effect of FK506 on Functional Recovery After Facial Nerve Injury in the Rat. *Arch Facial Plast Surg* [Internet]. 01 Eylül 2007 [kaynak 15 Eylül 2020];9(5):333–9. Available at: <http://archfaci.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archfaci.9.5.333>
 11. Strauss C, Romstöck J, Fahlbusch R, Rampp S, Scheller C. Preservation of Facial Nerve Function after Postoperative Vasoactive Treatment in Vestibular Schwannoma Surgery. *Neurosurgery* [Internet]. 01 Eylül 2006 [kaynak 15 Eylül 2020];59(3):577–84. Available at: <https://academic.oup.com/neurosurgery/article/59/3/577/2559148>
 12. Ripamonti C, Papagna A, Storini C, Miglietta D, Foti M. NO donors exhibit anti-inflammatory properties by modulating inflammatory signatures and by regulating the life cycle of dendritic cells. *J Leukoc Biol*. 2017;102(6):1421–30.
 13. Gasser, R., & May M. Embryonic development of the facial nerve. Thieme Inc.; 1987. 3–20 s.
 14. SATALOFF, RT. Embryology of the facial nerve. *Embryol Anomalies Facial Nerve Their Surg Implic* [Internet]. 1991 [kaynak 18 Nisan 2021];3–91. Available at: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10005606438>
 15. Slattery III WH, Azizzadeh B, editörler. *The Facial Nerve* [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014 [kaynak 24 Nisan 2021]. Available at: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-91666>
 16. Miehlike A. *Surgery of the Facial Nerve*. second. Michigan University: Urban&Schwarzenberg; 1973. 7–21 s.
 17. Tzafetta K, Terzis JK. Essays on the facial nerve: Part I. Microanatomy. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. Mart 2010 [kaynak 15 Mayıs 2021];125(3):879–89. Available at: https://journals.lww.com/plasreconsurg/Fulltext/2010/03000/Essays_on_the_Facial_Nerve__Part_I__Microanatomy.14.aspx
 18. Captier G, Canovas F, Bonnel F, Seignarbieux F. Organization and microscopic anatomy of the adult human facial nerve: Anatomical and histological basis for surgery. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. Mayıs 2005 [kaynak 16 Mayıs 2021];115(6):1457–65. Available at: https://journals.lww.com/plasreconsurg/Fulltext/2005/05000/Organization_and_Microscopic_Anatomy_of_the_Adult.1.aspx
 19. Anson BJ, Donaldson JA, Warpeha RL, Rensink MJ. The Facial Nerve, Sheath and Blood Supply in Relation to the Surgery of Decompression. *Ann Otol Rhinol Laryngol* [Internet]. 29 Haziran 1970 [kaynak 16 Mayıs 2021];79(4):710–27. Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/000348947007900404?journalCode=aora>

20. Bagger-Sjoberg, D., Graham, M. D., & Thomander L. The intratemporal vascular supply of the facial nerve: a light and electron microscopic study. *Disord Facial Nerve Anatomy, Diagnosis, Manag.* 1983;17(31).
21. Kellman R, Neurotology GH-O&, 1989 undefined. *PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY.* journals.lww.com [Internet]. [kaynak 03 Haziran 2021]; Available at: https://journals.lww.com/otology-neurotology/Abstract/1989/01000/Chapter_3__PHYSIOLOGY_AND_PATHOPHYSIOLOGY.13.aspx
22. Sunderland S. *Nerve and Nerve Injuries*, 2nd ed. London,... - Google Akademik [Internet]. [kaynak 03 Haziran 2021]. Available at: https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Sunderland+S.+Nerve+and+Nerve+Injuries%2C+2nd+ed.+London%2C+Churchill+Uvingstone%3B+1978&btnG=
23. NISSL, F. Uber die veränderungen der ganglienzellen am facialiskern des kaninchens nach ausreissung der nerven. *Allg Z Psychiatr* [Internet]. 1892 [kaynak 06 Haziran 2021];48:197–8. Available at: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10006167392>
24. Choi D, Dunn LT. Facial nerve repair and regeneration: An overview of basic principles for neurosurgeons [Internet]. C. 143, *Acta Neurochirurgica*. Springer-Verlag Wien; 2001 [kaynak 06 Haziran 2021]. s. 107–14. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s007010170114>
25. Schaumburg: Anatomical classification of peripheral... - Google Akademik [Internet]. [kaynak 06 Haziran 2021]. Available at: https://scholar.google.com/scholar?cluster=6881282241570855936&hl=tr&as_sdt=2005&scioldt=0,5
26. Tuszynski MH. Neurotrophic Factors. 01 Ocak 1999;109–58.
27. Fu SY, Gordon T. The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration. *Mol Neurobiol.* 1997;14(1–2):67–116.
28. Diamond J, Cooper E, Turner C, Science LM-, 1976 undefined. Trophic regulation of nerve sprouting. *JSTOR* [Internet]. [kaynak 06 Haziran 2021]; Available at: <https://www.jstor.org/stable/1742782>
29. Lindsay RW, Heaton JT, Edwards C, Smitson C, Hadlock TA. Nimodipine and acceleration of functional recovery of the facial nerve after crush injury. *Arch Facial Plast Surg* [Internet]. Ocak 2010 [kaynak 08 Haziran 2021];12(1):49–52. Available at: </pmc/articles/PMC4394364/>
30. Moran CJ, Neely JG. Patterns of facial nerve synkinesis. *Laryngoscope* [Internet]. 01 Aralık 1996 [kaynak 08 Haziran 2021];106(12):1491–6. Available at: <https://europepmc.org/article/med/8948609>
31. Choi D, Raisman G. After facial nerve damage, regenerating axons become aberrant throughout the length of the nerve and not only at the site of the lesion: An experimental study. *Br J Neurosurg* [Internet]. Şubat 2004 [kaynak 08 Haziran 2021];18(1):45–8. Available at:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02688690410001660454>

32. Sadjadpour K. Postfacial palsy phenomena: Faulty nerve regeneration or ephaptic transmission? *Brain Res.* 23 Eylül 1975;95(2–3):403–6.
33. Zochodne D, (Noisy-le DL-C and molecular biology, 2005 undefined. Nitric oxide in damage, disease and repair of the peripheral nervous system. *europepmc.org* [Internet]. [kaynak 09 Haziran 2021]; Available at: <https://europepmc.org/article/med/16191393>
34. Rabinovich D, Yaniv SP, Alyagor I, Schuldiner O. Nitric Oxide as a Switching Mechanism between Axon Degeneration and Regrowth during Developmental Remodeling. *Cell.* 14 Ocak 2016;164(1–2):170–82.
35. Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature* [Internet]. 1988 [kaynak 10 Haziran 2021];336(6197):385–8. Available at: <https://www.nature.com/articles/336385a0>
36. Cary SPL, Winger JA, Derbyshire ER, Marletta MA. Nitric oxide signaling: no longer simply on or off. C. 31, *Trends in Biochemical Sciences*. Elsevier Current Trends; 2006. s. 231–9.
37. Garthwaite J. New insight into the functioning of nitric oxide-receptive guanylyl cyclase: Physiological and pharmacological implications [Internet]. C. 334, *Molecular and Cellular Biochemistry*. Springer; 2010 [kaynak 10 Haziran 2021]. s. 221–32. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11010-009-0318-8>
38. Francis SH, Busch JL, Corbin JD. cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action [Internet]. C. 62, *Pharmacological Reviews*. American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics; 2010 [kaynak 10 Haziran 2021]. s. 525–63. Available at: <https://pharmrev.aspetjournals.org/content/62/3/525>
39. Krumenacker JS, Hanafy KA, Murad F. Regulation of nitric oxide and soluble guanylyl cyclase. İçinde: *Brain Research Bulletin*. Elsevier Inc.; 2004. s. 505–15.
40. Prast H, Tran MH, Fischer H, Philippu A. Nitric oxide-induced release of acetylcholine in the nucleus accumbens: Role of cyclic GMP, glutamate, and GABA. *J Neurochem* [Internet]. 01 Temmuz 1998 [kaynak 10 Haziran 2021];71(1):266–73. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1471-4159.1998.71010266.x>
41. Lorrain DS, Hull EM. NO increases dopamine and serotonin release in the mPOA. :7–9.
42. Lonart G, Wang J, Johnson KM. Nitric oxide induces neurotransmitter release from hippocampal slices. *Eur J Pharmacol.* 22 Eylül 1992;220(2–3):271–2.
43. Gibbs SM, Becker A, Hardy RW, Truman JW. Soluble guanylate cyclase is

- required during development for visual system function in *Drosophila*. *J Neurosci* [Internet]. 01 Ekim 2001 [kaynak 19 Haziran 2021];21(19):7705–14. Available at: <https://www.jneurosci.org/content/21/19/7705>
44. Godfrey EW, Schwarte Russell C. RC. Nitric oxide and cyclic GMP regulate early events in agrin signaling in skeletal muscle cells. *Exp Cell Res*. 15 Temmuz 2010;316(12):1935–45.
 45. Seidel C, Bicker G. Nitric oxide and cGMP influence axonogenesis of antennal pioneer neurons. *Development*. 01 Kasım 2000;127(21):4541–9.
 46. Tamagnini F, Barker G, Warburton EC, Burattini C, Aicardi G, Bashir ZI. Nitric oxide-dependent long-term depression but not endocannabinoid-mediated long-term potentiation is crucial for visual recognition memory. *J Physiol* [Internet]. 15 Ağustos 2013 [kaynak 19 Haziran 2021];591(16):3963–79. Available at: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/jphysiol.2013.254862>
 47. Cooke RM, Mistry R, John Challiss RA, Straub VA. Nitric oxide synthesis and cGMP production is important for neurite growth and synapse remodeling after axotomy. *J Neurosci* [Internet]. 27 Mart 2013 [kaynak 19 Haziran 2021];33(13):5626–37. Available at: <http://www.>
 48. Yuan Q, Scott DE, So KF, Lin Z, Wu W. The potential role of nitric oxide synthase in survival and regeneration of magnocellular neurons of hypothalamo-neurohypophyseal system. *Neurochem Res* [Internet]. 21 Nisan 2009 [kaynak 19 Haziran 2021];34(11):1907–13. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11064-009-9965-0>
 49. Rentería RC, Constantine-Paton M. Nitric oxide in the retinotectal system: A signal but not a retrograde messenger during map refinement and segregation. *J Neurosci* [Internet]. 15 Ağustos 1999 [kaynak 19 Haziran 2021];19(16):7066–76. Available at: <https://www.jneurosci.org/content/19/16/7066>
 50. Regulation of neuronal growth cone filopodia by nitric oxide - Van Wagenen - 1999 - *Journal of Neurobiology* - Wiley Online Library [Internet]. [kaynak 19 Haziran 2021]. Available at: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/\(SICI\)1097-4695\(199905\)39:2%3C168::AID-NEU2%3E3.0.CO;2-F](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/(SICI)1097-4695(199905)39:2%3C168::AID-NEU2%3E3.0.CO;2-F)
 51. Expression of three forms of nitric oxide synthase in peripheral nerve regeneration - González-Hernández - 1999 - *Journal of Neuroscience Research* - Wiley Online Library [Internet]. [kaynak 19 Haziran 2021]. Available at: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19990115\)55:2%3C198::AID-JNR7%3E3.0.CO;2-M](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-4547(19990115)55:2%3C198::AID-JNR7%3E3.0.CO;2-M)
 52. Keilhoff G, Fansa H, Wolf G. Differences in peripheral nerve degeneration/regeneration between wild-type and neuronal nitric oxide synthase knockout mice. *J Neurosci Res* [Internet]. 15 Mayıs 2002 [kaynak 19 Haziran 2021];68(4):432–41. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jnr.10229>

53. Binnetoglu A, Demir B, Akakin D, Kervancioglu Demirci E, Batman C. Bacterial cellulose tubes as a nerve conduit for repairing complete facial nerve transection in a rat model. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2020;277(1):277–83. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05637-9>
54. Abdel Salam OME, Sleem AA, Shafee N. Hepatoprotective effects of the nitric oxide donor isosorbide-5-mononitrate alone and in combination with the natural hepatoprotectant, silymarin, on carbon tetrachloride-induced hepatic injury in rats. *Inflammopharmacology* [Internet]. 14 Nisan 2010 [kaynak 27 Eylül 2020];18(2):87–94. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10787-009-0027-7>
55. Farrag TY, Lehar M, Verhaegen P, Carson KA, Byrne PJ. Effect of Platelet Rich Plasma and Fibrin Sealant on Facial Nerve Regeneration in a Rat Model. *Laryngoscope* [Internet]. 01 Ocak 2007 [kaynak 27 Eylül 2020];117(1):157–65. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1097/01.mlg.0000249726.98801.77>
56. Sasaki R, Matsumine H, Watanabe Y, Takeuchi Y, Yamato M, Okano T, vd. Electrophysiologic and Functional Evaluations of Regenerated Facial Nerve Defects with a Tube Containing Dental Pulp Cells in Rats. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. Kasım 2014 [kaynak 27 Eylül 2020];134(5):970–8. Available at: <http://journals.lww.com/00006534-201411000-00022>
57. Sondell M, Sundler F, Kanje M. Vascular endothelial growth factor is a neurotrophic factor which stimulates axonal outgrowth through the flk-1 receptor. *Eur J Neurosci* [Internet]. 01 Aralık 2000 [kaynak 27 Eylül 2020];12(12):4243–54. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.0953-816X.2000.01326.x>
58. Sun F, Zhou K, Mi W, Juan, Qiu J, hua. Combined use of decellularized allogeneic artery conduits with autologous transdifferentiated adipose-derived stem cells for facial nerve regeneration in rats. *Biomaterials*. 01 Kasım 2011;32(32):8118–28.
59. Tam SL, Gordon T. Neuromuscular activity impairs axonal sprouting in partially denervated muscles by inhibiting bridge formation of perisynaptic Schwann cells. *J Neurobiol* [Internet]. 01 Kasım 2003 [kaynak 27 Eylül 2020];57(2):221–34. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/neu.10276>
60. Shi S, Han Y, Xu L, Li J, Han Y, Cai J, vd. Effect of Epineurial Neurorrhaphy on Restoration of Facial Nerve Injuries with Different Levels of Neurotmesis in a Rat Model: A Pilot Study. *World Neurosurg* [Internet]. 2018;112:e14–22. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.11.167>
61. Yildirim G, Kumral TL, Berkiten G, Saltürk Z, Sünnetçi G, Öztürkçü Y, vd. The effect of coenzyme Q10 on the regeneration of crushed facial nerve. *J Craniofac Surg* [Internet]. 21 Ocak 2015 [kaynak 15 Temmuz 2021];26(1):277–80. Available at: https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/Fulltext/2015/01000/The_Effect_of_Coenzyme_Q10_on_the_Regeneration_of.65.aspx

62. Patnaik, Upreti G, Nilakantan A. Surgical management of traumatic intratemporal facial nerve paralysis: Looks matter! Indian J Otol [Internet]. 01 Ocak 2019 [kaynak 31 Temmuz 2021];25(1):11. Available at: <https://www.indianjotol.org/article.asp?issn=0971-7749;year=2019;volume=25;issue=1;spage=11;epage=17;aulast=Patnaik>
63. Ni Y, Chen D, Jiang Y, Qiu D, Li W, Li H. The Regenerative Potential of Facial Nerve Motoneurons following Chronic Axotomy in Rats. Neural Plast. 01 Ağustos 2020;2020:1–9.
64. Farrag TY, Lehar M, Verhaegen P, Carson KA, Byrne PJ. Effect of platelet rich plasma and fibrin sealant on facial nerve regeneration in a rat model. Laryngoscope. 2007;117(1):157–65.
65. Sun F, Zhou K, Mi W juan, Qiu J hua. Repair of facial nerve defects with decellularized artery allografts containing autologous adipose-derived stem cells in a rat model. Neurosci Lett. 20 Temmuz 2011;499(2):104–8.
66. Tang Y Da, Zheng XS, Ying TT, Yuan Y, Li ST. Nimodipine-mediated remyelination after facial nerve crush injury in rats. J Clin Neurosci [Internet]. 2015;22(10):1661–8. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2015.03.048>
67. Steven S, Oelze M, Hausding M, Roohani S, Kashani F, Kröller-Schön S, vd. The endothelin receptor antagonist macitentan improves isosorbide-5-mononitrate (ISMN) and isosorbide dinitrate (ISDN) induced endothelial dysfunction, oxidative stress, and vascular inflammation. Oxid Med Cell Longev. 2018;2018:4–6.
68. Stern M, Bicker G. Nitric oxide regulates axonal regeneration in an insect embryonic CNS. Dev Neurobiol [Internet]. 15 Şubat 2008 [kaynak 02 Ağustos 2021];68(3):295–308. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dneu.20585>
69. Jong WP, Qi WN, Cai Y, Nunley JA, Urbaniak JR, Chen LE. The Effects of Exogenous Nitric Oxide Donor on Motor Functional Recovery of Reperfused Peripheral Nerve. J Hand Surg Am. 01 Mayıs 2005;30(3):519–27.

