



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ
KLİNİĞİ**

**PLATELETTEN ZENGİN FİBRİN VE DEKSAMETAZONUN, AKUT
FASİYAL SİNİR HASARI SONRASI, FASİYAL SİNİR REJENERASYONU
ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN HAYVAN MODELİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. nal Gökalp IŞIK

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
ANTALYA 2022**



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ
KLİNİĞİ**

**PLATELETTEN ZENGİN FİBRİN VE DEKSAMETAZONUN, AKUT
FASİYAL SİNİR HASARI SONRASI, FASİYAL SİNİR REJENERASYONU
ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN HAYVAN MODELİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ünal Gökalg İŞİK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özer Erdem GÜR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA 2022

TEŞEKKÜR

Başöğretmen Gazi Mustafa Kemal Atatürk' ün ilkeleri ışığında, eğitim ve öğretim hayatıma birer fener olan tüm öğretmenlerime en içten saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın tüm safhalarında yardımını ve desteğini hissettiğim, eğitim sürecim boyunca bilgi ve tecrübesiyle yanımda olan; tez danışmanım saygıdeğer hocam Doç.Dr.Özer Erdem Gür' e teşekkür ederim.

Eğitim sürecimin her anında yardımını ve desteğini hissettiğim, varlığıyla güven veren saygıdeğer hocam Prof.Dr.Hülya Eyigör' e teşekkür ederim.

Eğitim sürecim boyunca bana kattıkları tüm değerler için saygıdeğer büyüklerim Doç.Dr.Ömer Tarık Selçuk ve Doç.Dr.Erdem Atalay Çetinkaya' ya teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında ilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen, eğitim sürecimde katkıları bulunan saygıdeğer büyüklerim Doç.Dr.Nuray Ensari, Doç.Dr.N.Didem Sonbay Yılmaz, Doç.Dr.Muhammet Yıldız' a teşekkür ederim.

Eğitim sürecime olan katkılarından ötürü kliniğimiz başasistanı Op.Dr.İbrahim Arslan' a teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasındaki destekleri ile iş akışımı daha keyifli hale getiren saygıdeğer büyüklerim Op.Dr.Yeşim Yüksel ve Op.Dr.Rezarta Taga Senirli' ye teşekkür ederim.

Eğitim sürecim boyunca yardımını ve desteğini esirgemeyen, meslek yaşantımda bir yol gösterici olan saygıdeğer hocam Prof.Dr.Üstün Osma' ya teşekkür ederim.

Tez çalışmam vesilesiyle tanışma ve çalışma fırsatı bulduğum saygıdeğer büyüğüm Prof.Dr.Levent Sarıkçıoğlu' na emeği ve katkılarından ötürü teşekkür ederim.

Eğitim sürecim sırasında beraber çalışma fırsatı bulduğum saygıdeğer büyüklerim Prof.Dr.Mustafa Deniz Yılmaz ve Doç.Dr.Levent Renda' ya bana kattıkları için teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında tanışma fırsatı bulduğum Akdeniz Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi çalışanlarına, başta Öğr.Gör.Doğa Besne olmak üzere teşekkür ederim.

Mesleğe dair bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, beraber çalışma fırsatı bulabildiğim değerli uzman abi ve ablalarıma teşekkür ederim.

Eğitim sürecim boyunca beraber çalıştığım her günü güzel hale getiren, dostluklarından ötürü mutluluk ve gurur duyduğum tüm asistan büyüklerime ve asistan kardeşlerime ayrı ayrı teşekkür ederim.

Poliklinikte, yatan hasta servisinde, ameliyathanede, uyku laboratuvarında, odyoloji laboratuvarında büyük bir özveriyle çalışan; ferdi olmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum değerli KBB ailesine teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	4
GEREÇ VE YÖNTEM	39
BULGULAR.....	48
TARTIŞMA	54
SONUÇ	66
KAYNAKLAR	67
ÖZGEÇMİŞ	75
EKLER.....	77

KISALTMALAR

EGF:	Epitelyal Büyüme Faktörü
EMG:	Elektromiyografi
ENoG:	Elektronörografi
IGF:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL:	İnterlökin
L-PZF:	Lökosit ve Plateletten Zengin Fibrin
L-PZP:	Lökosit ve Plateletten Zengin Plazma
PDGF:	Plateletlerden Salınan Büyüme Faktörü
PZF:	Plateletten Zengin Fibrin
PZP:	Plateletten Zengin Plazma
S-PZF:	Saf Plateletten Zengin Fibrin
S-PZP:	Saf Plateletten Zengin Plazma
TGF:	Transforme Edici Büyüme Faktörü
TNF:	Tümör Nekrozis Faktör
VEGF:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1:** Deneklerin göz kapama ve bıyık hareket skorlarının dağılımı
- Tablo 2:** Deneklerin göz kapama ve bıyık hareket skorları
- Tablo 3:** Deneklerin göz kapama ve bıyık hareket skorlarının korelasyonu
- Tablo 4:** A, B, C ve D gruplarının göz kapama ve bıyık hareket skorlarının dağılımı
- Tablo 5:** A, B, C ve D gruplarının göz kapama ve bıyık hareket skorları
- Tablo 6:** Deneklerin fonksiyonel iyileşme bulguları
- Tablo 7:** Deneklerin bıyık hareket skorlarının fonksiyonel iyileşme bulguları ile korelasyonu
- Tablo 8:** A, B, C ve D gruplarının fonksiyonel iyileşme bulguları



ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** Fasiyoakustik primordium / krest (4-5. gestasyonel hafta)
- Şekil 2:** Yedi haftalık embriyoda fasiyal sinir horizontal, vertikal bölümleri ve dalları
- Şekil 3:** Sinirin beyin sapından ayrıldıktan sonraki seyri
- Şekil 4:** Sinirin labirintin, timpanik ve mastoid segmentleri
- Şekil 5:** Fasiyal sinirin yüzde dağılım şekilleri
- Şekil 6:** Ratlarda fasiyal sinir
- Şekil 7:** House-Brackmann Fasiyal Paralizi Derecelendirme Sistemi
- Şekil 8:** Re-routing uç uca anastomoz metoduyla sinirin onarımı
- Şekil 9:** Sinir otogrefti metoduyla sinirin onarımı
- Şekil 10:** Hipoglossal sinir ile anastomoz metoduyla sinirin onarımı
- Şekil 11:** Reanimasyon metoduyla sinir paralizinin neden olduğu klinik kısıtlanmanın iyileştirilmesi
- Şekil 12:** Barınma ortamlarında denekler
- Şekil 13:** Fasiyal sinir trunkusunun diseksiyon ile ortaya konulması
- Şekil 14:** Çalışma gruplarından B grubunda sinirdeki tam kat kesinin primer anastomoz ve PZF ile onarılması
- Şekil 15:** Çalışma gruplarından C grubunda sinirdeki tam kat kesinin primer anastomoz ve topikal deksametazon ile onarılması
- Şekil 16:** E grubunda diseksiyon sonrası sinirde hasar oluşturulmaksızın biyouyumlu emilebilir materyal uygulanması
- Şekil 17:** Fonksiyonel iyileşmeyi yansıtan amplitüd değerlerinin karşılaştırılması
- Şekil 18:** Elektron mikroskopi bulguları

ÖZET

Amaç: Çalışmada esas amaçlanan; akut fasiyal paralizinin tedavisinde plateletten zengin fibrin ve deksametazonun birlikte kullanılmasının oluşturacağı iyileşmenin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya dahil edilen 36 adet Wistar albino cinsi rat, randomize olarak 6 gruba ayrıldı. Grup A' da fasiyal sinir hasarı oluşturulmasının ardından; primer anastomoz ile onarım gerçekleştirildi. Sinirde hasar oluşturulmasını takiben B grubunda primer anastomoz + PZF, C grubunda primer anastomoz + deksametazon, D grubunda primer anastomoz + PZF + deksametazon kombinasyonları şeklinde onarımlar sağlandı. E grubunda fasiyal sinir hasarı oluşturmaksızın cerrahi sonlandırıldı. F grubunda ise sadece fasiyal sinir hasarı oluşturuldu. 8 haftalık takip sonrasında iyileşme hali klinik, fonksiyonel ve yapısal olarak değerlendirildi. Klinik iyileşme göz kapama hareketleri ve bıyık hareketleri skorlamalarıyla, fonksiyonel iyileşme ise video bazlı hareket analizi yöntemiyle sağlandı. İyileşmenin yapısal kontrolü, sinir dokusu örneklerinden bazılarının randomize olarak seçilip elektron mikroskop altında incelenmesiyle gerçekleştirildi. Tüm analizler sırasında 0,05' ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Klinik değerlendirmede; Grup E' de bıyık hareket skoru 4 olan denek oranının Grup D ve F' ye göre anlamlı daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). Grup E' de göz kapama hareketi skor ortalaması Grup A, C, D ve F' ye göre, Grup B' nin skor ortalaması Grup F' e göre anlamlı daha yüksekti ($p<0,001$). Grup E' nin bıyık hareketi skor ortalaması Grup D ve F' ye göre, Grup B' nin skor ortalaması Grup F' ye göre anlamlı daha yüksekti ($p=0,001$). Fonksiyonel değerlendirmede; Grup F' nin ortalama amplitüd değeri Grup A, B, C ve E' ye göre, Grup D' nin ortalama amplitüd değeri Grup E' ye göre anlamlı daha düşüktü ($p<0,001$). Yapısal değerlendirmede; sinir ultrastrüktüründe iyileşme yönünde görünüm Grup B' ye ait sinir örneklerinde gözlemlendi. En yoğun bozulmanın ise Grup F' den sonra Grup D örneklerinde olduğu gözlemlendi.

Sonuç: PZF' nin anastomoz sonrasında tek başına kullanıldığında iyileşmeye olumlu katkıları olduğu tespit edildi. Anastomoz sonrasında deksametazonun topikal uygulanması kliniğe yansıyan anlamlı farklılıklar oluşturamadı. Anastomoz sonrasında PZF ve deksametazonun birlikte kullanılmasının beklenen aksine iyileşmeye olumlu katkıda bulunmadığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: deksametazon, fasiyal sinir, plateletten zengin fibrin

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to examine the improvement of the combination of platelet-rich fibrin and dexamethasone in the treatment of acute facial paralysis.

Materials and Methods: 36 Wistar albino rats included in the study were randomly divided into 6 groups. After the creation of facial nerve damage in Group A; repair was performed with primary anastomosis. Following the damage to the nerve, repairs were made in the form of primary anastomosis + PRF in group B, primary anastomosis + dexamethasone in group C, primary anastomosis + PRF + dexamethasone in group D. In group E, the surgery was terminated without causing facial nerve damage. In group F, only facial nerve damage was created. After 8 weeks of follow-up, the state of recovery was evaluated clinically, functionally and structurally. Clinical improvement was achieved with eye-closure movements and whisker movements scoring, and functional improvement was achieved with video-based movement analysis method. Structural control of healing was accomplished by randomly selecting some of the nerve tissue samples and examining them under an electron microscope. p values less than 0.05 were considered statistically significant during all analyses.

Results: Clinically evaluation; it was observed that the proportion of subjects with a whisker movement score of 4 in Group E was significantly higher than in Groups D and F ($p < 0.001$). The mean eye closure movement score in Group E was significantly higher than that of Groups A, C, D and F, and the mean score of Group B was significantly higher than that of Group F ($p < 0.001$). The whisker movement mean score of Group E was significantly higher than that of Groups D and F, and the mean score of Group B was significantly higher than that of Group F ($p = 0.001$). In functional evaluation; the mean amplitude value of Group F was significantly lower than Group A, B, C and E, and the mean amplitude value of Group D was significantly lower than Group E ($p < 0.001$). In structural evaluation; the appearance of improvement in the nerve ultrastructure was observed in the nerve samples belonging to Group B. The most intense deterioration was observed in Group D samples after Group F.

Conclusion: In our study, it was observed that the application of topical dexamethasone and PRF + dexamethasone after anastomosis did not create significant clinical differences. It was determined that PRF had positive contributions to recovery.

Keywords: dexamethasone, facial nerve, platelet-rich fibrin

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sosyal bir varlık olan insanın, birey olarak kendini ifadesinde ve toplumsal konumunda, yüz hatlarının görünümü ve mimik hareketleri önem arz etmektedir. Diğer bireylerle olan ilişkilerinde, iletişimin önemli bir bölümünü sağlayan yüzün görünümü ve mimik hareketleridir. Yüzün ifadesi, bireyin kalıtsal ve fiziksel özelliklerinin yanı sıra ruhsal duygu durumunun da bir yansımasıdır. Kişinin bireysel kimliğinin oluşmasında ve toplumsal hayattaki iletişiminde yer edinen yüz ifadesi ve mimik hareketleri fasiyal sinir tarafından kontrol edilmektedir (1).

Fasiyal sinir; motor, duyu ve sekretomotor olmak üzere çok sayıda sinir lifi içeren bir kranial sinirdir. Esas işlevi yüz ifadesi ve mimik hareketlerinin sağlanmasıdır. İstirahat halinde kas tonusunun ayarlanmasıyla yüzün simetrik ve estetik görüntüsünün belirlenmesi, istem halinde ise koordineli hareketin oluşturulmasıyla duyguların dışa vurumu fasiyal sinir ile düzenlenmektedir. Ayrıca konuşma, çiğneme, emme ve üfleme gibi eylemler sırasında dudak hareketlerinin gerçekleşmesi, göz kapaklarının kapanması, tat duyusunun bir kısmının alınması, iç kulağın yüksek sestten korunması, tükürük sekresyonunun bir kısmının üretilmesi ve göz yaşı sekresyonunun sağlanmasında da önemli rolleri vardır (2,3).

Fasiyal sinir, kafa içinde ve dışında seyretmekte; seyri sırasında oldukça uzun bir mesafe katederek önemli komşuluklar oluşturmaktadır. Sinirin kafa içerisinde uzun, dar ve kıvrımlar yapan bir kanala sahip olması, kafa dışarısında ise travmalara açık olacak şekilde yüzeysel seyri hasarlanmalara yatkınlığa sebep olmaktadır. Öyle ki fasiyal sinir kranial sinirler içerisinde fonksiyon bozukluğu en sık görülen motor sinirdir. Sinirin olası hasarı halinde ciddi fonksiyonel kısıtlanmaların yanı sıra estetik ve psikolojik problemler de oluşmaktadır (2,4).

Fasiyal sinirin liflerindeki hasar nedeniyle başta yüz ve mimik kaslarında hareket kaybı ve diğer fonksiyonlarında kısıtlanma olması hali, fasiyal paralizi olarak adlandırılmaktadır. Fasiyal sinirdeki hasar; beyinde ise santral fasiyal paralizi, sinirin beyin sapındaki motor çekirdeklerinde veya beyin sapından ayrıldıktan sonraki seyri esnasında herhangi bir yerinde ise periferik fasiyal paralizi olarak sınıflandırılmaktadır. Periferik fasiyal paralizilerin yarısından çoğunun sebebi bulunamamakta olup; bu grup idiopatik periferik paralizileri oluşturmaktadır. Periferik fasiyal sinir paralizilerinde nedenler gözden geçirilmeye devam edildiğinde, travmanın ikinci sırada geldiği görülmektedir. Travmatik fasiyal paraliziler temporal kemik ve yüzde meydana gelen travmalar sonucu oluşabilmektedir. Sık karşılaşılan diğer sebep ise parotis bezi cerrahileri, timpanoplasti,

mastoidektomi, stapes cerrahisi, endolenfatik kese cerrahileri, vestibuler sinire yönelik cerrahiler, akustik tümör cerrahisi gibi cerrahiler sırasında oluşabilecek olan iatrojenik travmalardır (5,6).

İdiopatik, travmatik veya iatrojenik birçok nedenle oluşabilen periferik fasiyal paralizi ciddi fonksiyonel kısıtlanmalara, estetik ve psikolojik sorunlara neden olmaktadır. Periferik fasiyal paralizi durumunda göz kapağının kapanmaması ve lakrimal bez sekresyonunda bozulma gibi oküler problemler, akustik refleks motor kontrolünün kaybı sonrası iç kulağın yüksek sestten korunamaması gibi otolojik problemler, tükrük salgısında azalma, tat duyusunda bozulma, konuşma güçlükleri, yutma zorluğu ve yüz kaslarında motor kontrolün kaybı sonrasında yüz estetiğinde bozulma gibi birçok kısıtlanma ortaya çıkmaktadır (2,4). Bu kısıtlanmalar arasından en ciddi olanı yüz estetiğinde bozulmadır. Öyle ki insan yüzünün, insanlık tarihi boyunca kelimelerin dünyasından dahi öncelerde, iletişimin sağlanmasında tek başına yeterli olduğu görülmektedir. İnsan, yüzü aracılığı ile ruhsal duygu durumunu dışavurarak bireysel kimliği olan sosyal bir varlığa dönüşmektedir. Tüm bu kısıtlanmalar ve yüz estetiğinin bozulmasının neden olduğu psikososyal problemler nedeniyle sinir paralizisinin etkin bir şekilde onarımının ve tedavisinin yapılması önem arz etmektedir (7,8).

Tıpkı diğer periferik sinirler gibi fasiyal sinirin de aksonlarını yenilemesi sayesinde kendiliğinden rejenerasyon olarak, sinir iletisini kısmen de olsa tekrar sağlama yeteneği olduğu bilinmektedir. Fakat hasar ile sonuçlanan birçok durumda sinirin bu yeteneğinin yetersiz kaldığı görülmektedir. Ayrıca hasar sonrasındaki kendiliğinden gerçekleşen rejenerasyonun oldukça yavaş olması ve sinkinezi, skar ve nöroma gelişimi gibi istenmeyen durumların ortaya çıkması tedavi arayışlarına sebep olmuştur. Gabriele Ferrara'nın (1543-1627), periferik sinir hasarı varlığında kesilen sinir uçlarının anastomozunu tanımlamasından sonra geçmişten günümüze birçok çalışma yapılmıştır (9). Tarihsel süreçte mikrocerrahi uygulamalarının yaygınlaşması ve histolojik yöntemlerin gelişmesi ile periferik sinir onarımında nispeten daha yüz güldürücü sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır. Periferik fasiyal paralizide hasarın meydana geliş şekline göre; dekompresyon, uç-uca anastomoz, sinirin seyirinin değiştirilerek karşılıklı getirilen sinir uçlarının uç-uca anastomozu ve sinir grefti ile onarım gibi farklı cerrahi metotlar denenmektedir. Ayrıca cerrahi müdahalenin yanında nörotrofik faktörler, steroidler, hormonlar, çeşitli farmakolojik ajanlar ve kimyasal maddeler sinir rejenerasyonunun arttırılması amacıyla kullanılmaktadır. Tüm bu yeni gelişmelere ve denemelere rağmen sinir onarımının sonuçları hala mükemmel değildir. Bu sebeptendir ki rejenerasyonunu arttıran yeni alternatif tedavilere ihtiyaç doğmaktadır (10,11).

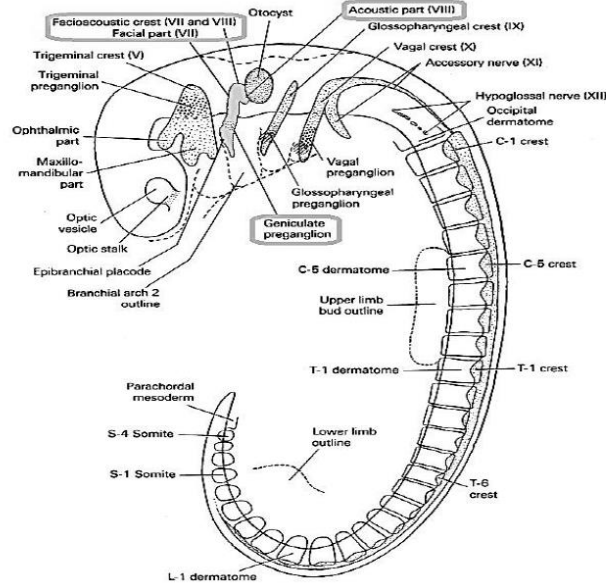
Plateletten zengin fibrin (PZF), ilk olarak Choukroun ve arkadaşları tarafından dental cerrahi girişimlerden sonra kullanılan platelet ve lökosit hücrelerinin, büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin fibrin bir matriks içerisinde yer aldığı bir biyolojik materyaldir. Plateletten zengin plazmadan (PZP) sonra ikinci nesil olarak elde edilen, antikoagülan içermeyen tüpte hazırlanması kolay bir üründür. İçeriğinin; çeşitli büyüme faktörlerinden, sitokinlerden ve kök hücrelerden zengin olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (12). İçeriği büyüme faktörlerinden oldukça zengin olan PZF bu özelliği nedeniyle son yıllarda birçok alanda kullanılmış ve dokuda iyileşmeyi indükleyerek hızlandırdığı görülmüştür. Yine yapılan bir çalışmada fasiyal sinir kesisi sonrasında primer anastomozu takiben PZF uygulanmış ve sinir rejenerasyonunda olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (13). Ancak PZF matriksin sinir rejenerasyonuna olan etkinliğini araştıran çalışmalar sınırlıdır (14).

Fasiyal sinir hasarı sonrasında rejenerasyon sürecinde sık kullanılan medikal ajanlardan bir tanesi kortikosteroidlerdir. Güçlü antiinflamatuvar etkinlikleri, sık olarak tercih edilmelerinde esas etkidir. Yanı sıra sinir rejenerasyonu sırasında nöroprotektif etkileri ile aksonal denejasyonu yavaşlatmakta, doku ödemi azaltmakta ve kan akımını düzenlemekte, lipid yıkım ürünleri olan serbest radikal peroksidasyon maddelerinin sentezini inhibe etmekte, proinflamatuvar sitokin sentezini yönetmekte oldukları literatürde mevcuttur. Fakat geniş yan etki profilleri kullanımlarının sınırlandırılmasına sebep olmaktadır (15). Yan etkilerinden kaçınmak amacıyla sadece hasarlı dokuda yüksek konsantrasyon oluşturularak yapılan bir hayvan çalışmasında topikal steroid kullanımı sonrasında fasiyal sinir rejenerasyonunun klinik olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir. Steroidlerin topikal kullanımı ile sinir rejenerasyonu üzerine olan etkinliğini araştıran çalışmaların da sınırlı oldukları görülmektedir (16).

Bu çalışmada büyüme faktörlerinden, sitokinlerden, kök hücrelerden zengin içerikli fibrin matriksi ile dokuda kolaylıkla emilip yok olmayıp sinir rejenerasyonu sırasında kılıf görevi gören, PZF' nin fasiyal sinir rejenerasyonu üzerine etkisi araştırılmak istenmiştir. Yine güçlü antiinflamatuvar etkinliklerinin yanında antiödematöz, nöroprotektif, kan akımının düzenlenmesi, serbest radikal üretiminin azaltılması, proinflamatuvar sitokin sentezinin düzenlenmesi gibi etkileri olan kortikosteroidlerin topikal kullanımı ile fasiyal sinir rejenerasyonu üzerine olan etkileri çalışmanın bir diğer araştırma konusudur. Çalışmada esas amaçlanan ise; iyileşme sürecinin iç içe iki fazı olan inflamasyon ve rejenerasyon fazlarına olan farklı yollar üzerinden etkileri ile PZF ve deksametazonun birlikte kullanılmasının sinerjistik etki oluşturması beklenerek; bu kombinasyonun oluşturacağı iyileşmenin incelenmesi olmuştur.

2.GENEL BİLGİLER

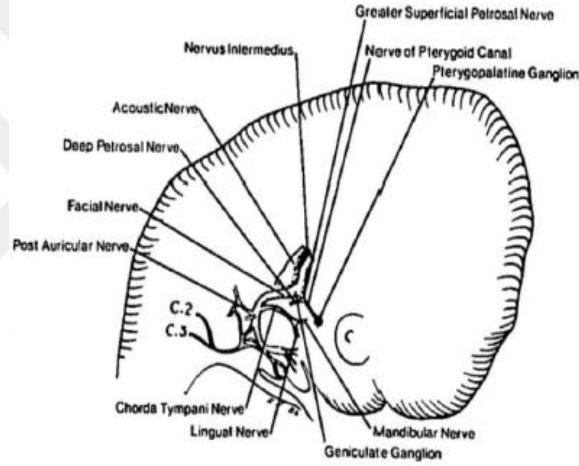
2.1.FASİYAL SİNİR EMBRİYOLOJİSİ



Şekil 1: Fasiyoakustik primordium / krest (4-5. gestasyonel hafta)

Fasiyal sinir, 2. brankial arkta kaynaklanmakta olup; embriyolojik hayatın henüz 3. haftasında, rombensefalonun arka yan, otik kapsülün ön tarafında belirmeye başlayan nöral krest hücrelerinden oluşmaktadır. Bu hücreler aynı zamanda vestibulokohlear siniri de oluşturduğundan; burda yerleşik hücre topluluğu fasiyoakustik primordium olarak adlandırılmaktadır (Şekil 1) (17). Bu yapı dış tarafta ektodermin kalınlaşması ile oluşan plakod ile yakın komşuluktur. Embriyolojik hayatın ilerleyen günlerinde fasiyoakustik primordiumu oluşturan hücre topluluğunun bir kısmı bulunduğu yerde farklılaşarak fasiyal sinirin motor çekirdeğini oluştururken; bir kısmı ise ventral yönde hareketlenmektedir. Ventral yüze doğru ilerleyen kısım yüzeyleşerek birinci brankiyal arkın kaudal kısmındaki epibrankiyal plakodla ile yakın komşuluk kurmaktadır. Yakınlaşma ile beraber hücre topluluğunun distal kısmından genikulat ganglion ve siniri meydana getirecek olan ana gövde ve korda timpani dalları tomurcuklanmaya başlamaktadır. Bu süreç embriyolojik hayatın yaklaşık 5. haftasına denk gelmektedir (14,17).

Embriyolojik hayatın 5. haftasında tomurcuklanmaya başlayan sinir gövdelerinden kaudal kısımda yerleşimli olan, ikinci brankial arka doğru büyüme göstererek sinirin ana gövdesini oluşturmaktadır. Rostral kısımda kalan tomurcuk ise korda timpaniyi meydana getirmektedir. 7. haftada genikulat ganglion iyice belirginleşmektedir (Şekil 2) (18). Sinirin timpanik, mastoid ve ekstratemporal kısmının gelişimi bu dönemde devam edip, 8. haftanın sonuna doğru mimik kaslarına uzanan dalların iyice belirginleşmesiyle büyük ölçüde tamamlanmaktadır. Embriyolojik hayatın bu döneminde sadece duyuşal lifler içeren *nervus intermedius* (Wrisberg Siniri), fasiyal sinirin diğer lifleri ve vestibulokohlear sinir dalları arasından geçerek doğrudan beyin sapına ilerlemektedir. *Nervus intermedius* liflerinin gelişimi, fasiyal sinirin motor çekirdeği ve genikulat gangliondan farklı olduğundan; olası konjenital fasiyal paralizi durumunda intermedius sinirinin işlevi etkilenmeyebilmektedir (14,17,18).



Şekil 2: Yedi haftalık embriyoda fasiyal sinir horizontal, vertikal bölümleri ve dalları

Fasiyal sinir gelişiminin büyük kısmı embriyolojik hayatın ilk 12 haftasında gerçekleşmektedir. Gelişimi ilk başlayan dallardan olan korda timpani rostral tomurcuktan dallanarak temporal kemik içinde gelişimini sürdürmekte ve 7. haftanın sonunda trigeminal sinirin dalı olan lingual sinirle birleşmektedir. 8. hafta sırasında bir yandan otik kapsül kemikleşirken diğer yandan fasiyal sinirin timpanik ve mastoid segmentleri gelişimlerini tamamlamaktadır. Fasiyal sinirin stapes kasının motor innervasyonunu sağlayan dalının gelişimi bu döneme denk gelmektedir. 8. haftanın sonunda öncelikle postaurikuler kas ve digastrik kasın posterior karnını innerve eden dalların oluşmalarının ardından mimik kaslarını kontrol eden temporofasiyal ve servikofasiyal dalların da oluşmasıyla sinirin ekstratemporal kısmı gelişimini büyük ölçüde tamamlamaktadır. 12. haftaya değin gelişimlerini sürdüren liflerin, 12. haftada parotis dokusu ile sarılmasıyla gelişim süreci son bulmaktadır (17,18).

Fasiyal sinirin temporal kemikteki seyri sırasında içerisinde yer aldığı Fallop kanalının kemik gelişimi embriyolojik hayatın 5. ayında başlamaktadır. Kanalin tam anlamıyla kemikleşmesi doğumdan sonra 2-4 yıl almaktadır. Bu durum otitis media sırasında fasiyal paralizi komplikasyonuna yatkınlık oluşturmaktadır. Ayrıca doğum sonrası ilk yaşlarda kranial kemiklerin de gelişimi henüz tamamlanmadığından stilomastoid forameninden çıkan sinir, cilde yakın olarak yüzeysel seyretmektedir. Kemik gelişimi ile beraber sinirin içe yönelmesi yanı sıra yaşla cilt altı yağ dokusunun da artmasıyla sinirin ekstraportal bölümü daha korunaklı hale gelmektedir (14,19).

2.2.FASİYAL SİNİR HİSTOLOJİSİ

Fasiyal sinirin mimik kaslarının hareketlerini sağlayan kısmı, gövdeleri ponsta yerleşimli olan motor çekirdekte yer alan nöron hücreleridir. Bu nöron hücrelerinin sayısı 7000' e varmakla birlikte her bir nöron hücresi aksonal uzantıları sayesinde birden fazla kas lifinin hareketini kontrol etmektedir. Nöron gövdesinden aksona doğru olan aksoplazmik akım nörondaki canlılığın korunarak; elektriksel implusların iletilmesini sağlamaktadır (14).

İnsana ait fasiyal sinir motor nöronunun aksonal çapı 3-20 mikron aralığındadır. Akson uzantılarının etrafı miyelin kılıf ile kaplıdır. Miyelin kılıf, periferik sinir sisteminde schwann hücreleri tarafından oluşturulan ve sinir ileti hızını artıran yapıdır. Akson çapı, miyelin kılıf kalınlığı ve miyelin kılıfın uzunluğu nöronun işleyişini sağlayan en önemli faktörlerdir (14).

Sinirin, schwann hücreleri ile çevrili motor liflerinin her biri endonörium ile ayrı ayrı sarmalanmaktadır. Endonörium ile sarılı sinir fasikülleri perinörium ile kaplanmaktadır. Perinörium difüzyonda önemli görevler üstlenmekle birlikte, sinirin sağlamlığını güçlendirmektedir. Ayrıca perinörium anatomik bariyer fonksiyonu ile sinir fasiküllerini enfeksiyon ajanlarından korurken; intrafunikuler basıncı ayarlamaktadır. Perinörium bütünlüğünün bozulması enfeksiyona yatkınlık oluşturacakken, intrafunikuler basıncın kontrolsüz artması halinde dekompresyon amacıyla perinöriumu keserek açmak gerekebilmektedir. Sinir fasiküllerinin tamamı en dıştan epinörium ile örtülmektedir. Epinörium, sinire ait arteriyoller, venüller ve lenfatik damarları içermektedir (14,20).

2.3.FASİYAL SİNİR ANATOMİSİ

Fasiyal sinir kranial sinirlerden 7.si olup; motor, genel duyu, özel duyu ve sekretomotor görevleri yerine getiren lifler taşımaktadır. Görevlerin yerine getirilmesinde beyin sapında bulunan 3 adet çekirdek rol üstlenmektedir. Çekirdeklerden, *nucleus nervi facialis* motor işlevlerin, *nucleus tractus solitarii* duyuusal algıların, *nucleus salivatorius* ise sekretomotor otonom işlevlerin düzenlenmesini sağlamaktadır. Otonom ve duyu çekirdeklerine ait lifler *nervus intermedius* olarak, motor çekirdeğe ait lifleri ise *nervus facialis* olarak iki ayrı dal halinde *sulcus bulbopontinustan* beyin sapını terk etmektedir (21).

2.3.1.İşlevsel Bakış Açısıyla Anatomi

2.3.1.1.Motor Lifler

Fasiyal sinirin üst motor nöronların gövdesi, beyin korteksinde *precentral gyrusta* yer almaktadır. Korteksten çıkarak piramidal yola ait kortikobulber yolakta ilerleyen üst motor nöron lifleri; alt motor nöronların hücre gövdelerinin bulunduğu motor çekirdeğe ulaşmaktadır. Motor çekirdek beyin sapında ponsta bulunmaktadır. Ponsta yer alan motor çekirdeği 1 esas ve 2 aksesuar çekirdek hücre topluluğu oluşturmaktadır. Esas çekirdekteki hücre topluluğu dorsal, intermediyer, mediyal ve ventral şeklinde bölünmektedir. Bölümlerden mediyal kısım aurikuler kas liflerinin, dorsal kısım alt frontal, orbiküler ve nazolabiyal kas liflerinin, ventral kısım perioral ve peribukkal kas liflerinin , intermediyer kısım ise platisma ve mental kas liflerinin hareket kontrollerinden sorumludur. Esas motor çekirdeğin dorsal bölümü beyin korteksinin her iki tarafı ile innerve edilirken, diğer bölümler sadece karşı taraf beyin korteksi tarafından innerve edilmektedir. Motor çekirdeğin aksesuar hücre toplulukları ventral ve dorsal olarak adlandırılmaktadır. Ventral aksesuar hücre topluluğu stapes kas liflerinin, dorsal aksesuar hücre topluluğu ise diğastrik kasının arka karnına ait liflerin hareketini sağlamaktadır (22,23).

2.3.1.2.Duyu Lifleri

Sinire ait duyu lifleri özel duyu ve genel duyu lifleri olarak ikiye ayrılmaktadır. Genel duyu lifleri ağrı, ısı ve dokunma hislerinin santral sinir sistemine taşınmasından sorumludur. Hücre

gövdeleri genikulat ganglionda bulunan nöronların aksonlarından oluşan genel duyu lifleri kulak kepçesi ve dış kulak yolundan ağrı, ısı ve dokunma duyularını almaktadır. Genel duyu lifleri duyuyu aldıktan sonra sinirin ana gövdesini oluşturan motor liflere katılarak, stilomastoid foramenden içeri doğru yönelmektedir. Fasiyal sinirin ana gövdesiyle birlikte genikulat gangliona gelen lifler buradan ayrılırken *nervus intermediusun* içinde öncelikle ponsa uğramakta ardından beyin korteksinde bulunan *postcentral gyrusa* doğru yol almaktadır (23).

Özel duyu lifleri dilin aynı taraf ön 2/3' ünden elde edilen tat duyusunun santral sinir sistemine taşınmasında rol oynamaktadır. Genel duyu liflerine benzer şekilde hücre gövdeleri genikulat ganglionda yerleşmektedir. Korda timpani içerisindeki özel duyu lifleri dilin aynı taraf ön 2/3' ünden aldığı tat duyusunu temporal kemiğin içine değin taşıyarak fasiyal sinirin ana gövdesine katılmaktadır. Fasiyal sinirin ana gövdesi içinde genikulat gangliona uğramakta olan tat duyusu lifleri ardından *nervus intermedius* ile önce tat duyusundan sorumlu solitar çekirdeğe ardından beyin korteksinde parietal lopta yer alan kortikal tat merkezine (Brodman 43) taşınmaktadır (23).

2.3.1.3.Parasempatik Lifler

Sinire ait otonom görevlerin düzenlenmesinde aktif rol ponsa yer alan salivatör superior çekirdektedir. Otonom faaliyetlerin düzenlenmesi için gerekli 2 hücre arkından ilkinde ait hücre gövdeleri salivatör çekirdek içerisinde yer almaktadır. İkinci hücre arkına ait hücre gövdeleri, periferik sinir sisteminde yer alan gangliondadır. Fasiyal sinirin düzenlediği otonom faaliyetlere göre iki adet periferik otonom parasempatik ganglionu bulunmaktadır. Bunlardan ilki sfenopalatin ganglionudur. Süperior salivatör çekirdekten çıkan liflerin bir kısmı genikulat gangliyon seviyesinde *nervus petrosus superficialis major* olarak ana gövdeden ayrılarak sfenopalatin gangliona ulaşmaktadır. Sfenopalatin gangliondan lakrimal bez, minör tükürük bezleri, nazal kavite ve damak mukozasındaki salgı bezlerine uzanan lifler ile bezlerin sekretomotor fonksiyonları düzenlenmektedir. Otonom parasempatik ganglionlardan ikincisi submandibular ganglionudur. Süperior salivatör çekirdekten çıkan parasempatik otonom lifler korda timpani aracılığı ile sinirin ana gövdesinden ayrılmaktadır. Temporal kemiği korda timpani içinde yol alarak terk eden ve ekstrapetoral kısımda trigeminal sinirin lingual dalına ait liflere katılan otonom lifler submandibular gangliyonuna varmaktadır. Gangliondan submandibular ve sublingual bezlere ilerleyen lifler sayesinde bezlerin sekretuar fonksiyonları düzenlenmektedir (23).

2.3.2.Klinik Bakış Açısıyla Anatomi

Fasiyal sinire klinik açıdan bakıldığında; sinir supranükleer, nükleer ve infranükleer olmak üzere 3 ayrı bölümde incelenmektedir. Supranükleer bölüm; sinirin beyin korteksi ile ponsda yer alan çekirdekleri arasında kalan kısmıdır. Ponsda yer alan çekirdek hücre toplulukları, sinirin nükleer bölümünü oluşturmaktadır. Sinirin beyin sapını terk ettikten sonra en uç dallarına kadar olan kısmı ise infranükleer parçasıdır (14,23).

2.3.2.1.Supranükleer Bölüm

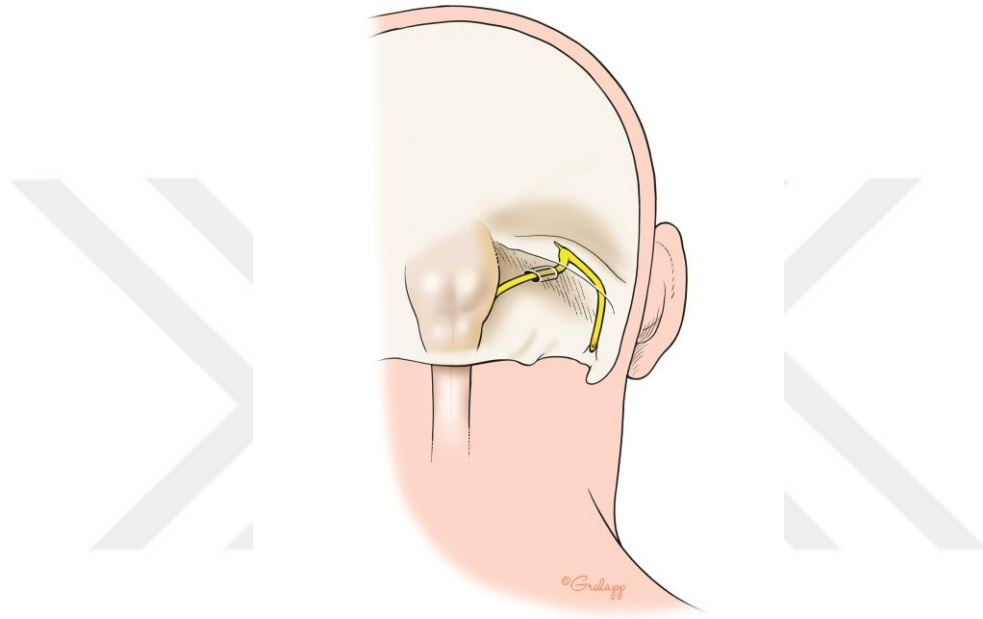
Beyin korteksinden beyin sapına uzanan, piramidal yolun kortikobulber lifleri tarafından oluşturulan santral sinir sistemine ait parça supranükleer bölüm olarak tanımlanmaktadır. Bu yolağa ait liflerden esas motor çekirdeğin dorsal kısmına ait olanlar her iki hemisferik korteksten de lifler içerirken diğerleri için aynı durumdan söz edilmemektedir. Esas motor çekirdeğin dorsal bölümü frontal ve orbital mimik kaslarının hareketini düzenlemektedir. Bu durumda bu yolağa ait olası tek taraflı hasar varlığında frontal ve orbital mimik kaslarının hasardan etkilenmesi beklenmemektedir (14,24).

2.3.2.2.Nükleer Bölüm

Beyin sapında yer alan motor, duyu ve sekretomotor çekirdeklerin oluşturduğu kısım nükleer bölüm olarak bilinmektedir. Çekirdeklerden motor çekirdek ponsun alt kısmında, dördüncü ventrikül tabanında yer almaktadır. Motor çekirdeğin üst iç kısmında sekretomotor çekirdek olan süperior salivator çekirdek, alt kısmında medulla oblongataya yakın olarak duyu çekirdeği olan solitar çekirdek konumlanmaktadır. Motor çekirdekten çıkan yaklaşık 7000 adet sinir lifi, VI. kranial sinir çekirdeğinin etrafını turladıktan sonra beyin sapından ayrılmaktadır. Süperior salivator çekirdekten sekretomotor fonksiyonları düzenlemek adına ayrılan sinir lifleri ise *nervus intermedius* içinde ilerleyerek fasiyal sinirin ana gövdesini oluşturan motor liflerle beraber beyin sapını terk etmektedir. Dilden kaynaklanan özel tat duyusu ve kulak çevresinden genel duyuyu taşıyan lifler ise; beyin sapındaki duyu çekirdeklerine ulaşırken *nervus intermedius* içinde yol almaktadır (23).

2.3.2.3. İnfranükleer Bölüm

Fasiyal sinirin *sulcus bulbopontinustan* beyni terk ederek en uç dallarına kadar olan kısmı infranükleer bölüm olarak adlandırılmaktadır. Sinirin bu bölümü; seyri boyunca intrakranial, intratemporal ve ekstratemporal kısımlara sahiptir (Şekil 3) (24,25).



Şekil 3: Sinirin beyin sapından ayrıldıktan sonraki seyri

2.3.2.3.1. İntrakranial Parça

Sinirin *sulcus bulbopontinustan* çıktıktan sonra internal akustik kanala girinceye değin posterior kranial fossada yol alan parçasıdır. Parçanın uzunluğu yaklaşık olarak 23-24 mm' dir. Sinire yolculuğu sırasında otonom ve duyu liflerini ihtiva eden *nervus intermedius*, *nervus vestibulocochlearis* ve *arteria labyrinthi* eşlik etmektedir. Tamamının oluşturduğu yapıya akustiko-fasiyal pedikül ismi verilmektedir. Pedikül *sulcus bulbopontinustan* çıktıktan sonra *cisterna pontocerebellaris* içinde ilerlemektedir. Sinir rotası boyunca ilerlerken önemli anatomik yapılarla komşuluklar kurmaktadır. *Tentorium cerebelli* ve *sinüs petrosus superior*, sinirin superior komşularıdır. *Arteria posteroinferior cerebellaris*, *sinüs petrosus inferior*, *nervus glossofarengus*,

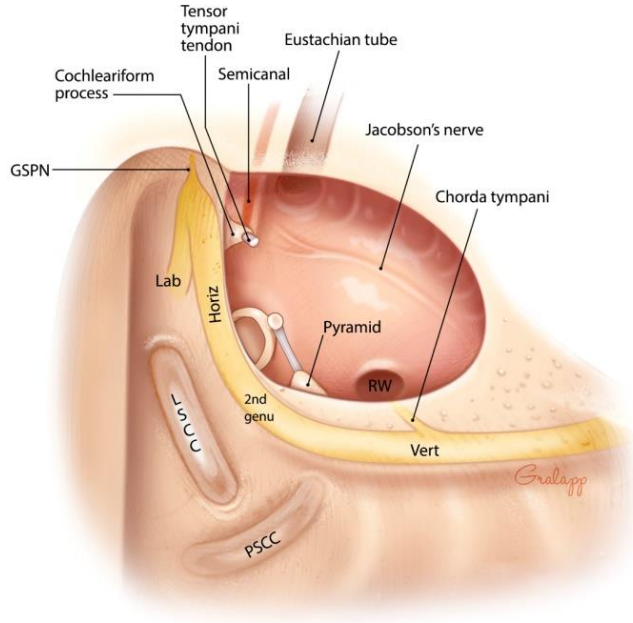
nervus vagus ve *nervus accessorius* sinirin inferolateral komşularındandır. Sinirin bu bölümüne posteriora *cerebellum* komşuluk ederken; anterolateralinde ise *fossa angularis*, *ductus endolymphaticus* ve *fossa subarcuata* komşuluk etmektedir (23,24).

2.4.2.3.2. İntratemporal Parça

İnternal akustik kanaldan temporal kemiğe giren sinirin, stilomastoid forameninden çıkıncaya kadar uzanan parçasıdır. Temporal kemiğin içerisinde yaklaşık olarak 3 cm' lik bir mesafe kat eden sinirin, internal akustik kanalın fundusundan çıktıktan sonra içinden geçtiği kemik kanala Fallop kanalı adı verilmektedir. Kanal içerisinde Z şeklinde 2 adet dirsek yaparak ilerlerken bazı segmentlere ayrılmaktadır.

Meatal Segment: Sinirin internal akustik kanal içerisinde ilerleyen segmentidir. İnternal akustik kanalın posterior kranial fossaya bakan açıklığından içeri giren sinir, kanal içerisinde *nervus vestibulocochlearis*, *nervus intermedius* ve *arteria labyrinthi* ile birlikte dir. Bu yapılara bazen loop yaparak kanal içerisine sokulan *arteria anteroinferior cerebellaris* eşlik edebilmektedir. İnternal akustik kanalın iç kulağa bakan açıklığına fundus denmektedir. Bu açıklık yakınlarında periost kalınlaşarak vertikal (Bill' s bar) ile transvers krestleri (*crista falsiformis*) meydana getirmektedir. Fasiyal sinir krestler ile dört parçaya bölünen fundusun anterosuperior kısmından çıkmaktadır. İnternal akustik kanalın medial meatusundan, fundus olarak bilinen lateral açıklığa değin kat ettiği mesafe 8-11 mm arasındadır (14,25,26).

Labirintin Segment: Sinirin fundus ile genikulat ganglion arasında uzanan segmentidir. Sinir fundustan çıktıktan sonra Fallop kanalının içerisinde aşağı ve öne doğru yönelerek lateral, anterior semisirküler kanallar ve kohlea ile yakın komşuluk gösterdiği bu kısım labirintin segment olarak adlandırılmaktadır. Sinire, Fallop kanalı içinde *nervus intermedius* eşlik etmektedir. *Nervus intermediusun* taşıdığı parasempatik liflerden bazıları genikulat gangliondan ayrılarak *nervus petrosus superficialis majoru* oluşturmakta ve otonom iletiyi lakrimal, palatin ve nazal mukozaya taşımaktadır. Sinirin fundustan genikulat gangliona değin aldığı yolun uzunluğu 3-5 mm' dir. Bu kısa segment Fallop kanalının en dar bölümüdür. Yanı sıra fasiyal siniri besleyen arteriyal kapillerler bu bölümde anastomoz yapmamaktadır. Dolayısıyla sinirin travma veya inflamasyon halinde en çok etkilenen segmentidir (Şekil 4) (14, 27).



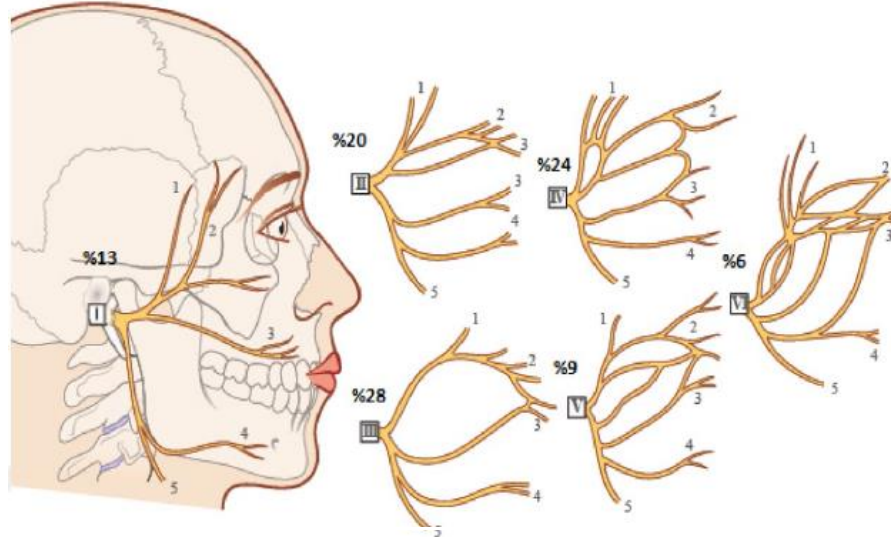
Şekil 4: Sinirin labirintin, timpanik ve mastoid segmentleri

Timpanik Segment: Sinirin timpanik kavite içerisindeki bölümüdür. Sinir, genikulat gangliyonundan sonra yaklaşık 75 derecelik bir açı ile posteriora dönerek timpanik kaviteye girmektedir. Kavitenin içerisinde posterior, lateral ve inferior yönlerde bir seyir izlerken; horizontal plan ile 35-40 derecelik açı yapmaktadır. Timpanik kaviteyi boylu boyunca kat eden sinir, piramidal eminensin posterolateralinden yaptığı 95-125 derecelik bir diğer dönüşle mastoid kemiğe ilerlemektedir. Sinirin genikulat gangliyonundan ayrıldıktan sonra yaptığı 75 derecelik dönüş ilk dirsek, piramidal eminensin posterolateralinden yaptığı 95-125 derecelik diğer dönüş ise ikinci dirsek olarak da bilinmektedir. Timpanik segment her iki dirsek arasında 10-12 mm uzunluğundaki kısımdır. Sinir seyri sırasında önemli komşuluklar oluşturmaktadır. Timpanik kaviteye ilk girdiğinde, kavitenin medial duvarında anterosuperiora yer almaktadır. Bu sırada östaki tüpü hemen anterior kısmındadır. Korda timpani, malleusun başı ve boynu komşuluğundadır. Seyri sırasındaki bir sonraki önemli komşuluğu tensör timpani kasının tendonunun yapışma noktası olan *processus cochleariformis* ile dir. Bu çıkıntının süperomedyalinde yer almakla birlikte; çıkıntı Fallop kanalının yerini gösteren en önemli işaretlerden biridir. Ardından sinir seyrine, oval pencerenin üstünden lateral semisirküler kanala paralel olarak devam etmektedir. Bu bölümde Fallop kanalı oldukça incelmeğe olup konjenital veya edinsel dehisansların en sık görüldüğü bölümün burası olduğu kabul edilmektedir. Oval pencerenin üstünden kat eden sinir stapes kasi tendonunun yapıştığı piramidal eminensin posterolateralinde inferiora doğru 95-125 derecelik dönüş yaparak mastoid kemiğe ilerlemektedir (Şekil 4) (14,26,27,28).

Mastoid Segment: Sinirin mastoid kemik içerisinde ilerleyen segmentidir. Timpanik kavitede horizontal plana yakın şekilde seyreden sinir, piramidal eminensin posterolateral kısmından dönüş yaparak vertikal plana geçmektedir. Bu sebeple sinirin bu kısmına vertikal segment de denmektedir. Sinir, mastoid kemikteki seyrine Fallop kanalı içinde vertikal planda devam edip ilerlerken; stapedia sinir, korda timpani siniri ve posterior aurikuler sinir olmak üzere 3 adet dal vermektedir. Fallop kanalı daralarak stilomastoid foramende sonlanmaktadır. İkinci dirsek ile stilomastoid foramen arasında yaklaşık 13-14 mm uzanan bu segment, sinirin temporal kemikteki en uzun bölümüdür. Sinirin bu bölümde verdiği dallardan ilki; sinirden piramidal eminens komşuluğunda ayrılarak stapes kasının hareketini kontrol eden stapedia sinirdir. Ardından *nervus intermedius*un son dalı olan korda timpani ayrılarak timpanik kaviteye doğru yönelmektedir. Korda timpani, timpanik kavitede malles ve inkus arasından geçerek, kaviteyi petrotimpanik yarıktan terk etmektedir. Sinirin bu bölümde verdiği son dal postaurikuler kasın hareketini düzenleyen posterior aurikuler daldır (Şekil 4) (14,23,25,27).

2.3.2.3.3.Ekstratemporal Parça

Fasiyal sinir, stilomastoid foramen aracılığıyla temporal kemikten ayrıldıktan sonra anterior, inferior ve lateral yönlerde ilerlemektedir. Stilomastoid foramen çocuklarda cilt seviyesine oldukça yakındır. Ciltaltı dokunun gelişmesi ve mastoid tip gelişimini tamamlamasıyla beraber sinir de derinleşmektedir. Yetişkinlerde derinliğin 5 cm kadar olabileceği görülmektedir (27). Sinir stilomastoid foramenden ayrıldıktan hemen sonra digastrik kasın posterior karnına, stilohyoid kasa ve aurikuler kaslara motor dallar vermektedir. Bu dalları verdikten sonra ilerleyişine devam eden sinir, mandibula ramusunun arka kenarı hizasında stilodigastrik üçgenden geçerek parotis bezinin içerisine girmektedir. Sinirin bu kısımdaki çapı yaklaşık 3 mm olduğundan parotis bezi cerrahisi sırasında sinirin tanınması önemlidir. Cerrahi sırasında siniri ararken; dış kulak yolu kıkırdağı, mastoid tip ve digastrik kasın posterior karnının üst sınırı önemli nirengi noktalarıdır (26,27).



Şekil 5: Fasiyal sinirin yüzde dağılım şekilleri

Ramus mandibula arka kenarında parotis bezinin içine giren sinir temporofasiyal ve servikofasiyal iki ana dala ayrılarak bez içinde ilerlemesine devam ederken; bezi de yüzeysel ve derin parçalara ayırmaktadır. Bu iki ana daldan ilki olan temporofasiyal daldan, genellikle temporal, zigomatik ve bukkal dallar çıkmaktadır. İkinci ana daldan ise genellikle marjinal mandibuler ve servikal dallar çıkmaktadır. Bu dallar tıpkı kaz ayağı gibi dağılım şekli göstererek tüm yüz ve boyun yarısına dağılmaktadır (27,28,29). Bu dağılım şekli oldukça varyasyon gösterdiğinden tiplendirilmektedir (Şekil 5) (29).

Fasiyal sinirin uç dallarından temporal sinir genellikle diğer uç dallar ile anastomoz yapmaksızın tek başına seyretmektedir. Zigomatik dal ise aksine genellikle diğer uç dallar ile anastomoz yapmaktadır. Marjinal mandibuler dal, servikal dal ile beraber *plastia* kasının altından, fasiyal arter ve venin üstünden geçerek ilerlemektedir. İlerleyişi sırasında *mandibula* seviyesinin 1-2 cm aşağısına kadar uzanabilen sinir, cerrahi girişimler sırasında yaralanmaya yatkın hale gelmektedir. Diğer uç dallar ile ancak %10-15 anastomoz yaptığı bildirilmektedir. Dolayısıyla tıpkı temporal dal gibi marjinal mandibuler dalın da hasarlaması sonrasında oluşabilecek paralizilerin sekel bırakarak iyileşecekleri öngörülmektedir. Orbita lateral kantusundan çizilecek olan vertikal hattın ötesinde gelişecek hasar varlığında yoğun anastomoz ağı sebebiyle iyileşmenin daha az sekel bırakarak gerçekleşmesi beklenmektedir (27).

2.4.FASİYAL SİNİR FİZYOLOJİSİ

Fasiyal sinir duyu, motor ve sekretomotor lifler içeren karma yapıda bir sinirdir. Yaklaşık 10.000 adet lif içeren sinirin ana gövdesini motor lifler oluşturmaktadır. Öyle ki 10.000 sinir lifinin %70' i miyelinize motor liflerdir. Arda kalanlar ise sinirin duyu ve sekretomotor işlevlerinin gerçekleşmesine aracılık eden miyelinsiz liflerdir. Siniri meydana getiren tüm bu miyelinli ve miyelinsiz lifleri işlevlerine göre gruplandırmak mümkün olmaktadır (27,30).

2.4.1.Genel Somatik Afferent Lifler

Aurikulanın kavum konka, heliks, antiheliks ve lobülünün bir kısmından, dış kulak yolu arka duvarı ve timpanik membranın arka kısmından ağrı, dokunma ve ısı duyularını ileten liflerdir. İlgili cilt ve eklerindeki reseptör organlardan duyuyu almalarının ardından stilomastoid forameninden geçerek genikulat ganglionu ulaşan lifler *nervus intermedius* katılarak beyin sapına varmaktadır. Beyin sapında ponsta yer alan trigeminal sinirin duyu çekirdeğine giderek, trigeminal sinirin liflerine eklenmektedir. Sonrasında beyin korteksinde *postcentral gyrus* primer duyu alanında sonlanmaktadır (14,27).

2.4.2.Özel Visseral Afferent Lifler

Dilin ön 2/3' ünden alınan tat duyusunu taşıyan liflerdir. Dildeki tat tomurcuklarından duyuyu almalarının ardından trigeminal sinirin dalı olan lingual sinire katılan lifler bu sayede korda timpaniye ulaşmaktadır. Korda timpani petrotimpanik yarıktan, temporal kemik içerisine girmekte ve timpanik kaviteyi katederek mastoid kemik içerisinde fasiyal sinirin ana gövdesine katılmaktadır. Ana gövdenin içinde duyunun beyin korteksine taşınması görevini gerçekleştirmek amacıyla genikulat ganglionu gelen lifler ardından *nervus intermedius* katılarak beyin sapına varmaktadır. Ponsta yerleşen özel visseral duyu çekirdeği olan soliter çekirdeğe uzanan lifler devamında korteksteki tat merkezine ulaşarak sonlanmaktadır (14,22,27).

2.4.3.Genel Visseral Efferent Lifler

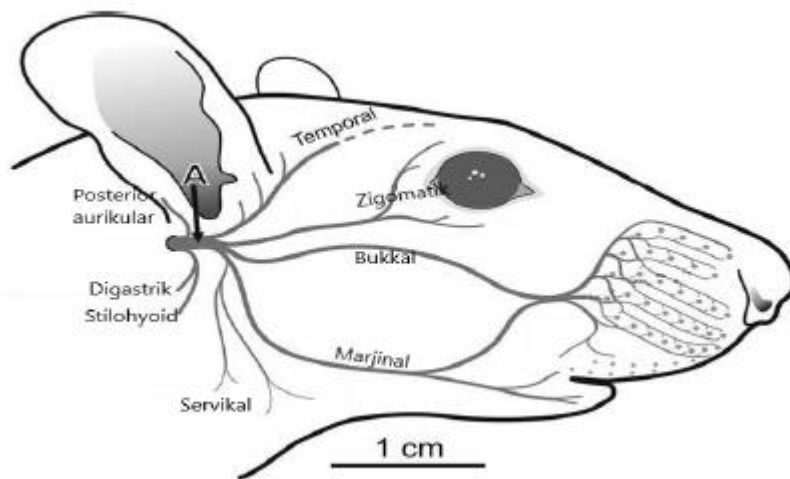
Fasiyal sinirin submandibuler, sublingual, lakrimal, nazal ve palatin bezlere giden ve salgı yapımını düzenleyen sekretomotor parasempatik lifleridir. Otonom parasempatik sekretomotor sistemin ilk nükleusu ponstaki salivator çekirdektir. Salivator çekirdekten çıkan parasempatik sekretomotor lifler, *nervus intermedius* içinde beyin sapından temporal kemiğe doğru yol almaktadır. Fasiyal sinirin ilerleyişi sırasında bu lifler ilgili organların sekresyonunu düzenlemek amacıyla 2. nükleusların bulunduğu ganglionlara doğru farklı yollara ayrılmaktadır. Genikulat ganglion seviyesinde fasiyal sinirin ana gövdesinden ayrılan liflerden bir grubu *nervus petrosus superficialis major* ile sfenopalatin gangliona ulaşmaktadır. Bu lifler sonrasında lakrimal, nazal ve palatin bezlere dağılarak sekresyonu düzenlemektedir. Fasiyal sinirin mastoid segmentinde ayrılan bir diğer lif grubu ise korda timpani aracılığıyla submandibuler gangliona gelmektedir. Bu lifler devamında submandibuler ve sublingual bezlere uzanmaktadır. Salgı bezlerine dağılan tüm bu parasempatik sekretomotor liflerin vazodilatasyon yaparak sekresyonu arttırdıkları bilinmektedir (14,23,27).

2.4.4.Özel Visseral Efferent Lifler

Fasiyal sinirin motor çekirdeğinden köken alarak sinirin ana gövdesini oluşturan, başta mimik kasları olmak üzere oksipitofrontal kas, platisma, digastrik kas arka karnı, stilohyoid kas, postaurikuler kas ve stapedius kaslarının hareketinin sağlayan liflerdir (14,27). Motor sistemde birinci nükleus beyin korteksinde yer almaktadır. İkinci nükleus ise ponsta yer alan motor çekirdektir. Korteksten beyin sapına uzanan kısım piramidal yolun kortikobulber lifleri tarafından oluşturulmaktadır. Ponsta yer alan motor çekirdek bir esas ve iki aksesuar olmak üzere farklı hücre gruplarının bir araya gelmesiyle oluşmaktadır. Esas çekirdekteki hücre topluluğu dorsal, intermediyer, mediyal ve ventral kısımlara ayrılmaktadır. Mediyal kısım aurikuler kas liflerinin, dorsal kısım alt frontal, orbiküler ve nazolabiyal kas liflerinin, ventral kısım perioral ve peribukkal kas liflerinin, intermediyer kısım ise platisma ve mental kas liflerinin hareket kontrollerini düzenlemektedir. Esas motor çekirdeğin dorsal bölümü beyin korteksinin her iki tarafı ile innerve edilirken, diğer bölümler sadece karşı taraf beyin korteksi tarafından innerve edilmektedir. Motor çekirdeğin aksesuar hücre toplulukları, ventral ve dorsal olmak üzere iki adettir. Ventral aksesuar hücre topluluğu stapes kas liflerinin, dorsal aksesuar hücre topluluğu ise digastrik kasının arka bacağına ait liflerin hareketini sağlamaktadır (22).

2.5.RATLARDA FASİYAL SİNİR

Ratlarda fasiyal sinirin ana gövdesi, pons ve rostral medullanın birleşim yerinde yer alan hücre topluluklarının oluşturduğu motor çekirdekten kaynaklanan yaklaşık 4500-5500 motor nörondan oluşmaktadır. Motor çekirdek; medial, lateral, dorsal, ventromedial ve intermedial hücre topluluklarından meydana gelmektedir. Motor çekirdekteki hücre topluluklarından kaynaklanan lifler medullanın ventrolateral yüzünden çıkarak internal akustik kanala girmektedir. Temporal kemikteki seyirini tamamlayan sinir, stilomastoid forameninden kafatasını terk etmektedir. Sinirin ekstrakranial bölümündeki ilk dalı posterior aurikuler daldır. Posterior aurikuler dal, dış kulak yolu kıkırdak kısmının arka kenarının postaurikuler kası ikiye böldüğü yerde bulunmaktadır. Sinir ilk dalını verdikten sonra 75-80 derecelik dönüş yaparak, trapezius kası ile dış kulak yolu arasından aşağı ve öne doğru ilerlemektedir. Sinirin bu ilerleyişi sırasındaki ilk birkaç mm'lik kısmı trapezius kasının altında kalmaktadır. Sternokleidomastoid kas sinirin arka komşuluğunda iken, digastrik kasın arka karnı inferiorunda yerleşmektedir. İlerleyişine *pinnaya* doğru devam eden sinir posterior aurikuler ve oksipital arterlerin üstünden geçmektedir. Ardından parotis bezi altına giren sinir 1-2 mm sonra dallara ayrılmaktadır. Sinirin, stilomastoid forameninden çıktıktan sonraki parotis bezi altında dallandığı kısma kadar olan bu bölümü trunkus olarak adlandırılmaktadır. Fasiyal sinir trunkusunun uzunluğu ratlarda yaklaşık 6 mm olarak bildirilmektedir. Trunkus, parotis bezi altında temporal, zigomatik, bukkal, marjinal mandibular ve servikal dallara ayrılmaktadır (Şekil 6) (31,32,33).



Şekil 6: Ratlarda fasiyal sinir

Temporal ve Zigomatik Dallar: Genellikle trunkustan dallanmakla birlikte bazen bukkal daldan da ayrılabilirler bilinmektedir. Seyirleri kısa olan bu dallar göze ve eksternal juguler venin dallarına yakın komşuluk göstermektedir.

Bukkal Dal: Parotis bezinin altında temporal kas ile masseter kası arasındaki olukta ilerlemektedir. Marjinal mandibuler sinirin üst dalı ile birlikte *distal pes* adı verilen yeni bir sinirsel oluşumu meydana getirmektedir.

Marjinal Mandibuler Dal: Parotis bezinin altında masseter kasının yüzeyinde yaklaşık 10-12 mm uzunlukta bir seyir göstererek ağız köşesi komşuluğunda iki dala ayrılmaktadır. Bu iki daldan altta olan, alt dudak kaslarının hareketlerini innerve ederken; üstte olan dal, bukkal dal ile birleşerek *distal pes* adı verilen yeni bir sinirsel oluşumu meydana getirmektedir.

Servikal Dal: Eksternal juguler venin lateralinde arka ve aşağı yönde ilerlemekte olan daldır.

Distal pes, bukkal dal ve marjinal mandibuler dalın üst dalının birleşmesiyle oluşan sinirsel oluşumdur. Bu yapı, *whisker pad* denilen yatakçıklarda konumlanan ve bıyık kıllarının hareketini sağlayan piloerektör kasların hareketlerinin kontrolünden sorumludur. Ratların normal anatomik pozisyonlarında bıyık kılları erekte halde anterior pozisyonda konumlanmaktadır. Bıyık kıllarının eksplorasyon amacıyla yapmış oldukları hareketler *whisking* olarak adlandırılmaktadır. Bu hareketin frekansı saniyede 5-11 kezdir (33). Kıl folikülü etrafında askı oluşturan piloerektör kasların kasılmasıyla birlikte kıl folikülünün tabanı kaudale doğru yer değiştirmekte ve kılların öne doğru hareketleri gerçekleşmektedir. Bıyık kıllarının öne doğru olan bu hareketi protraksiyon hareketidir. Kılların istirahat halindeki normal pozisyonlarına dönerken olan posterior hareketleri ise retraksiyon hareketidir. Bu hareket piloerektör kasların gevşemesi sonrasında bağ dokunun elastikiyeti ile gerçekleşmektedir (31,32,33).

2.6.FASİYAL PARALİZİLERE GENEL BAKIŞ

Motor, duyu ve sekretomotor çok sayıda sinir lifi içeren fasiyal sinirin herhangi bir nedenle anatomik ve/veya işlevsel devamlılığının bozulması sonrasında ortaya çıkan klinik tablo, fasiyal paralizi olarak bilinmektedir. Fasiyal sinirin kafatası içinde ve dışındaki seyri sırasında; kafatası içerisinde uzun, dar ve kıvrımlar yapan bir kanalın içinden geçmesi; kafatası dışarısında ise travmalara açık olacak şekilde yüzeysel seyri hasarlanmalara yatkınlığını arttırmaktadır. Öyle ki kranial sinirler içinden fonksiyon bozukluğuna en sık rastlanan motor sinir, fasiyal sinirdir. Fasiyal

paralizi ciddi fonksiyonel kısıtlanmaların yanı sıra kozmetik, psikolojik ve sosyal problemleri de beraberinde getirmektedir (34).

Fasiyal paraliziler, sinirdeki hasarın anatomik yerleşimine göre santral ve periferik olarak sınıflandırılmaktadır. Santral fasiyal paralizi durumunda sinirdeki hasar, sinirin ponsta yer alan çekirdeklerinden daha üst seviyede yer almaktadır. Başka bir ifadeyle santral fasiyal paralizide hasar supranükleer olarak beyin korteksinde veya *capsula internada* yerleşimlidir. Periferik fasiyal paralizideki sinir hasarı ise sinirin ponsta yerleşimli çekirdeklerinde veya daha aşağı seviyede yer almaktadır. Bu durumda hasar, sinirin ponstan ayrıldıktan sonra en uç dallarını verinceye değin olan bölümünün herhangi bir yerinde olabilmektedir (2,34).

2.7.PERİFERİK FASİYAL PARALİZİLER

2.7.1.Periferik Fasiyal Paralizilerde Etyoloji

Periferik fasiyal paraliziler, fasiyal paralizilerin %90' a yakınıni oluşturmaktadır. Periferik fasiyal paralizi varlığında çoğunlukla sebep bulunamamakta olup; bu grup idiopatik periferik paraliziler olarak bilinmektedir (35,36). İdiopatik periferik fasiyal paralizi aynı zamanda Bell paralizisi olarak da adlandırılmaktadır. Periferik fasiyal sinir paralizilerde nedenler gözden geçirilmeye devam edildiğinde travmanın, Bell paralizisinin ardından geldiği görülmektedir (36). Travmatik fasiyal paraliziler, temporal kemik ve yüzde meydana gelen travmalar sonucu oluşabilmektedir. Diğer sık karşılaşılan sebep ise; parotis bezi cerrahileri, timpanoplasti, mastoidektomi, stapes cerrahisi, endolenfatik kese cerrahileri, vestibuler sinire yönelik cerrahiler, akustik tümör cerrahisi gibi cerrahiler sırasında oluşabilecek olan iatrojenik hasarlanmalardır (37).

Bell paralizisi tüm periferik fasiyal paralizi olgularının yaklaşık %60-75' ini oluşturmaktadır. Bell paralizisinde sinirdeki fonksiyonel kısıtlanmanın nedeni tam olarak ortaya konulamamaktadır. Bu nedenle Bell paralizisi nedeni bilinmeyen periferik fasiyal paralizi olarak da bilinmektedir. Kısıtlanma nedeninin tam olarak ortaya konulamamasına karşın gecikmiş virüs reaktivitesi ve otoimmünite gibi hipotezler kabul görmektedir. Virüs reaktivitesi ve otoimmünite gibi bir neden sonrasında sinirde inflamasyonun tetiklendiği düşünülmektedir. Gelişen inflamasyon,

sinirde ödemi arttırarak, sinir kılıfının sinir kanalında uğramış olduğu basıyı arttırmaktadır. Artan bası, mikrodolaşım bozukluğu yaratarak sinirde iskemiye sebep olmaktadır. Sinir iskemisi, siniri meydana getiren aksonlarda ve miyelin kılıfta dejenerasyona neden olarak değişen derecelerde fonksiyonel kısıtlanma oluşturmaktadır. Meydana gelen bu kısıtlanma, genellikle geçici bir durum olarak bildirilmektedir. Olguların %85-97' sinde tama yakın iyileşme görülmekte olup, bu istatistiksel veri Bell paralizisinde prognozun oldukça iyi olduğuna ikna eder niteliktedir (38,39).

Periferik fasiyal paralizi nedenlerinden ikinci sırada olanı, travmalar sonrasında meydana gelen hasarlardır. Kafa travmaları sonrasında, hasarıyla en sık karşılaşılan sinirlerden biri fasiyal sinirdir. Kafa travması sonucu fasiyal paralizi gelişme riskinin %2-3' lere vardığını bildiren çalışmalar mevcuttur (23). Kafa travması sonrasında oluşan temporal kemik kırıkları, periferik fasiyal paralizi riskini daha da arttırmaktadır. Öyle ki; temporal kemik kırıklarına yaklaşık %10 oranında fasiyal paralizi eşlik etmektedir (40).

Temporal kemik kırıkları tedavi seçimi, prognoz tayini ve ortaya çıkabilecek komplikasyonların belirlenmesi açısından kolaylık sağlanması için sınıflandırılmaktadır. Petröz kemiğin uzun eksenine göre yapılan sınıflandırma longitudinal, transvers ve mikst tip kırıkları içermektedir. Longitudinal kırıklar, petröz kemiğin uzun eksenine paralel seyreden kırık hatlarının olduğu kırıklardır. Kırık hattı dış kulak yolu üst kısmından başlayarak kulak zarını geçmekte, ardından tensor timpani kasının kanalı ile genikulat ganglion arasından ilerlemesine devam ederek orta fossada *foramen spinosum* veya *foramen lacerumda* sonlanmaktadır. Temporal kırıkların %70-80' i bu tiptedir. Longitudinal kırık varlığında fasiyal paralizi gelişme ihtimali %15-20 civarlarında seyretmektedir. Longitudinal kırığa eşlik eden fasiyal paralizi, genellikle sinirin genikulat ganglion bölgesinde hasarlanmasına bağlı olarak travmadan günler sonra ortaya çıkmaktadır. Bu durumun sebebi olarak, paralizinin genellikle sinirdeki ödem veya hematoma sonrasında gecikmiş olarak geliştiği öne sürülmektedir. Paralizi daha çok ödem veya hematoma sonrasında olduğundan prognoz yüz güldürücü şekilde ilerlemektedir. Nadir de olsa longitudinal kırığa travmanın hemen sonrasında paralizinin eşlik etmesi halinde sinirde laserasyon ihtimali de akılda bulundurulmalıdır. Transvers kırıklar petröz kemiğin uzun aksına dik yönde seyreden kırık hatlarının olduğu kırıklardır. Kırık hattı *foramen magnumdan* başlayarak petröz kemiği kat eden bir yol izlemektedir. Temporal kırıkların daha azlık kısmını oluşturan transvers kırıklara %40' lardan %70' lere kadar değişen oranlarda fasiyal paralizinin eşlik ettiğini bildiren farklı çalışmalar derlenmektedir. Transvers kırıklara eşlik eden fasiyal paralizi laserasyon veya avülsiyon sonucu olduğundan erken

dönemde görülmektedir. Bu durumda erken cerrahi müdahale prognozun tayininde daha fazla önem arz etmekte olup, iyileşme pek yüz güldürücü sonlanmamaktadır. Mikst tip kırıklar ise longitudinal ve transvers kırık hatlarının beraber izlenebildiği, kırık hattının tam bir klinik antiteye uymadığı kırıklardır. Bu tip kırıklar, temporal kemik kırıklarının %5-20' sini oluşturmaktadır. Mikst tip kırıklara eşlik eden klinik bulgular, ortaya çıkabilecek komplikasyonlar, tedavi seçimi ve prognoz tayini kırık hattının geçtiği anatomik yapılara bağlı olarak değişmektedir (21,41).

Temporal kemik kırıklarının yanı sıra yüz ve kulak bölgesindeki penetran, künt ve termal travmalar da fasiyal paralizi ile sonuçlanabilmektedir. Fasiyal sinirin temporal kemikten ayrıldıktan sonraki seyri sırasında herhangi bir anatomik bölümünde hasarlanması ekstratemporal travmatik fasiyal paralizi olarak adlandırılmaktadır. Paralizi ile birlikte ortaya çıkan klinik senaryo, hasarın yeri hakkında ön fikir vermektedir. Travma sonrasında mandibula fraktürüne eşlik eden izole marjinal mandibuler dal hasarını, ekstratemporal travmatik fasiyal paralizinin örneklerinden sadece bir tanesi olarak belirtmek mümkündür (40).

Periferik fasiyal paralizinin sık görülen nedenlerinden bir diğeri de cerrahi sırasında sinirin çekiştirilmesi, kesilmesi, koterize edilmesi veya uzun süreli uyarılması sonrasında oluşabilen iatrojenik hasarlanmalardır. İatrojenik yaralanmalar otolojik ve nörootolojik cerrahiler başta olmak üzere çeşitli cerrahi girişimlere bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir. İatrojenik yaralanmaların en sık karşılaşıldığı cerrahi, serebellopontin köşe cerrahisidir. Ardısıra parotis bezi cerrahileri izlenmektedir. Otolojik cerrahiler sırasında fasiyal sinirin hasarlanma olasılığının %0,6-%3,6 arasında değiştiği bildirilen yayınlar mevcuttur. Fasiyal sinirin kanal bütünlüğündeki dehisansların varlığı bu olasılığı arttıran predispozan faktörlerdendir. Oral ve maksillofasiyal girişimler, kozmetik müdahaleler iatrojenik hasarlanmalara sebep olan diğer cerrahi müdahalelerdendir (42,43).

2.7.2. Periferik Fasiyal Paralizde Klinik Bulgular

İdiopatik, travmatik, iatrojenik veya kozmetik birçok nedenle ortaya çıkabilen periferik fasiyal paralizi ciddi fonksiyonel kısıtlanmalara, estetik, psikolojik ve sosyal sorunlara neden olmaktadır. Periferik fasiyal paralizi durumunda oküler ve otolojik kusurlar, duyuusal yitimler, bazı otonom salgı yapan bezlerde sekresyon kısıtlanmaları, konuşma güçlüğü, yutma zorluğu ve yüz kaslarında motor kontrolün kaybı sonrasında yüz estetiğinde bozulma gibi birçok problem ortaya

çıkılmaktadır. Bu problemler arasından en ciddi olanı yüz estetiğinde bozulmadır. İnsan yüzünün, kelimelerin dünyasından dahi öncelerde, iletişimin sağlanmasında tek başına yeterli olduğu bilinmektedir. Böyleyken, yüzü aracılığı ile ruhsal duygu durumunu dışa vurarak bireysel kimliğini tamamlamakta ve böylece sosyal varlığını pekiştirmekte olan insanın, yüzünün görünümünün bozulmasından etkilenmesi kaçınılmazdır (2,3).

Periferik fasiyal paralizide ortaya çıkan diğer klinik bulguları irdelersek; fasiyal sinirin ilk motor dallarından olan *nervus stapedi*us dalının fonksiyon görememesi halinde, akustik refleks arkında motor son ünite olarak görev yapan stapedial kas denerve kalmaktadır. Bu durum iç kulağı yüksek sesten korunmada yoksun bırakmaktadır. Bunun sonucunda zamanla özellikle yüksek frekanslarda olan iç kulak hasarı gelişmektedir.

Fasiyal sinirin motor innervasyonunu yaptığı kaslardan orbikularis oküli kasının çalışmaması halinde göz kapağında düşüklük olmakta, göz kapağı tam olarak kapanamamaktadır. Göz kapağında oluşan düşüklük görme alanı defektlerine neden olabilmektedir. Ayrıca tam kapanamamasının sonucu olarak oküler yüzey dış etkenlere karşı korumasız şekilde açık kalmaktadır. Gözün açık kalması durumuna lagoftalmus denilmektedir. Göz yüzeyinin nemli kalması lakrimal bezin üretmiş olduğu salgının oküler yüzeyde dağılmasıyla sağlanmaktadır. Lakrimal bezin sekresyon kontrolü fasiyal sinirin otonom parasempatik sekretomotor lifleri aracılığıyla yapılmaktadır. Liflerin hasarı halinde lakrimal bezin salgı miktarı azalmaktadır. Salgı miktarındaki azlık ve üretilen salgının göz kapağının hareketi olmadığından oküler yüzeye dağılmaması gözde kuruluğa neden olmaktadır. Kuruluk neticesinde körlüğe dahi varabilen keratit tablosu ortaya çıkabilmektedir.

Fasiyal sinirin innervasyonunu sağladığı burun çevresindeki kasların denerve kalmaları halinde burun açıklığı tam olarak sağlanamamaktadır. Nazal mukozadaki sekretuar bezlerin otonom parasempatik sekretomotor aktiviteleri de sinirin lifleri aracılığıyla sağlandığından hasar halinde nazal mukozada kuruluk gelişmektedir. Bu iki durum burundan nefes alma sırasında güçlük oluşturmakta ve havanın nemlendirilip temizlenmesine olanak vermediğinden enfeksiyonlara yatkınlığı arttırmaktadır.

Sinirin innervasyonunu sağladığı ağız çevresindeki kasların çalışmaması durumunda yeme, içme, konuşma, artikülasyon ve çiğneme problemleri gibi birçok kısıtlanma ortaya çıkmaktadır. Orbikularis oris kasının çalışmamasıyla birlikte yeme, içme ve konuşmada bozulmaların yanı sıra ağız sıkı kapanması sağlanamamakta ve gıdaların ağız dışına taşıdığı

görülmektedir. Dudak kaslarının hareketsizliği bazı harflerin telaffuzunda zorluklar oluşturmakta böylece artikülasyonda bozulmalara sebep olmaktadır. Bukkinatör kasının yeterince kasılmaması çiğneme ve emme sırasında kısıtlanmalara sebebiyet vermektedir. Ayrıca paralizisi halinde fasiyal sinirin özel duyu lifleri aracılığıyla taşınan tat duyusu, aynı taraf dil ön 2/3 kısmında kaybolmaktadır. Tat duyusundaki bozulmalar iştahsızlık halinin oluşmasına da öncülük edebilmektedir. Sinirin otonom parasempatik sekretomotor lifleri tarafından kontrol edilen submandibuler ve sublingual bezlerin hasara bağlı denervasyonları halinde klinik önemi olmayan miktarlarda tükrük salgısında azalma görülmektedir. Tüm bu oral problemlerin yanında fasiyal paralizisi ağız hijyeninde bozulmalar oluşturmakta, diş çürükleri ve ağızda kötü koku ortaya çıkabilmektedir (14,21,23).

Fasiyal sinir paralizisi halinde tüm bu klinik bulguların değerlendirilebilmesi ve sinirdeki fonksiyon kaybının derecelendirilebilmesi açısından House-Brackmann, Burres-Fisch, Sunnybrook, Nottingham ölçekleri gibi bazı ölçekler dokümente edilmiştir. Bu ölçekler arasından en sık kullanılan House-Brackmann ölçeğidir. House-Brackmann ölçeği sinirdeki kısıtlanmanın ve iyileşmenin değerlendirilmesi amacıyla 1984 yılında Amerikan Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Akademisi tarafından önerilmiştir. Ancak önerilen ilk versiyon yüzün alt bölgelerini ayrı ayrı değerlendirememesi nedeniyle revize edilmiştir. 2009 yılında Amerikan Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Akademisi Fasiyal Sinir Bozuklukları Komitesi tarafından, 'Fasiyal Sinir Derecelendirme Sistemi' başlığıyla sunulan yeni versiyon halen kullanılmaktadır (Şekil 7) (45).

Evre I (normal): Tüm sahalarda normal, simetrik fonksiyon.
Evre II (hafif disfonksiyon): Yalnızca yakın inspeksiyonda fark edilebilen hafif güçsüzlük; minimal efor ile göz kapatılabiliyor; maksimal efor ile gülme sırasında hafif asimetri; zorlukla fark edilebilen sinkinezis; kontraktür veya spazm yok.
Evre III (orta disfonksiyon): Disfigürasyona yol açmayan bariz güçsüzlük; kaşını kaldıramayabilir; maksimal efor ile göz tam kapatılabiliyor; güçlü ancak asimetrik ağız hareketi var; bariz ancak disfigürasyona yol açmayan sinkinezis, kütle hareketi veya spazm var.
Evre IV (orta-şiddetli disfonksiyon): Bariz ve disfigürasyona yol açan güçsüzlük; kaş kaldırılamıyor; maksimal efor ile göz tam kapatılamıyor ve ağız hareketleri asimetrik; şiddetli sinkinezis, kütle hareketi veya spazm.
Evre V (şiddetli disfonksiyon): Zorlukla fark edilebilen hareket; göz tam kapatılamıyor, ağız köşesinde hafif hareket var; sinkinezis, kontraktür ve spazm genellikle yok.
Evre VI (total paralizisi): Zorlukla fark edilebilen hareket; göz tam kapatılamıyor, ağız köşesinde hafif hareket var; sinkinezis, kontraktür ve spazm genellikle yok.

Şekil 7: House-Brackmann Fasiyal Paralizi Derecelendirme Sistemi

2.7.3. Periferik Fasiyal Paralizde Topografik Testler

Fasiyal sinir, birbirinden farklı fonksiyonlara sahip çok sayıda sinir lifi içeren karma yapıda bir kranial sinirdir. Paralizi halinde sinirin farklı fonksiyonlarına aracılık eden dallarının muayene edilerek olası hasarın yer aldığı kısmın belirlenmesine yönelik testlere, topografik testler denilmektedir. Literatürde mevcut birçok araştırma topografik testlerin hasarın yerinin doğru lokalize edilmesinde yüksek duyarlılık göstermediğini belirtmektedir (23,46). Özellikle akustik refleks dışındaki topografik testlerin güvenilirlikleri düşük, gerçekleştirilmeleri güç ve klinik yoruma olan katkıları sınırlıdır. Bu durumun en önemlisi nedenlerinden biri olarak sinirde paralizi oluşturan hasarın, sinire ait olan tüm lifleri eşit derecede etkilememesi sonrasında bazı aksonların görevlerini yapabiliyor olmaları gösterilmektedir. Bunun yanında sinirin farklı dallanma modelleri ve çapraz innervasyonlar gösterebiliyor olması ve trigeminofasiyal anastomozların varlığı da diğer nedenler arasında yer almaktadır (36,46,47).

2.7.3.1.Schirmer Testi (Kuru Göz Testi)

Fasiyal sinirin ana gövdesinden ilk ayrılan sekretomotor dal olan *nervus petrosus superficialis majorun* işlevselliğinin değerlendirildiği testtir. Sinirin bu dalı lakrimal bezin sekresyonunu düzenlediğinden gözyaşı miktarı testin ölçümünü yaptığı parametredir. Testin yapılması esnasında her iki alt göz kapağına 0.5 cm x 0,5 cm büyüklüklerinde kurutma kağıtları konulmakta ve beş dakika sonra kağıtların ıslaklıkları değerlendirilmektedir. Normal taraf ile sinirin paralitik olduğu taraf arasındaki ıslaklık farkının % 30' un üzerinde olması veya iki tarafta da 25 mm' den daha az ıslaklık olması testin anlamlı diğer bir ifadeyle pozitif olduğuna işaret etmektedir. Bu durumda testin değerlendirilmesi, fasiyal sinirde paralizi oluşturan hasarın *nervus petrosus superficialis major* dalının ana gövdeden ayrıldığı genikulat ganglionda veya daha proksimalde olduğu yönündedir (46).

2.7.3.2.Akustik Refleks Testi

Fasiyal sinirin ana gövdesinden timpanik segmentin sonunda ikinci dirsek yakınlarında ayrılarak stapedial kasın motor innervasyonunu sağlayan *nervus stapedius* dalının işlevselliğinin

değerlendirildiği testtir. Testin yapılma prensibi, işitmesi normal olan bireylere, saf ses işitme eşiğinin 70-80 desibel üzerinde akustik uyarın verilmesi ile ipsilateral ve kontralateral stapes kaslarının iç kulağı yüksek sestem korumak amacıyla kasılmalarının impedansmetrik olarak kaydedilmesidir. Bu test ile yapılan akustik refleksin kontrolünün gerçekleştirilmesidir. Refleksin olmaması durumu fasiyal sinirdeki parolitik hasarın *nervus stapediun* ana gövdeden ayrıldığı ikinci dirseğın daha proksimalinde olabileceğine işaret etmektedir (46).

2.7.3.3.Tat Testi (Gustometri ve Elektrogustometri)

Duyu organı olan dilin ön 2/3 kısmından tat duyusunu alarak mastoid kemiğın içine değin korda timpani ile ardından mastoid kemik içinde fasiyal sinir ana gövdesiyle birlikte beyin sapına ileten sensitif liflerin işlevselliğının değerlendirildiği testtir. Testin yapılması subjektif ve objektif olarak farklı metotlarla olabilmektedir. Subjektif yöntem tatlı, tuzlu, acı ve ekşi farklı uyarınların değışen yoğunluklarda dilin her iki tarafına uygulanması prensibine dayanmaktadır. Objektif yöntem sırasında ise dilin her iki tarafına bağlanan elektrodlar ile giderek artan şiddette uyarın verilerek metalik bir tadın hissedildiği eşik şiddeti saptanmaktadır. İki taraf arasında farklılık oluşması durumunda testin pozitif olduğu belgelenmektedir. Testin pozitif olması, sinirde paralizisi oluşturan hasarın, korda timpani dalının ayrıldığı mastoid segmentteki kısmından daha proksimalde olduğuna işaret etmektedir (36,46).

2.7.3.4.Tükürük (Blatt) Akım Testi

Fasiyal sinirin korda timpani dalı içerisinde submandibuler beze ulaşarak, bezin parasempatik sekretomotor aktivitesini düzenleyen liflerin işlevselliğının değerlendirildiği testtir. Test sırasında wharton kanalları kateterize edilerek, besin maddeleri aracılığıyla sekresyon stimulyonu yapılmakta ve her iki submandibuler bezin ürettiği tükürük miktarı karşılaştırılmaktadır. Fasiyal paralizinin olduğu taraftaki submandibuler bezden elde edilen tükürük miktarının, diğerine kıyasla % 25' den fazla az olması test pozitif olarak anlamlandırılmaktadır. Testin pozitifliği tıpkı tat testinde olduğu üzere sinirde paralizisi oluşturan hasarın, korda timpani dalının ayrıldığı mastoid segmentteki kısmından daha proksimalde olduğuna işaret etmektedir. Ayrıca tükürük miktarının yanı sıra tükürük pH' sının ölçülmesi de önerilmektedir. Normalde

submandibuler tükürük pH'sı 6.4 veya daha yüksektir. Bu değerin 6.1' in altında olması korda timpani dalının da paraliziden etkilendiğini göstermektedir (46,48).

2.7.4. Periferik Fasiyal Paralizde Elektrodiagnostik Testler

Fasiyal paralizde, sinirde paraliziye sebep olan hasarı değerlendirmek için birçok elektrodiagnostik test bulunmaktadır. Fasiyal sinirde paraliziye sebep olan hasar daha çok temporal kemiğin içinde gerçekleştiğinden; testlerin çoğunda hasarın proksimalinden uyarı verilememektedir. Haliyle birçok durumda hasarın proksimalinden ve distalinden birlikte yanıtlar elde edilememektedir. Bu sebepten ötürü testlerin çoğunun prensibi hasarın distalinden verilen uyarı ile elde edilen yanıtların, sinirin salim olduğu taraftan elde edilen yanıtlarla karşılaştırılmasına dayanmaktadır.

Elektrodiagnostik testlerin, hasar oluştuktan sonraki ilk üç gün içinde güvenilir sonuçlar vermedikleri bilinmektedir. Sinirde paraliziye sebep olan hasarın tam kat kesilme gibi ciddi olması halinde dahi ilk üç gün içinde aksonal dejenerasyon gerçekleşmeyeceğinden sinirsel iletimin devam ediyor olması beklenmektedir. Bu nedenle elektrodiagnostik testlerin üçüncü günden sonra yapılmaları önerilmektedir. Bu doğrultuda elde edilen veriler hasarın yerini belirlemede ve dejenerasyonun takibi ile prognoz tayininde daha güvenilir olmaktadır (36,47,49).

2.7.4.1.Fasiyal Sinirdeki Hasarın Distalinden Değerlendirildiği Elektrodiagnostik Testler

Sinir Latans Testi: Fasiyal sinire uyarı vererek sinirin iletim hızına bakılmaktadır. Test sırasında, fasiyal sinir stilomastoid forameninden çıktıktan sonra uyarılmaktadır. Uyarı sonrası yüz ve mimik kaslarının kasılmasına kadar olan zaman aralığı milisaniye cinsinden ölçülmektedir. Sağlam ve hasarlı tarafların karşılaştırılması ile hasarlı tarafta 4 msn ve üzeri gecikme olması normal kabul edilmemektedir (36,47).

Sinir Uyarılabilirlik Testi: Sinirin innervasyonunu sağladığı yüz ve mimik kaslarında kasılma oluşturan en düşük akım şiddetindeki uyarana bakılmaktadır. Test sırasında sağlam taraftaki fasiyal sinire stilomastoid forameninden çıktıktan sonra 0,3 msn süreyle giderek artan

şiddetlerde elektriksel uyarın verilmektedir. Yüz ve mimik kaslarında gözle görülür kasılma oluşturan en düşük şiddetteki uyarın eşik değeri olarak belirlenmektedir. Ardından aynı işlemler hasarlı tarafta da tekrarlanarak; her iki eşik değeri karşılaştırılmaktadır. Eşik değerler arasındaki farkın 3.5 mA' den fazla olması normal kabul edilmemektedir. Farkın fazla olması vakaların yaklaşık %85' inde prognozun kötü olacağını öngörmektedir. Sinir uyarılabilirlik testi kolay uygulanmakta olan basit ve ucuz bir testtir. Ancak karşılaştırma gerektirdiğinden bilateral olgularda kullanılamamaktadır. Ayrıca ilk üç günde sinirde dejenerasyon başlamadığından, 2-3 hafta sonrasında ise tam dejenerasyon yerleştiğinden kullanımı kısıtlanmaktadır (36,47,49).

Maksimal Stimülasyon Testi: Sinirin innervasyonunu sağladığı yüz ve mimik kaslarında maksimal kasılma oluşturan uyarının akım şiddetine bakılmaktadır. Yapılma yöntemi olarak sinir uyarılabilirlik testi gibi gerçekleştirilmektedir. Ancak bu testin prensibi sinir uyarılabilirlik testindeki gibi düşük akımla uyarılan miyelinli liflerle birlikte sinir uyarılabilirlik testinden daha yüksek akımla uyarılan miyelinsiz liflerin tamamının katılımıyla elde edilen maksimal kasılmanın karşılaştırılarak değerlendirilmesine dayanmaktadır. Sağlam taraf %100 kabul edilerek hasarlı taraf ile karşılaştırılmakta ve hasarlı taraf %0-%100 arasında olacak şekilde skorlanmaktadır. Değerler arasındaki fark, hasarlı taraftaki dejenere liflerin oranını göstermektedir. Prognoz öngörüsünde sinir uyarılabilirlik testinden daha değerli olduğu bildirilmektedir (36). Uyarının akım şiddeti daha yüksek olduğundan rahatsız edici olabilmektedir. Ayrıca sinir uyarılabilirlik testi gibi bilateral olgularda ve ilk 3 gün ile 2-3 haftadan sonra kullanımı kısıtlanmaktadır (36,47).

Elektronörografi (ENoG): Fasiyal sinire elektriksel uyarın verilerek yüz ve mimik kaslarına giden motor ünitelerde oluşan bileşik aksiyon potansiyellerinin ölçüldüğü testtir. Testin yapılış metodu maksimal stimülasyon testine benzemektedir. Test sırasında, fasiyal sinire stilomastoid forameninden çıktıktan sonra 2 saniyede bir kez olmak üzere 0.2 ms süreyle maksimal kasılma sağlayan uyarın şiddetinin daha üzerinde akım verilmektedir. Uyarı sonrasında yüz ve mimik kaslarının motor ünitelerinde meydana gelen bileşik aksiyon potansiyeli, nazolabial sulkus üzerine yerleştirilen elektrod aracılığı ile objektif olarak ölçülmektedir. Her iki taraf için ayrı olarak yapılan uygulamalar sonrasında elde edilen değerler yüzdesel olarak karşılaştırılmaktadır. İki taraf arasındaki fark dejenere olan liflerin oranını yansıtmakta olup; bu değer %30' un üzerinde olması halinde anlamlı olduğu bilinmektedir. Testin yapıldığı sıradaki farkın büyüklüğü ile beraber, takipler sırasında farkın artması da prognozun en önemli belirteçlerindedir. Farkın hızla artması dejenerasyonun hızla ilerlediğine işaret etmekte olup ağır hasar göstergesi olarak kabul edilmektedir. Öyle ki travmatik paralizilerde ilk 6 günde, Bell paralizisi ve Ramsey - Hunt

sendromunda ilk iki hafta içinde %90 dejenerasyona ulaşılması durumunda cerrahi tedavi seçeneği önerilmektedir.

ENoG, erken dönemde dejenerasyonun ve akson hasarının belirlenmesinde haliyle prognoz tayininde en değerli yöntem olarak kabul edilmektedir. Maksimal stimülasyon testine kıyasla kayıt altına alınabilen daha objektif ve güvenilir sonuçlar sunmaktadır. Ancak tıpkı maksimal stimülasyon testi gibi ilk 3 gün ile 2-3 haftadan sonra kullanımı kısıtlanmaktadır (36,50,51).

Elektromiyografi (EMG): Elektriksel uyarın sonrasında yüz ve mimik kaslarında meydana gelen motor ünite potansiyellerinin yüzey elektrotları veya kas içine yerleştirilen elektrotlar yardımıyla ölçüldüğü testtir. İstirahat ve kasılma sırasında motor ünitelerden elde edilen farklı yanıtlar mevcuttur.

Normal istirahat potansiyelleri: Kasa ait motor ünitelerden aktivite yokluğunda elde edilen potansiyellerdir. İstirahat veya uzamış denervasyon sonrasında gelişen fibrozis gibi durumlarda elde edilmektedir.

İstemli motor ünite potansiyelleri: Kasılma ile motor ünitelerden elde edilen bifazik veya trifazik dalga şekline sahip aksiyon potansiyelleridir. Tamamen sağlıklı bir nöromuskuler sistem sayesinde elde edilebilirlerdir.

Fibrilasyon potansiyelleri: Denerve kas lifi membranında asetilkoline karşı hipersensitivite gelişmesi sonrasında ortaya çıkan spontan potansiyellerdir. Sinire ait aksonal liflerin tamamen zarar gördükleri durumlarda kasın sinir lifi tarafından uyarılmamasına bağlı olarak 2. haftadan sonra ortaya çıktıkları bilinmektedir.

Polifazik reinnervasyon potansiyelleri: Aksonal hasar sonrasında reinnervasyonun tekrar başlamasıyla birlikte motor ünitelerden elde edilen polifazik potansiyellerdir. Denerve olan kasın tekrar innerve olduğuna işaret etmektedir.

İstirahat halinde olan veya uzun süreli denerve kaldıktan sonra fibrozis gelişen kas liflerinin motor ünitelerinde belirgin elektriksel aktivite izlenmemektedir. Bu durumda motor ünitelerden istirahat potansiyeli denilen herhangi bir dalga modeli oluşturacak kadar elektriksel aktivitesi olmayan potansiyeller izlenmektedir. Kasın istemli kasılması ile motor ünitelerden elde edilen 50-1500 µV amplitüdünde bifazik veya trifazik paterndeki elektriksel dalgalar istemli motor ünite

potansiyelleridir. Hasar sonrası ilk günlerde, sinir aksonlarında hasara rağmen dejenerasyon başlamadığından istemli motor ünite potansiyellerinin elde edilmesi olağandır. Bu durumda hasar sonrası ilk günlerde istemli motor ünite potansiyellerinin varlığı anlamlı olarak değerlendirilmemektedir. Ancak sonraki günlerde istemli motor ünite potansiyellerinin saptanması sinirdeki hasarın tüm aksonal lifleri etkilemediğini göstermektedir. Ayrıca hasar sonrası ilk 2 haftada istemli motor ünite potansiyellerinin tespit edilmesi prognozun iyi olduğunu göstermektedir. Tamamen denerve olan kas liflerinde 14-21 günlerden sonra ortaya çıkan 10-200 µV düşük amplitüdü motor ünite potansiyelleri, fibrilasyon potansiyelleridir. Bu potansiyellerin kaynağı kas lifinde istemsiz gerçekleşen ve gözle görülmeyen kontraksiyonlardır. Fibrilasyon potansiyelleri tamamıyla denerve olan kas lifinin canlılığını hala koruduğuna işaret etmektedir. Kas lifinin uzun süreli denervasyonu sonrasında yeniden uyarı almasıyla motor ünitelerden elde edilen birbirlerinde farklı dalga paternlerindeki elektriksel aktivite polifazik motor ünite potansiyelleridir. Polifazik motor ünite potansiyelleri 4-6. haftadan sonra başlayan aksonal rejenerasyonun ifadesi olarak görülmektedir. Aksonal iyileşmenin göstergesi olarak prognozun iyi yönde ilerlediğini anlatmaktadır. Ayrıca cerrahi olarak sinir anastomozu onarımı gerçekleştirilen durumlarda 15. ayda yapılan EMG’ de polifazik motor ünite potansiyellerinin görülmemesi reinnervasyonun olmadığı göstermektedir (23, 36,47).

2.7.4.2.Fasiyal Sinirdeki Hasarın Proksimalinden Değerlendirildiği Elektrodiagnostik

Testler

Trigemino-fasiyal Refleks (Göz kırpma – Blink refleksi): Supraorbital foramenen trigeminal sinire uyarı verilerek, fasiyal sinir tarafından innerve edilen orbikularis okuli kasından EMG yanıtlarının izlendiği testtir. Trigemino-fasiyal refleks arkının değerlendirildiği bu test sırasında; fasiyal sinirin intrakranial ve intratemporal bölümleri de dahil tamamının fonksiyonel durumu değerlendirilmektedir. Periferik fasiyal paralizde ilk günden itibaren kullanılabilmesi testi değerli kılmaktadır. Test sırasında fasiyal sinir hasarı olan tarafta refleks yanıtlarının alınamadığı ya da normalden küçük ve geç olarak alındığı görülmektedir. Ancak periferik fasiyal paralizde hasar sonrası erken dönemde yanıtlarının elde edilebilmesi prognozun olumlu belirteçlerindedir (52).

Fasiyal Sinirin Magnetik Uyarımı: Magnetik alan aracılığı ile fasiyal sinire intrakranial uyarı vererek sinirin tamamının fonksiyonel açıdan değerlendirilebildiği testtir. İlk kez Barker tarafından kullanımı önerilen testin uygulanabilirliği yaygın değildir. Diğer elektrodiagnostik testlerden farklı olarak sinirin intrakranial uyarılabilmesi sayesinde dejenerasyonun stilomastoid

foramene ulaşması beklenmemektedir. Haliyle fasiyal sinirdeki hasar sonrası oluşan aksonal dejenerasyonun erkenden saptanması mümkün olmaktadır (52).

2.8.AKUT GELİŞEN PERİFERİK FASİYAL SİNİR HASARI SONRASINDA TEDAVİ

Akut başlangıçlı periferik fasiyal paralizi sıklıkla travmatik veya iatrojenik nedenler sonrasında sinirde gelişen ciddi ezilme ve tam kat kesi durumlarında görülmektedir. Bu durumun tedavisinde cerrahi ve cerrahi dışı tedavi enstrümanları mevcuttur. Cerrahi tedavi, sinirin eksplorasyonundan farklı şekillerde onarımına, göz kapağı ve yüz kaslarına yönelik yapılan çeşitli girişimlere kadar birçok uygulamayı içermektedir. Cerrahi dışı tedavi seçenekleri arasında ise çeşitli medikal maddeler ve fizik tedavi yöntemleri gösterilmektedir. Fizik tedavi yöntemleri yüz masajları, yüz hareket egzersizleri, konuşma egzersizleri ve sıcak havlu kompresi gibi çeşitli uygulamaları içermektedir. Medikal maddeler içerisinde kortikosteroidlerden vitaminlere, antioksidan preparatlardan antivirallere kadar farklı ajanlar kullanılmaktadır (11,15,23).

2.8.1.Akut Gelişen Fasiyal Sinir Hasarı Sonrasında Cerrahi Tedavi

Periferik fasiyal paralizi sonrasında uygulanan cerrahi müdahalelere genel olarak bakıldığında; tüm müdahaleleri statik, dinamik ve tamamlayıcı olmak üzere sınıflamak mümkündür. Tamamlayıcı müdahaleler blefaroplasti ve yüz germe gibi yumuşak dokuya yeniden pozisyon verilmesi ile ilişkili müdahalelerdir. Statik müdahalelere bakıldığında, daha çok oküler yüzeyi kuruluştan korumak amacıyla yapılan göz kapağına çeşitli askı materyalleri veya ağırlık asılması ve yay implantasyonları gibi uygulamalar göze çarpmaktadır. Dinamik müdahaleler ise doğrudan fasiyal sinirdeki fonksiyon kaybını iyileştirmeye yönelik olan sinir dekompresyonu, primer anastomoz ile onarım, greftleme, diğer motor sinirlerle anastomoz ve muskulofasiyal transpozisyon gibi cerrahi işlemleri kapsamaktadır (53,54).

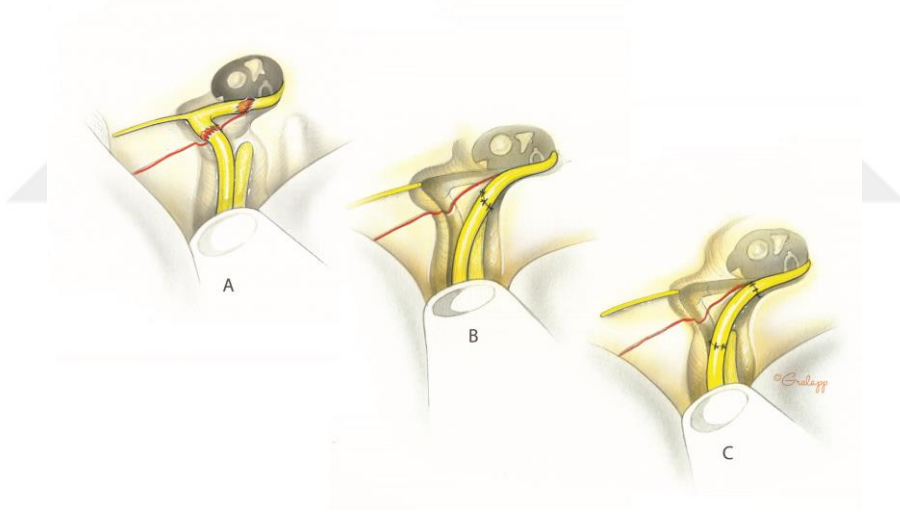
Periferik fasiyal paralizi varlığında sinire yönelik cerrahi müdahalenin gerekliliği ve seçilmesi gereken dinamik müdahale yöntemi, paraliziyi ortaya çıkaran etkene göre belirlenmektedir. Dinamik cerrahi müdahale gerekliliği sıklıkla travmatik veya iatrojenik nedenler sonrasında ani olarak başlayan periferik fasiyal paralizi durumlarında gerekmektedir. Travma varlığında erken başlangıçlı total periferik paralizi halinde üçüncü günden sonra yapılan seri ENoG incelemelerinde, ilk 7 gün içinde %90' dan daha fazla aksonal dejenerasyon geliştiği saptanırsa derhal cerrahi eksplorasyon önerilmektedir. Travma sonrasında geç dönemde gelişen periferik

fasiyal paralizili halinde ise EMG' de rejenerasyon saptanamazsa birinci yıla kadar cerrahi eksplorasyon yapılabileceği bildirilmektedir. Travmanın yanı sıra cerrahi işlemler ve iatrojenik uygulamalar sırasında veya hemen sonrasında başlayan periferik fasiyal paralizi durumunda en kısa sürede cerrahi eksplorasyon tavsiye edilmektedir. Fakat cerrahi işlemi veya iatrojenik uygulamayı gerçekleştiren kişinin sinir bütünlüğünden emin olması halinde paralizi durumunun elektrodiagnostik testlerle izlenmesi de seçenek olarak sunulmaktadır. Cerrahi eksplorasyon ile sinir Fallop kanalı içerisinde dekompresyon edilerek ortaya konmaktadır. Bu sayede sağlanan görüş ile hasarlanmanın yeri, şekli ve ciddiyeti belirlenmektedir. Sinir gövdesinde belirgin hasar saptanamaması halinde paralizinin bası sonrası gelişen ödem nedeniyle kaynaklandığı düşünüldüğünden dekompresyon işleminin yeterli olduğu kabul görmektedir. Eksplorasyon ile sinirde kesi saptanması halinde ise dinamik müdahalelerden uygun olan seçilerek onarım sağlanmalıdır. Kesinin sinir çapının %50' sinden daha az olduğu ve aksonal liflerin yarısından çoğunun sağlam görüldükleri durumda dekompresyon yaparak ve sinir uçlarının karşı karşıya gelmesini sağlamak yeterli olmaktadır. Sinir gövdesindeki kesi sinir çapının yarısından fazla ise sinir dokusu kesilerek primer anastomoz, sinirin yeniden şekillendirilmesiyle uç uca anastomoz veya greftleme gibi dinamik müdahale yöntemlerinden uygun olan seçilerek onarımın yapılması tavsiye edilmektedir. Kesi varlığında en uygun dinamik müdahale başarılı şekilde uygulansa dahi iyileşme House-Brackman Evreleme Sistemi' ne göre, evre 3 seviyesinden daha iyi olmamaktadır (54,55,56).

Primer Anastomoz: Sinirde, sinirin ana gövdesinin çapının yarısından daha fazlasını kat eden kesi varlığında ilk tercih edilen yöntemdir. Sırasıyla ilk olarak, kesi yerinde skatris dokusu varlığında öncelikle inflame dokuların rezeke edilerek uzaklaştırılması önerilmektedir. Devamında sinir dokusu hasarlı kısımdan sinir uçları diagonal olacak şekilde keskin mikrobistüri ile dik şekilde kesilmektedir. Hemen ardından mikroskop altında her iki uç birbirine tam uyacak şekilde sütüre edilmektedir. Sütürasyon, sinir uçlarında oluşturulan travma minimize edilerek mümkün olan en az sayıda sütür en ince iplik (10/0 monofilament) kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Sütür sonrasında onarılan kısım amniyon, silikon, kollajen doku gibi biyouyumlu materyaller ile sarılabilmektedir. Ayrıca sütür işleminin temporal kemik dışında gerçekleştirildiği vakalarda stabilizasyonu sağlaması amacıyla silikon tüp veya benzeri biyouyumlu materyaller ile anastomozun korunması tavsiye edilmektedir. Son zamanlarda sinir uçlarının sütür yerine fibrin doku yapıştırıcılar aracılığı ile biraraya getirilmesi denenmektedir. Fibrin doku yapıştırıcıları içerdikleri büyüme faktörlerini ile rejenerasyona olan olumlu katkıları yanında kolayca uygulanarak sinir uçlarında ilave travmayı en aza indirmektedir. Primer anastomoz sırasında dikkat edilmesi gereken en önemli faktörlerden biri sinirde gerginliğe sebebiyet vermemektir. Kesi

uçlarının birbirlerine kavuşamamaları halinde primer anastomozu gerçekleştirmek adına gerginlik oluşturulmamalıdır (57,58).

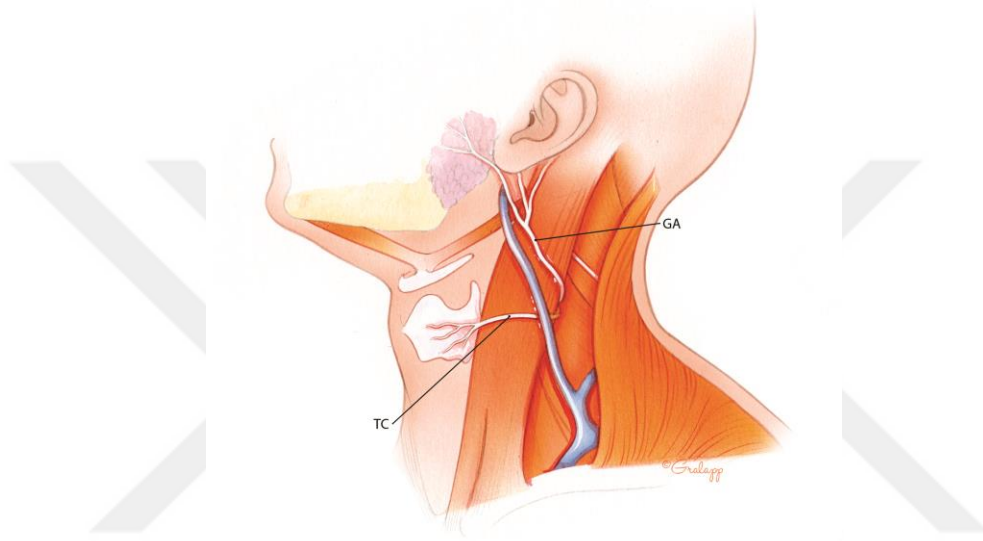
Re-Routing Uç Uca Anastomoz: Sinir dokusundaki hasar nedeniyle gerginlik oluşturmaksızın sinir uçlarının karşılıklı gelemediği ancak hasarın etkilediği bölümün 1 cm' den daha az olması durumunda tercih edilebilen yöntemlerden biridir. Sinirin her iki ucunun gerginlik yaratmadan birbirine yaklaştırılması prensibine dayanmaktadır. Örnekleme gerekirse otolojik cerrahi sırasında mastoid segmentte hasar saptanması üzerine; sinirin timpanik segmentinin serbestlenerek doğrudan stilomastoid foramene yaklaştırılmasıyla sağlanan anastomozdan bahsedilebilir. Ancak otolojik cerrahi sırasında uygulanım açısından pratik olmadığından ve sonuçlar açısından greftleme ile benzer sonuçlar verdiği için sık olarak tercih edilmemektedir. Yine de parotis cerrahisi sırasında meydana gelebilecek hasarlanmalar için alternatif onarım şekli olarak kullanılmaktadır (Şekil 8).



Şekil 8: Re-routing uç uca anastomoz metoduyla sinirin onarımı

Sinir Greftleri ile Onarım: Sinir gövdesindeki hasar nedeniyle sinir uçlarının yeniden yol oluşturularak dahi birbirlerine yaklaştırılamadıkları durumda tercih edilmektedir. Greftleme için otolog sinir greftlerinin seçilmesinde en önemli etkenlerden biri otogreftlerin bazal laminaya sahip olmalarıdır. Bazal lamina, birçok büyüme faktörünü salgılayarak aksonal rejenerasyon ve diferensiyasyona öncülük eden schwann hücrelerini ihtiva etmektedir. Onarım sırasında tercih edilen donör otogreft hasarlı bölümün uzunluğundan %15-20 daha uzun kesilerek çıkarılmalıdır. Proksimal ve distal anastomozlar sütür ya da doku yapıştırıcısı kullanılarak yapılabilmektedir. Onarım sırasında en sık tercih edilen otolog greft, lif yapısı ve kalınlık bakımından fasiyal sinire

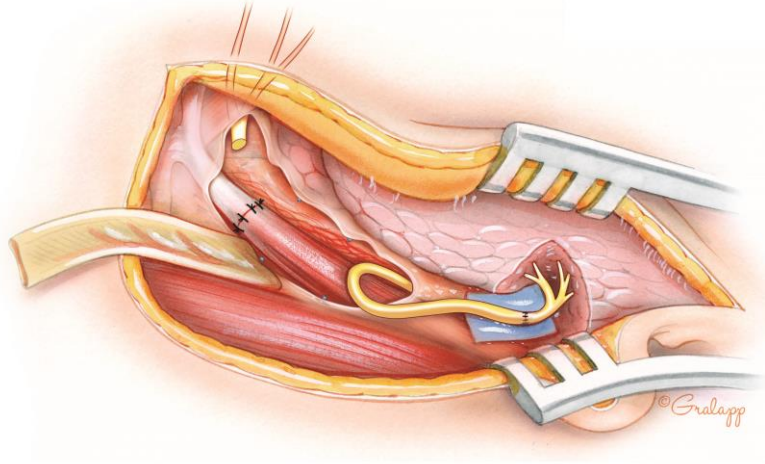
olan benzerliği ve eksizyonu sonrasında sadece bölgesel duyu kusurları gelişmesi nedeniyle *nervus auricularis magnus*dur. *Nervus auricularis magnus* 10 cm' ye kadar olan defektlerde rahatlıkla yeterli olmaktadır. *Nervus auricularis magnus* dışında sural, lateral, medial antebrakial kutanöz sinirler ve vastus lateralis kasının motor siniri de kullanılabilen diğer otogreftlerdir. Otogreftler arasından motor sinir greftiyle yapılan onarımlar sonrası daha başarılı sonuçlar alındığını bildiren yayınlar mevcuttur. Ayrıca otogreftler dışında kadavradan elde edilen allogreftler de sinir onarımında kullanılmaktadır (Şekil 9) (57,59,60).



Şekil 9: Sinir otogrefti metoduyla sinirin onarımı

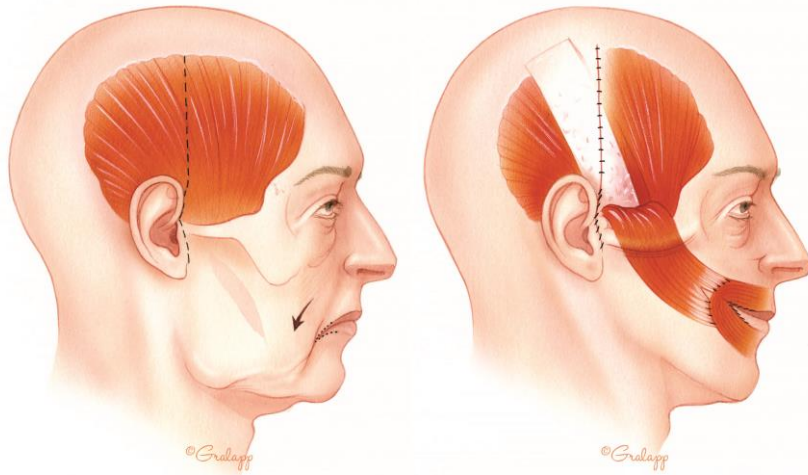
Fasiyal Sinirin Diğer Motor Sinirlerle Anastomozu: Sinir dokusundaki hasarın, greft ile onarımının sağlanamayacağı kadar uzun veya birden fazla olduğu ve hasarlı kısmın proksimaline ulaşamadığı durumlarda tercih edilmektedir. Onarımın prensibi, fasiyal sinirin hasar kısmındaki distal ucun, bir başka motor sinirin proksimal ucuyla anastomozlaştırılması esasına dayanmaktadır. Bu işlem için hipoglossal sinir, spinal aksesuar sinir, trigeminal sinirin masseter kasa giden dalı ve servikal pleksusun motor dalı kullanılabilir. Fasiyal sinire olan yakın komşuluğu, miyelinize motor lif sayısının fazla olması, anastomoz sonrasında dil yarısında gerçekleşecek olan motor kaybın tolere edilebilir olması ve cerrahi sonrasında elde edilen başarı oranları hipoglossal siniri avantajlı kılmaktadır. Hipoglossal sinir ile anastomoz sırasında, hipoglossal sinir ansa servikalıs dalının distalinden tamamen kesilerek, fasiyal sinirin ana trunkusu ile birleştirilmektedir. Bu şekilde gerçekleştirilen uç uca anastomozun yanı sıra doğrudan anastomoz, uç yan anastomoz, araya greft konarak anastomoz gibi farklı cerrahi tekniklerde tercih edilebilmektedir. Uç uca anastomoz

teknikler arasında komplikasyon oranları en yüksek saptanan ancak en başarılı sonuçların elde edildiği tekniktir (Şekil 10) (61,62).



Şekil 10: Hipoglossal sinir ile anastomoz metoduyla sinirin onarımı

Reanimasyon Teknikleri: Fasiyal sinirdeki hasarın hiçbir cerrahi yöntemle onarılamaması halinde yüz kaslarındaki hareket kaybı ve atrofi sonrasında yüzde oluşan asimetriyi gidermek amacıyla yapılan müdahalelerin tamamıdır. Fasiyal paraliziyi oluşturan nedenden ve paralizinin gerçekleştiği zamandan bağımsız olarak derhal sevindirici sonuçlar vermesi bakımından diğer cerrahilere kıyasla yüz güldürmektedir (Şekil 11) (63).



Şekil 11: Reanimasyon metoduyla sinir paralizinin neden olduğu klinik kısıtlanmanın iyileştirilmesi

2.8.2.Akut Gelişen Fasiyal Sinir Hasarı Sonrasında Medikal Tedavi

2.8.2.1.Glukokortikoidler

Fasiyal sinirde hasar sonrasında gelişen inflamasyon halinin baskılanması ve ödemin azaltılması amaçlarıyla uzun yıllardır kullanılmakta olan medikal tedavi seçeneklerinden bir tanesidir. Literatüre sunulan çalışmalar derlendiğinde özellikle idiopatik periferik fasiyal paralizide prognoza olumlu katkılarda bulunduğu görülmektedir. Bu doğrultuda 2001 yılında Amerikan Nöroloji Akademisi idiopatik periferik fasiyal paralizide kullanılmalarının yararlı olduğunu bildirmiştir (64). Çoğunlukla sinirin Fallop kanalında sıkışmasıyla oluşan bası nedeniyle ortaya çıkan idiopatik periferik fasiyal paralizide; vasküler geçirgenliği azaltarak sinir etrafında oluşan lokal ödemi gerilettiği ve böylece Fallop kanalında oluşan sinir basısını azalttığı literatüre sunulan çalışmalarla ortaya konulmaktadır (11,64).

Glukokortikoidlerin travma sonrasında gelişen periferik fasiyal paralizide de faydalı oldukları gösterilmektedir. Travma sonrasında ortaya çıkan inflamasyon haline aynı etki mekanizması üzerinden müdahale ederek sinirdeki ödemi ve basıyı azalttıkları çalışmalarla doğrulanmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalar aksonal dejenerasyon sürecini yavaşlattıklarını, aksonal rejenerasyonu arttırdıklarını, lipid peroksidasyonu azaltarak serbest oksijen radikallerinin oluşumunu azalttıklarını, fagositozu inhibe ettiklerini, fibrozis gelişimini inhibe ettiklerini göstermektedir. Tüm bu etkiler, glukokortikoidlerin fasiyal sinir hasarı sonrasında kullanılmalarının gerekliliği yönünde olumlu referans olmaktadır (65,66).

Glukokortikoidlerinin sinir dokusu üzerine olan etkileri dışında diğer doku ve sistemik metabolizma üzerine olan etkileri de mevcuttur. Çalışmalarda; glukokortikoidlerin yara iyileşmesini geciktirdikleri, hiperglisemi, hiperlipidemi, hipertansiyon, hipopotasemi, hiponatremi, hipervolemi, ateroskleroz gibi sistemik birçok olumsuz etkiye sahip oldukları gösterilmektedir. Bu sistemik yan etkiler, glukokortikoidlerin kullanım durumunu kısıtlamaktadır (65).

2.9. PLATETTEN ZENGİN FİBRİN

Plateletler, yara iyileşmesini başlatan ve salgıladıkları büyüme faktörleri aracılığıyla iyileşme sürecinde aktif rol alan hücrelerdir. Bu hücreler, salgılamış oldukları büyüme faktörleri aracılığıyla bir orkestra şefi edasıyla iyileşmeyi yönetmektedir (67). Bağ dokusu hücrelerinin

iyileşme bölgesine göçmeleri ve çoğalmaları, iyileşme bölgesinde anjiogenez artışı, makrofajların aktivasyonu, kemik rejenerasyonu gibi etkilerin plateletlerden salınan büyüme faktörleri sayesinde gerçekleştiği bilinmektedir. Plateletlerin iyileşme üzerine olan bu önemli etkileri, yara tedavisinde merak uyandırmaktadır. Literatüre bakıldığında 1990' lardan itibaren platelet konsantre ürünlerin çeşitli tıbbi durumlarda tedavi amacıyla denendiği görülmektedir (67,68).

Çeşitli tıbbi amaçlarla kullanılmak üzere; farklı tekniklerle hazırlanan ve farklı içeriklere sahip platelet ürünleri mevcuttur. Platelet ürünlerini lökosit ve fibrin içeriklerine göre sınıflandırılmaktadır. Dört farklı grupta toplanan bu konsantre ürünler;

Saf plateletten zengin plazma (S-PZP),

Lökosit ve plateletten zengin plazma (L-PZP),

Saf plateletten zengin fibrin (S-PZF),

Lökosit ve plateletten zengin fibrin (L-PZF)' dir (68,69).

L-PZF, ilk kez Choukroun ve arkadaşları tarafından 2001 yılında, Fransa' da geliştirilen ikinci nesil platelet konsantresidir (70). Choukroun ve arkadaşları, PZF' yi platelet hücrelerinin ve çeşitli sitokinlerin hapsediği ve belli bir süre sonra salındığı fibrin membran olarak tanımlamaktadır. PZF' nin eldesi, kanın antikoagülan içermeyen bir tüpe alındıktan sonra bekletilmeksizin santrifüj edilmesiyle olmaktadır. Antikoagülan içermeyen bir tüpte hızlıca santrifüj edilen kan üç farklı faza ayrılmaktadır. Tüpün en alt kısmında oluşan kırmızı renkteki faz eritrositleri içerirken, en üstte oluşan renksiz fazda ise hücreden oldukça fakir plazma yer almaktadır. Tüpün orta kısmında ise; platelet ve lökositten sayıca zengin, çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinleri içeren, platelet aktivasyonu ile oluşan fibrin polimeri bulunmaktadır. Antikoagülan içermeyen tüpe alınan kanın santrifüj için bekletilmesi halinde fibrinin dağınık bir şekilde polimerize olduğu görülmektedir. Bu teknikle hızla ve başarıyla santrifüj edilen kandan elde edilen PZF oral, maksillofasiyal, estetik ve kulak burun boğaza ait girişimlerde kullanılmaktadır (71,72).

2.9.1. Plateletten Zengin Fibrinin İçeriği

PZF' nin içeriğinde plateletler, lökositler, büyüme faktörleri, sitokinler, fibrin matriks ve dolaşımdaki kök hücreler yer almaktadır.

2.9.1.1. Plateletler

Kemik iliğinde sentezlenerek dolaşım sistemine katılan ve 8-10 günlük ömürleri olan çekirdeksiz hücrelerdir. Plateletler, kan alınan tüpte antikoagülan bulunmadığından tüp ile temas ettiklerinde aktive olmaktadır. Aktivasyon sonrasında sitoplazmalarındaki granüllerinde hapsolmuş olan pıhtılaşma faktörleri, büyüme faktörleri ve sitokinleri buldukları ortama salmaktadır. Büyüme faktörleri ve sitokinlerin, plateletlerin sitoplazmalarından degranülasyonu yara iyileşmesinin ilk fazını başlatmaktadır. Pıhtılaşma kaskadının da başlamasıyla oluşan esnek fibrin matriks büyüme faktörleri ve sitokinleri sarmalamaktadır (73,74).

2.9.1.2. Lökositler

Kanın antikoagülan içermeyen tüpte hızla santrifüj edilmesiyle elde edilen fibrin matriks çok sayıda lökosit de içermesine karşın yalnızca plateletten zengin olarak adlandırılmaktadır. Bu adlandırma plateletlerin önemini vurgulamakla beraber; bu adlandırma lökositlerin yara iyileşmesinde belirgin öneme sahip olmamaları şeklinde de yorumlanmaktadır. Bazı uzmanlar lökositlerin yara iyileşmesi üzerine olan etkilerini hiçbir bilimsel kanıt olmaksızın gözardı edilmesini önermektedir. Buna karşın bazı çalışmalar, iyileşme sırasında lökositlerin immünregülatör ve antienfeksiyöz rolleri olduğunu bildirmektedir (75).

2.9.1.3. Büyüme Faktörleri

PZF konsantresi; Plateletlerden Salınan Büyüme Faktörü (PDGF), Transforme Edici Büyüme Faktörü $\beta 1$ ve $\beta 2$ (TGF- $\beta 1$, TGF- $\beta 2$), Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), Epitelial Büyüme Faktörü (EGF) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü I ve II' yi (IGF-I, IGF-II) içermektedir. Büyüme faktörleri, santrifüj ve pıhtılaşma sırasında oluşan fibrin matriks içinde hapsolarak 7. güne değin salınım göstermektedir. Büyüme faktörleri, tüm doku yenilenme ve iyileşme mekanizmaları içerisinde yer alarak, mezenkimal hücre göçü ve çoğalması, mezenkimal hücrelerin farklılaşması, apoptozisin önlenmesi, kollajen üretimi ve angiogenezis gibi önemli görevlerde bulunmaktadır (76).

2.9.1.4. Sitokinler

PZF konsantresi; İnterlökin-1 β (IL-1 β), İnterlökin 6 (IL-6) ve Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α) gibi inflamasyonu düzenleyen ve İnterlökin 4 (IL-4) gibi iyileşmeden sorumlu sitokinleri

içermektedir. Lökositlerden salınan bu sitokinler, tıpkı büyüme faktörleri gibi fibrin matriks içinde hapsediklerinden yavaş salınım göstermektedir. Bu şekilde yavaş salınım yoluyla PZF' nin bağışıklığını sağladığı düşünülmektedir (77).

2.9.1.5.Fibrin Matriks

PZF' nin esas bileşeni olan fibrin içerdiği çok sayıda hücre, büyüme faktörü ve sitokinin yanı sıra jel kıvamında 3 boyutlu matriks ağ yapısıyla anjiogenezis, immünite ve epitelyal iyileşmeyi desteklemektedir. PZF, fibrin matriksi sayesinde, mikrovaskülarizasyon ve epitelyal hücre göçüne rehberlik eden, transplant edilebilen biyomateryal olmaktadır (72,78).

2.9.1.6.Dolaşımdaki Kök Hücreler

Kemik iliğinden köken alarak dolaşıma katılan mezenkimal hücreler santrifüj sırasında fibrin ağ içerisinde kalmaktadır. Bu hücreler PZF' nin uygulandığı dokuda farklı hücre tiplerine dönüşerek rejenerasyon ve iyileşme sürecinde rol almaktadır (79).

2.9.2.Plateletten Zengin Fibrinin, Plateletten Zengin Plazmaya Üstünlükleri

PZF sadece santrifüj cihazı yardımıyla 10 dakika gibi bir sürede tek aşama üretilebilmektedir. PZF' nin üretilmesi için ise özel ekipman, laboratuvar ortamı, ek maliyet ve süre gerekmektedir.

PZF santrifüj sırasında yavaş ve doğal bir fibrin polimerizasyonu oluşturmaktadır. Bu sayede fizyolojik yollardan otolog fibrin membran elde edilmektedir. PZF' nin hazırlanışı sırasında ise plateletlerin aktivasyonu amacıyla kalsiyum klorür veya topikal sığır trombin kullanılmaktadır. Sığır kaynaklı trombin toksik olduğundan iyileşme sırasında güçlü bir immünreaksiyon oluşabilme ve buna bağlı olarak iyileşmenin olumsuz etkilenebileceği belirtilmektedir. Ayrıca sığır kaynaklı trombininin, pıhtılaşma faktörleri 5 ve 11' e karşı antikor oluşumuna neden olarak koagülopatilere yatkınlık yaratabileceği düşünülmektedir.

PZF, fibrin matriks sayesinde büyüme faktörleri, sitokinler, lökositler ve plateletler için yavaş bir salınım süreci sağlamaktadır. İyileşme ve rejenerasyon bir süreç olduğundan bu yavaş salınım hali önem arz etmektedir. Ancak PZF fibrin ağına sahip olmadığından yavaş salınım mümkün olmamaktadır.

PZF membranının bozulmadan ve rezorbe olmadan yapısını koruyabilmesi, mekanik adaptasyonunu kolay kılmaktadır. PZF sahip olduğu mekanik yapı sayesinde doku etrafına sarılabılme, katlanabilme, yeniden şekillendirilme, sütüre edilme gibi üstünlüklere sahiptir. PZF için benzer mekanik adaptasyondan söz edilememektedir (80).

Periferik sinir rejenerasyonda yapılan çalışmalar, PZF' nin aksonal rejenerasyona katkı sağladığı yönünde ortak kanı oluşturmaktadır. Öyle ki fasiyal sinir kesisi sonrasında sütür ile sağlanan primer sinir anastomozu takiben kesi yerine PZF uygulanan bir hayvan çalışmasında; PZF' nin aksonal rejenerasyona ve sinirin fonksiyonel iyileşmesine olumlu katkıda bulunduğu gösterilmektedir (81). Sıçanlar üzerinde yapılan bir diğer hayvan çalışmasında siyatik sinir üzerinde incelemeler yapıldığında ve PZF' nin periferik sinirde sinir lifi üretimini ve aksonal rejenerasyonu arttırdığı histomorfometrik olarak tespit edilmektedir (82). Yapılan başka bir hayvan çalışmasında schwann hücre kültürüne uygulanan PZF' nin, schwann hücrelerinde proliferasyon ve migrasyonu arttırdığı in vitro olarak ortaya konulmaktadır (83). PZF' ye yönelik çalışmalar, literatüre PZF' nin aksonal rejenerasyona katkı sağladığı gerçeğini kazandırmışken; PZF ile ilgili çalışmaların sınırlı oldukları görülmektedir. Literatürün; PZF' yle kıyaslandığında birçok avantajı bulunan ve klinikte kullanımı giderek artan PZF' yle ilgili daha çok çalışmaya gerek duyduğu gerçeği aşikardır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Denekler ve Deneç Grularının Oluşturulması

Çalışma; 36 adet, 250-300 gram ağırlıklarında, 6 aylık genç erişkin dişi Wistar albino cinsi rat dahil edilerek planlandı. Akdeniz Üniversitesi Deneç Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi, Hayvan Deneçleri Yerel Etik Kurulu' ndan gerekli izinler alınmasının ardından deneç temini gerçekleştirildi (Etik Kurul Karar No: 162, Etik Kurul Karar Tarihi: 05.10.2020). Deneç teminiyle başlayan çalışma sürecinde Avrupa Konseyi' nin önerdiği standartlara (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes) (ETS 123) uyulması için gayret gösterildi. Deneç temini sırasında tüm deneçlerin rutin muayeneleri ve kontrolleri yapıldığında sağlıklı oldukları görüldü.



Şekil 12: Barınma ortamlarında denekler

Deneklerin barınma ortamı; sıcaklık 21-24 °C, nem %40-60 ve karanlık/aydınlık periyodu 12/12 saat olacak şekilde hazırlandı. 36 adet denek rastgele randomize olarak, her grupta 6 denek olacak şekilde aşağıda belirtilen 6 gruba ayrıldı. Her bir grup farklı kafeste olmak kaydıyla, tüm deneklerin su ve rat yemi olarak çeşme suyu ve hazır pelletlere serbestçe erişmelerine izin verildi. Kafeslerin temizliği her gün yapılarak ve havalandırma sistemi olan bir odada barınma sağlandı (Şekil 12).

Deneylerin gruplandırılması sırasında; gruplarından ilkinin kontrol grubu olması istendiğinden ve akut fasiyal sinir hasarı oluşturulmasının ardından; 10.0 vikril sütür materyali ile uç uca anastomoz yapılarak primer sütürasyon ile onarımın gerçekleştirilmesi planlandı. Çalışma gruplarında; akut fasiyal sinir hasarı oluşturulmasını takiben 2. deney grubunda primer sinir anastomozu + PZF; 3. deney grubunda primer sinir anastomozu + Deksametazon; 4. deney grubunda primer sinir anastomozu + PZF + Deksametazon kombinasyonları şeklinde sinir onarımlarının yapılması önceden kararlaştırıldı. Deney sırasında hayvanlar üzerinde oluşan cerrahi stresin de etkisini gözlemlemek amacıyla oluşturulan 5. deney grubunda; fasiyal sinir trunkusunun diseksiyon ile ortaya konması ve fasiyal sinir hasarı oluşturmaksızın cerrahinin sonlandırılması uygun görüldü. 6. deney grubunda ise akut fasiyal sinir hasarı sonrasında onarımın doğal inflamatuvar ve rejeneratif süreçlerle nasıl olacağının izlenmesi amacıyla, fasiyal sinir kesisini takiben onarım yapılmaması kararlaştırıldı.

Kontrol Grubu

A Grubu (n:6) : Fasiyal sinir kesisini takiben primer anastomoz ile onarım yapılan grup

Çalışma Grupları

B Grubu (n:6): Fasiyal sinir kesisini takiben primer anastomoz + PZF ile onarım yapılan grup

C Grubu (n:6): Fasiyal sinir kesisini takiben primer anastomoz + Deksametazon ile onarım yapılan grup

D Grubu (n:6): Fasiyal sinir kesisini takiben primer anastomoz + PZF + Deksametazon ile onarım yapılan grup

Diğer Gruplar

E Grubu (Sham) (n:6): Fasiyal sinir diseksiyonunu takiben sinir hasarı oluşturulmadan cerrahinin sonlandırıldığı grup

F Grubu (n:6): Fasiyal sinir kesisini takiben onarımın doğal inflamatuvar ve rejeneratif süreçlere bırakıldığı grup

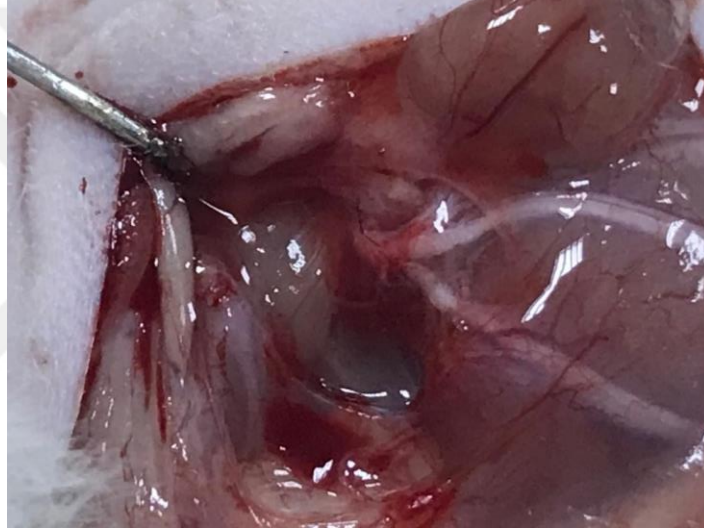
3.2. Plateletten Zengin Fibrinin Hazırlanışı

PZF materyali aynı soydan gelen donör deneğin sakrifiye edilmesinin hemen ardından intrakardiyak olarak alınan kanın, 2 cc' lik antikoagülan içermeyen özel tüplere dağıtılmasıyla hazırlandı. Kan alınması sırasında hızla torakotomi yapılarak intrakardiyak olarak yerleştirilen kelebek katater aracılığı ile tüplerin dolmaları sağlandı. Bu sayede mümkün olduğunca kanın hava ile temasının önüne geçilmesi planlandı. Dolmaları sağlanan tüpler bekletilmeksizin santrifüj cihazı ile 10 dakika boyunca 3000 rpm' de santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında tüplerin orta bölümlerinde, kanın kırmızı kan hücreleri ve plazma komponentleri arasında yerleşimli PZF materyelleri izlendi. İki spanç arasında diğer komponentlerden ayıklanan oldukça dirençli 3 boyutlu matriks ağa sahip plateletten zengin fibrin membran elde edildi. Bu işlemler PZF ile onarım gerektiren çalışma

grupları için ayrı ayrı tekrarlanarak, PZF' nin hazırlanması ile cerrahi uygulanması arasında geçen bekletilme süresinin kısaltılması amaçlandı.

3.3. Cerrahi İşlem

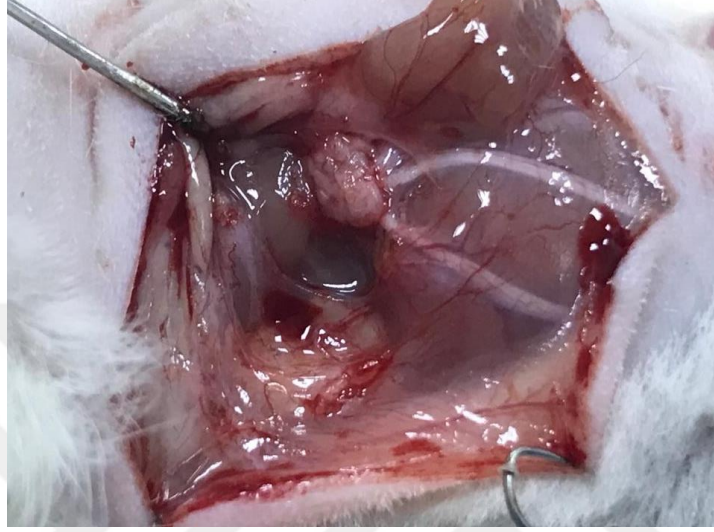
Cerrahi işlem öncesinde tüm deneklerin bilateral kornea refleksi kontrol edildiğinde reflekslerin normal oldukları görüldü. İntraperitoneal yolla uygulanan 50 mg/kg Ketamin HCl (Ketalar® 500mg/10 ml, Pfizer) ve 6 mg/kg Ksilazin HCl (Rompun® %2, 25 mg/ml, Bayer) kombinasyonu ile anestezi hali sağlandı. Anestezi derinliği her 2-3 dakikada bir çene ve iskelet kası tonusu, ekstremitte çekme refleksi ve kornea refleksi ile kontrol edildi.



Şekil 13: Fasiyal sinir trunkusunun diseksiyon ile ortaya konulması

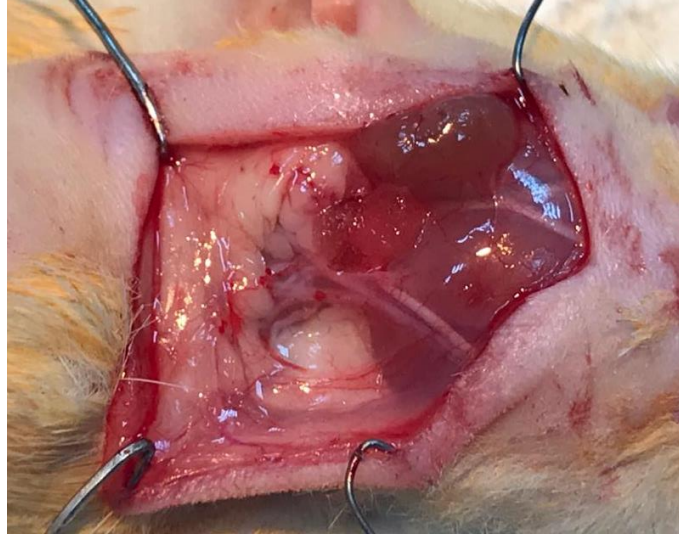
Anestezi halinin sağlanmasının ardından deneklerin sağ fasiyal sinirlerinin ekstraporal periferik kısmının trasesine uyacak şekilde traşları yapıldı. Traş sonrasında aseptik şartlarda aurikulanın hemen altından başlayarak anteriora doğru uzanan yaklaşık 1 cm' lik oblik insizyon yapıldı. Cilt, cilt altı geçilerek, marjinal ve bukkal dallar görünür hale getirildi. Ana trunkasa ulaşmak amacıyla cilt altında karşılaşılan bir diğer anatomik yapı olan parotis dokusu posteriora doğru ekarte edildi. Böylece dış kulak yolu kıkırdağı ve eksternal juguler ven ortaya kondu. Eksternal juguler venin altından geçen fasiyal sinir ana trunkusu bulundu ve çevre dokulardan diseke edildi (Şekil 13).

Fasiyal sinir ana trunkusuna ulaşılmasıyla beraber farklı çalışma gruplarında farklı cerrahi uygulamalara gidildi. Öncelikle kontrol grubu olan A grubunda; fasiyal sinir trunkusunda sinir gövdesini tam kat edecek şekilde kesi oluşturuldu. Fiberoptik aydınlatmalı operasyon mikroskobu (Olympus, SZ61) yardımıyla, 10.0 vikril sütür materyali ile uç uca anastomoz yapılarak primer sütürasyon ile kesinin onarımı gerçekleştirildi.



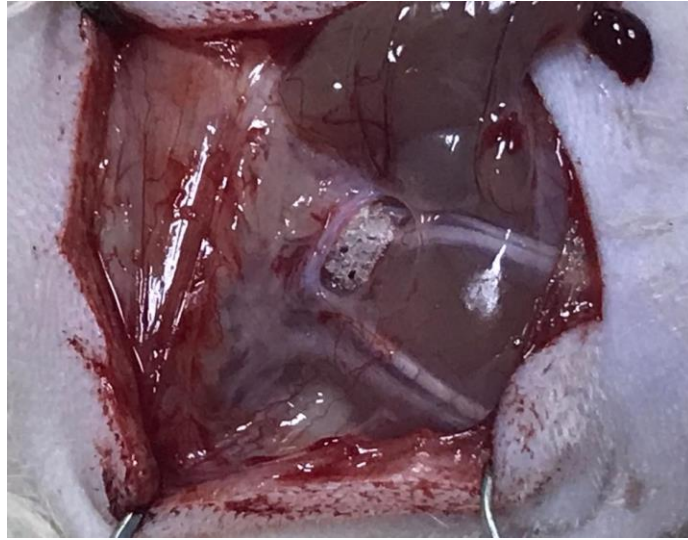
Şekil 14: Çalışma gruplarından B grubunda sinirdeki tam kat kesinin primer anastomoz ve PZF ile onarılması

Çalışma gruplarından B grubunda; benzer şekilde tam kat sinir kesisini takiben mikroskop altında sütür ile uç uca primer anastomoz yapılmasının ardından allogreft şeklinde hazırlanan PZF membran haline getirilerek onarımı yapılan hasarlı kısma sarıldı (Şekil 14). PZF; aynı soya ait donör denekten antikoagülan içermeyen deney tüpüne alınan 2 ml' lik taze kanın 3000 devirde 10 dakika boyunca santrifüj edilmesiyle elde edildi. C grubunda tam kat kesi sonrasında uç uca primer anastomoz yapılmasının ardından hasarlı kısma biyoyumlu emilebilir materyal (Absorbable Gelatin Sponge Haemostatic, SURGISPON, Türkiye) yardımıyla dexametazon 200 ul kadar (DEKORT 8 mg/2 ml i.m./i.v. enjektabl solüsyon içeren ampul, Deva) topikal olarak uygulandı (Şekil 15). Son çalışma grubu olan D grubunda da benzer şekilde tam kat kesi sonrasında uç uca primer anastomoz yapılması sonrasında önce PZF' den hazırlanan membran kılıf oluşturacak şekilde hasarlı bölgeye sarıldı. Ardından biyoyumlu emilebilir materyale emdirilen dexametazon topikal olarak hasarlı bölgeye uygulandı.



Şekil 15: Çalışma gruplarından C grubunda sinirdeki tam kat kesinin primer anastomoz ve topikal deksametazon ile onarılması

Diğer gruplardan E grubunda sadece fasiyal sinir diseksiyonunun ardından, sinirde hasar oluşturmaksızın, cerrahi sahaya terapötik madde içermeyen biyoyumlu emilebilir materyal uygulanmasıyla cerrahi sonlandırıldı (Şekil 16). F grubunda ise tam kat fasiyal sinir kesisinin ardından onarım sağlanmayarak iyileşme doğal inflamatuvar ve rejeneratif süreçlere bırakıldı.



Şekil 16: E grubunda diseksiyon sonrası sinirde hasar oluşturmaksızın biyoyumlu emilebilir materyal uygulanması

Cerrahi işlem sonrasında cilt kesisi 4.0 vikril (Ethicon, Germany) dikiş materyali ile suture edilerek kapatıldı. Sonrasında denekler postoperatif bakım odasına alındı. Deneklerin yaklaşık 4 saat süren gözlemlerinin ardından durumlarının iyi seyretmeleri üzerine barınma odalarına transferleri sağlandı. Deneklerin barınma odalarındaki kafeslerine alınmalarıyla uyanmalarına

yakın bir zamanda Butorfanol (Butomidol 10 mg/ml enjeksiyonluk çözelti, Richterfarma ag) ile postoperatif analjileri sağlandı.

Çalışma sırasında, tüm cerrahi işlemler aynı cerrah tarafından aynı standart teknikler kullanılarak gerçekleştirildi.

3.4. Değerlendirme Yöntemleri

Akut hasar sonrasında aksonal rejenerasyonun sağlanmasıyla gerçekleşmesi beklenen iyileşme halinin değerlendirilmesi için 8 hafta beklenmesi uygun görüldü. 8 haftalık takip ve düzenli aralıklarla gerçekleşen ziyaretlerin sonrasında iyileşme hali klinik, fonksiyonel ve yapısal olarak değerlendirmeye tabi tutuldu.

3.4.1. İyileşmenin Klinik Olarak Değerlendirilmesi

Klinik iyileşmenin kontrolü Borin ve arkadaşları tarafından tanımlanan göz kapama hareketleri ve Farrag ve arkadaşları tarafından tanımlanan bıyık hareketleri skorlamalarıyla puanlanarak değerlendirildi. Bu skorlamalar sırasında hiçbir sedatize edici anestezi madde kullanmaksızın, stresten kaçınmak koşulu ile deney hayvanı avuç içinde, supin pozisyonunda tutuldu. Ardından pnömotik uyarı sonrasında göz kapama hareketleri ve feromon uyarı sonrasında bıyık hareketleri gözlenerek puanlamalar gerçekleştirildi.

Göz Kapama Hareketleri Skorum

- 0, algılanabilir göz kapama hareketi yok,
- 1, palpebral fissürün 1/3 oranında daralması,
- 2, palpebral fissürün $>1/3$ ve $<2/3$ oranında daralması,
- 3, palpebral fissürün $>2/3$ oranında daralması,
- 4, korneaya dokunmakla birlikte tam kapanma.

Bıyık Hareketleri Skorum

- 0, hareket yok,
- 1, zor tespit edilebilen hareket,
- 2, önemsenmeyecek hareket,
- 3, hareketli ancak asimmetrik,
- 4, simetrik hareketli.

3.4.2. İyileşmenin Fonksiyonel Olarak Değerlendirilmesi

Değerlendirmenin günler öncesinden, deneklerin beş sıra şeklinde bıyık kılları üçüncü sıranın en arka kısmında bulunan ikisi sağlam bırakılarak kesildi. Değerlendirme sırasında deneğe sedatize edici anestezi madde verilmeden, streten kaçınarak deneğin avuç içinde, supin pozisyonda stabilizasyonu sağlandı. Ardından deneğe 20 cm uzakta, tepeden çekim yapan 180 derece açılı video kamera ile kalibrasyon oluşturuldu. Kalibrasyon sonrasında saniyede 25 adet çekim yapabilen dijital kamera ile her deneğin 3-5 dakika süresince bıyık hareketleri kayıt altına alındı. Bıyık hareketlerinin gerçekleşmesini sağlamak amacıyla deney hayvanına uyaran verilerek (ilgi çekici besin veya erkek fare dışkısı gibi feromon maddeleri ile) eksplorasyon yapması sağlandı. Deneklerden elde edilen kayıtlar sırasında denek başının hareketsiz olduğu bölümler seçilerek biyometrik incelemeye tabii tutuldu. İnceleme Video-Bazlı Hareket Analizi yöntemiyle sağlandı. Analiz sırasında burun ucu, her iki göz iç köşeleri, korunan bıyık kıllarının taban noktaları ve gövdeleri üzerinde tabandan 0.5 cm uzaktaki noktalar, referans noktaları olarak belirlendi. Ardından referans noktaları yardımıyla deneklerin cerrahi müdahale gerçekleştirilmiş olan sağ tarafları için ölçümler yapıldı. Video-Bazlı Hareket Analizi sayesinde denek başının hareketsiz olduğu bir saniyelik bölümler 25 kareye bölündü. Bıyıkların ventral (protraksiyon) ve rostral (retraksiyon) hareketleri sırasındaki resimler seçildi. Referans noktaların yardımıyla protraksiyon ve retraksiyon açıları ölçüldü. Ayrıca bıyık kıllarının protraksiyon ve retraksiyon açıları arasındaki fark hareketin amplitüdü olarak hesaplandı.

3.4.3. İyileşmenin Yapısal Olarak Değerlendirilmesi

Cerrahi uygulamanın ardından klinik izleme tabii tutulan denekler postoperatif 8. haftanın sonunda yüksek doz anestezi madde ile sakrifiye edildi. Sakrifiye edilmelerinin ardından ivedilikle eski insizyon yerlerinden girilerek fasiyal sinir trunkuslarına ulaşıldı. Kontrol grubu ve çalışma gruplarında sütür materyalinin de kılavuzluğunda anastomoz hattı tanındı. Anastomoz hattının distali diseke edilerek çevre dokulardan serbestleştirildi. Serbestleştirilen distal kısımdan yaklaşık 5 mm olacak şekilde fasiyal sinir trunkusu kesilerek çıkarıldı. Diğer gruplarda da fasiyal trunkusun diseksiyonu, sinirin ilk dallarını verdiği *pes anserinus* kısmına kadar ilerletildi. Kontrol ve çalışma gruplarında alınan örneklerle benzer kalınlıkta olacak şekilde trunkusun hizası ile pes kısmı arasında kalan sinir dokusundan kesitler alındı.

Diseksiyon ile elde edilen doku örnekleri 0.1 Sorensen Fosfat tamponunda (pH 7.2) hazırlanmış %2.2' lik Gluteraldehit solüsyonunda 4⁰ C' de iki saat süreyle fikse edildi. Sonrasında

aynı tamponda yıkanan doku örneklerinin %1' lik Osmiumtetraoksit solüsyonunda bir saat süreyle postfiksasyonları sağlandı. Postfikse örneklerin etil alkol serilerinden geçirilmesiyle dehidrate edilmelerinin ardından Araldit CY212 içine gömülmesiyle bloklanmaları mümkün kılındı. Gömme sonrasında etüvde bekletilen örneklerden yarı ince kesitler alındı. 2 mikrometre kalınlıkta olan bu kesitler toluidin mavisi ile boyandı ve ışık mikroskop altında incelendi. Ayrıca inceleme sırasında ince kesit alınacak sahaların tespit edilmesi sağlandı. Takiben, örneklerin yaklaşık 60 nanometre kalınlıkta olan ince kesitleri hazırlandı. Hazırlanan ince kesitler çift kontrastlama yöntemiyle boyandıktan sonra elektron mikroskop ile tekrar incelendi.

Işık ve elektron mikroskoplar altında inceleme sırasında aksonal dejenerasyon, vasküler konjesyon, makrovakuolizasyon, akson çapı ve miyelin kalınlığı değerlendirmeye alındı. Bu sayede sinirdeki yapısal iyileşmenin histopatolojik açıdan tespiti semikantitatif şekilde sağlanması planlandı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ve Fisher's Exact test ile analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS) değerleri ile sunuldu. Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Deney gruplarının sürekli değişkenlerinin parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılırken, anlamlı çıkan durumlar için post-hoc testlerde Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Tüm analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corporation, Armonk, NY) ile yapıldı ve 0,05' ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Borin ve arkadaşları tarafından tanımlanan göz kapama hareketleri ile Farrag ve arkadaşları tarafından tanımlanan bıyık hareketleri skorlamalarıyla puanlanarak değerlendirilen klinik iyileşme skorlarının dağılımı Tablo 1’ de verilmektedir (Tablo 1). Deney gruplarının göz kapama hareketi skorlarının dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlendi ($p<0,001$). Grup F’ te tüm deneklerin göz kapama hareketi skorunun 1 olduğu görülürken, Grup E’ deki denekler dışında diğer gruplarda göz kapama hareketi skoru 4 olan denek izlenmedi. Deney gruplarının bıyık hareketi skorlarının dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Grup F’ de bıyık hareketi skoru 1 olan denek oranı Grup E’ ye göre, Grup E’ de bıyık hareket skoru 4 olan denek oranı Grup D ve F’ ye göre anlamlı daha yüksekti.

Tablo 1: Deneklerin göz kapama ve bıyık hareket skorlarının dağılımı

Gruplar	Göz Kapama Hareketi Skorları				p
	1	2	3	4	
Grup A	2(33,3) ^{a,b}	2(33,3) ^a	2(33,3) ^a	0(0) ^a	<0,001
Grup B	0(0) ^a	3(50) ^a	3(50) ^a	0(0) ^a	
Grup C	1(16,7) ^{a,b}	3(50) ^a	2(33,3) ^a	0(0) ^a	
Grup D	1(16,7) ^{a,b}	4(66,7) ^a	1(16,7) ^a	0(0) ^a	
Grup E	0(0) ^a	0(0) ^a	0(0) ^a	6(100) ^b	
Grup F	6(100) ^b	0(0) ^a	0(0) ^a	0(0) ^a	
Gruplar	Bıyık Hareketi Skorları				p
	1	2	3	4	
Grup A	1(16,7) ^{a,b}	1(16,7) ^a	3(50) ^{a,b}	1(16,7) ^{a,b}	<0,001
Grup B	1(16,7) ^{a,b}	0(0) ^a	3(50) ^{a,b}	2(33,3) ^{a,b}	
Grup C	1(16,7) ^{a,b}	1(16,7) ^a	3(50) ^{a,b}	1(16,7) ^{a,b}	
Grup D	1(16,7) ^{a,b}	1(16,7) ^a	4(66,7) ^a	0(0) ^a	
Grup E	0(0) ^a	0(0) ^a	0(0) ^b	6(100) ^b	
Grup F	6(100) ^b	0(0) ^a	0(0) ^b	0(0) ^a	

Fisher’s Exact test. Bir sütundaki aynı küçük harfler gruplar arası anlamlı fark olmadığını gösterir.

Deney gruplarında klinik iyileşmeyi yansıtan göz kapama hareketleri ile bıyık hareketleri skorlarının ortalamaları Tablo 2’ de karşılaştırılmaktadır (Tablo 2). Grup E’ de göz kapama hareketi skor ortalaması Grup A, C, D ve F’ ye göre, Grup B’ nin skor ortalaması Grup F’ e göre anlamlı daha yüksekti ($p<0,001$). Grup E’ nin bıyık hareketi skor ortalaması Grup D ve F’ ye göre, Grup B’ nin skor ortalaması Grup F’ ye göre anlamlı daha yüksek tespit edildi ($p=0,001$).

Tablo 2: Deneklerin göz kapama ve bıyık hareket skorları

Grup	Göz Kapama Hareketi Skorları	Bıyık Hareketi Skorları
Grup A	2±0,89	2,67±1,03
Grup B	2,5±0,55	3±1,1
Grup C	2,17±0,75	2,67±1,03
Grup D	2±0,63	2,5±0,84
Grup E	4	4
Grup F	1	1
<i>p</i>	<i>p<0,001</i>	<i>p=0,001</i>
<i>Anlamlı fark</i>	A-E, B-F, C-E, D-E, E-F	B-F, D-E, E-F

Ort±SS ile verilmiştir. Kruskal-Wallis test. Post hoc ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

Tüm deneklerde ve deney gruplarında göz kapama hareketi skoru ile bıyık hareketi skoru arasındaki korelasyon Tablo 3’ te incelenmektedir (Tablo 3). Tüm deneklerde, göz kapama hareketi skoru ile bıyık hareketi skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde çok güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r=0,895$; $p<0,001$).

Tablo 3: Deneklerin göz kapama ve bıyık hareket skorlarının korelasyonu

Grup	r	p
Tüm denekler	0,895	<0,001
Grup A	0,889	0,018
Grup B	0,738	0,094
Grup C	0,689	0,130
Grup D	0,700	0,121
Grup E	-	-
Grup F	-	-

Spearman korelasyon test.

Grup A, B, C ve D' de deneklerin göz kapama ve bıyık hareketi skorlarının dağılımı Tablo 4' te karşılaştırılmaktadır (Tablo 4). Deney gruplarının göz kapama hareketi skoru ve bıyık hareketi skorlarının dağılımı istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,850$ ve $p=0,993$).

Tablo 4: A, B, C ve D gruplarının göz kapama ve bıyık hareket skorlarının dağılımı

Göz Kapama Hareketi					
Gruplar	1	2	3	4	p
Grup A	2(33,3)	2(33,3)	2(33,3)	-	0,850
Grup B	0(0)	3(50)	3(50)	-	
Grup C	1(16,7)	3(50)	2(33,3)	-	
Grup D	1(16,7)	4(66,7)	1(16,7)	-	
Bıyık Hareketi					
	1	2	3	4	p
Grup A	1(16,7)	1(16,7)	3(50)	1(16,7)	0,993
Grup B	1(16,7)	0(0)	3(50)	2(33,3)	
Grup C	1(16,7)	1(16,7)	3(50)	1(16,7)	
Grup D	1(16,7)	1(16,7)	4(66,7)	0(0)	

Fisher's Exact test.

Grup A, B, C ve D' de deneklerin göz kapama ve bıyık hareketi skor ortalamaları Tablo 5' te karşılaştırılmaktadır (Tablo 5). Deney gruplarına göre göz kapama hareketi ve bıyık hareketi skor ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,583$ ve $p=0,725$).

Tablo 5: A, B, C ve D gruplarının göz kapama ve bıyık hareket skorları

Grup	Göz Kapama Hareketi Skoru	Bıyık Hareketi Skoru
Grup A	2±0,89	2,67±1,03
Grup B	2,5±0,55	3±1,1
Grup C	2,17±0,75	2,67±1,03
Grup D	2±0,63	2,5±0,84
<i>p</i>	$p=0,583$	$p=0,725$

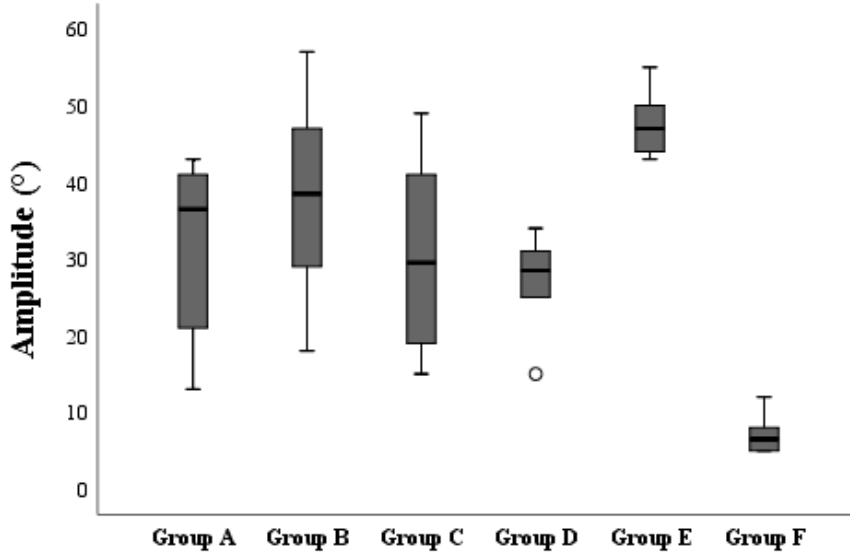
Ort±SS ile verilmiştir. Kruskal-Wallis test.

Deney gruplarında video tabanlı görüntü analizi ile bıyık kıllarına ait retraksiyon ve protraksiyon hareketi sırasında kılların açısal değişimleri (amplitüd) Tablo 6’ da karşılaştırılmaktadır (Tablo 6). Grup F’ nin ortalama amplitüd değeri Grup A, B, C ve E’ ye göre, Grup D’ nin ortalama amplitüd değeri Grup E’ ye göre anlamlı daha düşüktü ($p<0,001$) (Şekil 17).

Tablo 6: Deneklerin fonksiyonel iyileşme bulguları

Grup	Retraksiyon Açısı	Protraksiyon Açısı	Amplitüd
Grup A	120,67±2,5	88,83±13,96	31,83±12,14
Grup B	124,5±5,86	86,5±10,13	38±13,59
Grup C	125,83±1,94	95,33±13,69	30,5±12,9
Grup D	129,33±5,05	102,33±8,73	27±6,6
Grup E	127,33±2,66	79,67±5,16	47,67±4,37
Grup F	128,33±2,73	121,17±4,31	7,17±2,64
<i>p</i>	<i>p=0,017</i>	<i>p=0,001</i>	<i>p<0,001</i>
<i>Anlamlı fark</i>	A-D, A-E, A-F	A-F, B-F, E-F	A-F, B-F, C-F, D-E, E-F

Ort±SS ile verilmiştir. Kruskal-Wallis test. Post hoc ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.



Şekil 17: Fonksiyonel iyileşmeyi yansıtan amplitüd değerlerinin karşılaştırılması. Grup F’ nin ortalama amplitüd değeri Grup A, B, C ve E’ ye göre, Grup D’ nin ortalama amplitüd değeri Grup E’ ye göre anlamlı daha düşüktü ($p<0,001$).

Tüm deneklerde ve deney gruplarında bıyık hareketi skoru ile retraksiyon, protraksiyon ve amplitüd değerleri arasındaki korelasyon Tablo 7’ de incelenmektedir (Tablo 7). Tüm deneklerde, bıyık hareketi skoru ile amplitüd arasında pozitif yönde çok güçlü bir korelasyon saptandı ($r=0,955$; $p<0,021$).

Tablo 7: Deneklerin bıyık hareket skorlarının fonksiyonel iyileşme bulguları ile korelasyonu

Grup	Retraksiyon Açısı		Protraksiyon Açısı		Amplitüd	
	r	p	r	p	r	p
Tüm denekler	-0,041	0,814	-0,890	<0,001	0,955	<0,001
Grup A	-0,585	0,222	-0,941	0,005	0,941	0,005
Grup B	0,626	0,183	-0,802	0,055	0,926	0,008
Grup C	-0,185	0,726	-0,880	0,021	0,941	0,005
Grup D	-0,101	0,848	-0,507	0,305	0,845	0,034
Grup E	-	-	-	-	-	-
Grup F	-	-	-	-	-	-

Spearman korelasyon test.

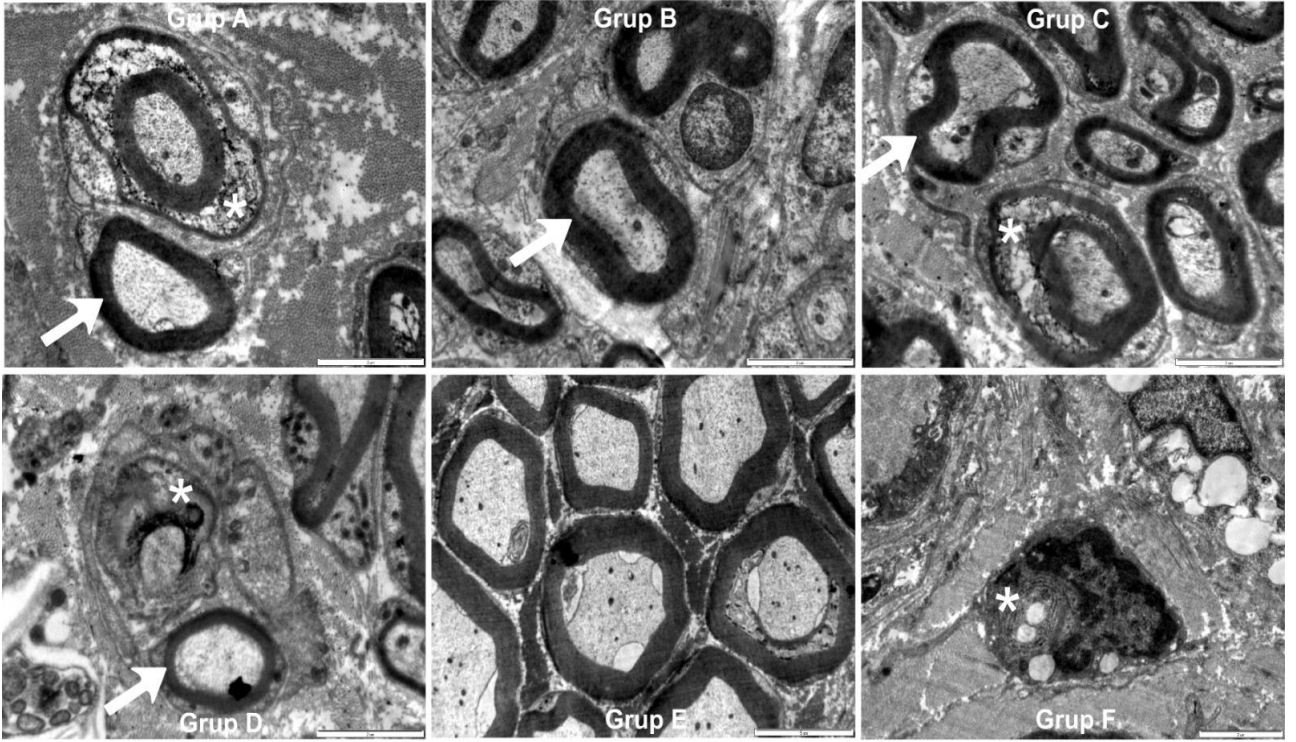
Grup A, B, C ve D’ de deneklerin video tabanlı görüntü analizi ile bıyık kıllarına ait retraksiyon ve protraksiyon hareketi sırasında kılların açısıl değişimleri (amplitüd) Tablo 8’ de karşılaştırıldığında ve istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı gözlemlendi ($p=0,458$) (Tablo 8).

Tablo 8: A, B, C ve D gruplarının fonksiyonel iyileşme bulguları

Grup	Retraksiyon Açısı	Protraksiyon Açısı	Amplitüd
Grup A	120,67±2,5	88,83±13,96	31,83±12,14
Grup B	124,5±5,86	86,5±10,13	38±13,59
Grup C	125,83±1,94	95,33±13,69	30,5±12,9
Grup D	129,33±5,05	102,33±8,73	27±6,6
<i>p</i>	<i>p=0,026</i>	<i>p=0,153</i>	<i>p=0,458</i>
<i>Anlamlı fark</i>	A-D		

Ort±SS ile verilmiştir. Kruskal-Wallis test. Post hoc ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

Tüm deney gruplarına ait sinir örneklerinin, elektron mikroskopik değerlendirmesinde Grup F’ de yoğun şekilde miyelin debris ve vakuoler dejeneratif alanlar izlendi. Grup A’ da ise remiyelinize sinir liflerinin bulunmasına karşın bazı alanlarda sinir liflerinin ultrastrüktüründe bozulmalar ve miyelin debris alanları izlendi. Deney grupları içerisinde primer onarım sonrası miyelinli sinir liflerinde genel olarak sinir ultrastrüktüründe iyileşme yönünde görünüm Grup B’ ye ait sinir örneklerinde gözlemlendi. Grup C örneklerinde Grup B örneklerine kıyasla daha az oranda miyelinli sinir ultrastrüktüründe düzelme gözlenirken; Grup A örneklerinde bu ultrastrüktürel yapının daha da bozulduğu, en yoğun bozulmanın ise Grup D örneklerinde olduğu gözlemlendi (Şekil 18).



Şekil 18: Elektron mikroskopi bulguları .Grup B örneklerinde remiyelinize sinir liflerin kalınlıkları dikkat çekicidir. Grup D ve F sinir örneklerinde ise yoğun şekilde miyelin debris işaret eden göstergeler mevcuttur. *: miyelin rezidüsü, beyaz ok: remiyelinize sinir lif.

5.TARTIŞMA

Sosyal bir varlık olan insanın, diğere bireylerle olan ilişkilerinde iletişimin önemli bir bölümünü sağlayan yüzün görünümü ve mimik hareketleridir. Yüzün ifadesi, bireyin kalıtsal ve fiziksel özelliklerinin yanı sıra ruhsal duygu durumunun da bir yansımasıdır. Kişinin bireysel kimliğinin oluşmasında ve toplumsal hayattaki iletişimde yer edinen yüz ifadesi ve mimik hareketleri fasiyal sinir tarafından kontrol edilmektedir (1).

Fasiyal sinir; motor, duyu ve sekretomotor olmak üzere çok sayıda sinir lifi içeren bir kranial sinirdir. İstirahat halinde kas tonusunun ayarlanmasıyla, yüzün simetrik ve estetik görüntüsünün belirlenmesi; istem halinde ise koordineli hareketin oluşturulmasıyla duyguların dışavurumu fasiyal sinir ile düzenlenmektedir. Ayrıca konuşma, çiğneme, emme ve üfleme gibi eylemler sırasında dudak hareketlerinin gerçekleşmesi, göz kapaklarının kapanması, tat duyusunun bir kısmının alınması, iç kulağın yüksek sestene korunması, tükürük sekresyonunun bir kısmının üretilmesi ve göz yaşı sekresyonunun sağlanmasında da önemli rolleri vardır (2,3).

Fasiyal sinir, anatomisi gereği kafa içinde ve dışında seyretmekte; seyri sırasında oldukça uzun bir mesafe katederek önemli komşuluklar oluşturmaktadır. Sinirin kafa içerisinde uzun, dar ve kıvrımlar yapan bir kanala sahip olması; kafa dışarısında ise travmalara açık olacak şekilde yüzeysel seyri hasarlanmalara yatkınlığa sebep olmaktadır. Öyle ki fasiyal sinir, kranial sinirler içinde fonksiyon bozukluğu en sık görülen motor sinirdir (2,4).

Fasiyal sinirdeki hasar; beyinde ise santral fasiyal paralizi, sinirin beyin sapındaki motor çekirdeklerinde veya beyin sapından ayrıldıktan sonraki seyri esnasında herhangi bir yerinde ise periferik fasiyal paralizi olarak sınıflandırılmaktadır. Periferik fasiyal paralizilerin yarısından çoğunun sebebi bulunamamakta olup; bu grup idiopatik periferik paralizileri oluşturmaktadır. Periferik fasiyal sinir paralizisi etiolojisinde travmanın ikinci sırada geldiği görülmektedir. Travmatik periferik fasiyal paraliziler temporal kemik ve yüzde meydana gelen travmalar sonucu oluşabilmektedir. Sık karşılaşılan diğere bir sebep ise; parotis bezi cerrahileri, timpanoplasti, mastoidektomi, stapes cerrahisi, endolenfatik kese cerrahileri, vestibuler sinire yönelik cerrahiler, akustik tümör cerrahisi gibi cerrahiler sırasında oluşabilecek olan iatrojenik travmalardır (5,6).

Fasiyal sinirin, tıpkı diğere periferik sinirler gibi hasar sonrasında aksonlarını yenilemesi sayesinde kendiliğinden rejenere olarak sinir iletisini kısmen de olsa tekrar sağlama yeteneği olduğu

bilinmektedir. Fakat hasar ile sonuçlanan birçok durumda, sinirin bu yeteneğinin yetersiz kaldığı görülmektedir. Ayrıca hasar sonrasındaki kendiliğinden gerçekleşen rejenerasyonun oldukça yavaş gerçekleşmesi ve sinkinezi, skar, nöroma gelişimi gibi istenmeyen durumlara sebep olması tedavi arayışlarına sebep olmuştur. Gabriele Ferrara' nın (1543-1627) periferik sinir hasarı varlığında, kesilen sinir uçlarının anastomozunu tanımlamasından sonra geçmişten günümüze birçok çalışma yapılmıştır (9).

Periferik fasiyal paralizi oluşturan fasiyal sinir hasarı varlığında, tedaviye ilişkin çeşitli cerrahi seçeneklerin mevcut oldukları görülmektedir. Sinirdeki hasar, tam kat kesiye neden olan travmadan kaynaklanıyorsa uç uca anastomoz ile sağlanan onarım en iyi cerrahi yöntemdir. Mümkün oluyorsa eğer uç uca anastomoz ile onarımın birinci basamak tedavi olduğu bildirilmektedir (84,85). Bu cerrahi prosedürde sinir dokusu keskin bir diseksiyonla bağ dokularından arındırıldıktan sonra 10.0 prolene sütür materyaliyle epinöral olarak sütüre edilmektedir. Sütür atmanın mümkün olmaması halinde sinir uçlarının fibrin yapıştırıcı, temporal adele fasyası veya sentetik kollajen materyallerle desteklenmesi de uygulanabilmektedir (86). Uç uca anastomoz ile onarımın sağlanamadığı; yani gerilimsiz anastomoz hattının oluşturulamadığı durumlarda veya fasiyal sinirdeki hasarın büyüklüğüne bağlı olarak sinir dokusunda kayıp olduğu durumlarda greft ile onarım önerilmektedir. Bu yöntemde kullanılan greftler genellikle büyük aurikuler sinir, sural sinir ve antebrakial kutanöz sinirden elde edilmektedir (84,85). Uç uca anastomoz ve greftleme sonrasında elde edilen başarı oranları seriler arasında çeşitli oranlarda (%5 - %86) değişmektedir (86). Başarı durumunun House Brackman Evreleme Sistemi'ne göre değerlendirildiği ve evre 3' ün iyileşme olarak kabul edildiği serilerde vakaların ancak yarıya yakınında evre 3' e ulaştıkları görülmektedir (86,87). Bu iki prosedürün başarılı olması halinde gülümseme halinin geri kazanıldığı görülmektedir. Fasiyal sinirdeki hasarın proksimal kısmındaki sinir segmentine ulaşamayan durumlarda ise; masseter ve hipoglossal sinir transferleri ile hasarlı kısmın distalindeki segmentin anastomozlaştırılması uygulanan prosedürdür (87). Fasiyal sinirin cerrahi onarımı sonrasında ciddi komplikasyonlar bildirilmediğinden; sinire yönelik cerrahi onarımın başarılı olması halinde getireceği sonuçlar düşünüldüğünde; cerrahi onarım kaçınılmaz bir fırsat olmaktadır. Yapılan çalışmalar travma sonrasında sinirde oluşan tam kat kesi halinden sonra yapılan cerrahi onarımın en iyi sonuçlara ulaştığını göstermektedir (86).

Fasiyal sinirdeki hasarın cerrahi olarak onarılmasının ardından elde edilen iyileşme hali hafif şekil bozukluğundan tam fonksiyon kaybına kadar değişebilmektedir. Sinir hasarına yönelik cerrahi girişimlerin başarılı olmaları halinde yüz güldürücü sonuçlar oluşturmaları ve ciddi komplikasyonlara yol açmamaları cerrahi müdahaleyi mutlaka gerekli kılarken; cerrahi onarımın en

önemli dezavantajı tam iyileşmeyi garanti edememesidir (86,88). İyileşmeyi etkileyen faktörlerden birisi de sinirde hasara neden olan travmanın şiddetidir. Travmanın şiddetine bağlı olarak aksonal dejenerasyonun fazla olması halinde; cerrahi müdahale başarılı şekilde gerçekleşse dahi uzun bir iyileşme süresi sonrasında sekellerle beraber seyreden, kısıtlı fonksiyonel iyileşme daha olası gözükmektedir (89). Fasiyal sinirin ciddi hasarı halinde yaygın ödem oluşumunu azaltacak şekilde inflamatuvar yanıtların inhibe edilmesi, aksonal dejenerasyonun azaltılması ve aksonal rejenerasyonun desteklenmesi iyileşme süresini kısaltarak elde edilen iyileşmeyi olumlu yönde etkilemektedir (90). Sinir hasarından sonra aksonal dejenerasyon, inflamasyon ve aksonal rejenerasyondan sorumlu çeşitli moleküler mekanizmalar, aksonlar ve glial hücreler, nörotrofik faktörler, hücre dışı matriks molekülleri ve bunların reseptörlerini içeren karmaşık bir süreç ilerlemektedir. Çeşitli fazlardan oluşan iyileşme sürecine etki ederek prognozu iyileştirmeye yönelik çeşitli terapötik stratejiler denenmekte ve planlanmaktadır (88). Bu sayede fasiyal sinirin tam iyileşmesini restore edecek prosedürlerin oluşturulması umulmaktadır.

Fasiyal sinirin hasarından 24-36 saat sonra wallerian dejenerasyon süreci başlamaktadır. İlk olarak aksonlar dağılmakta, hasarın distalinde yer alan schwann hücrelerinden büyüme faktörleri salınmaktadır. Süreç ilerledikçe aksonlar kollabe olmaya başlarken, schwann hücrelerine ait miyelin kılıf degrades olmaktadır. Yara yerine ulaşan makrofajlar, schwann hücreleri ile beraber dejenere olan aksonları ve miyelin debrisini yara yerinden uzaklaştırmada görev almaktadır. Hasarın başlangıcından birkaç gün sonra rejenerasyonu sağlamak amacıyla schwann hücrelerinin çoğaldıkları gözlenmektedir (91,92). Tüm bu süreçlere pro-apoptoz faktörler, nörotrofik faktörler ve büyümeyle ilişkili protein dahil olmak üzere bir dizi faktörün katıldığı bilinmektedir (88). Cerrahi onarım sonrasında elde edilen sonuçların tam restorasyonla sonuçlanmaması, araştırmacıları hasar sonrası iyileşmeyi artırma fikrine dayanan daha etkili rejeneratif yöntemlere yöneltmektedir (88,93). Şimdiye değin fasiyal sinir iyileşmesini arttırmaya yönelik sayısız terapötik ajan denenmiştir. Klinik çalışmalarda genellikle gözlenen, sinir anastomozu sonrasında hücre farklılaşmasında, hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesinde, aksonal rehberlikte ve/veya anjiyogenezde rol oynadığı düşünülen moleküllerin lokal olarak uygulanmasıdır (88). Bu amaçla kullanılan moleküller ve materyaller arasında; polyester sentetik ürünler, silikon tüpler, kollajen, biyolojik olarak bozulabilir malzemelerden yapılmış tüpler, titanyum tüpler, çeşitli nörotrofik faktörler, kök hücreler, sitokinler, hormonal ajanlar, antioksidan ajanlar, platelet konsantre ürünler, glukokortikoidler gibi çeşitli farmakolojik ajanlar ve kimyasal maddelere kadar birçok şey bulunmaktadır (86,88). Çalışmamızda biz de benzer şekilde fasiyal hasar sonrasında tam iyileşmeyi sağlayabilmek adına; hayvan modeli üzerinde glukokortikoid ve PZF' yi lokal olarak kullanarak iyileşmeyi değerlendirmeyi amaçladık.

Literatürdeki birçok hayvan çalışmasında olduğu gibi biz de çalışmamızda; fasiyal sinirlerinin ekstratemporal segmentinin uzunluk açısından cerrahi çalışmaya uygun olması, yerleşim yeri açısından parotis bezi altında, yüz kasları üzerinde yerleştiğinden kolay ulaşılması, anatomik açıdan insan fasiyal sinir anatomisine birçok yönden benzer olması nedeniyle, Wistar ratları kullanmayı tercih ettik (94,95,96). Ayrıca temin açısından uygun maliyette olmaları, bakımlarının nispeten daha kolay sağlanması ve cerrahi strese diğer denek hayvanlarına göre daha dayanıklı oluşları; ratları tercih etmemizde bizi etkileyen diğer faktörlerdi. Kinderman ve arkadaşları, hormonal değişikliklerin fasiyal sinir rejenerasyonunu etkileyebileceğini öne sürmektedir (95). Ancak biz çalışmamızda doğrudan hormonal ajanlar kullanmadığımızdan cinsiyet farkı gözetmedik. Çalışmaya dahil edilen tüm ratlar 250-300 gram ağırlıklarında, 6 aylık genç erişkin dişi, Wistar albino cinsiydi. PZF konsantresi elde etmek amacıyla erişkin erkek ratlar da donör denek olarak kullanıldı.

Literatürden derlenen hayvan çalışmalarında görüldüğü üzere fasiyal sinirin hasarlandırılmasına yönelik farklı yöntemler bulunmaktadır. Örneğin Cai ve arkadaşları, sinirin boyutunun %115-120' si kadar gerilmesi, klemp ile sinirin 1-3 dakika sıkıştırılması, sinirin tam kat kesilmesi gibi farklı hasar modelleri oluşturarak iyileşmeyi değerlendirmiştir (96). Biz çalışmamızda mikrodiseksiyon makası ile sinirde tam kat kesi yaparak hasar oluşturmayı tercih ettik. Cerrahi stresi gözlemlemek adına oluşturulan Sham grubunda ise (Grup E) fasiyal sinir hasarı oluşturulmaksızın cerrahi sonlandırıldı.

Fasiyal paralizi tedavisinde; cerrahi ve medikal seçenekler üzerinde çalışmalar hala devam etmektedir. Ancak sinirde tam kat kesi sonrasında meydana gelen travmatik fasiyal paralizide, ilk basamak tedavi anastomoz ile cerrahi onarımın sağlanmasıdır. Bu yaklaşım evrensel olarak kabul gören bir tedavi modalitesidir (97). Biz de çalışmamızda; deney gruplarının 5' inde oluşturduğumuz tam kat sinir kesisi sonrasında, Grup F dışındaki diğer 4 grupta 10.0 sütün materyali ile uç uca anastomoz yaparak onarımı gerçekleştirdik. Grup F' de ise iyileşmeyi spontan süreçlere terk etmek maksadıyla, sinirdeki hasarı anastomozla onarmaksızın, kesik sinir uçlarını yaklaştırarak cerrahiyi sonlandırdık.

Fasiyal sinirde tam kat kesi oluşturduktan sonra anastomoz ile cerrahi onarımı gerçekleştirdiğimiz Grup A, B, C ve D' yi çalışma grupları olarak belirledik. Grup A' da primer anastomoz sonrasında cerrahiye son verirken; B, C ve D gruplarında PZF ve deksametazonu sırasıyla yalnız ve beraber uygulamak üzere cerrahileri tamamladık. Böylelikle PZF ve

deksametazonun ayrı ayrı ve birlikte kullanılmalarının primer sütürasyon ile anastomoz yapılan gruba (Grup A) nazaran daha etkili iyileşme sağlayabilme ihtimallerini değerlendirmeyi amaçladık.

Plateletler, salgılamı oldukları büyüme faktörleri aracılığıyla; bağ dokusu hücrelerinin yara bölgesine göçmeleri ve çoğalmaları, anjiogenez artışı, makrofajların aktivasyonu, rejenerasyonun artması gibi etkilerde bulunarak bir orkestra Şefi gibi iyileşme süreçlerini yönetmektedir. Plateletlerin yara iyileşmesine olan bu önemli etkileri merak uyandırmış olup; 1990' lardan itibaren platelet konsantrelerinin çeşitli tıbbi durumlarda tedavi amacıyla denedikleri görülmektedir. Konsantreler arasında en sık kullanılanları PZP ve PZF' dir (67,68). Bizim de çalışmamızda kullanmış olduğumuz PZF, ilk kez Choukroun ve arkadaşları tarafından 2001 yılında, Fransa' da geliştirilen ikinci nesil platelet konsantresidir (70). Choukroun ve arkadaşları, PZF' yi platelet hücrelerinin ve çeşitli sitokinlerin hapsoldğu ve belli bir süre sonra salındığı fibrin membran olarak tanımlamaktadır. PZF' nin eldesi, PZP' den farklı olarak kanın antikoagülan içermeyen bir tüpe alınmasından sonra bekletilmeksizin santrifüj edilmesiyle olmaktadır. PZF, santrifüj edilen kanın orta kısmında yer alan; platelet ve lökositten sayıca zengin, çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinleri içeren ve platelet aktivasyonu ile gerçekleşen fibrin polimeri Şeklinde oluşmaktadır. Bu teknikle hızla ve başarıyla santrifüj edilen kandan elde edilen PZF oral, maksillofasial, estetik ve KBB' ye ait girişimlerde kullanılmaktadır (71,72).

PZP sinir rejenerasyonuna olumlu katkılarda bulunan otolog elde edilen bir platelet konsantresidir (67,68,70). Farrag ve arkadaşları 2007 yılında yapmış oldukları prospektif kontrollü hayvan modeli çalışmalarında; PZP ve fibrin pıhtının, rat fasiyal sinirinin rejenerasyonu üzerine olan etkinliğini incelemiştir. İnceleme sonucunda fibrin pıhtının aksine PZP' nin rat fasiyal sinirinin rejenerasyonuna olumlu katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. alımaları, periferik sinir rejenerasyonunda PZP' nin yeni bir uygulama ajanı potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (81). Hyong-Ho Cho ve arkadaşları 2010 yılında PZP ve mezenkimal kök hücre ekstresinin, kobay fasiyal sinir rejenerasyonuna olan etkinliğini aratırmıtır. Çalışmada PZP ve mezenkimal kök hücre ekstresinin birlikte kullanılmasıyla olumlu katkılar alındığı ortaya koyulmuştur (98). Liheng Li ve arkadaşları 2019' da bir diğer kontrollü hayvan modeli çalışmasında; PZP' nin fasiyal sinir hasarı sonrasında rejenerasyona olan etkinliği aratırmıtır. Araştırma sonuçları PZP' nin, büyüme faktörlerinin ve bazı proteinlerin ekspresyonunu, schwann hücrelerini ve aksonları sayıca arttırarak rejenerasyona olumlu katkılarda bulunduğunu göstermiştir (99). Şahin ve arkadaşlarının 2021 yılında ülkemizde yaptıkları çalışmada; kitosan ve PZP' nin birlikte kullanılmasının fasiyal sinir rejenerasyonuna olumlu katkıları olduğu tespit edilmiştir (100).

PZF, sahip olduğu fibrin matriks sayesinde büyüme faktörleri, sitokinler, lökositler ve plateletler için yavaş bir salınım süreci sağlamaktadır. İyileşme; dejenerasyon, inflamasyon ve rejenerasyon gibi farklı fazlara sahip bir süreç olduğundan bu yavaş salınım hali önemlidir. Ayrıca PZF sahip olduğu mekanik yapı sayesinde doku etrafına sarılabılme, katlanabilme, yeniden şekillendirilme, suture edilme gibi özelliklere de sahiptir. PZF' ye kıyasla farklı özellikleri bulunan PZF' nin fasiyal sinir rejenerasyonu üzerine olan etkinliği araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (14,101). Şentürk ve arkadaşları 2020 yılında ülkemizden bildirdikleri çalışmalarında; titanyum tüpte hazırlanan PZF' nin tavşan fasiyal sinirinin rejenerasyonu üzerine olan etkinliğini araştırmıştır. Çalışma sonuçları, titanyum tüpte hazırlanan PZF' nin fonksiyonel ve elektrofizyolojik olarak sinir rejenerasyonuna kısmen katkıda bulunduğuna işaret etmiştir (14). Mourad ve arkadaşlarının ratlarda yaptığı prospektif kontrollü hayvan çalışmasında; takrolimus ve PZF kombinasyonunun sinir rejenerasyonunu fonksiyonel ve histolojik olarak iyi yönde desteklediği gösterilmiş ve bu kombinasyonun insan fasiyal siniri üzerine olan etkinliğinin araştırılması amacıyla klinik çalışmalar yapılması önerilmiştir (101).

PZF' nin sinir rejenerasyona katkılarını gösteren çalışmalar umut verici olsa da sınırlı sayıdadır. PZF ile kıyaslandığında birçok avantajı bulunan ve klinikte kullanımı giderek artan PZF' yle ilgili daha çok çalışma yapılmasının gerekliliği ortadadır. Gerek tek başına gerekse kombine olarak PZF' nin fasiyal sinir üzerine olan etkinliğinin araştırılmasına duyulan ihtiyaç çalışmamızın yola çıkış noktalarından biri olmuştur.

Su Jin Kim ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları sistematik derlemede; akut gelişen fasiyal paralizide güncel tedavi rehberlerinin oluşumuna ışık tutulmuştur. Güncel tedavilere ilişkin Amerikan Nöroloji Akademisi, Amerikan Otolaringoloji ve Baş Boyun Cerrahisi Akademisi ve Kanada' ya ait tedavi kılavuzlarının, akut idiopatik periferik paralizide oral steroid kullanımını önerdikleri görülmektedir (102). Ping-Hsun Lee ve arkadaşlarının yapmış oldukları 26 hastadan oluşan bir retrospektif çalışmada; künt kraniofasiyal travma sonrasında gelişen fasiyal paralizi halinde sistemik steroid kullanımının, iyileşme oranını arttırdığı belirtilmiştir (103). Tunçcan ve arkadaşlarının hayvan modeli üzerinde oluşturulan travmatik fasiyal paralizide metilprednizolonun sistemik kullanımının rejenerasyona olan etkinliğini araştırmaya yönelik yaptıkları çalışmalarında; tavşanların fasiyal sinirlerine ait bukkal dalı ezerek hasarlandırılmış, sonrasında 1 mg/kg/gün metilprednizolon intramuskuler olarak 10 gün süre ile uygulanmıştır. Tedavi sonrasında hasarlı bukkal dalın histopatolojik incelemesinde; kontrol grubuna kıyasla nöral fibrotik dejenerasyon, miyelin dejenerasyonu, aksonal dejenerasyon, normal miyelin üretimi ve ödem açısından anlamlı farklar bulunmuştur. Her ne kadar yaptıkları elektrofizyolojik incelemelerde anlamlı farklar

bulmasalar da; ezilerek oluşturan periferik fasiyal paralizide metilprednizolonun iyileşmede etkili oldukları sonucuna varılmıştır (104). Glukokortikoidlerin, travma sonrasında ortaya çıkan inflamasyon haline müdahale ederek sinirdeki ödemi ve basıyı azalttıkları ayrıca aksonal dejenerasyon sürecini yavaşlattıkları, aksonal rejenerasyonu arttırdıkları, lipid peroksidasyonu azaltarak serbest oksijen radikallerinin oluşumunu azalttıkları, fagositozu ve fibrozis gelişimini inhibe ettikleri gösterilmiştir (102,103,104). Tüm bu olumlu etkiler, glukokortikoidlerin fasiyal sinir hasarı sonrasında kullanılmasına yönlendirmektedir.

Glukokortikoidlerin sinir dokusu üzerine olan etkileri dışında diğer doku ve sistemik metabolizma üzerine olan etkileri de mevcuttur. Glukokortikoidlerin yara iyileşmesini geciktirdikleri, hiperglisemi, hiperlipidemi, hipertansiyon, hipopotasemi, hiponatremi, hipervolemi, ateroskleroz gibi sistemik birçok olumsuz etkiye sahip oldukları bilinmektedir (65). Bu yan etkiler, glukokortikoidlerin sistemik kullanımını kısıtlamakta ve sinir iyileşmesi için topikal kullanımına yönlendirmektedir. Chul Ho Jang ve arkadaşları, ratlar ile gerçekleştirilen hayvan modeli çalışmalarında; fasiyal sinir ana trunkusunu identifiye etmiş ve klemp ile 1 dk boyunca sıkıştırarak hasarlandırđıkları bölgeye gelfoam aracılığıyla 200 ul (5 mg/ml) olacak kadar deksametazonu uygulamıştır. Çalışmanın sonucunda, topikal deksametazonun ezilme sonrasında meydana gelen fasiyal paralizinin iyileşme hızını arttırdığı ortaya koyulmuştur (16). Bizim alışmamızda da topikal deksametazonun, kesi sonrasında oluşan fasiyal paralizide iyileşmeye olan etkinliği araştırılmaktadır.

Çalışmamızda; iyileşme sürecinin i içe iki fazlı olan inflamasyon ve rejenerasyon fazlarına farklı yolaklar üzerinden etkileri ile PZF ve deksametazonun birlikte kullanılmasının sinerjistik etki oluşturması beklentisi ile bu kombinasyonun oluşturacağı iyileşmeyi inceledik.

Klinik iyileşmenin subjektif kontrolü 8. haftanın sonunda; Borin ve arkadaşları tarafından tanımlanan göz kapama hareketleri, Farrag ve arkadaşları tarafından tanımlanan bıyık hareketleri skorlamalarıyla puanlanarak değerlendirildi (14,81,99,105). Kornea refleksinin uyarılmasıyla izlenen göz kapama hareketleri ve eksplorasyon ile sağlanan bıyık hareketlerinin skor dağılımları Tablo 1' de gösterilmektedir. Deney gruplarından Grup E' de (Sham) tüm deneklerin göz kapama hareketleri beklenildiği üzere 4 tam puan şeklinde iken; Grup F' de tüm deneklerin göz kapama hareketleri istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturacak şekilde 1 puan olarak skorlandı ($p<0,001$). Bıyık hareketlerine bakıldığında da benzer şekilde Grup E' de (Sham) tüm deneklerin bıyık hareketleri 4 tam puan şeklinde skorlanırken; Grup F' de yine tüm deneklerin bıyık hareketleri anlamlı fark oluşturacak şekilde 1 puan olarak skorlandı ($p<0,001$). Grup E' ye ait deneklerde

fasiyal sinir hasarlandırılmadığından, deneklere ait fasiyal sinir fonksiyonlarının tamamen salim olması beklenmektedir. Elde edilen skorlamaların beklenti ile uyumlu olduğu görülmektedir. Grup F' de ise deneklerin fasiyal siniri tam kat kesilerek hasarlandırılmış ve iyileşme spontan süreçlere terk edilmiştir. Subjektif olarak yapılan hareket skorlamalarında, deneklerin tamamında az da olsa, önemsiz de kabul edilse göz kapama hareketi ve bıyık hareketlerinin olduğu görülmektedir. Bu durum, sinirde oluşturulan hasarın düzgün yüzeyli kesi ile meydana getirilmesi, hasarlı uçların yaklaştırılarak cerrahinin sonlandırılmasına dayandırılabilir. Yine subjektif değerlendirme sırasında yer çekimi etkisi, hareketlere katılan diğer kas gruplarının etkileri de bu durumu meydana getirmiş olabilir. Öyle ki; Farrag ve arkadaşlarının, rat fasiyal sinirini tam kat kesi ile hasarlandırarak iyileşmeyi değerlendirmeleri sırasında; kesiyi suture etmeyip kesi yerine sadece plateletten fakir plazma uyguladıkları zaman elde ettikleri sonuçlar çalışmamız ile benzerdir. Çalışmalarında, 6 adet deneğin 8 haftalık takip sonrasında skorlanan bıyık hareket skorlarının tamamı 1 puandır. Sebebi her ne olursa olsun negatif kontrol grubu olarak belirlenen F grubunun skor dağılımı olumlu yönde sonuçlandığından; çalışma grupları olan A, C ve D grupları ile aralarında beklenen anlamlı istatistiksel fark ortaya konulamamaktadır. Her bir grupta örnekleme oluşturan denek sayısının artırılması ile gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak da anlamlı olabileceğini düşünmekteyiz. Göz hareketlerine ait skor dağılımına bakılacak olursa; Grup B' deki deneklerin tamamının 1 puandan fazla aldıkları dikkati çekmektedir. Bu durum Grup B ile Grup F arasında istatistiksel anlamlı farklılık oluşturmakta ve Grup B' deki hiçbir deneğin göz hareketlerinin kötü iyileşmediği şeklinde anlamlandırılmaktadır ($p<0,001$). Benzer şekilde bıyık hareketleri, tam iyileşme beklediğimiz Grup E ile diğer çalışma grupları olan A, B ve C arasında anlamlı istatistiksel farklılıklar oluşturmamaktadır. Ancak bıyık hareketlerinin skor dağılımları incelendiğinde Grup D ile Grup E arasında; Grup D' de beklenen yüz güldürücü iyileşmenin oluşmadığı şeklinde yorumlanan anlamlı farklılık gözükmemektedir ($p<0,001$).

Kornea refleksinin uyarılmasıyla izlenen göz kapama hareketleri ve eksplorasyon ile sağlanan bıyık hareketlerinin skor ortalamaları Tablo 2' de gösterilmektedir. Göz kapama hareketlerinin skor ortalamaları karşılaştırıldığında Grup A, C ve D' nin, Grup F' den daha iyi iyileştigiğine dair istatistiksel bulguların olmadığı görülmektedir. Buna karşın Grup B, Grup F' den anlamlı derecede daha iyi skor ortalamalarına sahip olarak hesaplanmaktadır ($p<0,001$). Yine Grup B ile Grup E arasında anlamlı fark bulunamaması, Grup B' deki iyileşmenin yüz güldürücü olduğu şeklinde yorumlanabilmektedir. Bıyık hareketlerinin skor ortalamalarına bakıldığında benzer şekilde Grup A, C ve D' nin, Grup F' den daha iyi iyileştigiğine dair istatistiksel bulguların olmadığı görülmektedir. Buna karşın Grup B' deki deneklerin bıyık hareketlerinin ortalamalarının, Grup F' den anlamlı derecede daha iyi skor ortalamalarına sahip oldukları saptanmaktadır ($p<0,001$). Grup

A, B ve C ile Grup E arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmayışı söz konusu bıyık hareketlerinin yeniden geri kazanımı olduğunda A, B ve C gruplarının yüz güldürücü sonuçlardan çok da uzak olmadıklarını düşündürmektedir. Oysa ki Grup D ile Grup E arasında oluşan anlamlı fark, Grup D' nin beklenen iyileşmeden ve yüz güldürücü sonuçlardan uzakta olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır ($p<0,001$). Liheng Li ve arkadaşlarının hayvan modeli çalışmalarında; rat fasiyal siniri ezilerek hasarlandırılmış ve 4 haftalık takip süresinde iyileşmenin subjektif değerlendirilmesi çalışmamızda kullandığımız skorlama sistemleri ile değerlendirilmiştir. Sadece hasar ile hasar sonrasında onarımın PZP ile yapıldığı grupların karşılaştırıldığı çalışmada göz kapama ve bıyık hareket skorlarının ortalamaları 1. haftanın sonunda 1 civarlarında seyretmekteyken; 4. haftanın sonunda tam iyileşmeye oldukça yakın olacak şekilde ortalama puanın 4' e yakın olduğu görülmüştür (99). Bizim çalışmamızda ise, çalışma grupları arasından en iyi değerler Grup B' ye ait olup 8.haftanın sonunda sırasıyla $2,5\pm0,55$ ve $3\pm1,1$ olarak hesaplanmaktadır. Bu durum hasarın meydana geliş şeklinde bağlanabilir. Liheng Li ve arkadaşları sinirde ezilme şeklinde hasar oluştururken; biz çalışmamızda sinirde tam kat kesi oluşturarak daha ağır bir hasar oluşturduk (99).

Göz kapama hareketi ve bıyık hareketi skorlarından elde edilen sonuçların birbirleri ile uyumu, sinirin iyileşme şeklini göstermektedir. Bu doğrultuda tüm deneklerde ve deney gruplarında göz kapama hareketi skoru ile bıyık hareketi skoru arasındaki korelasyon incelendi (Tablo 3). Tüm deneklerde, göz kapama hareketi skoru ile bıyık hareketi skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde çok güçlü bir korelasyon gözlemlendi ($r=0,895$; $p<0,001$).

Çalışma grupları olan A, B, C ve D grupları kendi aralarındaki göz kapama ve bıyık hareketi skorları değerlendirmeye alınarak karşılaştırılmaktadır. Göz kapama ve bıyık hareketlerinin skor dağılımı açısından, bu gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamaktadır ($p=0,850$ ve $p=0,993$) (Tablo 4). Benzer şekilde göz kapama ve bıyık hareketi skor ortalamaları açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemektedir ($p=0,583$ ve $p=0,725$) (Tablo 5). Anlamlı farklılık oluşturmasa dahi gerek skor dağılımı gerekse skor ortalaması açısından Grup B' nin ($2,5\pm0,55$ ve $3\pm1,1$) diğer çalışma gruplarından bir adım daha önde olduğu görülmektedir. Grup B' yi, C ($2,17\pm0,75$ ve $2,67\pm1,03$) ve A ($2\pm0,89$ ve $2,67\pm1,03$) takip ederken Grup D' nin ($2\pm0,63$ ve $2,5\pm0,84$) beklenenin aksine diğerlerinden geride kaldığı görülmektedir.

Fasiyal sinir hasarından sonra iyileşmenin fonksiyonel değerlendirilmesi genellikle elektrofizyolojik yöntemlere dayanmaktadır (36,47,49,52). Ancak Jian Tao Huang ve arkadaşları, Tomov ve arkadaşlarının çalışmalarından esinlenerek, fasiyal sinirde hasardan sonra motor

iyileşmenin iyi bir göstergesi olarak bıyık hareketlerinin kayıt altına alınmasıyla ölçümlerin yapıldığı bir videografik metot tanımladılar (106,107). Biz de çalışmamızda, iyileşmenin fonksiyonel kontrolünü 8. haftanın sonunda objektif ve kantitatif bir yöntem olan video bazlı hareket analizi aracılığıyla gerçekleştirdik (107). Video bazlı hareket analizi ile elde edilen bıyık kıllarına ait retraksiyon ve protraksiyon hareketi sırasında bıyık kıllarının açısal değişimleri (amplitüd) Tablo 6' da karşılaştırılmaktadır. Motor iyileşmeyi doğrudan yansıtan amplitüd değerlerine bakıldığında, bazı gruplar arasında anlamlı istatistiksel farkların olduğu dikkat çekmektedir. İlk olarak A, B ve C gruplarının, kötü iyileşmeyi temsil eden F grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha iyi iyileştikleri görülmektedir ($p<0,001$). Yine A, B ve C gruplarının iyi iyileşmeyi temsil eden E grubu ile anlamlı farklılık oluşturmamaları bu gruplarda yüz güldürücü iyi iyileşmeyi işaret etmektedir. Ancak Grup D' nin, Grup E ile arasında iyi iyileşmeden uzaklaşıldığını gösterecek şekilde istatistiksel anlamlı farklılık oluşturmaması esas hipotezin doğruluğunu sarsmaktadır ($p<0,001$). Benzer şekilde Grup D ile kötü iyileşmenin temsili olan Grup F arasında anlamlı farklılık oluşmaması Grup D' nin iyileşme konusunda yetersizliğini göstermektedir.

Çalışma grupları olan A, B, C ve D gruplarının kendi aralarındaki amplitüd değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların oluşmadığı görülmektedir (Tablo 7). İstatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturmaya dahi Şekil 1' de de görüldüğü üzere B grubunun ($38\pm13,59$) diğer çalışma gruplarından daha önde olduğu aşikardır. B Grubunu sırasıyla A ($31,83\pm12,14$), C ($30,5\pm12,9$) ve D ($27\pm6,6$) grupları takip etmektedir. Klinik değerlendirmeye benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar görülmesi de B grubunun diğer çalışma gruplarından önde; D grubunun ise geride olduğu sonucuna varılmaktadır.

Huang ve arkadaşları, deney hayvanların fasiyal sinirlerini hasarlandırmadan önce amplitüd değerlerini ölçmüş ve sağ tarafta 46.1 ± 10.5 olacak şekilde bildirmiştir (107). Kiryakova ve arkadaşları da çalışmalarında fasiyal sinirin intakt olduğu rat grubunda amplitüd değerini 48.1 ± 13.0 hesaplamıştır. Ayrıca Kiryakova, fasiyal sinir kesisini takiben anastomoz yapılarak, sonrasında farklı uygulamaların gerçekleştirildiği deney gruplarında amplitüd açılarını 19.2 ± 2.1 ve 39.4 ± 9.1 aralıklarında saptamıştır (108). Bendella ve arkadaşları ise ratlar üzerinde gerçekleştirdikleri hayvan modeli çalışmalarında; deney gruplarından kontrol ve sham gruplarındaki amplitüd değerlerini sırasıyla 59 ± 7 ve 56 ± 5 olarak hesaplamıştır. Aynı çalışmada tam kat sinir kesisini takiben doğrudan anastomoz yapılan deney grubundaki amplitüd değeri 20 ± 5 olarak bildirilmiştir (109). Grosheva ve arkadaşlarının bildirdikleri bir diğer hayvan modelli çalışmada; sinir kesisini takiben sadece primer anastomoz yapılan rat grubunda, 4. ay kontrolünde, amplitüd değeri 10.5 ± 5.4 olarak

hesaplanmıştır. Aynı çalışmada benzer şekilde hasar ve onarımı takiben değişen derecelerde yumuşak doku masajı uygulanmasıyla amplitüd değerlerinin 24.4' ten 43.0±9.0' a kadar değiştiklerini göstermiştir (110). Bizim çalışmamızda da tam iyileşmeyi yansıtan E grubunda amplitüd ortalaması literatüre benzer şekilde 47,67±4,37 olarak tespit edildi. Sinirde tam kat kesinin ardından sadece anastomoz ile onarımı sağladığımız A grubundan elde edilen amplitüd değeri 31,83±12,14 olarak hesaplandı. Bu değer Grosheva ve arkadaşlarının bildirdiklerinden oldukça yüksek olduğu görülmektedir. Grosheva ve arkadaşlarının yumuşak doku masajı uygulayarak elde ettikleri iyileşme değerleri bizim elde ettiğimiz fonksiyonel iyileşmeye daha yakın olarak görülmektedir. Ayrıca elde ettiğimiz iyileşme değeri Kiryakova ve Bendella' nın çalışmalarında elde ettikleri değerlere daha yakındır.

Fasiyal sinir hasarından sonra iyileşmenin yapısal değerlendirilmesi deneklere ait sinir örneklerinin randomize olarak elektron mikroskop altında incelenmesi ile sağlandı. Elektron mikroskopik incelemede, Grup F' e ait örneklerde beklentilere uygun olarak yoğun şekilde miyelin debris ve vakuoler dejeneratif alanlar izlenmektedir. Grup A' da ise remiyelinize sinir lifleri Grup F' e kıyasla görece olarak daha fazla olmasına rağmen bazı alanlarda sinir liflerinin ultrastrüktüründe bozulmalar ve miyelin debris alanları dikkati çekmektedir. Deney grupları içerisinde, onarım sonrasında miyelinli sinir liflerinin ultrastrüktüründe iyileşme yönünde görünüm Grup B' ye ait sinir örneklerinde görece olarak daha fazla sayıda gözlenmektedir. Bu grupta remiyelinize sinir liflerin kalınlıkları ve miyelinli sinir liflerinin sinir içerisindeki yoğunluğunun fazlalığı sinir iyileşmesinin iyi olduğuna işaret olarak yorumlanmaktadır. Grup C örneklerinde, Grup B örneklerine kıyasla daha az oranda miyelinli sinir ultrastrüktüründe düzelme saptanırken; Grup A örneklerinde bu ultrastrüktürel yapının daha da bozulduğu, en yoğun bozulmanın ise Grup D örneklerinde olduğu saptanarak dokümanite edilmiştir (Şekil 18).

Chul Ho Jang ve arkadaşları; ratların fasiyal sinirinde klemp yardımı ile hasar oluşturduktan sonra iyileşme için deksametazonu topikal olarak uygulayarak etkinliğini araştırmıştır. Çalışmanın histolojik sonuçları deksametazonun topikal kullanıldığı çalışma grubuna ait deneklerde; kontrol grubuna kıyasla daha fazla sayıda rejenere akson ve daha kalın miyelin kılıfların olduğunu göstermiştir (16). Edizer ve arkadaşları; deney gruplarının birinde rat fasiyal sinirinde tam kat kesi oluşturduktan sonra sütür ile anastomozu sağlamış ve topikal deksametazon uygulaması ile iyileşmeyi araştırmıştır. Histolojik incelemede, sadece sütürasyon ile onarım yapılan kontrol grubuna kıyasla topikal deksametazon uygulanan grupta miyelin kılıf kalınlığının anlamlı derecede

farklı oldukları tespit edilmiştir (111). Biz de çalışmamızda her ne kadar kantitatif olarak ortaya koyamasa da; topikal deksametazonun sadece anastomoz ile onarımı sağladığımız gruba kıyasla iyileşmeye olumlu katkılarda bulunduğunu düşünmekteyiz. Glukokortikoidlerin ödem, bası veya başka sebeplerden kaynaklanan fasiyal paralizde daha etkin oldukları görüşü hakim olsa da tıpkı Edizer ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi sinirde oluşturduğumuz tam kat kesi sonrasında topikal steroid kullanımı ile benzer histolojik değerlendirmeyi bildirmekteyiz.

Şentürk ve arkadaşları tavşanlar üzerinde gerçekleştirdikleri hayvan çalışmasında; sadece sütür ile sütür+PZF gruplarını karşılaştırmışlar, 10 haftalık takip sonrasında iki grup arasında histolojik iyileşme ve miyelin kılıf kalınlığı açısından anlamlı farklılık olmadığını göstermiştir. Bu durumu PZF' nin yara iyileşmesini arttırmasına rağmen kollajen oluşumunu engelleyememesi, içerdiği lökositler nedeni ile inflamasyona neden olması gibi etkileri ile miyelinizasyonun ve aksonal rejenerasyonun tamamlanması için gereken sürenin kısa oluşu hipotezleri ile açıklamıştır (14). Mourad ve arkadaşları, ratların fasiyal siniri üzerinde klemp ile ezme şeklinde oluşturan hasardan sonra; iyileşmenin kendi haline terk edildiği kontrol grubuyla, yalnızca PZF ile PZF ve güçlü bir immunsupresif ajan olan takrolimusun kombinasyonunun uygulandığı grupları karşılaştırmıştır. PZF ile takrolimus kombinasyonu ile onarım sağlanan gruptan elde edilen histolojik sonuçların (özellikle miyelin kılıf kalınlığı) kontrol grubuna kıyasla daha olumlu olduğunu tespit etmiştir (101). Biz, randomize örneklerin elektron mikroskopuyla incelenmesiyle elde ettiğimiz histolojik sonuçlarda PZF' yi yalnız olarak kullandığımız grupta daha iyi sonuçlar elde ettik. Yara iyileşmesinde ortaya konulan olumlu katkılarıyla PZF ve güçlü antiinflamatuvar etkinliğiyle deksametazonun birlikte kullanımıyla sinerjistik etki beklediğimiz D grubunda elde edilen histolojik sonuçlar yüz güldürmemekteydi. Bu grupta sinir liflerinin ultrastrüktüründe bozulmalar ve miyelin debris alanları görülmekteydi. Bu gruptaki iyileşme, sinerjistik etki yaratmadığı gibi iyileşmenin anastomoz sonrasında spontan süreçlere bırakıldığı A grubundan da farklı değildi. Bu durumu açıklamak için ileri histopatolojik çalışmalara gerek duyulduğu aşikardır.

6.SONUÇ

Travma, cerrahi veya kozmetik girişimler sırasında oluşan iatrojenik hasarlanmalar ve kesiler sonrasında akut gelişen periferik fasiyal paralizinin cerrahi tedavisinde; sinirin uç uca anastomozu sonrası PZF ve deksametazonun ayrı ayrı ve beraber kullanılmalarının iyileşme üzerine olan etkinliklerinin araştırıldığı çalışmamızda:

1- Topikal PZF kullanımının iyileşmeye olumlu katkıları olduğu tespit edilmiştir.

2- Topikal deksametazon kullanımının kliniğe yansıyan anlamlı farklılıklar oluşturmadığı görülmüştür.

3- PZF ve deksametazonun birlikte kullanılmasının iyileşmeye olumlu katkıda bulunmadığı görülmüştür. Bu durumu açıklayabilecek histopatolojik mekanizmanın tespiti için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

4- Topikal PZF kullanımı üzerine daha yüksek denek sayılarıyla yapılacak yeni çalışmaların ışığında gelecekte bu yöntemin cerrahi pratiğimize girebileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. 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.
2. Gates GA. Facial paralysis. *Otolaryngol Clin North Am.* 1987; 20: 113-31.
3. Hirschenfang S, Goldberg MJ, Benton JG. Psychological aspects of patients with facial paralysis. *Dis Nerv Syst.* 1969; 30(4): 257-61.
4. Toraman M, Külekçi Öztürk S, Uslu Coşkun B, Güneş P. The effects of 4-aminopyridine and methylprednisolone on recovery of the facial nerve crush injury. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2021; 278(8): 3057-63.
5. Davis RE, Telischi FF. Traumatic facial nerve injuries: review of diagnosis and treatment. *J Craniomaxillofac Trauma.* 1995; 45: 30-41.
6. Roob G, Fazekas F, Hartung HP. Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment. *Eur Neurol.* 1999; 41: 3-9.
7. Coulson SE, O'Dwyer NJ, Adams RD, Crosson GR. Expression of emotion and quality of life after facial nerve paralysis. *Otol Neurotol.* 2004; 25(6): 1014-9.
8. Biglioli F, Colombo V, Tarabbia F, Autelitano L, Rabbiosi D, Colletti G et al. Recovery of emotional smiling function in free-flap facial reanimation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 70(10): 2413-8.
9. Midha R, Munro CA, Dalton PD, Tator CH, Shoiched MS. Growth factor enhancement of peripheral nerve regeneration through a novel synthetic hydrogel tube. *J Neurosurg.* 2003; 99: 555-65.
10. Briggs R, Mattox DE. Management of facial nerve in skull base surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 1991; 653-7.
11. Becker KW, Kienecker EW, Andrea I. Effect of locally applied corticoids on the morphology of peripheral nerves following neurotmesis and microsurgical suture. *Neurochirurgia.* 1987; 30: 161-7.
12. Lichtenfels M, Colomé L, Sebben AD, Braga-Silva JJM. Effect of platelet rich plasma and platelet rich fibrin on sciatic nerve regeneration in a rat model. 2013; 33(5): 383-90.
13. Senses F, Önder ME, Koçyigit ID, Kul O, Aydın G, Inal E et al. Effect of platelet-rich fibrin on peripheral nerve regeneration. *J Craniofac Surg.* 2016; 27(7): 1759-64.
14. Şentürk F, Bahadır O, Aktaş O, Bıyık AF, Ercan E. Effects of titanium prepared platelet rich fibrin on facial nerve regeneration: an experimental study. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020; 1808-8694(20)30235-4 (online ahead of print).

15. Stankiewicz JA. A review of the published data on steroids and idiopathic facial paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1987; 97(5):481-6.
16. Jang CH, Cho YB, Choi CH, Jang YS, Jung WK. Effect of topical dexamethasone in reducing dysfunction after facial nerve crush injury in the rat. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014; 78(6): 960-3.
17. Gasser RF. The Development of the Facial Nerve in Man. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1967; 76(1): 37-56.
18. Sataloff RT. Embryology of the facial nerve and its clinical applications. *Laryngoscope* 1990; 100: 969-84.
19. 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.
20. Gates GA. Facial Paralysis. *Otolaryngol Clin North Am.* 1987; 20(1): 113-31.
21. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 2. Cilt. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, 2013: 217-29.
22. Persson K, Rekling JC. The Journal of Physiology Population calcium imaging of spontaneous respiratory and novel motor activity in the facial nucleus and ventral brainstem in newborn mice. *J Physiol.* 2011; 589: 2543-58.
23. Akyıldız N. Periferik Fasiyal Paralizileri. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi 2 Cilt. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002; 261-328.
24. Adour KK, Hilsinger RL Jr, Callan EJ. Facial paralysis and Bell's palsy: A protocol for differential diagnosis. *Am J Otol.* 1985; Suppl: 68-73.
25. Nager GT, Proctor B. The facial canal: normal anatomy, variations and anomalies. Anatomical variations and anomalies involving the facial canal. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1982; 97: 45-61.
26. Fisch U, Esslen E. Total intratemporal exposure of the facial nerve. Pathologic findings in Bell's palsy. *Arch Otolaryngol.* 1972; 95(4): 335-41.
27. May M, Schaitkin BM. The Facial Nerve. New York: Thieme, 2000: 19-56.
28. Luntz M, Malatskey S, Braun J. The anatomic relationship between the second genu of the facial nerve and the incus: a high-resolution computed tomography study. *Am J Otol.* 2000; 21(5): 686-9.
29. Katz AD, Catalano P. The clinical significance of the various anastomotic branches of the facial nerve. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1987; 113: 959-62.
30. Çelik O. Kulak, Burun, Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2002; 283-90.

31. Shohara E, Sakai A. Localization of motoneurons innervating deep and superficial facial muscles in the rat: a horseradish peroxidase and electrophysiologic study, *Exp Neurol* 1983; 81(1): 14-33.
32. Martin MR, Lodge D. Morphology of the facial nucleus of the rat. *Brain Res* 1977; 123(1): 1-12.
33. Heaton JT, Sheu SH, Hohman MH, Knox CJ, Weinberg JS, Kleis IJ et al. Rat whisker movement after facial nerve lesion: evidence for autonomic contraction of skeletal muscle. *Neuroscience* 2014; 265: 9-20.
34. Chang Y-S, Choi JE, Cho Y-S. Prevalence and associated factors of facial palsy and lifestyle characteristics: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2012. *BMJ Open* 2016; 6(11): 012628 (this paper is available online).
35. Liao HF, Chen YY, Liu JJ, Hsu ML, Shieh HJ, Liao HJ et al. Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on angiogenesis, tumor invasion and metastasis. *J Agric Food Chem.* 2003; 51: 7907–12.
36. Roob G, Fazekas F, Hartung H-P. Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment. *European neurology.* 1999; 41(1): 3-9.
37. Hohman MH, Bhama PK, Hadlock TA. Epidemiology of iatrogenic facial nerve injury: a decade of experience. *Laryngoscope.* 2014; 124(1): 260-5.
38. Zhang W, Xu L, Luo T, Wu F, Zhao B, Li X. The etiology of Bell's palsy: a review. *J Neurol* 2020; 267: 1896-905.
39. Özkale Y, Erol İ, Saygı S, Yılmaz İ. Overview of pediatric peripheral facial nerve paralysis: Analysis of 40 patients. *J Child Neurol.* 2015; 30(2): 193-9.
40. Coker NJ. Management of traumatic injuries to facial nerve. *Otolaryngology Clin North Am.* 1991; 24: 215-27.
41. Brodie HA, Thompson TC. Management of complications from 820 temporal bone fractures. *Am J Otol.* 1997; 18(2): 188-97.
42. Harner SG, Leonetti JP. Iatrogenic facial paralysis prevention. *Ear Nose Throat J.* 1996; 75: 718-9.
43. Pulec JL. Iatrogenic facial palsy: the cost. *Ear Nose Throat J.* 1996; 75: 730-6.
44. Stew B, Williams H. Modern management of facial palsy: a review of current literature. *Br J Gen Pract.* 2013; 63(607): 109–10.
45. Longur ES, Yiğit Ö, Kalaycık Ertugay Ç, Araz Server E, Adatepe T, Akakin D et al. Effect of Bumetanide on Facial Nerve Regeneration in Rat Model. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021; 164(1): 117-23.

46. May M, Klein SR. Differential diagnosis of facial nerve palsy. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; 24: 613-45.
47. Fisch U. Prognostic value of electrical tests in acute facial paralysis. *Am J Otol.* 1984; 5(6): 494-8.
48. Saito H, Higashitsuji H, Kishimoto S, Miyamoto K, Kitamura H. Submandibular salivary pH as a diagnostic aid for prognosis of facial palsy. *Laryngoscope* 1978; 88: 663-6.
49. Coker NJ, Fordice JO, Moore S. Correlation of the nerve excitability test and electroneurography in acute facial paralysis. *Am J Otol.* 1992; 13(2): 127-33.
50. Kartush JM, Lilly DJ, Kemink JL. Facial electroneurography. Clinical and experimental investigations. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1985; 93: 516-23.
51. Raslan WF, Wiet R, Zelear DL. A statistical study of ENoG test error. *Laryngoscope.* 1988; 98 (8 Pt 1): 891-3.
52. Akyüz G. Periferik Sinir Yaralanmaları, Elektrodiagnoz. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, 2003; 181-7.
53. Nilssen EL, Wormald PJ. Facial nerve palsy in mastoid surgery. *J Laryngol Otol.* 1997; 111: 113-6.
54. Yadav S, Panda NK, Verma R, Bakshi J, Modi M. Surgery for post-traumatic facial paralysis: are we overdoing it?. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018; 275(11): 2695-703.
55. Darrouzet V, Duclos JY, Liguoro D, Truilhe Y, De Bonfils C, Bebear JP. Management of facial paralysis resulting from temporal bone fractures: Our experience in 115 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 125(1): 77 -84.
56. 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(2): 181-7.
57. Sahovaler A, Yeh D, Yoo J. Primary facial reanimation in head and neck cancer. *Oral Oncol* 2017; 74: 171–80.
58. Gencer ZK, Ozkiris M, Saydam L, Daglioglu YK, Sakallioğlu O, Kuyucu Y et al. The comparison of histological results of experimentally created facial nerve defects repaired by 2 different anastomosis techniques: classic suture technique or tissue adhesives for nerve anastomosis? *J Craniofac Surg.* 2014; 25(2): 652–6.
59. Kim J. Neural reanimation advances and new technologies. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2016; 24(1): 71–84.
60. Spector JG, Lee P, Peterein J, Roufa D. Facial nerve regeneration through autologous nerve grafts: a clinical and experimental study. *Laryngoscope.* 1991; 101(5): 537–54.

61. Darrouzet V, Guerin J, Bebear JP. New technique of side-to-end hypoglossal–facial nerve attachment with translocation of the infratemporal facial nerve. *J Neurosurg.* 1999; 90(1): 27–34.
62. Manni JJ, Beurskens CH, van de Velde C, Stokroos RJ. Reanimation of the paralyzed face by indirect hypoglossal-facial nerve anastomosis. *Am J Surg.* 2001; 182(3):268-73.
63. Malik TH, Kelly G, Ahmed A, Saeed SR, Ramsden RT. A comparison of surgical techniques used in dynamic reanimation of the paralyzed face. *Otol Neurotol.* 2005; 26(2): 284–91.
64. Grogan PM, Gronseth GS. Practice parameter: steroids acyclovir, and surgery for Bell’s Palsy (an evidence based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2001; 56: 830-6.
65. Wicke C, Halliday B, Allen D, Scheuenstuhl H, Spencer MM, Roberts AB et al. Effects of steroids and retinoids on wound healing. *Arch Surg.* 2000; 135: 1265–70.
66. Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1285-92.
67. Carlson NE, Roach RB Jr. Platelet rich plasma: clinical applications in dentistry. *J Am Dent Assoc.* 2002; 133(10): 1383-6.
68. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 85(6): 638-46.
69. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009; 27(3): 158-67.
70. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 101(3): 37-44.
71. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 101(3): 56-60.
72. Diss A, Dohan DM, Mouhyi J, Mahler P. Osteotome sinus floor elevation using Choukroun’s platelet-rich fibrin as grafting material: one year prospective pilot study with microthreaded implants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008; 105(5): 572-9.
73. Clark RA. Fibrin and wound healing. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 936: 355-67.

74. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 101: 45-50.
75. Everts PA, van Zundert A, Schönberger JP, Devilee RJ, Knape JT. What do we use: platelet-rich plasma or platelet-leukocyte gel? *J Biomed Mater Res.* 2008; 85: 1135-36.
76. Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andía I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials.* 2007; 28: 4551-60.
77. Gaur U, Aggarwal BB. Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily. *Biochem Pharmacol.* 2003; 66: 1403-8.
78. Sahni A, Odrliin T, Francis CW. Binding of basic fibroblast growth factor to fibrinogen and fibrin. *J Biol Chem.* 1998; 273: 7554-9.
79. Boo JS, Yamada Y, Okazaki Y, Hibino Y, Okada K, Hata K et al. Tissue engineered bone using mesenchymal stem cells and a biodegradable scaffold. *J Craniofac Surg.* 2002; 13: 231-9.
80. Wieken K, Angioi-Duprez K, Lim A, Marchal L, Merle M. Nerve anastomosis with glue: comparative histologic study of fibrin and cyanoacrylate glue. 2003; 19(01): 17-20.
81. 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. 2007; 117(1): 157-65.
82. Sariguney Y, Yavuzer R, Elmas C, Yenicesu I, Bolay H, Atabay K. Effect of platelet-rich plasma on peripheral nerve regeneration. 2008; 24(03): 159-67.
83. Ye F, Li H, Qiao G, Chen F, Tao H, Ji A et al. Platelet-rich plasma gel in combination with Schwann cells for repair of sciatic nerve injury. *Neural Regen Res.* 2012; 15 7(29): 2286-92.
84. Matos Cruz AJ, De Jesus O. Facial Nerve Repair, In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
85. Jandali D, Revenaugh PC. Facial reanimation: an update on nerve transfers in facial paralysis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 27(4): 231-6.
86. Sánchez-Ocando M, Gavilán J, Penarrocha J, González-Otero T, Moraleda S, Roda JM et al. Facial nerve repair: the impact of technical variations on the final outcome. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019; 276(12): 3301-8.
87. Prasad SC, Balasubramanian K, Piccirillo E, Taibah A, Russo A, He J et al. Surgical technique and results of cable graft interpositioning of the facial nerve in lateral skull base surgeries: experience with 213 consecutive cases. *J Neurosurg.* 2018; 128(2): 631-8.
88. Yoo MC, Chon J, Jung J, Kim SS, Bae S, Kim SH et al. Potential Therapeutic Strategies and Substances for Facial Nerve Regeneration Based on Preclinical Studies. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(9):4926 (this paper is available online).

89. Skouras, E, Angelov DN. Experimental studies on post-transectional facial nerve regrowth and functional recovery of paralyzed muscles of the face in rats and mice. *Anat Int J Exp Clin Anat.* 2010; 4: 1–27.
90. Babademez MA, Gul F, Kale H, Muderris T, Bayazit Y, Ergin M et al. Thiol/disulphide homeostasis in Bell's palsy as a novel pathogenetic marker. *Clin. Otolaryngol.* 2017; 42: 239–44.
91. Deumens R, Bozkurt A, Meek MF, Marcus MA, Joosten EA, Weis J, Brook GA. Repairing injured peripheral nerves: Bridging the gap. *Prog Neurobiol.* 2010; 92: 245–76.
92. Rotshenker, S. Wallerian degeneration: The innate-immune response to traumatic nerve injury. *J Neuroinflammation.* 2011; 8: 109 (this paper is available online).
93. Yeh C, Bowers D, Hadlock TA. Effect of FK506 on functional recovery after facial nerve injury in the rat. *Arch Facial Plast Surg.* 2007; 9: 333–9.
94. Salomone R, Costa HJZR, Rodrigues JRF, Reis e Silva SM, Orlando PC, Bento RF. Assessment of a neurophysiological model of the mandibular branch of the facial nerve in rats by electromyography. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2012; 121(3):179-84.
95. Kinderman NB, Jones KJ. Axotomy-induced changes in ribosomal RNA levels in female hamster facial motoneurons: differential effects of gender and androgen exposure. *Exp Neurol.* 1994; 126(1): 144-8.
96. Cai Z, Yu G, Ma D, Tan J, Yang Z, Zhang X. Experimental studies on traumatic facial nerve injury. *J Laryngol Otol.* 1998; 112(3): 243-7.
97. Rivera A, Raymond M, Grobman A, Abouyared M, Angeli SI. The effect of n-acetylcysteine on recovery of the facial nerve after crush injury. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2017; 2(3): 109-12.
98. Cho HH, Jang S, Lee SC, Jeong SH, Park JS, Han JY et al. Effect of neural-induced mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on facial nerve regeneration in an acute nerve injury model. *Laryngoscope.* 2010; 120(5): 907-13.
99. Li L, Cai J, Yuan Y, Mao Y, Xu L, Han Y et al. Platelet-rich plasma can release nutrient factors to promote facial nerve crush injury recovery in rats. *Saudi Med J.* 2019; 40(12): 1209-17.
100. Şahin MM, Cayonu M, Kayalı Dinc S, Ozkocer E, Ilhan M, Uzunoğlu E et al. Effects of chitosan and platelet-rich plasma on facial nerve regeneration in an animal model. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021 (online ahead of print).
101. Mourad SI, Al-Dubai SA, Elsayed SA, El-Zehary RR. Efficacy of platelet-rich fibrin and tacrolimus on facial nerve regeneration: an animal study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2021 (online ahead of print).

102. Kim SJ, Lee HY. Acute Peripheral Facial Palsy: Recent Guidelines and a Systematic Review of the Literature. *J Korean Med Sci.* 2020; 35(30): 245 (this paper is available online).
103. Lee PH, Liang CC, Huang SF, Liao HT. The Outcome Analysis of Traumatic Facial Nerve Palsy Treated With Systemic Steroid Therapy. *J Craniofac Surg.* 2018; 29(7): 1842-7.
104. Tunçcan T, Yalçın Ş, Demir CF, Akın MM, Karlıdağ T, Keleş E et al. Efficacy of Cortixin and Methylprednisolone on Traumatic Facial Nerve Paralysis. *J Int Adv Otol.* 2016; 12(3): 303-9.
105. Borin A, Toledo RN, de Faria SD, Testa JRG, Cruz OLM. Behavioral and histologic experimental model of facial nerve regeneration in rats. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006; 72(6): 775-84.
106. Tomov TL, Guntinas-Lichius O, Grosheva M, Streppel M, Schraermeyer U, Neiss WF et al. An example of neural plasticity evoked by putative behavioral demand and early use of vibrissal hairs after facial nerve transection. *Exp Neurol.* 2002; 178(2): 207-18.
107. Huang JT, Wang GD, Wang DL, Liu Y, Zhang XY, Zhao YF. A novel videographic method for quantitatively tracking vibrissal motor recovery following facial nerve injuries in rats. *J Neurosci Methods.* 2015; 249: 16-21.
108. Kiryakova S, Söhnchen J, Grosheva M, Schuetz U, Marinova T, Dzhupanova R et al. Recovery of whisking function promoted by manual stimulation of the vibrissal muscles after facial nerve injury requires insulin-like growth factor 1 (IGF-1). *Exp Neurol.* 2010; 222(2): 226-34.
109. Bendella H, Rink S, Manthou M, Papamitsou T, Nakamura M, Angelov DN et al. Effect of surgically guided axonal regrowth into a 3-way-conduit (isogeneic trifurcated aorta) on functional recovery after facial-nerve reconstruction: Experimental study in rats. *Restor Neurol Neurosci.* 2019; 37(2): 181-96.
110. Grosheva M, Rink S, Jansen R, Bendella H, Pavlov SP, Sarikcioglu L et al. Early and continued manual stimulation is required for long-term recovery after facial nerve injury. *Muscle Nerve.* 2018; 57(1): 100-6.
111. Tuna Edizer D, Dönmez Z, Gül M, Yiğit Ö, Yiğitcan B, Adatepe T et al. Effects of Melatonin and Dexamethasone on Facial Nerve Neurorrhaphy. *J Int Adv Otol.* 2019; 15: 43-50.