

**T. C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**GLATİRAMER ASETAT VE MELATONİNİN SİSTEMİK VE LOKAL
KULLANIMLARININ TRAVMATİK FASİYAL YARALANMALARDAKİ
ETKİNLİKLERİNİN ELEKTROFİZYOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Muhammed Raşid GÖKSU

**Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Zeynep GÜMRÜKÇÜ**

RİZE-2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Fasiyal Sinir Embriyolojisi.....	4
2.2. Fasiyal Sinir Anatomisi	6
2.2.1. Supranükleer Fasiyal Sinir Anatomisi.....	7
2.2.2. İnfranükleer Fasiyal Sinir Anatomisi	8
2.2.2.1. İntrakranial Segment	8
2.2.2.2. Meatal Segment.....	9
2.2.2.3. İntratemporal Bölüm	9
2.2.2.4. Ekstratemporal Bölüm.....	11
2.3. Fasiyal Sinir Fizyolojisi.....	13
2.4. Fasiyal Sinir Histolojisi	14
2.5. Fasiyal Sinir Paralizleri	17
2.5.1. Histopatolojik Sınıflama.....	17
2.5.1.1. Seddon Sınıflaması.....	17
2.5.1.2. Sunderland Sınıflaması.....	18
2.5.2. Klinik Sınıflama	19

2.5.3. Fasiyal Sinir Paralizinde Etyoloji.....	20
2.5.3.1. Travmatik Fasiyal Paralizler.....	21
2.5.4. Fasiyal Sinir Paralizinde Kullanılan Topografik Testler.....	24
2.5.4.1. Schimer Testi.....	25
2.5.4.2. Akustik Refleks Testi	25
2.5.4.3. Tat Testi.....	25
2.5.4.4. Salivasyon Testi.....	25
2.5.5. Fasiyal Sinir Paralizinde Kullanılan Elektrofizyolojik Testler	26
2.5.5.1. Sinir İletim Hızının Ölçülmesi	26
2.5.5.2. Sinir Uyarılabilirlik Testi (SET).....	26
2.5.5.3. Maksimal Stimülasyon Testi (MST)	27
2.5.5.4. Elektronörografi (ENoG).....	27
2.5.5.5. Elektromiyografi (EMG).....	28
2.5.5.6. Blink Refleksi (Göz kırpma / Trigemino-fasiyal refleks).....	29
2.5.5.7. Antidromik Potansiyeller.....	29
2.5.5.8. Manyetik Stimülasyon.....	29
2.6. Sinir Rejenerasyonu.....	30
2.7. Tedavide Kullanılan İlaçlar Hakkında Genel Bilgiler.....	31
2.7.1. Melatonin.....	31
2.7.2. Glatiramer Asetat.....	35
3. MATERYAL VE METOD	38
3.1 Deney Hayvanlarının Temini ve Barınması	38
3.2. Çalışma Grupları	38
3.3. Anestezi	39
3.4. Elektromiyografi (EMG)	40

3.5. Cerrahi teknik	42
3.6. Melatonin Uygulaması	44
3.7. Glatiramer Asetat uygulaması	45
3.8. Sakrifikasyon	45
3.9. Klinik Skorlama.....	46
3.10. Histopatolojik Analiz.....	46
3.11. Kantitatif Analiz	47
3.12. Semi-Kantitatif Analiz.....	48
3.13. İstatistiksel Analiz	49
4. BULGULAR	51
4.1. Histopatolojik Bulgular	51
4.2. Kantitatif Analiz	56
4.3. Semi-Kantitatif Analiz.....	57
4.4. Klinik Skorlamaya Ait Bulgular.....	58
4.5. Elektrofizyolojik Değerlendirmeye Ait Bulgular	60
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	75
KAYNAKLAR.....	76
EKLER	87
EK-1 ÖZGEÇMİŞ	87

TEŞEKKÜR

Fakültemiz dekanı sayın Prof. Dr. Zeynep YEŞİL DUYSUŞ'a,

Klinik ve mesleki eğitimimin tamamlanmasında büyük emeği olan, tez çalışmamda her konuda destek olan ve bana yol gösteren değerli danışman hocam Doç. Dr. Zeynep GÜMRÜKÇÜ'ye,

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren bilgi ve tecrübeleriyle yanımda olan, bana her konuda destek ve cesaret veren değerli hocam Doç. Dr. Nazife Begüm KARAN'a

Bölümüne katıldığından itibaren hem abilik hem hocalık yaparak uzmanlık sürecimde büyük destek ve katkıları olan Dr. Öğr. Üyesi Emre BALABAN'a,

Kıymetli tez jürim Dr. Öğr. Üyesi Cansu Gül KOCA'ya

Bu çalışmayı TDH-2020-1217 proje numarası ile destekleyen Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne,

Histolojik incelemede yardımları ile bilgilerini esirgemeyen Prof. Dr. Levent TUMKAYA'ya ve Doç. Dr. Tolga MERCANTEPE'ye

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, çalışma hayatımı kolaylaştıran hemşirelere, teknikerlere ve personellere ve beni yalnız bırakmayan tüm dostlarıma,

Her zaman yanımda olan, bana sevgi, hak ve adalet kavramlarını öğreten ve varlıklarıyla tüm zorluklara göğüs gerebildiğim annem, babam ve kardeşlerime,

Asistanlık süresi boyunca benimle ve benden daha çok fedakarlıklarda bulunarak bu süreci tamamlamamda en büyük destekçim ve motivasyon kaynağım olan değerli eşime

Saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yakın zamanda doğacak oğluma ithafen...

ÖZET

Amaç: Travmatik fasiyal sinir hasarı günlük hayatta sıkça görülmekte olup kişilerde fonksiyonel, kozmetik ve psikolojik problemlere yol açabilmektedir. Fasiyal sinir hasarlarının tedavisi klinikte önemli bir yere sahip olup günümüzde kullanılan cerrahi ve medikal tedavilere ek olarak tedavi seçeneklerini geliştirmek için literatüre her geçen gün yeni çalışmalar eklenmektedir. Bizde bu çalışmamızda melatonin ve glatiramer asetatın travmatik sinir hasarı modellerinde sinir rejenerasyonuna etkisini elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda 42 adet Wistar Albino erkek rat kullanıldı. Denekler sağlıklı kontrol, hasarlı kontrol, sistemik melatonin, lokal melatonin, sistemik glatiramer asetat ve lokal glatiramer asetat olmak üzere rastgele eşit 6 gruba ayrıldı. Sağlıklı kontrol grubu hariç tüm deneklerin sağ fasiyal sinir trunkusları “crush injury” modeli ile hasarlandı. Her gruba ilgili tedavi prosedürü uygulandıktan sonra ratlar 4 hafta boyunca takip edildi. Çalışma gruplarındaki tüm ratların cerrahi öncesi ve çalışma sonunda fasiyal sinirin motor fonksiyonları elektrofizyolojik olarak kaydedildi ve hasarlı sinir bölgesi rezeke edilerek histopatolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Elektrofizyolojik incelemede tüm tedavi grupları ile kontrol grubu hasarlanma öncesi ve sonrası verilerine göre kıyaslandığında hem amplitüd değeri en fazla azalan hem de latens değeri en fazla uzayan grubun kontrol olduğu görüldü. Sadece sistemik melatonin grubunda hem amplitüd azalışının hem latens artışının kontrol grubuna göre anlamlı pozitif olduğu görüldü. Tedavi grupları arasında amplitüd ve latense göre yapılan kıyaslamada her iki değerlendirmenin pozitif korelasyon gösterdiği bir tedavi grubu belirlenemedi. Histopatolojik değerlendirmede hem akson yüzey alanı hem de histolojik hasar skorlamasında tüm tedavi grupları hasar kontrol grubuna göre anlamlı pozitif bulundu.

Sonuç: Travmatik fasiyal sinir hasarında melatonin ve glatiramer asetatin rejenerasyona olumlu etki ettiği hem histolojik hem de elektrofizyolojik olarak gösterilmiştir. Her iki ajanında periferik sinir rejenerasyonunda etkili bir tedavi olabileceği düşünölmektedir. Uygun doz ve tedavi sürelerinin belirlenebilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Fasiyal sinir, periferik sinir rejenerasyonu, melatonin, glatiramer asetat



ABSTRACT

Objective: Traumatic facial nerve injury is frequently seen in daily life and can cause functional, cosmetic and psychological problems in individuals. The treatment of facial nerve injuries has an important place in the clinic, and new studies are added to the literature every day to improve treatment options in addition to the surgical and medical treatments used today. In this study, we aimed to evaluate the effects of melatonin and glatiramer acetate on nerve regeneration in traumatic nerve injury models electrophysiologically and histopathologically.

Materials and Methods: In our study, 42 Wistar Albino male rats were used. The subjects were randomly divided into 6 equal groups as healthy control, damaged control, systemic melatonin, local melatonin, systemic glatiramer acetate and local glatiramer acetate. Except for the healthy control group, the right facial nerve trunks of all subjects were damaged with the "crush injury" model. After the relevant treatment procedure was applied to each group, the rats were followed for 4 weeks. The motor functions of the facial nerve were recorded electrophysiologically in all rats in the study groups before and at the end of the surgery, and the damaged nerve area was resected and evaluated histopathologically.

Results: In the electrophysiological examination, when compared with the pre-injury and post-injury data of all treatment groups and the control group, it was shown that the control group was the group with the greatest decrease in amplitude value and the most prolonged latency value. Only in the systemic melatonin group, both the decrease in amplitude and the increase in latency were found to be significantly positive compared to the control group. In the comparison between the treatment groups according to amplitude and latency, a treatment group in which both evaluations showed a positive correlation could not be determined. In the histopathological

evaluation, both axon surface area and histological damage scoring were significantly positive in all treatment groups compared to the damage control group.

Conclusion: It has been shown both histologically and electrophysiologically that melatonin and glatiramer acetate have a positive effect on regeneration in traumatic facial nerve injury. Both agents are thought to be an effective treatment for peripheral nerve regeneration. More comprehensive studies are needed to determine the appropriate dose and duration of treatment.

Keywords: facial nerve, peripheral nerve regeneration, melatonin, glatiramer acetate

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

mm	:Milimetre
N.	:Nervus
M.	:Musculus
cm	:Santimetre
μ	:Mikron
nm	:Nanometre
SET	:Sinir uyarılabilirlik testi
MST	:Maksimal stimülasyon testi
BKAP	:Bileşik kas aksiyon potansiyeli
ENoG	:Elektronörografi
EMG	:Elektromiyografi
MÜP	:Motor ünite potansiyeli
dk	:Dakika
pg	:Pikogram
ml	:Mililitre
IL-2	:İnterlökin 2
IFN-γ	:İnterferon γ
TGF-1	:Transforming büyüme faktörü 1
bFGF	:Temel fibroblast faktörü
GA	:Glatiramer asetat
Cop-1	:Copolymer 1
kDa	:Kilodalton
°C	:Santigrat
HHS	:Histolojik hasar skorlaması

TGF-β	:Trasnforming büyüme faktörü β
Th2/3	:Yardımcı T 2/3 hücreleri
NT-3	:Nörotropin 3
μg	:Mikrogram



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Yaklaşık 3.5 hafta 4.2 mm embriyoda fasiyoakustik primordium	4
Şekil 2. Yaklaşık 7 haftalık 18 mm embriyoda fasiyal sinir dalları.....	5
Şekil 3. Fasiyal sinir supranükleer ve infranükleer kısımları.....	6
Şekil 4. Üst motor nöron ve alt motor nöronda meydana gelen lezyonlara göre yüz ifadesinin değişimi.....	8
Şekil 5. Fasiyal sinir segmentleri.....	9
Şekil 6. Fasiyal sinir terminal dalları.....	12
Şekil 7. Fasiyal sinir çekirdekleri ve bağlantıları.....	14
Şekil 8. Periferik sinir anatomisi.....	15
Şekil 9. Periferik sinirde dejenerasyon ve rejenerasyon.....	17
Şekil 10. Fasiyal sinir hasarı sınıflandırılması.....	19
Şekil 11. Operasyonda kullanılan anestezi ajanları.....	40
Şekil 12. EMG kaydının alınması.....	41
Şekil 13. Fasiyal sinir seyrine uygun elektrotların yerleştirilmesi.....	41
Şekil 14. Sağ tarafı traş edilen ratların cerrahi bölge sterilizasyonunun sağlanması ve lineer kesi hattı.....	42
Şekil 15. Cilt ve cilt altı dokuların elevasyonu, parotis bezinin ekarte edilmesi ve sağ fasiyal sinir trunkusunun açığa çıkartılması.....	43
Şekil 16. Sağ fasiyal sinir trunkusunda mosquito klemp ile hasar oluşturulması.....	43
Şekil 17. Operasyon sonrası kesi hattının primer olarak kapatılması.....	44
Şekil 18. Lokal ilaç emdirilmiş jelatin sünger uygulaması.....	45
Şekil 19. Aksonal yüzey alanı ölçümü.....	48

Şekil 20. H+E ile boyanmış fasiyal sinir kesitlerinin temsili ışık mikroskopik ekran görüntüsü.....	53
Şekil 21. Masson Trikrom ile boyanmış fasiyal sinir kesitlerinin temsili ışık mikroskopik ekran görüntüsü.....	55
Şekil 22. Grupların zamana göre klinik skorlamaların dağılımı.....	60
Şekil 23. Grupların operasyon öncesi ve operasyon sonrası amplitüd ölçümlerinin dağılımı.....	61
Şekil 24. Grupların operasyon öncesi ve operasyon sonrası latens ölçümlerinin dağılımı.....	62
Şekil 25. Grupların operasyon öncesine göre operasyon sonrası amplitüd ve latens değişimleri.....	63

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Fasiyal sinir paralizi nedenleri.....	21
Tablo 2. Fasiyal sinir motor fonksiyon skorlaması.....	46
Tablo 3. Histopatolojik Hasar Skorlaması.....	49
Tablo 4. Histopatolojik Hasar Skorlaması sonuçları (median (%25-%75 çeyreklik dilimler arası aralık değerleri).....	52
Tablo 5. Kantitatif Analiz Sonuçları (aritmetik ortalama±standart sapma).....	57
Tablo 6. Grupların zamana göre klinik skorlamaların dağılımı.....	59
Tablo 7. Grupların operasyon öncesi ve operasyon sonrası amplitüd ve latens ölçümlerinin dağılımı.....	60
Tablo 8. Grupların operasyon öncesine göre operasyon sonrası amplitüd ve latens değişimlerinin değerlendirilmesi.....	62

1. GİRİŞ

Kranyal sinirlerin yedincisi olarak bilinen fasiyal sinir insanların fiziksel, psikolojik ve duygusal ifadelerini yansıtmada kritik rol oynayan yüzün mimik kaslarının motor hareketleri başta olmak üzere, parasempatik, duyusal ve özel duyu (tat) innervasyonundan sorumlu tek ve karmaşık bir sinirdir ^(1, 2). Fasiyal sinirin motor fonksiyonunun bozulmasına bağlı olarak estetik ve fonksiyon kaybıyla ortaya çıkan tabloya fasiyal paralizi denir ve en sık görülme nedenleri arasında idiopatik (Bells Paralizi) paralizden sonra travma sayılabilir⁽³⁾.

Fasiyal paraliz sonucu normal yüz ifadesinin kaybı hastalarda depresyon, sosyal izolasyon gibi psikolojik sorunlara neden olarak yaşam kalitelerini düşürebilmektedir ⁽⁴⁾. Bu sebeple fasiyal sinir travmalarında iyileşme sürecini desteklemek amaçlı birçok medikal ajan ve yöntem üzerinde çalışmalar yapılmış olup orta ve hafif derece sinir yaralanmalarında farmakolojik, bitki bazlı ilaçlar ve genetik manipülasyonlar ile fonksiyonel geri kazanımı gösteren önemli kanıtlar elde edilmiştir⁽⁵⁾. Üzerinde çalışma yapılan medikal ajan ve yöntemlerden bazıları takrolimus⁽⁶⁻⁹⁾, kortikosteroidler⁽¹⁰⁻¹³⁾, elektriksel stimülasyon tedavisi⁽¹⁴⁾, nörotrofin-4^(15, 16), melatonin⁽¹⁷⁻²¹⁾, glatiramer asetat⁽²²⁻²⁵⁾, hiperbarik oksijen tedavisi^(13, 26), ibuprofen⁽²⁷⁾, kuersetin⁽²⁸⁾ ve beyin kaynaklı nörotropik faktördür^(29, 30).

Melatonin (N-asetil 5-metoksi triptamin) primer olarak epifiz bezinde sentezlenerek kana ve beyin-omurilik sıvısına salgılanan bir hormon olup başta sirkadiyen ritim üzerindeki etkisi olmakla birlikte uyku fizyolojisi, mental durum, üreme, yaşlanma, tümör gelişimi gibi birçok fizyolojik süreçte olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir^(19, 31). Melatonin sahip olduğu hem hidrofilik hem lipofilik yapısı ile kan beyin bariyeri ve plazma membranı dahil tüm fiziksel membranları geçebilir⁽³¹⁾. Yapılan birçok çalışma melatoninin antiinflamatuvar, antiapoptik, antioksidan,

antibakteriyel ve analjezik özelliklerinin olduğunu göstermiştir^(18, 21, 31, 32). Ayrıca travma sonrası meydana gelen oksidatif stresi ve ödemi baskılaması, antiinflamatuvar özelliği ve açığa çıkan serbest radikalleri temizlemesi melatoninine nöroprotektif etki sağlayarak periferik sinir rejenerasyonunda etkili olmasını sağlar^(17, 19, 31, 33-35).

Glatiramer asetat sentetik aminoasit polimeri olup genellikle tekrarlayan multiple skleroz hastalarının tedavisi için kullanılmakta olan bir ilaçtır^(22, 25). Ayrıca nöroprotektif özelliği sayesinde alzheimer, parkinson ve amniyotropik lateral sklerozis tedavisinde de immünmodülatör bir ajandır⁽²⁵⁾. Glatiramer asetatın multifaktöriyel antiinflamatuvar ve nöroprotektif etkisi yara yerinde inaktif halde bulunan T hücrelerini indükleyerek immünomodülatör sitokinler ve nörotropik faktörler salgılatmasından kaynaklanır⁽³⁶⁾.

Sinir hasarı modeli üzerinde yapılan birçok çalışmada ve insanlardaki nörodejeneratif hastalıklarda glatiramer asetatın olumlu etkileri gösterilmiştir. Santral sinir sistemi hasarı olan hastalarda glatiramer asetatın sinir liflerinde sekonder dejenerasyonu engellediği gösterilmiştir⁽³⁷⁾. Ratlar üzerinde aksotomi ile oluşturulan fasiyal sinir hasarı modelinde glatiramer asetatın fasiyal sinir çekirdeğinde motor nöron ölümlerini azalttığı ve bıyık hareketinde iyileşmeye olumlu katkıda bulunduğu gösterilmiştir⁽³⁸⁾. Yapılan diğer çalışmalarda glatiramer asetatın periferik sinir hasarı modelleri üzerinde de sinir rejenerasyonunu arttırdığı rapor edilmiştir.^(23, 24)

Literatüre bakıldığında melatonin ve glatiramer asetatın periferik sinir hasarı modellerinde sinir rejenerasyonuna ve fonksiyonel iyileşmeye katkıda bulunduğunu gösteren sınırlı sayıda çalışma olması bizim çalışmamıza da ilham olmuştur. Amacımız hastalarda büyük kaygıya neden olan ve hekimler için de başa çıkması zor bir komplikasyon olan fasiyal sinir paralizine günümüz klasik tedavi yöntemlerine

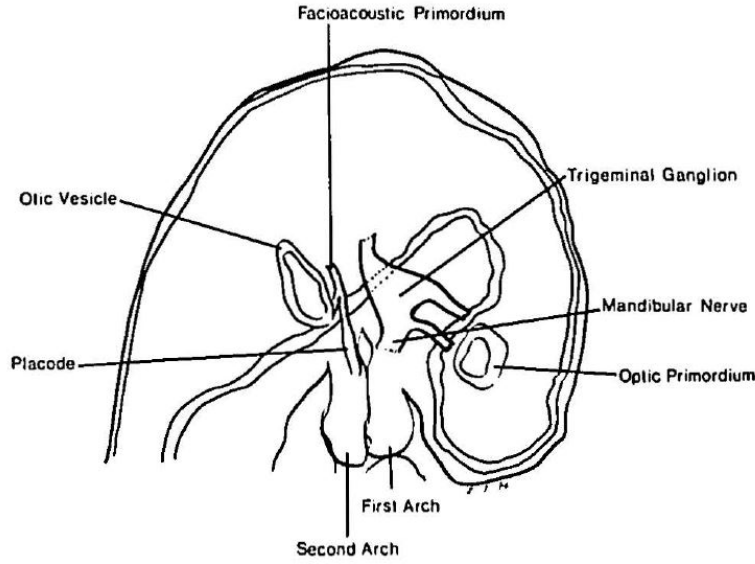
alternatif olan tedavi yöntemlerinin etkilerini karşılaştırmalı olarak değerlendirip sonuçları literatüre sunmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fasiyal Sinir Embriyolojisi

Embriyolojik kökenini ikinci brankial arkta alan fasiyal sinir ilk olarak gebeliğin 3. haftasında fasiyoakustik primordiumun görülmesiyle gelişmeye başlar. Bu nöral krest hücrelerinden aynı zamanda 8. kraniyal sinir de geliştiği için fasiyoakustik primordium olarak isimlendirilmiştir⁽³⁹⁾. Bu aşamada sinirde herhangi bir dallanma olmamış ve genikulat gangliyon belirmemiştir⁽⁴⁰⁾.

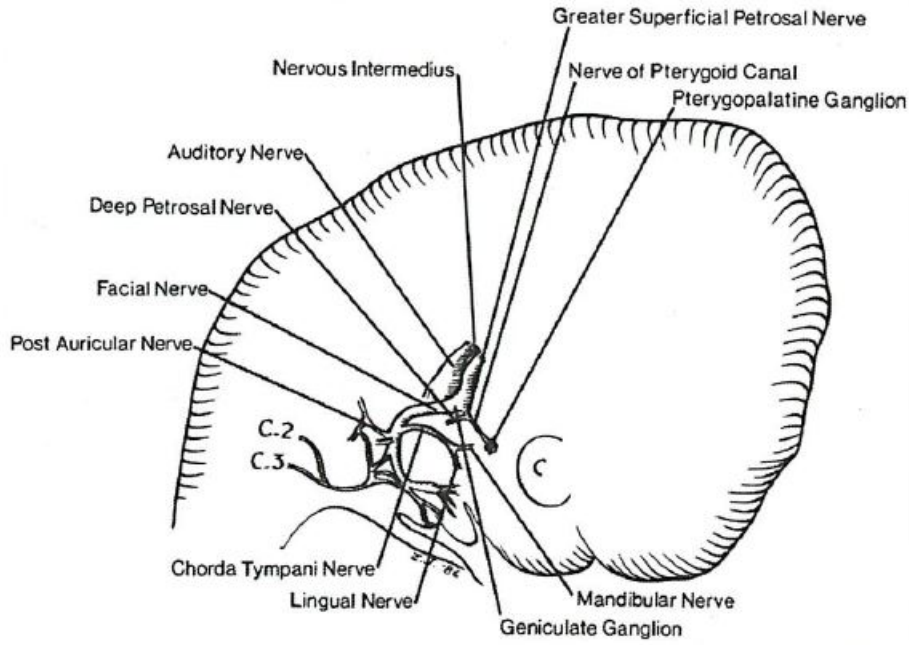


Şekil 1. Yaklaşık 3.5 hafta 4.2 mm embriyoda fasiyoakustik primordium⁽⁴⁰⁾

İntauterin hayatın 4. haftasına gelindiğinde fasiyal sinir ventral ve ana trunkus olarak ikiye ayrılır. Korda timpani birinci arkın içine doğru ventral seyrederken, ana trunkus ise mezenkimin içinde sonlanır⁽⁴¹⁾. 4. haftanın sonları itibariyle embriyonun 6 mm'ye ulaşmasıyla beraber fasiyal sinir epibrankiyal plakoda doğru yaklaşarak kalınlaşır ve genikulat gangliyon gelişmeye başlar.⁽⁴⁰⁾

İntauterin 5. haftada fallop kanalı kemikleşmeye başlar ve fasiyal sinirin ekstraporal gelişimi bunu takip eder⁽⁴⁰⁾. Embriyo 7 mm'ye ulaştığında genikulat gangliyon ve nervus intermedius belirginleşir fakat nervus intermedius yaklaşık 7. haftaya kadar tamamen ayrılmış bir sinir olarak seçilmez. Korda timpani genişleyerek

mandibular arka girer ve mandibular sinirin ilerde lingual sinire dönüşecek dalı yakınlarında sonlanır. Boyutu 8 mm' ye ulaşan bir embriyoda posterior aurikular sinir korda timpaninin yanında belirir. Bu dönemde olfaktör ve optik sinirler hariç bütün kranial sinirler fark edilebilir. Embriyo 8-11 mm boyutunda iken fasiyal ve aurikular sinirlerin tamamen ayrıldığı gözlenir. Bu evrede ayrıca nervus intermedius da ayırık olarak izlenir⁽⁴¹⁾. Genikulat gangliyondan nervus intermediusun duyuşal dalları meydana gelir ve beyni 7. ile 8. kranial sinirler arasından geçerek terk eder⁽⁴²⁾.



Şekil 2. Yaklaşık 7 haftalık 18 mm embriyoda fasiyal sinir dalları⁽⁴¹⁾

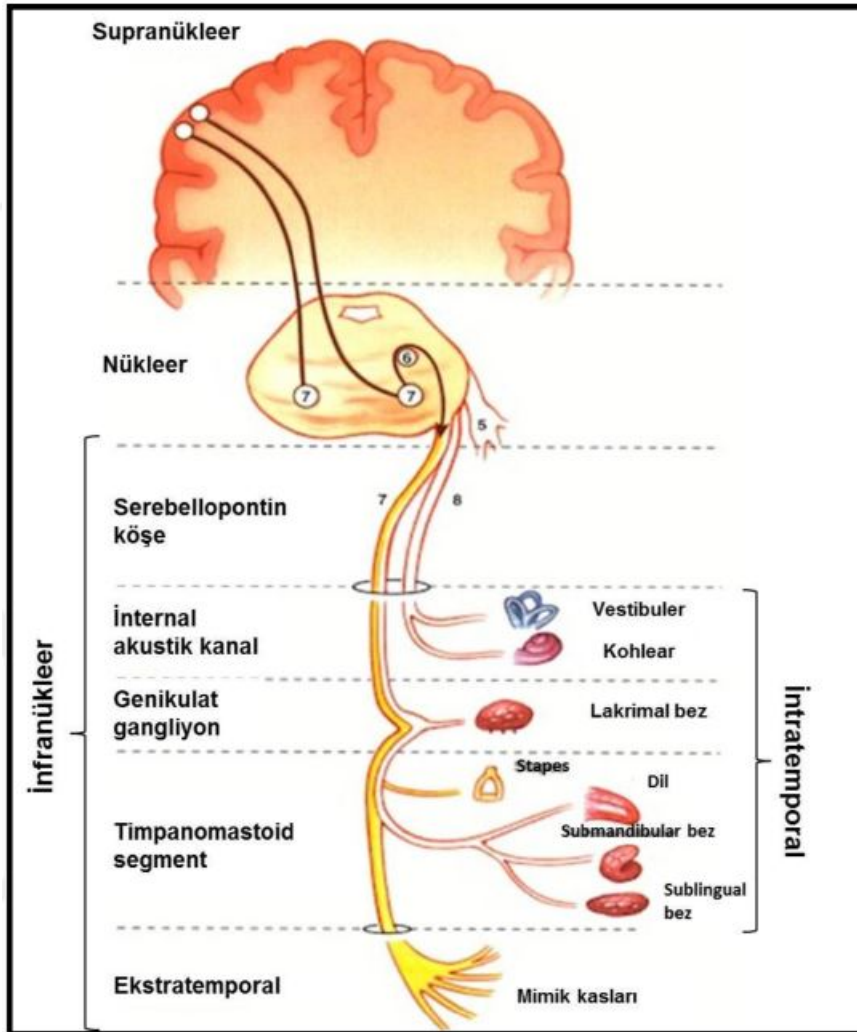
İnrauterin 8. hafta başlarında fasiyal sinirin ekstratemporal seyreden 5 ana dalı (temporal, zigomatik, bukkal, marjinal mandibular ve servikal) gelişir. 11. haftada fasiyal sinirin normal anatomik dallanması ve yaptığı anastomozlar nerdeyse tamamlanmıştır⁽⁴²⁾.

Doğumda gelişimini daha tamamlamamış olan mastoid anatomisi incelendiğinde içerisinde fasiyal sinirin yüzeysel seyreden kısmı hariç, geri kalan kısmı yetişkin

anatomisine yakındır. Mastoidin gelişimi 1-3 yaşlar arasında gerçekleşir ve ergenlik çağına kadar fasiyal sinirin seyri inferior ve medial yönde değişim gösterir⁽⁴²⁾.

2.2. Fasiyal Sinir Anatomisi

Fasiyal sinir anatomisini bilmek hem klinik hem cerrahi tanı ve tedavilerde doğru yaklaşım gösterebilmek adına çok önemlidir. Fasiyal sinir motor, duyu, özel duyu ve parasempatik liflerinden oluşan kompleks bir yapıya sahiptir. Ponsta konumlanmış olan 1 ana ve 2 aksesuar çekirdeğe sahiptir⁽⁴³⁾. Fasiyal siniri supranükleer ve infanükleer olarak iki parça halinde incelemek gerekir. Supranükleer kısım ponsta konumlanan çekirdekler ile korteks arasını ifade ederken infanükleer kısım çekirdekten periferik sinir uçlarına kadar uzanan kısmı ifade eder⁽⁴⁴⁾.



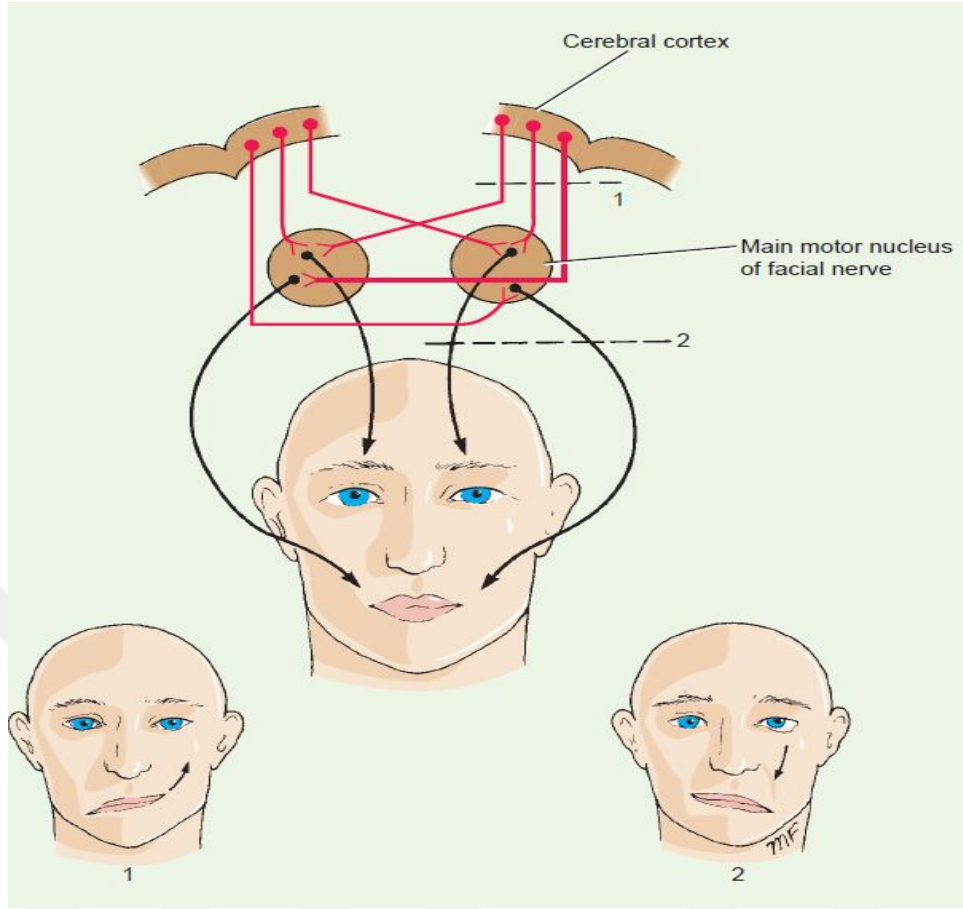
Şekil 3. Fasiyal sinir supranükleer ve infanükleer kısımları ⁽⁴⁴⁾

2.2.1. Supranükleer Fasiyal Sinir Anatomisi

Fasiyal sinirin supranükleer bölümü klinik amaçlı olarak 6 bölümde incelenir.

- Motor korteks
- Kapsula interna dirseği
- Ekstrapiramidal sistem
- Üst orta beyin
- Alt beyin sapı
- Çekirdekler

Fasiyal sinirin primer somatomotor korteksi frontal lobun presentral girusunda bulunur. Motor fonksiyonlardan nükleus nervi facialis, parasempatik fonksiyonlardan nükleus salivatorius superior sorumludur. Nükleus solitariusun üst kısmı da özel duyardan sorumludur⁽⁴⁵⁾. Primer somatomotor korteksten gelen üst motor nöronlar nükleus nervi facialisdeki alt motor nöronların hücre gövdelerine ulaşırlar. Bu alt motor nöron da ikinci brakial arkten gelişen kasları innerve eder. Nükleus nervi facialis “bipartit” bir yapıya sahiptir üst kısmı calvaria ve rima palpebrarumun kaslarını alt kısmı ise alt yüzün kaslarını besler. Çekirdeğin kraniyal kısmı her iki yarım küredeki üst motor nöronlardan innervasyon alırken, kaudal kısmı kontralateral innervasyon alır (diğer taraftaki kortikal nöronlardan). Korteks nükleus dahil olmak üzere bu yolak üzerinde meydana gelen patolojilerde santral paralizi, nükleustan sonraki yolakta oluşan patolojilerde ise periferik fasiyal paraliz meydana gelir. Fasiyal sinir çekirdeğinden ayrılan sinir lifleri 6. kraniyal sinir çekirdeğinin etrafından dolaşarak ponsu terk eder⁽⁴⁶⁾.



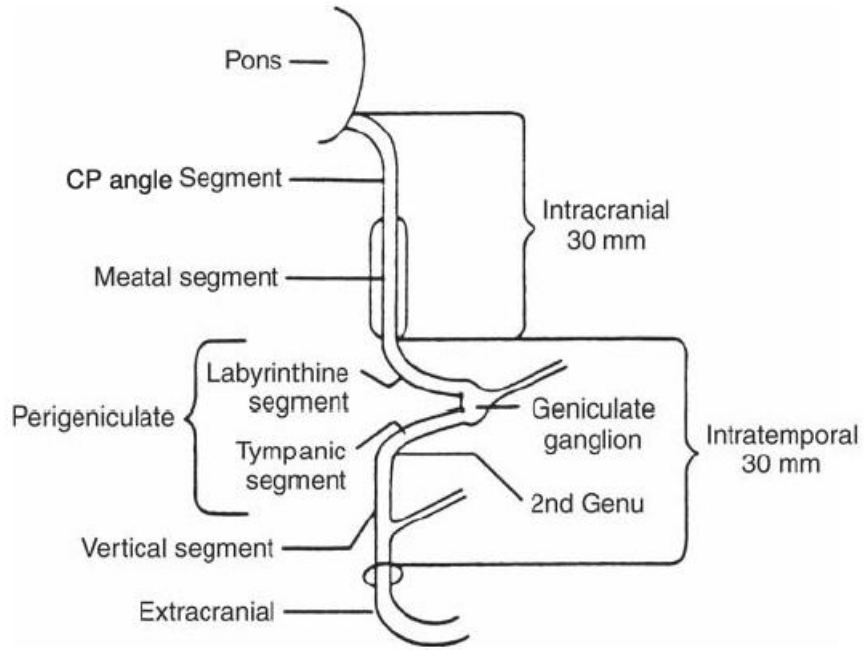
Şekil 4. Üst motor nöron (1) ve alt motor nöronda (2) meydana gelen lezyonlara göre yüz ifadesinin değişimi⁽⁴⁷⁾

Fasiyal sinirin parasempatik lifleri nükleus salivatorius superiordan, tat duyu lifleri de nükleus solitariustan köken alır. Bu lifler birlikte ayrı bir sinir olarak (Wrisberg siniri) fasiyal motor sinirle beraber serebellopontin köşeden ponsu terk eder. Wrisberg siniri genikulat gangliyona kadar fasiyal sinirin yanında seyrederek ve 8. kranial sinir ile fasiyal sinir arasına yerleşir ve bu nedenle nervus intermedius olarak da isimlendirilmiştir^(44, 48).

2.2.2. İnfranükleer Fasiyal Sinir Anatomisi

2.2.2.1. İntrakranial Segment

Beyin sapı ile meatus akustikus internus girişi arası bölgedir. Yaklaşık 23-24 mm uzunluğundadır.⁽⁴⁹⁾



Şekil 5. Fasiyal sinir segmentleri⁽⁴⁹⁾

2.2.2.2. Meatal Segment

Fasiyal sinir temporal kemiğe meatus akustikus internus ile giriş yapar. Meatal segment meatus akustikus internus kanalı boyunca olan seyri ifade eder, yaklaşık 8-10 mm uzunlukta olup meatal foramen ile sonlanır. Fasiyal ve vestibülokoklear sinirler petröz çıkıntının posteromedial duvarı boyunca meatus akustikus internus içinde ilerlerler. Fasiyal sinir intermedius sinir ile birleşir. Her ikisi de iç akustik meatusun ön üst kadranında, falsiform kretin üzerinde ve Bill's barının önünde yer alır. Bunlar, fasiyal sinire translabirintin, transkohlear veya orta kraniyal fossa yaklaşımıyla yaklaşıırken önemli yer işaretleridir⁽⁴⁸⁾.

2.2.2.3. İntratemporal Bölüm

Labirentin Segment: Fasiyal sinirin meatal foramen ile fallop kanalına girmesi ile labirentin segment başlar, 3-5 mm uzunluğunda olup kısa ve dar bir alanı ifade eder. Sinir anterolateral bir seyir izler. Fasiyal sinir posterior yönde keskin dönüş yaparak ilk

dirseğini oluşturur ve genikulat gangliyonuna ulaşır. Burada ilk dalı olan Nervus Petrozus Süperfisiyalis görülür. ⁽⁴⁹⁾.

Timpanik Segment: Genikulat Gangliyonun bitişiyle başlayan segment yaklaşık 8-11 mm uzunluğundadır. Fasiyal sinir orta kulak boşluğunun medial duvarındaki yarım daire kanalının arkasından geçer. Fallop kanalı özellikle oval pencerenin yakınındaki alana açılır. Fasiyal sinirin duplikasyonu nadirdir ama en çok timpanik segmentte görülür. Bu durum orta ve iç kulak anomalileri ile ilişkilendirilir. Daha sonra fasiyal sinir processus kohleariformis, tensör timpani ve oval pencereyi geçer. Piramidal eminens hizasında yine keskin bir açı ile aşağı yönelir ve ikinci dirseği oluşturmuş olur. Bu segmentte fasiyal sinir herhangi bir dal vermez. ⁽⁴⁸⁾

Mastoid Segment: Bu segment fasiyal sinirin yaptığı ikinci dirsek ile foramen stylomastoideum arası olup 10-14 mm uzunluğundadır. Fasiyal sinir bu segmentte proksimalden distale doğru sırasıyla N. stapedius, korda timpani ve N. petrozus süperfisiyalis major dallarını verir.

Fasiyal sinirin cerrahi onarımlarında bazen mastoid segmente erişim gereklidir. Örneğin fasiyal sinirin ekstratemporal pleksusunda harabiyet meydana getiren tümör cerrahilerinde, foramen stylomasteideumdan içeri doğru keşif cerrahileri yapmak gerekebilir ⁽⁴⁸⁾.

1.N. Petrozus süperfisiyalis major: Genikulat gangliyondan kendine özel kemik kanalı olan major petrozal kanal yolu ile ayrılır. Pars petrosanın anterior yüzeyinde ortaya çıkar ve foramen lacerum yüzeyi boyunca devam eder. N. petrosus major kanalis pterygoideusta nervus petrozus profundus ile birleşir ve N. canalis pterygoidei (vidian sinir) oluşur. Birleşen sinir lifleri sfenoid kemiğin pterygoid prosesinde bulunan kendine ait kanalı canlis pterygoideus boyunca ilerleyerek pterygopalatin fossaya açılır ve pterygopalatin gangliyonla ulaşır ^(46, 50).

N. petrozus superficialis major iki tip sinir lifi barındırır. Nucleus salivatorius superiorından köken alan pregangliyonik lifler pterygopalatin gangliyonla sinaps yaptıktan sonra gözyaşı bezi, nazal ve palatin mukozanın parasempatik innervasyonunu sağlarken, ayrıca genikulat gangliyondan köken alan unipolar nöronlardan oluşan periferik dallar ile de sert ve yumuşak damağın tat innervasyonunu sağlarlar⁽⁵⁰⁾.

2.Korda timpani: Foramen stylomastoideumdan yaklaşık 6 mm önce fasiyal sinirden ayrılarak posterior kanalikulus korda timpani vasıtasıyla timpanik kavitenin posterior duvarına açılır. Timpanik membranın üst gevşek kısmında gömülü bir şekilde mukoza altında timpanik kaviteyi geçerek malleus boynunun medial yönüne geçer. Orta kulağı kafa tabanına bağlayan anterior kanalikulus korda timpani ile orta kulağı terk eden sinir lifleri petrotimpanik fissürden de geçerek kafa tabanını terk ederek fossa infratemporaliste nervus lingualis ile birleşir.

Korda timpani iki çeşit fonksiyonel sinir lifleri içerir. Özel visseral tat lifleri ile dilin 2/3 ön kısmının tat duyusunu alırken içerdiği parasempatik lifler de gangliyon submandibulareye girer.

3.Nervus stapedius: Fasiyal kanalın vertikal parçasında fasiyal sinirden ayrılarak brankiomotor sinir liflerini m.stapediusa ulaştırır⁽⁵⁰⁾.

2.2.2.4. Ekstratemporal Bölüm

Stylomastoid foramenden çıkan fasiyal sinir mastoid çıkıntının anterior sınırının 2 cm derininde seyrederek ve stylomastoid foramen boynunun hemen altında iki motor dal verir, devamında parotis bezi içinde de 5 terminal motor dala ayrılır.

1.Digastrik Sinir: Stylomastoid foramenin hemen altından çıkan sinir, digastrik kasın posterior karnını ve stylohyoid kası innerve eder. Stylohyoid kasa giden sinirin bazı çalışmalarda direk fasiyal sinirden ayrılarak gittiği de görülmüştür.

2.N. Auricularis Posterior: Posterior auricular sinir posterior auricular arterle birlikte mastoid çıkıntının önünden yükselir posterior ve superior auricular kasları innerve eder. Superior nokal çizgiye doğru çıkan ve geriye doğru uzanan occipital dalı da Occipito-frontal kasın occipital karnını innerve eder.⁽⁵⁰⁾

Fasiyal sinir gövdesinden ayrılan terminal dallar;

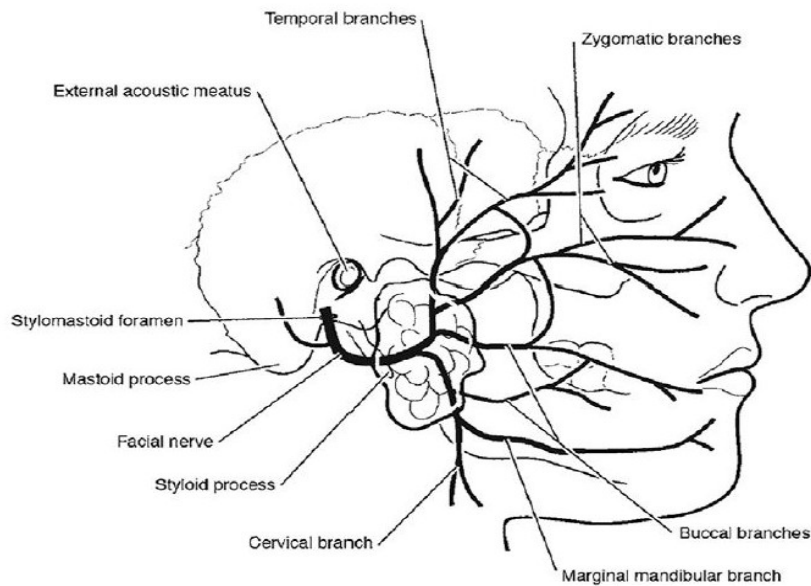
1.Temporal Dal: Superfisiyal temporal dallara paralel gider ve zigomatik arkı anterosuperior olarak çaprazlar. M. Orbicularis oculi, M. Corrugator supercilii, M. Frontalis kaslarını innerve eder.

2.Zigomatik Dal: Periost üzerinden zigomatik ark boyunca ilerler zigomatik, orbital ve infraorbital kasları innerve eder.

3.Bukkal Dal: Massetter üzerinde stenon kanalıyla beraber öne doğru ilerler ve buksinator, üst dudak ve nostril kasları innerve eder.

4.Marjinal Mandibular Dal: Parotis bezinin inferior sınırı boyunca ilerler, alt dudak ve çene ucu kaslarını innerve eder.

5.Servikal Dal: Platismayı innerve eder.⁽⁴⁵⁾

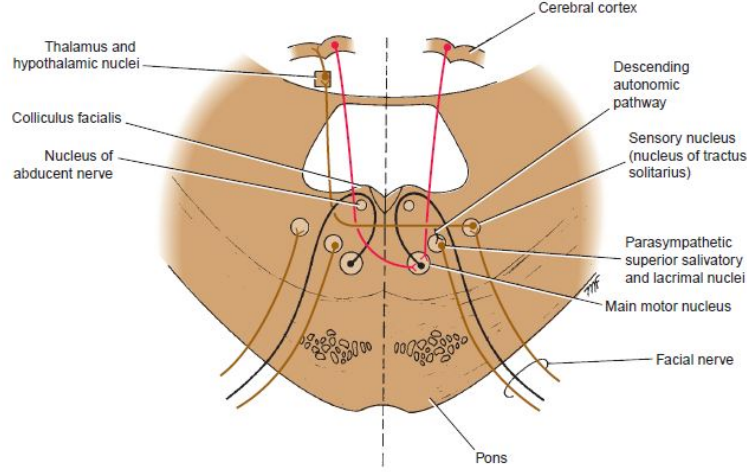


Şekil 6. Fasiyal sinir terminal dalları⁽⁴⁵⁾

2.3. Fasiyal Sinir Fizyolojisi

Fasiyal sinirin yaklaşık 10.000 adet akson içerdiği tahmin edilir. Bunların %70'i miyelinli olup motor fonksiyon olarak görev yaparken kalan %30 ise miyelinsiz olup sekretuar fonksiyonda görev alır. Fasiyal sinir motor, duyu ve parasempatik içeriği olan bir kraniyal sinirdir⁽⁵¹⁾.

Fasiyal sinir ikinci brakiyal arkten gelişen yapıların afferent ve efferent innervasyonunu sağlar. Sinir liflerinin çoğu özel visseral efferent etkiye sahip olup yüz ifadesini sağlayan çizgili kasları ve stapedius, stylohyoid, ve posterior digastrik kaslarını innerve eder⁽⁵¹⁾. Motor fonksiyonlar fasiyal sinirin ponsta bulunan motor nucleus tarafından kontrol edilir⁽⁵⁰⁾. N. intermedius dalı genel visseral efferent liflerden oluşur. Greater süperfisiyal petrozal sinir ve pterygopalatin gangliyon ile lakrimal bezin ve nazal kavitedeki serömüsinöz bezlerin, korda timpani ve submandibular gangliyon ile de submandibular ve sublingual tükürük bezlerinin parasempatik innervasyonunu sağlar. Parasempatik innervasyon ponsta bulunan nucleus salivatorius superior tarafından kontrol edilir^(51, 52). Özelleşmiş duyu lifleri korda timpani ile dilin anterior 2/3 kısmının tat duyusunu alırken greater süperfisiyal petrozal sinir ile de tonsiller fossa ve damağın innervasyonunu sağlar. Somatik duyu lifleri dış kulak yolu ve kulak kepçesinin konkal derisinin duyusunu alırken visseral afferent lifler de burun mukozası farinks ve damağı innerve eder⁽⁵¹⁾.

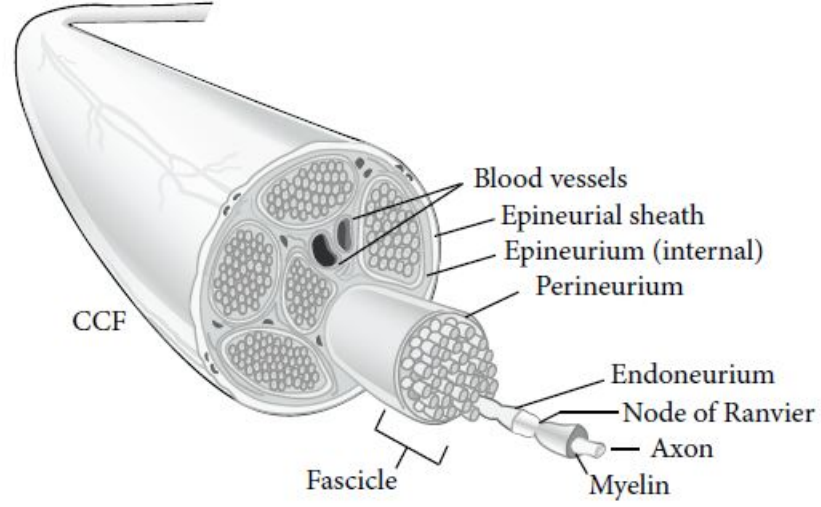


Şekil 7. Fasiyal sinir çekirdekleri ve bağlantıları⁽⁴⁷⁾

2.4. Fasiyal Sinir Histolojisi

Pontin nükleusta yerleşik olan fasiyal sinir, innervasyonunu sağladığı yapılara giden nöron gruplarının aksonal uzantılarından oluşur. Schwann hücrelerinin oluşturduğu miyelin kılıf aksonları çevreler. Schwann hücrelerinin arasında miyelin kılıfın olmadığı ranvier düğümü olarak adlandırılan boğumlar vardır. Akson hücresinin içeriğinde bulunan aksoplazma, normal hücrelerdeki sitoplazmanın karşılığı olarak bulunur ve içeriğinde aksonal taşımada önemli olan nörofilament ve mikrotübül yapıları mevcuttur. Aksoplazmanın akım yönü sinir gövdesinden aksona doğru olup aksonun canlılığı ancak aksoplazmanın varlığıyla mümkün olur.⁽²⁾

Bir sinir hücresinin en önemli özellikleri aksonun çapı, miyelin kılıf kalınlığı ve her bir ranvier düğümleri arası mesafe ile ölçülen miyelin uzunluğudur. Fasiyal sinirin akson kalınlığı 3-20 mikron (μ), miyelin kılıf uzunluğu ise 0,1-0,8 mm arasında değişebilir. Fasiyal sinirde ranvier düğümleri arasında gerçekleşen sıçrayıcı iletim sayesinde iletim normalden daha hızlı şekilde gerçekleşir⁽⁵³⁾.

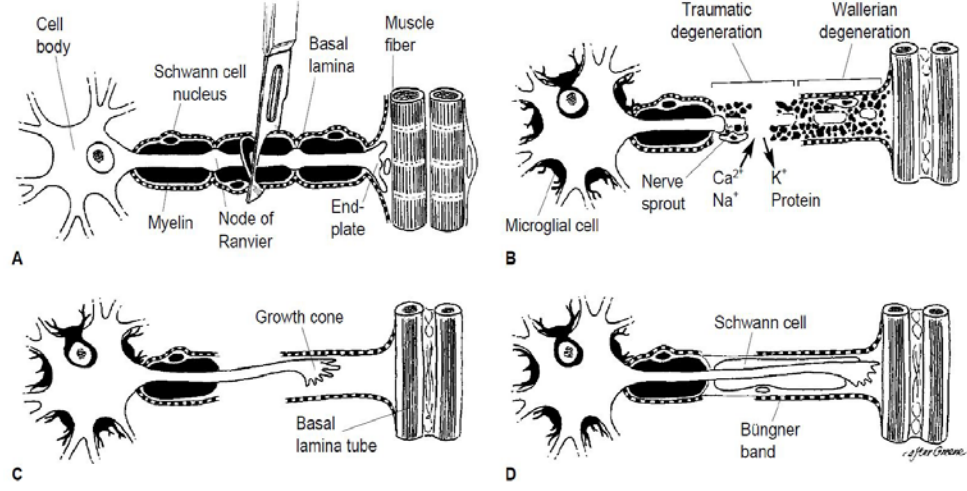


Şekil 8. Periferik sinir anatomisi⁽⁵⁴⁾

Fasiyal sinir yüzeyi tabaka halinde kılıflarla örtülüdür. Bu kılıflar anatomik olarak farklı yapılara sahiptirler ve sinirin fonksiyonuna ve biyomekaniğine destek olan bağ dokulardan meydana gelmişlerdir. Epinöryum en dış tabaka olup fasikülleri örten perinöriumun üzerinde bulunur ve gevşek areolar bağ dokusundan oluşmaktadır. Yaklaşık 80 nanometre (nm) çaptaki kollajen lifler sinir boyuna paralel seyrederek. Sinir kalınlığı arttıkça epinöryum kalınlığı da artar. Epinöryum içerisindeki yağ hücreleri, sinire gelen travmaları absorbe ederek yastık görevi görür⁽⁵⁵⁾. Perinöryum yaklaşık 65 nm çapta longitudinal yerleşimli ince kollajenler ile sinir liflerini çevreleyerek onları fasiküller haline getiren bağ dokusudur. Bu bağ dokusu içerisinde bulunan yaklaşık 15 tabaka halindeki düzleşmiş fibroblast kaynaklı poligonal hücreler bazal lamina ile birbirine bağlanmış halde bulunurlar. Bu bazal laminanın yaş ve diyabet ile kalınlaştığı görülmüştür⁽⁵⁶⁾. Perinöryumun yarı elastik ve yarı geçirgen bir morfolojik yapıya sahip olduğu söylenebilir⁽⁵⁷⁾. Perinöryumda bulunan intertisyel sıvı basıncı diğer dokulardan daha yüksek olduğu için gergin yapıdadır. Endonöral sıvı basıncı olarak adlandırılan bu basınç travmalara bağlı olarak daha da artabilir ve defekte neden olabilir. Meydana gelen defektten dışarı herniye olan sinir liflerinde iskemiye bağlı olarak beslenmesi bozulur ve

demiyelinizasyon başlar⁽⁵⁶⁾. Endonöryum en içte her bir sinir lifini saran bağ dokusudur. İçerdiği kollajen lifleri ve bağ dokusu elemanlarıyla sinir liflerini destekler ve korur. Endonöryum da bulunan kollajenin fibroblastlardan çok schwann hücreleri tarafından üretildiğini gösteren belirtiler vardır⁽⁵⁸⁾. Endonöryumdaki hücrelerden sinir fonksiyonuna en fazla katkıda bulunan ve bu hücrelerinde %90'ını oluşturan schwann hücreleridir. Schwann hücreleri periferik sinirlerdeki her aksonu çevreleyerek akson çapına orantılı ve eş merkezli olmak üzere ürettiği miyelin kılıf ile çepeçevre sarar. Bu kılıf hücre sitoplazmasından yoksun olup bu özelliği sayesinde elektriksel yalıtımı sağlar. Yaklaşık her 1 mm'de bir iki schwann hücresi arasında miyelin yoksun 1 mikrometre kadar bir açıklık bulunur ve bu açıklık Ranvier boğumu(düğümü) olarak adlandırılır. Schwann hücreleri etrafında bulunan bazal lamina; schwann hücrelerini makrofajlar, fibroblastlar ve mast hücrelerinden ayıran en temel yapıdır. Meydana gelen iskemilerde shwann hücreleri dejenere olabilirken bazal laminalar korunur⁽⁵⁶⁾. Böylece Sinirin tamamen kesilmediği lezyonlarda bir kanal görevi görerek aksonal rejenerasyonda kritik bir rol oynar ve sinir lifinin distalde hedef akson lifinin bulmasını sağlar. Distalde oluşan bu dejenerasyon Wallerian dejenerasyonu olarak bilinir ve ilk olarak Augustus Waller tarafından tanımlanmıştır⁽⁵⁹⁾. Aksonal dejenerasyon travma alanı içinde hem distale hem proksimale uzanan bir dizi olay çerçevesinde gerçekleşir. Bağlantısı kesilmiş olan akson ve hücre gövdeleri (proksimal akson yaralanmalarında) diğer dokulara benzer şekilde kromatoliz adı verilen programlanmış hücre ölümüyle dejenere olur. Diğer dokulardan farklı olan ise travma bölgesinden motor veya duyuşal reseptöre doğru olan distal segmentteki Wallerian Dejenersyonudur. Schwann hücreleri boş endonöral tüpler kalana kadar aksonal ve miyelin debrislerini fagosit eder ve boş endonöral tüplerin etrafında Bungner Bantları adı verilen uzunlamasına organize kolonlar meydana getirerek sararlar. Demiyelinize segment daha sonra schwann

hücreleri tarafından yeniden miyelinize edilir. Histolojik olarak incelemede daha ince bir miyelin görülür^(56, 60).



Şekil 9. Periferel sinirde dejenerasyon ve rejenerasyon **A**, akson kesisi **B**, travma sonrası distal kısımda görülen dejenerasyon **C**, bazal lamina tüpüne doğru büyüme konisi oluşumu **D**, schwann hücrelerinin bungner bantlarını oluşturmaları⁽⁵⁴⁾

2.5. Fasiyal Sinir Paralizleri

Fasiyal sinir paralizleri histopatolojik ve klinik açıdan iki başlık altında sınıflandırılır.

2.5.1. Histopatolojik Sınıflama

2.5.1.1. Seddon Sınıflaması

Sinirde hasarın meydana getirdiği histopatolojik değişiklikler üç alt grupta incelenir⁽⁶¹⁻⁶³⁾.

Nöropraksi: Seddon sınıflamasına göre hasarlanmanın en hafif olanıdır. Genelde sinire bası gelmesi sonucu sinirin iletim hızında yavaşlama ile karakterizedir. Kısmi demiyelinizasyon olabilir ama akson ve bağ dokuda bir hasar yoktur. Wallerian dejenerasyonu görülmez. Sinire gelen basının akut yada kronik olmasına göre iyileşme günler, haftalar veya aylar sürebilir^(63, 64)

Aksonotmezis: Nöropraksiye göre nispeten daha şiddetli bir periferik sinir hasarı olup genelde ezilme, gerilme ve darbeden kaynaklanır. Bağ dokusu ve sinir

devamlılığının bozulmadan fokal demiyelinizasyona ek olarak aksonal yaralanma da mevcuttur. Periferik sinir yaralanmasından 24-36 saat sonra aksonda Wallerian dejenerasyonu meydana gelir ve bunu 1 mm/gün hızda aksonal rejenerasyon izler. Yaralanan sinir fizyolojik yapı ve organizasyonun belirli bir bütünlüğü korunuyorsa fonksiyonel iyileşme beklenebilir. Travma bölgesi ile hedef organ arasındaki mesafeye bağlı olarak genelde tam iyileşme son derece sınırlıdır ve uygun cerrahi müdahale gerekir^(62, 64)

Nörotmezis: Nörotmezis periferik sinir hasarının en şiddetli hali olup sinir kesilmesi veya nörotoksinlerden kaynaklanır. Nörotmeziste endonöryum, perinöryum ve epinöryumun tamamı kesilir. Akson, miyelin kılıf ve bağ dokuların yırtılmasına bağlı olarak kötü prognozu vardır. Nöroma gelişebilir ancak cerrahi müdahale olmadıkça kendiliğinden iyileşme gözlenmez^(60, 64).

2.5.1.2. Sunderland Sınıflaması

Sunderland 1951 yılında Seddon sınıflandırmasını geliştirerek beş alt sınıftan oluşan sınıflandırmayı oluşturmuştur⁽⁶⁵⁾. 1988 yılında ise Mackinnon bu sınıflandırmaya yaralanmaların kombinasyonunu ifade eden altıncı bir alt sınıf eklemiştir⁽⁶⁶⁾.

1. Derece Hasar: Nöropraksi ile uyumlu bir fizyolojik nöral blok mevcuttur. Etken ortadan kalktıktan sonra spontan geri dönüş olur.

2. Derece Hasar: Aksonda fiziksel olarak bozulma meydana gelmiş olmasına rağmen endonöryum, perinöryum ve epinöryum sağlamdır. Endonöryum sağlam olduğu için yenilenen aksonlar orijinal rotalarına yönlendirilir ve tam fonksiyonel iyileşme beklenir. Yaralanmanın distalinde Wallerian Dejenerasyon gözlenir. İyileşme süresi yaralanma düzeyine bağlıdır. Aksonotmezis ile uyumludur.

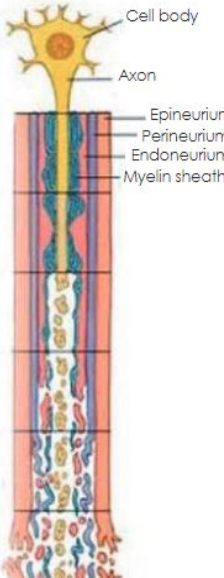
3. Derece Hasar: Perinöryum ve epinöryum sağlamdır ancak endonöryum bozulmuştur. Spontan iyileşme görülür ama tam bir geri dönüş olmaz. Hücre

gövdesinde nöronları yıkan ya da iyileşmeyi yavaşlayan bir retrograd hasar nedeniyle tam iyileşme tamamlanamamıştır. Aksonotmezis ile nörotmezis arası bir durumdur.

4. Derece Hasar: Sadece epinöryum intak kalmıştır. Retrograd nöral hasar ve intrafasiküler fibrosiz nedeniyle sadece minimal bir iyileşme görülür. Cerrahi tedavi gereklidir.

5. Derece Hasar: Nörotmezise eşdeğerdir yani tam kesi oluşmuştur. Spontan iyileşme görülmez cerrahi müdahale şarttır.

6. Derece Hasar: Bir periferik sinirde farklı seviye ve derecelerde birden fazla hasarın beraber görüldüğü karışık yaralanma şeklidir^(62, 66).

Seddon	Sunderland		Injury	Degeneration	Regeneration
Normal			Normal	Normal	Normal
Neuropraxia	First degree		Myelin sheath (M)	Conduction block	Complete recovery
Axonotmesis	Second degree		M+Axon (A)	Wallerian degeneration	
Neurotmesis	Third degree		M+A +Endoneurium (E)		Incomplete recovery
	Fourth degree		M+A+E +Perineurium (P)		
	Fifth degree		M+A+E+P +Epineurium		

Şekil 10. Fasiyal sinir hasarı sınıflandırılması⁽⁶⁷⁾

2.5.2. Klinik Sınıflama

House-Brackman fasiyal paralizi evreleme sistemi klinikte en sık kullanılan sınıflamadır.

Grade 1 (Normal): Bütün yüz bölgelerinde normal ve simetrik fonksiyon mevcuttur.

Grade 2 (Hafif dereceli disfonksiyon): Dikkatli muayene ile saptanabilen hafif kas zayıflığı mevcuttur. Minimal efor ile gözü tamamen kapatabilir. Maksimal eforla gülümsemede hafif asimetri mevcuttur. Sinkinezi ve spazm gözlenmez.

Grade 3 (Orta dereceli disfonksiyon): Belirgin kas zayıflığı mevcuttur. Kaşını kaldıramayabilir, maksimal eforla gözünü tam kapatabilir. Maksimal eforla ağız köşesinde asimetrik fonksiyon oluşur. Belirgin, ancak fonksiyon bozukluğuna neden olmayan sinkinezi veya kas spazmları görülebilir.

Grade 4 (Orta-ağır dereceli disfonksiyon): Belirgin kas zayıflığıyla beraber çehrede bozulma vardır. Kişi kaşını kaldıramaz, maksimal eforda bile gözünü tam kapatamaz. Maksimal efor ile ağız köşelerinde asimetri görülür. Sinkinezi veya şiddetli kas spazmları bulunabilir.

Grade 5 (Ağır dereceli disfonksiyon): Yüzdeki hareketler güçlkle fark edilebilir, göz kapağında çok hafif hareket vardır ancak tam kapatamaz. Ağız köşelerinde çok zayıf hareket vardır. Sinkinezi, spazm veya kontraktür izlenmez.

Grade 6 (Total paralizi): Yüzde hiç hareket izlenemez ve istirahat tonusu kaybolmuştur. Sinkinezi, kontraktür veya spazm izlenmez⁽⁶⁸⁾.

2.5.3. Fasiyal Sinir Paralizinde Etiyoloji

Fasiyal sinir seyri boyunca çeşitli bölgelerden hasar alabilir ve bu travmalara bağlı olarak paralizler ortaya çıkabilir. Fasiyal paraliz olgularının çoğunda ise herhangi bir neden bulunamamıştır ve idiopatik fasiyal paraliz (Bell paralizi) olarak değerlendirilmiştir⁽⁶⁹⁾.

May ve Shambaugh 1900-1990 yılları arasında yayınlanan literatürü tarayarak 90 yıllık sürede yayınlanan fasiyal paraliz nedenlerini belirlemişlerdir⁽⁷⁰⁾.

Konjenital	Möbius sendromu Travmatik ve forsepsli doğum
Enfeksiyöz	Eksternal otit Otitis media Mastoidit Herpes zoster otikus (Ramsay Hunt sendromu) Kr. Süpüratif otitis media ve kolesteatom Malign otitis eksterna (P.aeruginosa) Tüberküloz Lyme hastalığı Enfeksiyöz mononükleozis Akut süpüratif parotidit
Travmatik	Temporal kemik kırıkları Doğum travması Yüzdeki künt travmalar ve laserasyonlar Yüz, boyun ve temporal kemiğin penetran yaralanmaları Cerrahi travmalar (iyatrojenik)
Neoplastik	Glomus jugulare-timpanikum tümörleri Temporal kemik ve parotis malign tümörleri Fasiyal sinir nörinomu Vestibüler schwannom Alt kraniyal sinir nörinomları (9,10,11.Kr sinirler) Menenjiomlar Lösemiler Histiyositozis-X
Metabolik ve Sistemik	Gebelik Diabetes mellitus Sarkoidoz Guillán Barré hastalığı Otoimmün hastalıklar
İdiyopatik	Bell paralizisi Melkerson-Rosenthal sendromu

Tablo 1. Fasiyal sinir paralizi nedenleri⁽⁷⁰⁾

2.5.3.1. Travmatik Fasiyal Paralizler

Fasiyal sinir paraliz nedenleri arasında Bell paralizinden sonra ikinci sırada travmalar gelir. Travmatik fasiyal paralizleri trafik kazaları, darp ve düşme sonucu meydana gelen temporal kemik fraktürlerine bağlı olarak meydana gelir. Ayrıca ateşli silah yaralanmalarına bağlı olarak gelişen penetran travmalarda da fasiyal paralizi görülebilir⁽⁷¹⁾. Travmaya bağlı gerçekleşen sinir hasarı intratemporal veya ekstratemporal bölgede gerçekleşebilir. Literatürde kafa travmalarına bağlı meydana gelen fasiyal paraliz sıklığı %2-3 civarında belirtilmektedir. Fasiyal sinir N. Olfactoriustan sonra travmaya bağlı en çok etkilenen ikinci sinirdir^(39, 72, 73).

Temporal kemikte meydana gelen kırıklar, kırığın kemiğin uzun eksenine ile ilişkisine göre transvers ve longitudinal olarak sınıflandırılmaktadır. Travmaya bağlı temporal kemik kırıklarının %70-80'i longitudinal kırıklardan oluşmaktadır ve bu kırıkların %10-20'sinde fasiyal paraliz görülmektedir. Temporal kırıkların %10-30'u da transvers kırıklardan oluşmaktadır ve bu kırıkların %50'sinde fasiyal paraliz görülmektedir. Temporal kırık sonucu meydana gelen sinirde kopma, hematoma ya da kırık fragmanların sinire batması fasiyal sinir paralizinin nedenlerini oluşturmaktadır. Fasiyal paralizin gelişme zamanına travmadan hemen sonra meydana gelen paralizler sinirde kesi ihtimalini düşündürürken geç dönemde meydana gelen paralizlerin hematoma bağlı olabileceği düşünülür^(39, 49).

Cerrahi işlemler sırasında meydana gelen fasiyal sinir yaralanmaları ile iatrojenik travmalar gerçekleşebilir. Mastoid veya orta kulak cerrahilerinin yaklaşık %1-3'ünde fasiyal sinir yaralanması görülmektedir ve bu cerrahilerde en çok timpanik segmentte hasar görülmektedir. Operasyon sahasında polip, granülasyon dokusu, konjenital dehisenslerin olması, kolestatom varlığı paraliz riskini arttıran faktörlerdir. Operasyon sonrası meydana gelen beklenmedik paralizlerde lokal anesteziklerin (örn. Lidokain) sinirde zayıflık veya paraliz meydana getirebileceği düşünülerek birkaç saat beklenmeli, devam eden paralizlerde orta kulak ve mastoid tamponun dehisent segmente baskı yapabileceği düşünülerek tampon çıkarılmalıdır⁽⁴⁹⁾.

Mandibular ramusa ekstraoral yaklaşımlarda fasiyal sinirin marjinal mandibular dalının zarar görmesi bilinen bir komplikasyondur. Ramusa yapılacak osteotomilerde yapılan intraoral yaklaşım ekstraoral yara izini engeller ve fasiyal sinir hasarı riskini azaltır ancak farklı intraoral yaklaşımlarda da sinir hasarları bildirilmiştir.

Guralnick ve Kelly'nin ramusa gerçekleştirdiği çift taraflı intraoral dikey subkondiller osteotomi sonrası yüzün bir yarısının alt 1/3 bölgesinde hissiyatın

zayıfladığını belirtmişlerdir. Yapılan elektrodiagnostik testlerde zayıf bir nöropati belirlenmiştir ve 9 haftada tam iyileşme görülmüştür⁽⁷⁴⁾.

Mandibula ramusa gerçekleştirilen operasyonlarda ramusun arka sınırına yerleştirilen retraktörlerin fasiyal sinir gövdesinde künt travma meydana getirebileceği iddia edilmiştir. Berhman, bilateral sagittal split osteotomi sonrasında meydana gelen fasiyal sinir hasarının %0.67 oranında olduğunu bildirmiştir^(75, 76).

Mandibular kondil kırıklarına cerrahi yaklaşımlarda gerçekleştirilen kırık parçaların manipülasyonu, doku diseksiyonu ve retraksiyonu da fasiyal sinir dallarında hasar meydana getirebilir⁽⁷⁷⁾. Mandibular kondil kırıklarının cerrahi tedavi sonrası fasiyal sinir yaralanması %12 ile %48 arasında değişmektedir^(78, 79). Mandibular kondil kırıklarında cerrahi tedavi gerçekleştirilen 18 hasta üzerinde yapılan bir retrospektif çalışmada 9 hastada fasiyal sinirin bukkal dalının etkilendiği gösterilmiştir⁽⁸⁰⁾. Ellis ve Dean, Manisalı ve ark. yaptıkları çalışmalarda ise kondil kırıklarının cerrahi tedavisinde en sık etkilenen sinirin marjinal mandibular dal olduğunu göstermişlerdir^(81, 82).

Mandibular kondil boynunda meydana gelen kırıklarda tedavi planlaması yapılırken retromandibular yaklaşımda fasiyal sinir hasarı ihtimalinin yüksek olduğu göz önünde bulundurularak preauricular yaklaşım düşünülebilir fakat subkondil kırıklarında bu yaklaşım pratik açısından mümkün olmayabilir. Ayrıca preauricular yaklaşım ile yapılan tedavilerde meydana gelen fasiyal sinir hasarı da retromandibular yaklaşım ile benzerdir⁽⁸³⁾.

Fasiyal sinir hasarı ihtimalini minimum seviyede tutmak için planlanabilecek diğer tedavi seçenekleri arasında endoskopi destekli intraoral fiksasyon⁽⁸⁴⁾, mini retromandibular transparotid yaklaşım⁽⁸⁵⁾, anteroparotid transmaseterik yaklaşım⁽⁸⁶⁾, ve transoral⁽⁸⁷⁾ yaklaşım düşünülebilir.

Fasiyal sinir hasarı temporomandibular eklem cerrahilerinde de karşılaşılabilecek bir komplikasyondur. Keith'in yaptığı bir çalışmaya göre TME cerrahisi sonrası meydana gelebilecek fasiyal sinir hasarı insidansı %1 ile %25 arası değişiklik göstermektedir⁽⁸⁸⁾. Kline ve ark. 1975 yılında yaptığı çalışmada ise subkondiler osteotomi cerrahisi sonrası meydana gelen kısmi aksonotmezis ve dejenerasyonun 12 haftada tamamen düzeldiğini bildirmişlerdir⁽⁷⁴⁾. Ayrıca koroneoidektomi sonrası meydana gelmiş fasiyal paraliz vakaları da literatürde mevcuttur⁽⁸⁹⁾.

Dental işlemler sırasında da fasiyal sinirde hasar meydana gelebilir. Enjektör ile fasiyal sinire doğrudan travma, intraoral hematoma veya lokal anestetik maddenin direk toksik etkileri hasar nedenleri arasında sayılabilir. İğnenin seyri boyunca küçük kan damarlarında hasar meydana getirmesi sonucu oluşan hematoma öncelikle sinire basınç yapar ve sonrasında fibröz dokuya dönüşür. Meydana gelen bu komplikasyon gayet hızlı bir şekilde gerçekleşir (20-30 dk) ve meydana gelen hasar beklenenden fazla olur⁽⁹⁰⁾. Vazokonstriktör içeren lokal anestetikler ise sempatik vasküler refleksler sonucu iskemiye neden olabilir ve meydana gelen iskemi fasiyal sinir paralizine yol açabilir⁽⁹¹⁾.

Literatürde diş çekimi komplikasyonu olarak bildirilmiş fasiyal paraliz vakaları da vardır^(90, 92, 93). Dokular arası boşluklardan diseksiyon ile ilerleyen hava doku hasarına neden olabilir, bu yüzden çekim soketi temizlerken hava kullanılmaması ve su ile dikkatli irrigasyon yapılması önerilir. Bu sayede subkutanöz amfizem, enfeksiyon ve sinir hasarı riski minimize edilmiş olur⁽⁹⁰⁾.

2.5.4. Fasiyal Sinir Paralizinde Kullanılan Topografik Testler

Fasiyal sinir 4 ayrı fonksiyonu içeren karma bir sinir yapısına sahip olup temporal kemik içerisindeki seyrinde farklı dallara ayrılır. Topografik testler ile sinirin

farklı fonksiyon ve dalları test edilerek fasiyal sinirdeki lezyonun düzeyi saptanmaya çalışılır. Ancak yapılan birçok çalışmaya göre de bu testlerin lezyon düzeyini belirlemede başarılı olmadığı ortaya konmuştur^(39, 70).

2.5.4.1. Schimer Testi

N. petrozus süperfisiyalis majörün fonksiyonunu değerlendirmek için gözyaşı salgı miktarının ölçüldüğü bir testtir. Ölçüm için 0.5 cm x 5 cm boyutlarında kurutma kağıtları kullanılır. Kurutma kağıtları her iki alt göz kapağına da yerleştirildikten sonra 5 dk beklenir, eğer sağlam ile paralitik taraf arasında %30'dan fazla ıslaklık farkı varsa veya her iki tarafta 25 mm'den az ıslaklık varsa testin pozitif olduğu anlamı çıkarılır. Bu durum lezyonun genikulat gangliyonda veya proksimalinde olduğunu gösterir ancak test yalancı negatif sonuçlar da verebilir^(39, 70).

2.5.4.2. Akustik Refleks Testi

Fasiyal sinirin ikinci dirseğinden hemen sonra ayrılan N. Stapedius Stapes kasını innerve eder. Kısmi paralizlerde %69, tam paralizlerde ise %84 oranında stapes refleksi kaybı vardır. Topografik testler içerisinde en yararlı ve objektif olanıdır. Her iki kulağa da 90 db akustik uyaran verilmesi ile stapes kasının kasılması prensibine dayanır. Testin uygulanabilmesi timpanik membranın sağlam olması gerekmektedir⁽⁹⁴⁾.

2.5.4.3. Tat Testi

Dilin 2/3 ön kısmının tat duyusunun bozulup bozulmadığını belirlemek için kullanılır. Acı, tatlı, tuzlu ve ekşi olmak üzere 4 farklı tat sırayla ve 3 farklı yoğunlukta uygulanır ve sübjektif veriler elde edilir. Sübjektif veriler olması sebebiyle güvenilirliği tartışmalıdır⁽⁹⁵⁾.

2.5.4.4. Salivasyon Testi

Submandibular tükürük bezlerinin fonksiyonunu değerlendirmek amaçlı yapılan bir testtir. Magielski ve Blatt tarafından tanımlanmış olan bu teknikte wharton kanalı kateterize edildikten sonra her iki kanaldan gelen tükürük miktarı ölçülür. Her iki salgı

bezi arasında %25'ten fazla fark olması testi pozitif kılar ve fasiyal siniri etkileyen lezyonun korda tiptaninin proksimalinde olduğunu ifade eder.

2.5.5. Fasiyal Sinir Paralizinde Kullanılan Elektrofizyolojik Testler

Fasiyal sinir paralizinde meydana gelen nöral hasarı değerlendirmek için birçok elektrodiagnostik test vardır. Bu elektrofizyolojik testlerde amaç sinir iletimi tam kesilmeden meydana gelen paralizlerde, sinirde hasarın olduğu yerin distalinden verilen elektriksel uyarılarla nöral iletimin sağlanması ve kasta meydana gelen yanıtın değerlendirilmesidir. Eğer sinirde aksonotmezis, nörotmezis gibi daha ağır bir hasar meydana gelmişse hasarın distalinde meydana gelen Wallerian dejenerasyonundan dolayı akım iletilemez. Ancak dejenerasyonun ilerleme hızı hasarın boyutu hakkında bilgi verebilir yavaş ilerleyen dejenerasyon genelde aksonotmezisin, hızlı ilerleyen dejenerasyon da nörotmezisin göstergesidir.

Elektrofizyolojik testler tedavinin prognozu hakkında bilgi vererek tedavi planlamasının önceden belirlenmesine yardımcı olur^(95, 96).

2.5.5.1. Sinir İletim Hızının Ölçülmesi

“Sinir Latens Testi” olarak da bilinir. Sinirin ekstraporal herhangi bir noktasından uyarılması ile kasta oluşan kasılma arasında geçen sürenin milisaniye biriminde ölçülmesidir. Her iki taraf iletim hızı arasında 4 milisaniyeden fazla fark olması patolojik olarak kabul edilir⁽⁹⁷⁾.

2.5.5.2. Sinir Uyarılabilirlik Testi (SET)

Fasiyal sinir dejenerasyonunun tespit etmek amacıyla kullanılan en basit testtir. Uyarıcı elektrot stilomastoid foramen üzerindeki cilde, diğer elektrot ön kola yerleştirilir. Uyarı vermeye sağlam taraftan başlanarak 0,3 msn süreyle elektriksel uyarılar gönderilir, yüzde fark edilir kasılma oluşturana kadar uyarı şiddeti artırılır. Yüzde uyarım oluşturan en düşük akım şiddeti eşik değeri olarak kabul edilir. Paralizli

tarafa da aynı işlem uygulanır ve eşik değerler karşılaştırılır. Değerler arasında 3,5 miliamper (mA)'den daha fazla fark olması prognozun kötü olduğunu ve olguların %85'inde kötü iyileşme olacağını düşündürür⁽⁹⁶⁾.

Uyarılma eşiklerinin düşük olması ve sadece geniş miyelinli lifleri uyarması SET'in dezavantajları arasında sayılabilir. Karşılaştırmalı uygulandığı için bilateral paralizde kullanılamaz.

2.5.5.3. Maksimal Stimülasyon Testi (MST)

Uygulama olarak SET'e benzeyen sübjektif bir testtir. Elektrotlar SET'deki gibi yerleştirilir ama eşik değer yerine kasta meydana gelen maksimum kasılma yanıtları değerlendirilir. MST'nin temel amacı intakt olan bütün aksonları uyararak sağlam taraftaki kasılmaya kıyasla sinirdeki dejenerasyon oranını belirlemektir. Karşı taraf kasılması %100 olarak değerlendirildiğinde paralizli tarafta %0-100 arasında kayıp oranı belirlenir. Prognozu değerlendirmede SET'den daha önemli bir testtir ancak uyarının hastayı rahatsız etmesi, sübjektif olması, ilk3-4 gün ve 2-3 haftadan sonra faydalı olmaması dezavantajları arasında sayılabilir^(95, 97).

2.5.5.4. Elektronörografi (ENoG)

Uyarılmış elektromiyografi veya nöromiyografi olarak da bilinen bu test prognozun belirlenmesine en kıymetli ve objektif bir testtir. Uyarıcı elektrot stylomastoid foramen üzerindeki cilde, kayıt elektrodu nazolabial sulkusa ve topraklama elektrodu da alın cildine yerleştirilir. Uyarının verilmesiyle birlikte senkronize kasılan motor ünitlerinin meydana getirdiği bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) ölçülür. Bu işlem yüzün her iki yarısı için ayrı ayrı uygulandıktan sonra paralizli taraftan elde edilen BKAP değeri sağlam taraftan elde edilen BKAP değerinin yüzdesi olarak ifade edilir. %3'e kadar olan fark anlamsız görülürken üstündeki değerler anlamlı kabul edilir.

Sinirde meydana gelen hasar oranı ölçülen BKAP amplitüdü ile ters orantılıdır. Örneğin paralizli tarafta ölçülen BKAP değeri sağlam tarafın %20'si ise sinir liflerinin %80'inin dejenere olduğu kabul edilir.

Travmatik paralizlerde başlangıçtan 6 gün sonra ve Bell paralizinde 14 gün içinde ENoG testine göre %90 veya üzerinde dejenerasyon saptanırsa cerrahi endikasyon vakası olarak kabul edilir. Fasiyal sinirde Wallerian dejenerasyonu nedeniyle 3-21. günler arasında test yapılması anlamlıdır⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾.

2.5.5.5. Elektromiyografi (EMG)

Kas kasılması ile meydana gelen motor ünite aksiyon potansiyellerinin, kas içine yerleştirilen elektrotlar sayesinde kaydedildiği objektif bir testtir. EMG kayıtları istirahat ve istemli kasılma sırasında alınabilir. Paralizin erken döneminde faydalı değildir ancak erken dönemde yapılan testlerde istemli kas hareketi çabası sırasında motor ünite potansiyellerinin (MÜP) saptanması sinirde tam kat kesi olmadığını gösterir. Ayrıca paraliz sonrası 2. haftada yapılan testte erken istemli kasılmalar saptanırsa prognozun iyi olduğu düşünülür^(96, 97).

İstirahat halindeki kasta aksiyon potansiyeli oluşmaz ancak normal istemli kasılmalarda trifazik ya da bifazik dalgalar ile aksiyon potansiyeli izlenir ve bunların amplitüdüleri 50-1500 mikrovolt arasında değişiklik gösterir.

Paralizin değerlendirilmesinde MST, SET ve ENoG testleri ile dejenerasyon tamamlandıktan sonra fayda sağlanamaz dolayısıyla bu evrede sadece EMG ile bilgi sahibi olunabilir. Paralizi takiben 3. haftadan sonra en faydalı bilgi verebilecek elektrofizyolojik test EMG'dir. Paralizi takiben 2-3 hafta sonra EMG ölçümü ile denerve olan kas liflerinde fibrilasyon potansiyelleri tespit edilebilir. Fibrilasyon potansiyelleri düşük amplitüde (10-200 mikrovolt) sahip MÜP'tür ve Wallerian

dejenerasyonunun göstergesidir. Bu düşük potansiyeller denerve olmuş tek bir kas lifinde meydana gelen istemsiz ve gözle görülemeyen kontraksiyonların göstergesidir.

Rejenerasyon sırasında meydana gelen potansiyeller ise polifazik MÜP'tür ve kasın tekrardan uyarı almaya başladığını işaret eder. Paralizden 4-6. hafta sonra ortaya çıkan polifazik MÜP'ler ise prognozu belirleyen bir başka göstergedir ve rejenerasyonla beraber iyileşme döneminin başladığını ifade eder⁽⁹⁵⁻⁹⁷⁾.

2.5.5.6. Blink Refleksi (Göz kırpma / Trigemino-fasiyal refleks)

İlk kez 1952 yılında Kugelberg tarafından tanımlanan bu refleks aferenti trigeminal sinirin supraorbital dalından, eferenti ise fasiyal sinirin frontal dalından oluşan polisınaptik bir reflekstir. Özellikle fasiyal diskinezi ve hemifasiyal spazmı olan hastalarda faydalı olan bu yöntemde tek taraf supraorbital sinir uyarılarak her iki taraf orbikularis okuli kasından kayıt alınarak sinirin intrakraniyal ve intratemporal bölümlerinin devamlılığı değerlendirilir⁽⁹⁹⁾.

2.5.5.7. Antidromik Potansiyeller

Son yıllarda üzerinde çalışılan bu yöntemin temeli bir motor sinir nöron ile nöromusküler kavşak arasında elektriksel veya mekanik uyarılarla oluşturulan aksiyon potansiyelleri hem kas lifine doğru (ortodromik) hem de sinir hücrelerine doğru (antidromik) ileti olması esasına dayanır. Fasiyal sinir lezyonu hakkında net bilgi vermez⁽⁹⁶⁾.

2.5.5.8. Manyetik Stimülasyon

Fasiyal sinir lezyonunun proksimalinden manyetik alan aracılığı ile verilen uyarıların meydana getirdiği elektriksel aktivitenin kasa yerleştirilmiş olan elektrotlar sayesinde kaydedilmesi esasına dayanan bir testtir. Testin amacı sinirin intrakraniyal ve intratemporal kısımlarının bütünlüğünü noninvaziv olarak değerlendirmektir. Hastada ağrı ve rahatsızlık meydana getirmeden maksimum uyarı verilebilir⁽⁹⁶⁾.

2.6. Sinir Rejenerasyonu

Günümüzde hasarlı sinirin neden olduğu fonksiyon kayıplarının tam olarak düzelmesi cerrahi tekniklerde meydana gelen tüm gelişmelere rağmen nadir olarak görülür⁽¹⁰⁰⁾. Cerrahi tedavi dışında sinir yaralanmalarının tedavisinde uygulanabilecek teropatik tedavi seçenekleri ise gelişme aşamasındadır.

Schwann hücreleri sinirde meydana gelen hasar sonrası hem aksonlar için gereken fiziksel uyarıyı meydana getirerek hem de gelişim için gerekli ekstrasellüler proteinleri sağlayarak rejenerasyona katkı sağlar. Hasar sonrası aktive olan schwann hücreleri çoğalarak distal segmentin makrofaj aktivitesine katkıda bulunur. Sinir aksının rejenerasyonu schwann hücrelerinin oluşturduğu tübüller içinde gerçekleşen karmaşık bir süreçtir. Rejenere aksonda, distal kısma fazla sayıda tomurcuk salgılanabilir ve ardından hedef organa göre değişiklik gösteren selektif atrofi meydana gelir^(101, 102).

Sinirde meydana gelen yaralanmanın distalindeki akson ve miyelin kılıf tamamen dejenere olup fagosit olsalar da bağ doku sağlam kalır ve schwann hücreleri burada çoğalarak tübülleri oluşturur⁽¹⁰³⁾. Proksimalde rejenere olan aksonun ucunda meydana gelen tomurcuklanma büyüme konisi olarak adlandırılır. Bu tomurcuklanma içerisinde rejenerasyon için gerekli destek dokulara ulaşacak nöritler ile çok sayıda aksonal organel ve mikrofilamanlar bulunur. Schwann hücrelerinin meydana getirdiği tüplere yönelen büyüme konisi, bu sütunlara girdikten sonra efektör organa ulaşana kadar gelişmeye devam eder. Her bir schwann hücre sütununa birden fazla sinir lifinden uzantılar ulaşır. Duyu hasarı da içeren karmaşık sinir hasarlarında duyu lifleri motor son plaklarla ilişkili sütunlara doğru ilerlerse kas fonksiyonunda geri kazanım meydana gelmez⁽¹⁰⁴⁾

Travma sonrası kesilen aksonlar ilk 6 saat içerisinde rejenere olmaya başlar. Başlangıçta meydana gelen akson filizleri genelde rezorbe olurken, birinci günden sonra

oluşanlar kalıcı olur. Meydana gelen filizlerin distale ilerleme hızı kesi alanı boyunca yavaşlar buna “skar gecikmesi” denir. Bu yavaşlama sıçanlarda 48 saat kadar kısa sürebilirken insanlarda birkaç hafta sürebilir. Bazı aksonlar ise kesi hattını geçip distal uca ulaşamaz ve kendi üzerlerinde kıvrılarak schwann hücreleri ve bağ dokusunu da içeren nöroma meydana getirirler. Sinir rejenerasyonunun başarısız olması nedenleri arasında en önemlilerden biri olarak sayılan nöroma sinir gövdesi içinde sınırlı kalırsa “neuroma in continuity” adını alır ve meydana getirdikleri bası ile fonksiyonel iyileşme sağlayacak aksonları da engellemiş olurlar. Nöral iletinin bozulmasına bağlı olarak kas hücreleri bir hafta içerisinde atrofiye olmaya başlar⁽¹⁰⁵⁾.

Akson filizleri distal segmente ulaştıktan sonra periferde doğru gelişmesi devam eder. Aksonun hedef organa ulaşmasından sonra rejenerasyon maturasyon safhası ile devam eder. Rejenere olmuş bir aksonda normalden farklı olarak proksimalden distale doğru çapta artış görülür, akson ve miyelin tabakası da normalden daha incedir⁽⁶⁰⁾.

Duyu sinirlerinde meydana gelen hasar da motor sinirden farklı olarak yıllar sonra bile yeniden kazanım söz konusu olabilir. Literatüre göre serbest sinir sonlanması Meisner korpüskülleri, Ruffini ve Merkel sonlanmaları, Paccini korpüskülleri gibi duyuşal sinir hasarlarında reinervasyona bağlı dokuda yeniden his kazanımı olabilmektedir^(105, 106). Ancak 6 aydan daha uzun süren tamir mekanizmalarında fonksiyonel duyunun da azalacağı ifade edilmektedir⁽¹⁰⁷⁾.

2.7. Tedavide Kullanılan İlaçlar Hakkında Genel Bilgiler

2.7.1. Melatonin

Melatonin hormonu öncü aminoasiti triptofan olan ve pineal bezdeki pinealositler tarafından sentezlenen bir hormondur. Hücre içine alınan triptofan önce hidroksile olup 5-hidroksitriptofana, daha sonra da dekarboksile olarak 5-hidroksitriptamine (serotonin) dönüştürülür. Meydana gelen serotonin enzimler

aracılığıyla bir dizi reaksiyon sonucu melatonine dönüştürülür. Melatoninin ayrıca lens, retina, gastrointestinal sistem ve diğer birçok organda sentezlendiği gösterilmiştir^(108, 109).

Melatonin düşük molekül ağırlıklı olup pasif diffüzyonla pinealositlerden dışarı çıkar ve kanda %70 oranında plazma albüminine bağlı halde bulunur. Hem hidrofilik hem lipofilik özelliği sayesinde beyin omurilik sıvısı dahil olmak üzere tüm vücut sıvılarına geçebilir. Melatonin depolanmaz ve esas olarak karaciğerde metabolize olur, kanda ise 10-40 dakika (dk) arası yarılanma ömrü vardır⁽¹¹⁰⁾. Karaciğerde önce 6-hidroksidopamine daha sonra bir dizi reaksiyon sonucunda en son 6-sülfatoksimelatonin'e dönüşerek idrar ile atılır. İdrarda %1 oranında orijinal hali de bulunur. Tükürükte bulunan melatonin oranı da son yıllarda pineal bez fonksiyonunu değerlendirmekte kullanılmıştır⁽¹¹¹⁾.

Melatonin sentezi esas olarak karanlık-aydınlık döngüsüne göre sentezlenir. Görme duyusunun bir uç organı olan pineal bez ışık miktarının vücuttaki her organa mesaj olarak iletilmesini sağlar. Melatonin salınımı karanlıkta başlar aydınlıkta sonlanır⁽¹¹²⁾. Gece 20.00-23.00 saatleri arası artan melatonin seviyesi 01.00-05.00 arası maksimum değerine ulaşır ve gündüz azalır. Sağlıklı bireyde plazma melatonin miktarı gündüz 0-20 pg/ml, gece ortalama 60-70 pg/ml'dir. Melatonin sentezinin %80'i gece olmak üzere bir günde salgılanan ortalama melatonin miktarı 30 mg'dır⁽¹¹¹⁾.

Melatoninin birçok fizyolojik ve patolojik süreçte rol aldığı literatürde açıkça ifade edilmiştir. Melatoninin bilinen bazı özellikleri şöyledir;

Uyku düzenine etkisi: Uygunun düzenlenmesinde temel etken ortamdaki ışık miktarıdır. Göze gelen ışık retinadaki nöronlar ile algılanır ve merkezi sinir sistemi hücrelerine iletilerek otonom ve endokrin olaylara neden olur. Meydana gelen bu olaylar vücudun biyolojik saatini belirleyerek, uygunun gelmesi ve uykudan uyanma

saatlerinin düzenleyicisi gibi görev yapar. Karanlıkta pineal bez aktive olur ve melatonin salınımı başlar^(113, 114).

Endokrin etkisi: Vücuttaki endokrin aktivitenin düzenlenmesi pineal bezin hipofiz, tiroid, adrenal bez ve gonodlar üzerine etkisi ile sağlanmaktadır⁽¹¹⁵⁾. Melatonin hipotalamusta gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) üretimini ve lüteinleştirici hormon salgısını bloke eder, ayrıca GnRH salgısını azaltan endorfin gibi opioid maddelerin sekresyonunu da arttırarak dolaylı yoldan etki etmektedir. Melatoninin gonad hormonların dışında prolaktin salınımında artış, melanosit uyarıcı hormon üzerinde inhibisyon, vazopressin salınımında artış ve erkeklerde büyüme growth hormon artışı gibi etkileri de vardır. Melatonin endokrin hormonlardan böbrek üstü bezi ve tiroid bezi üzerinde de inhibitör etki yapar⁽¹¹⁶⁾.

Termoregülasyon etkisi: Melatoninin vücuttaki sirkadiyen ritim üzerindeki etkisi vücudun ısı dengesinin düzenlenmesine de etki eder. Melatonin serebral arterlerdeki kan akışını etkiler ve periferik ısı kaybını arttırır. Ayrıca tiroid hormonu üzerinde yaptığı inhibisyon dolaylı yoldan vücut ısısının düşmesine neden olur. Vücut sıcaklığının düzenleme merkezi olan hipotalamusta ki suprakiazmatik çekirdekte de bol miktarda melatonin reseptörü bulunur⁽¹¹⁰⁾.

Antioksidan etkisi: Melatonin glutatyon peroksidaz, süparoksit dismutaz gibi antioksidanların uyarılmasını sağlayarak vücuttaki serbest radikallere karşı mücadele eder. Lipofilik yapısı sayesinde de rahatlıkla hücre içine etki edebilir, bu sayede hücre membranını, organelleri, çekirdek ve mitokondri DNA'sını korur. Ayrıca melatonin hücre zarının dışına tutunduğunda serbest radikallerle zardan daha önce temas ederek onları detoksifiye eder⁽¹¹⁷⁾. Melatoninin antioksidan özelliği sayesinde çeşitli toksinlerin meydana getirdiği serbest radikal hasarlarını düzeltilebilir. Kemoterapi ve radyoterapiye bağlı meydana gelen doku hasarlarında^(118, 119), ultraviyole ışın hasarlarında⁽¹²⁰⁾,

diyabetin meydana getirdiği serbest radikal hasarlarında⁽¹²¹⁾ melatonin fayda verdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Kardiyak etkisi: Melatoninin MT1 reseptörleri ile vazokonstriksiyon, MT2 reseptörleri ile de vazodilatasyon meydana getirerek vasküler dokularda değişikliğe neden olur. Koroner kalp hastalığı bulunan, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolü yüksek ve hipertansif bireylerde melatonin seviyesinin düşük olduğu gösterilmiştir^(122, 123). Melatonin takviyesi ile kan basıncı optimal seviyelere gelmekte ve kolesterol seviyesinde de azalarak meydana gelebilecek aterosklerozis riskini düşürür bu sayede kardiyovasküler sistem hastalıklarını önleyici etki sağlar⁽¹²³⁾.

İmmünite üzerine etkisi: Melatoninin özellikle hücresel bağışıklıkta hem direkt hem de indirekt etki ile rol aldığı düşünülmektedir. Melatoninin interlökin-2 (IL-2) ve interferon gama (IFN- γ) gibi sitokinlerin seviyesini arttırarak immün sistemde önemli rol oynayan T lenfositlerin aktivasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir⁽¹²⁴⁾. Özellikle kansere karşı vücut savunmasında rol oynayan, immün sistemin önemli bir komponenti olan doğal öldürücü hücrelerin sayısını arttırdığı da gösterilmiştir⁽¹²⁵⁾.

Melatonin ile immün sistemin zayıflamasına neden olan durumlar (stres, immünsupresif kullanımı vb.) eksojen melatonin alınımları ile kontrol altına alınabilmektedir. Pinealektomi sonrası doğal öldürücü hücrelerin aktivitesinde azalma olduğunu gösteren hayvan çalışmalarında eksojen melatonin takviyesinin 1-2 hafta içinde hem doğal öldürücü hücrelerin hem de monosit sayısının arttığı gösterilmiştir⁽¹²⁶⁾. Melatoninin kemik iliğinde sentezlendiğinin gösterilmesi de melatonin ile immün sistem arasındaki bağlantıyı güçlendirmektedir⁽¹²⁷⁾.

Nöroprotektif ve rejeneratif etki: Literatürde melatoninin nöroprotektif etkisinin olduğunu ve sinir rejenerasyonuna katkıda bulunduğunu gösteren bir çok çalışma mevcuttur^(128, 129). Nöral dokuların antioksidan sistem tarafından korunmasında

büyük önem taşıyan glutatyon peroksidaz melatonin tarafından stimüle edilir⁽¹³⁰⁾. Spinal kord yaralanması modeli üzerinde yapılan bir çalışmada da melatonin antioksidan etkisi ve nöronlarda intrasitoplazmik ödemi azalttığı ifade edilmiştir⁽¹³¹⁾.

Periferik sinirlerde meydana gelebilen elektrofizyolojik dejenerasyon melatonin sayesinde azalmaktadır. Melatoninin periferik sinir üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada melatonin ortalama distal latensleri kısalttığı ve sinir iletim hızını arttırdığı gösterilmiştir⁽¹³²⁾. Siyatik sinir kesisi sonrası sütur ile onarım yapılan hayvan çalışması modelinde eksojen verilen melatoninin, onarım bölgesinde nöroma oluşumunu ve kollajen birikimini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada anastomoz bölgesi immünohistokimyasal olarak incelenmiş ve pinealektomili ratlarda transforming büyüme faktörü (TGF-1) ve temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ekspresyonunda artış gözlenmiştir. TGF-1 ve bFGF'nin schwann hücreleri ve fibroblastlarda kollajen üretiminde önemli rol oynadığının bilinmesi de melatonin anastomoz bölgesinde rejenerasyona nasıl katkıda bulunduğunu açıklamaktadır⁽¹³³⁾.

2.7.2. Glatiramer Asetat

Glatiramer asetat (GA) jenerik adı Copaxone olan ve Copolimer-1 veya Cop-1 olarak da bilinen bir immünomodülatör ilaçtır. Dört amino asitten (L-alanin, L-lisin, L-glutamik asit, L-tirosin) oluşan bir sentetik polipeptit yapısındadır. Amino asit dizilimleri peptitler arasında değişiklik gösterse de düzeni ve molar oranları stabildir. Copolimer uzunluğu 40-90 aminoasit arasında, molekül ağırlığı da 4.7-10 kDa arasında farklılık gösterir. Bir santral sinir sistemi hastalığı olan relaps multiple skleroz hastalığının tedavisinde dünya çapında başvurulmuş immünomodülatör ajandır⁽¹³⁴⁾.

Glatiramer asetatin yardımcı T2 hücrelerini (Th2) indüklediği ve aynı zamanda antijen sunan hücreleri modüle ederek hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık üzerinde etki ettiği gösterilmiştir. Glatiramer asetat aynı zamanda miyeline reaktif T hücrelerinin

inhibisyonu, defektif immün sistemin düzenlenmesi ve nöroprotektif özelliklerine de sahiptir⁽¹³⁵⁾.

GA'nın santral veya periferik sinir sisteminde meydana gelen mekanik travmalarda nöroprotektif etkiye sahip olduğunu gösteren bilgiler artmaktadır. Optik sinirde ezilme yaralanması modelinde yapılan çalışmada GA ile immünizasyonun sekonder dejenerasyonu engellemeye yardımcı olduğu gösterilmiştir⁽¹³⁶⁾. Fasiyal sinir aksotomisi yapılan başka bir çalışma modelinde de GA ile immünizasyon yapılan grupta yapılmayan gruba göre motor nöron sayısının iki kat fazla olduğu gösterilmiştir⁽³⁸⁾.

GA destekli nöroprotektif etki mekanizmasının genel olarak T hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. T hücreleri mikrogial ve astrosit yanıtlarını modüle eder ve böylece toksik inflamatuvar aktiviteleri ve nörodejenerasyonu azaltır. Aynı zamanda mikrogial fonksiyonun modülasyonu ve yaralanma bölgesinde artan nörotrofin üretimi de T hücreleriyle ilişkilendirilmektedir. Santral sinir sisteminde meydana gelen bir yaralanmada mikrogia lokal glutamat üretimi, nitrik oksit sentezinde artış, proinflamatur sitokinler, kinolinik ve araşidonik asit ve metabolitler ile nörotoksik bir görüntü çizer⁽¹³⁷⁾. T hücreleri ise mikrogial fenotipi uyarlayarak nöroprotektif bir fenotipe dönüştürebilir⁽¹³⁸⁾.

GA'nın multiple skleroz tedavisi dışında başka tedavilerde de kullanılabileceği düşünülmektedir. Santral sinir sistemi proteinlerinden türetilen peptitler ile yapılan immünizasyonla koruyucu otoimmünite harekete geçirilebilir. Bu peptitlerin en bilineni de GA olarak bilinen Cop-1'dir. Cop-1'e özgü T hücreleri kan-beyin bariyerini geçebilir ve nöral öncü hücrelerin proliferasyonunu uyarabilen ve onları hasarlı alana çekebilen nörotrofinler ve anti-inflamatuvar sitokinler salgılar. Bu özelliği de akut iskemik inme için ideal bir tedavi olabileceğini düşündürmüştür. Akut iskemik inme hayvan modeli

üzerinde yapılan çalışmada GA'nın iskemik inmenin akut faz (7 gün) ve kronik faz (60 gün) safhasında nörolojik defisti iyileştirdiği, nörojenezi arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca kronik fazda bile enfarktüs hacmini azalttığı gözlenmiştir⁽²²⁾.



3. MATERYAL VE METOD

3.1 Deney Hayvanlarının Temini ve Barınması

Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 2020/35 sayılı karar ile onay almıştır. Çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen yaklaşık 275-300 gr ağırlığında 42 adet 10 aylık erişkin erkek Sprague-Dawley cinsi rat üzerinde uygulanmıştır. Hayvanlar aynı merkezde rastgele seçimler ile yedişerli gruplar halinde altı ayrı kafese konularak çalışma boyunca standart koşullar altında (oda sıcaklığı $20\pm1^{\circ}\text{C}$, nem $\%50\pm10$, 12/12 aydınlık karanlık periyodunda, yem ve su kısıtlaması yapılmaksızın) günlük bakıma alınmıştır.

3.2. Çalışma Grupları

Bu çalışmada iki farklı ilacın (melatonin ve glatiramer asetat) farklı uygulama metotlarının (lokal ve sistemik), oluşturulan fasiyal sinir hasarı modelleri üzerindeki etkilerinin karşılaştırmalı değerlendirilebilmesi için tüm hayvanlarda çalışma bölgesi olarak sağ fasiyal sinir trunkusu seçilmiştir.

Rat fasiyal sinirlerinin dejenerasyon öncesi ve iyileşme sonrası EMG verilerinin elde edilebilmesi için Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Fizyoloji Anabilim dalında kullanılmakta olan, istenilen değerde stimülasyonun dijital olarak yönlendirilebildiği, kas aksiyon potansiyeli ve amplitüd verilerinin dijital ortamda kayıt altına alınabildiği PoweLab 26T (ADInstruments Pyt Ltd, Australia) EMG kayıt sistemi kullanılmıştır.

1) Sağlıklı kontrol grubu (Grup 1): 7 rat dahil edilen bu gruba herhangi bir cerrahi işlem veya tedavi uygulanmadı. 1 aylık rutin bakımlarının sonunda hayvanlar kurban edilerek sağ taraflarından sağlam fasiyal sinir bölgesi çıkarıldı.

2)Hasarlı kontrol grubu (Grup 2): 7 rat dahil edilen bu grupta hayvanların sağ tarafında cerrahi olarak fasiyal sinir hasarı modeli meydana getirildi ve herhangi bir tedavi uygulamadan bir ay bakım sonunda hayvanlar sakrifiye edilerek hasar verilen sinir bölgesi çıkarıldı.

3)Sistemik melatonin grubu (Grup 3):7 rat dahil edilen bu grupta sağ tarafta fasiyal sinir hasarı modeli oluşturulduktan sonra post operatif 1 hafta boyunca her gün aynı saatte (saat 23:00) intraperitoneal olarak 10 mg/kg günlük tek doz melatonin uygulandı. Bir ay rutin bakım sonunda hayvanlar sakrifiye edilerek hasarlı sinir bölgesi çıkarıldı.

4)Lokal melatonin grubu (Grup 4): 7 rat dahil edilen bu grupta sağ tarafta fasiyal sinir hasarı modeli oluşturulduktan sonra 20 mg/kg melatonin emdirilmiş spongostan sinir üzerinde hasarlı bölgeye yerleştirilerek lokal uygulama yapıldı. 1 ay rutin bakım sonunda hayvanlar sakrifiye edilerek hasarlı sinir bölgesi çıkarıldı.

5)Sistemik glatiramer asetat grubu (Grup 5): 7 rat dahil edilen bu grupta sağ tarafta fasiyal sinir hasarı modeli oluşturulduktan sonra post operatif tek doz 0.2 ml glatiramer asetat intraperitoneal olarak uygulandı. 1 ay rutin bakım sonunda hayvanlar sakrifiye edilerek hasarlı sinir bölgesi çıkarıldı.

6)Lokal glatiramer asetat grubu (Grup 6): 7 rat dahil edilen bu grupta sağ tarafta fasiyal sinir hasarı modeli oluşturulduktan sonra 0.2 ml glatiramer asetat emdirilmiş spongostan sinir üzerindeki hasarlı bölgeye yerleştirilerek lokal uygulama yapıldı. 1 ay rutin bakım sonunda hayvanlar sakrifiye edilerek hasarlı sinir bölgesi çıkarıldı.

3.3. Anestezi

Tüm ratlarda intraperitoneal olarak 50 mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Ketax ®, VEM İlaç, Ankara, Türkiye) ve 10 mg/kg dozunda (i.p) Xylazine HCl

(Xylazinbio ®, Bioventa. Ankara, Türkiye) uygulanarak gerekli anestezi sağlandı (Şekil 11). Anestezi derinliği kornea refleksi ve ekstremité çekme refleksi ile takip edilerek gerekli durumlarda başlangıç dozunun %20'si ilave olarak uygulanarak yeterli anestezi derinliğinin idamesi sağlandı.



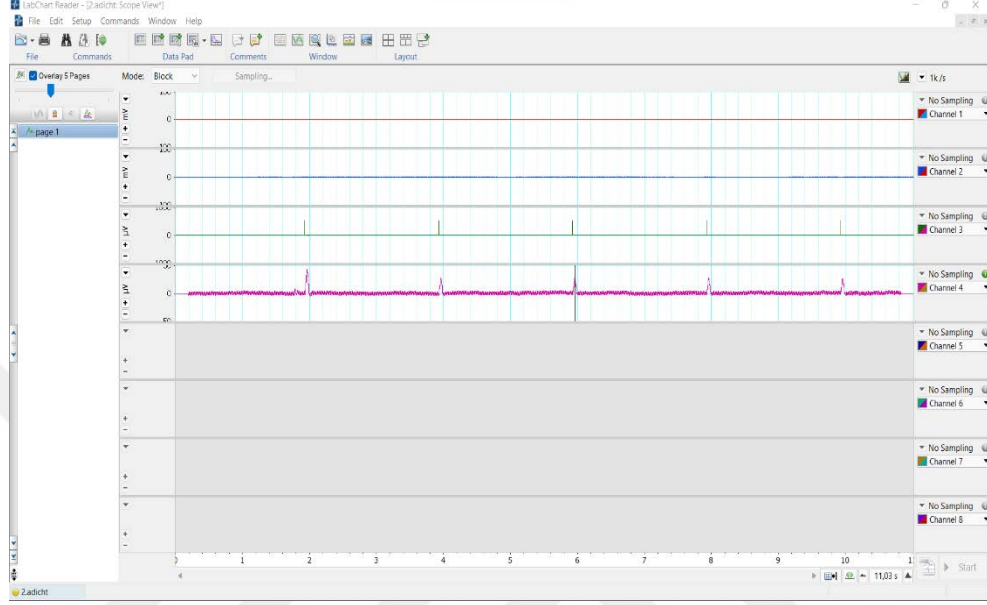
Şekil 11. Operasyonda kullanılan anestezik ajanlar.

3.4. Elektromiyografi (EMG)

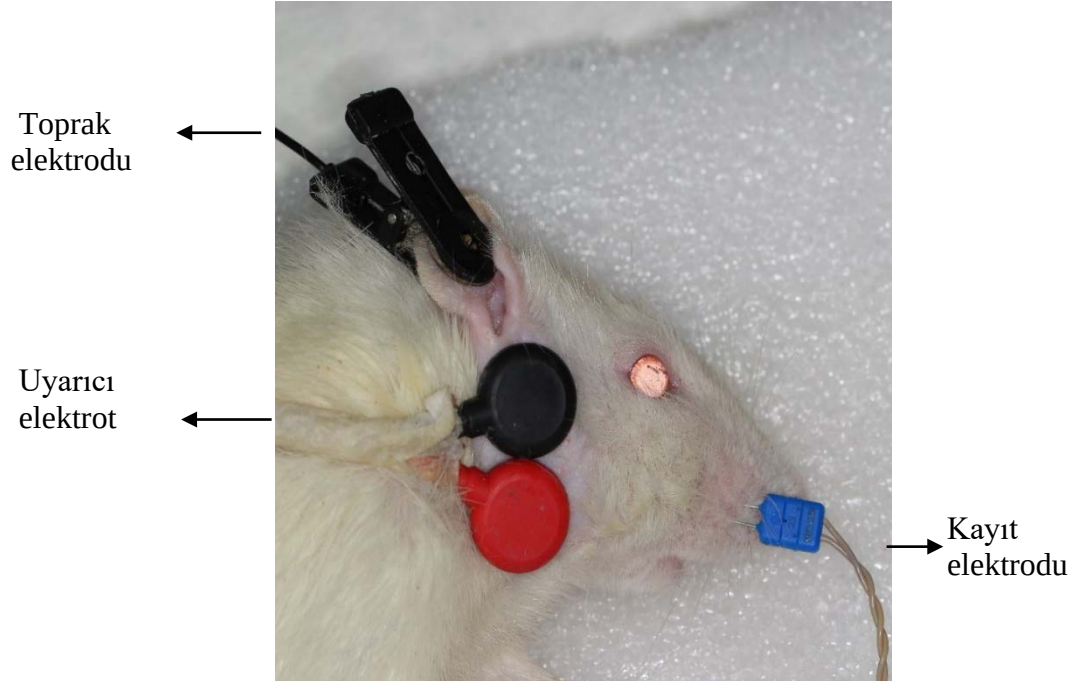
EMG kayıtlarının alınmasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Fizyoloji Anabilim dalı Laboratuvarındaki PowerLab 26T (ADInstruments Pyt Ltd, Australia) cihazı kullanıldı.

Anestezi derinliği sağlanan tüm hayvanların sağ yüz bölgesi tıraş dildikten sonra cerrahi işlem öncesi ve sakrifikasyon öncesi EMG kayıtlarının alınabilmesi amacıyla fasiyal trunkus izdüşümüne denk gelen dış kulak yolunu hemen altına stimülasyon elektrotu (MLA265 Animal Stimulator Rod with Cable), bıyık pedi içerisine kayıt elektrodu (MLA 1213 Animal Bio Amp) ve kulak kepçesine de topraklama elektrodu yerleştirildi (Şekil 13). Stimülasyon olarak 1 Hz frekansta 0,05 milisaniye için 15 mA

olarak belirlendi. Her kayıt için yeterli tutarlılığa sahip 15 ardışık yanıt alındıktan sonra uyarı sonlandırıldı. Amplitüd ve distal latens değerleri kaydedildi (Şekil 12)⁽¹³⁹⁾.



Şekil 12. EMG kaydının alınması



Şekil 13. Fasiyal sinir seyrine uygun elektrotların yerleştirilmesi

3.5. Cerrahi teknik

Anestezi derinliği sağlanan tüm hayvanların sağ yüz bölgesi tıraş edildikten sonra sağ yüz bölgeleri cerrahi işlem öncesi %10'luk polivinilpirolidon iyot (polividon-iyot) solüsyonu ile temizlenerek cerrahi saha işleme uygun hale getirildi. Dış kulak yolu inferiorundan ağız köşesine uzanan yaklaşık 1.5 cm lineer cilt kesisi yapıldı (şekil 14).



şekil 14. Sağ tarafı tıraş edilen ratların cerrahi bölge sterilizasyonu ve lineer kesi hattı

Cilt ve cilt altı dokular geçilerek flepler eleve edildi. Parotis bezinin posterosuperioruna doğru yapılan ekartasyon ile stylomastoid bölgede fasiyal sinirin ana trunkusu diseksiyon ile açığa çıkarıldı (şekil 15). Sağlıklı kontrol grubu hariç tüm gruplarda daha önce yapılan çalışmalarda fasiyal sinir hasarlama tekniklerinden biri olan mosquito klemp ucu ile 30 sn kompresyon uygulanarak sinirde gerekli hasar meydana getirildi (şekil 16)^(140, 141). Tüm deney hayvanlarında İnsizyon hatları 3/0 polyglactin (Vicryl, Ethicon Inc., Cincinnati, OH, USA) sturla primer kapatılmıştır (şekil 17).



Şekil 15. Cilt ve cilt altı dokuların elevasyonu, parotis bezinin ekarte edilmesi ve sağ fasiyal sinir trunkusunun açığa çıkarılması



Şekil 16. Sağ fasiyal sinir trunkusunda mosquito klemp ile hasar oluşturulması



Şekil 17. Operasyon sonrası kesi hattının primer olarak kapatılması

Cerrahi prosedür sonrası tüm hayvanlar gruplarına göre ayrılmış kafeslerde aynı odada uygun ısı ve beslenme koşullarında bir ay boyunca bakılmıştır.

3.6. Melatonin Uygulaması

Sistemik melatonin grubundaki (Grup 3) hayvanlara cerrahi olarak fasiyal sinir hasarı meydana getirildi ve kesi hattı 3.0 vicryl ile primer kapatıldı. postoperatif 1 hafta boyunca her gün taze çözdürülmüş 10 mg/kg melatonin daha önceki çalışmalara benzer şekilde⁽³¹⁾ saat 17:00'da tek doz intraperitoneal olarak uygulandı. Deneye başlamadan önce ve deney süresince düzenli olarak rat ağırlıkları ölçüldü ve değişen ağırlıklara göre yeniden doz ayarlaması yapıldı.

Lokal melatonin grubundaki (Grup 4) hayvanlarda cerrahi olarak fasiyal sinir hasarı meydana getirildikten sonra serum fizyolojik-etanol çözeltisi içinde taze çözüldürülmüş 20 mg/kg melatonin jelatin süngere (Spongostan®) emdirildi ve sinir üzerindeki hasarlı bölgeye yerleştirildi (Şekil 18). Yara yeri 3.0 vicryl ile primer kapatıldı.



Şekil 18. Lokal ilaç emdirilmiş jelatin sünger uygulaması

3.7. Glatiramer Asetat uygulaması

Sistemik glatiramer asetat grubundaki (Grup 5) hayvanlarda cerrahi olarak fasiyal sinir hasarı meydana getirildikten sonra yara yeri 3.0 vicryl ile primer kapatılmış ve postoperatif tek doz glatiramer asetat (0.2 ml) intraperitoneal olarak uygulanmıştır.

Lokal glatiramer asetat grubundaki (Grup 6) hayvanlara cerrahi olarak fasiyal sinir hasarı meydana getirildikten sonra glatiramer asetat (0.2 ml) emdirilmiş jelatin sünger (Spongostan®) sinir üzerindeki hasarlı bölgeye yerleştirildi. Yara yeri 3.0 vicryl ile primer kapatıldı.

3.8. Sakrifikasyon

Deneyin 4. haftasının ilk gününde anestezi altında son EMG ölçümleri yapılan hayvanlar daha sonra 50 mg/kg sodyum pentobarbital enjeksiyonu yapılarak derin anestezi altında sakrifiye edildi. Histolojik analiz için hasarlı sinir bölgesi çıkartıldı.

3.9. Klinik Skorlama

Tüm hayvanlar post operatif 1. Günden itibaren bir ay boyunca her 3 günde bir klinik olarak gözlemlenerek bıyık ve göz kapağı hareket miktarlarına göre oluşturulan belirli bir skalaya⁽¹⁴²⁾ göre 0-4 arası değerlerde skorlandı (Tablo 2). Son skarlama sakrifikasyonun hemen öncesinde yapıldıktan sonra hayvanlar sakrifiye edildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Skor	Fonksiyon
0	Göz kapama ve kırpma refleksi yok, hareketsiz ve paralel olmayan bıyıklar
1	Zayıf göz kapama ve kırpma refleksi, paralel olmayan bıyıklar ve istemsiz bıyık hareketi
2	Zayıf göz kapama ve kırpma refleksi, paralel olmayan bıyıklar ve istemli bıyık hareketi
3	Normal göz kapama ve kırpma refleksi, neredeyse paralel bıyıklar ve neredeyse normal bıyık hareketi
4	Normal göz kapama ve kırpma refleksi, paralel konumda olan ve normal bıyık hareketi

Tablo 2. Fasiyal sinir motor fonksiyon skarlaması

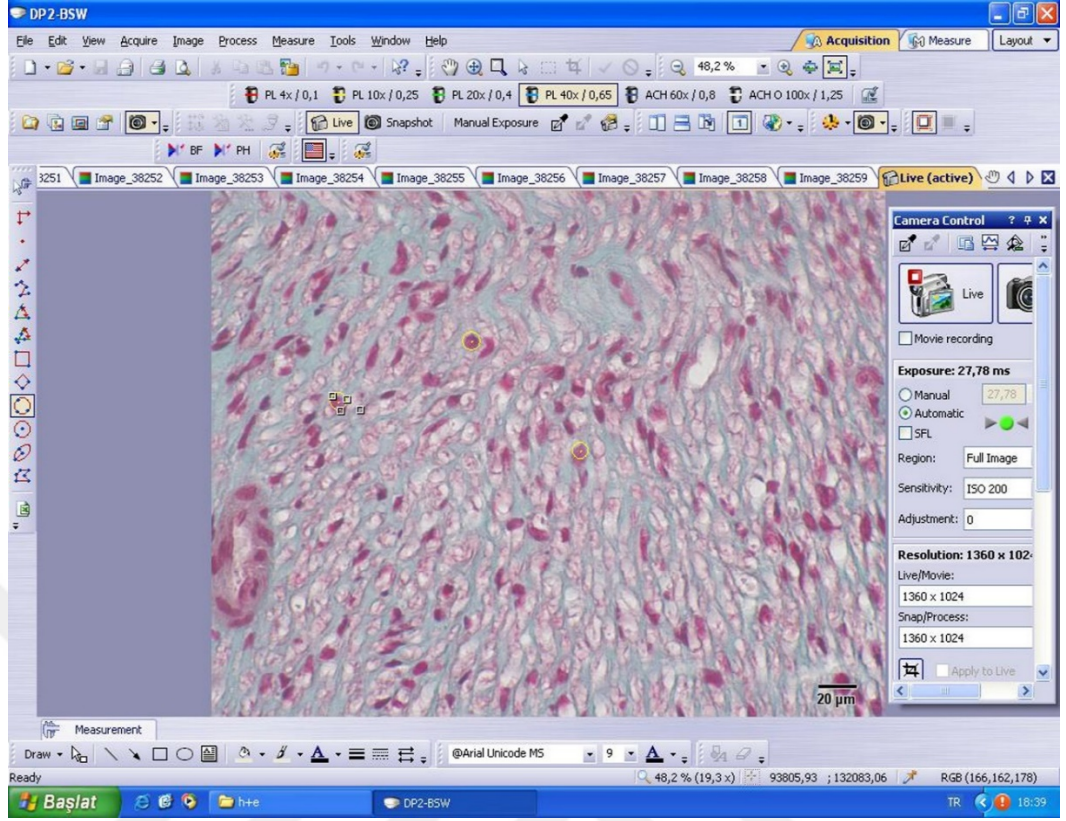
3.10. Histopatolojik Analiz

Sıçanlardan çıkarılan sağ fasiyal sinir dokusu örnekleri 1.5 cm³ hacminde trimlenerek Bouin solusyonunda (Merck GmbH, Darmstadt, Almanya) 24 saat boyunca bekletilerek fiksasyon işlemi uygulandı. Fikse edilen fasiyal sinir dokusu örnekleri doku takip cihazı ile (Shendon Citedal 2000, Thermo Sceinctefic, Almanya) sırası ile 30%, 50%, 70%, 80%, 90%, 96% ve iki seri 100%’luk etanol alkol serilerinin (Merck GmbH, Darmstadt, Almanya) her birinde 20 dakika boyunca dehidrate edildi. Bir sonraki aşamada fasiyal sinir dokusu örnekleri her birinde 30 dakika olmak üzere üç seri ksilolde (Merck, Darmstadt, Germany) bekletilerek mordanlama (clearing) işlemi uygulanarak fasiyal sinir dokusuna ait örnekleri yumuşak ve sert parafinde emdirme (embedding) işlemi uygulandı. Bir sonraki aşamada doku, gömme cihazı (Leica EG1150, Lecia Biosystems, Almanya) kullanılarak sert parafin bloklara (Merck,

Darmstadt, Almanya) gömüldü. Hazırlanan fasiyal sinir dokusuna ait parafin bloklardan rotary mikrotom kullanılarak (RM2525, Lecia Biosystems, Almanya) 4-5µm kalınlığında kesitler alınarak Harris hematoxilen (Merck, Darmstadt, Germany) ve Eosin G (Merck, Darmstadt, Almanya) ve Masson trikrom boyaları (Merck, Darmstadt, Germany) ile boyanarak hazırlanan fasiyal sinir dokusuna ait kesitler ışık mikroskobu altında (Olympus Co., BX51, Japan) incelenerek digital fotoğraf makinası (Olympus Co., DP71, Japan) ile fotoğrafları çekildi.

3.11. Kantitatif Analiz

Fasiyal sinir kesitlerinde Olympus DP71 dijital kamerası ile uyumlu olan Olympus DP2-BSW (Ver.2.1 to Ver.2.2, Build 6212, Tokyo, Japan) programı kullanılarak aksonal yüzey alanı (µm²) (Şekil 19) ölçümleri yapıldı. Programın polline probu kullanılarak her bir her bir fasiyal sinir kesitinde çakışma olmayacak şekilde rastgele belirlenmiş 10 farklı alan iki bağımsız histopatolog tarafından ölçüldü. Histopatologlar çalışma grupları bakımından körleştirildi.



Şekil 19. Aksonal yüzey alanı ölçümü

3.12. Semi-Kantitatif Analiz

Çalışmamızdaki H+E boyalı kesitlerde fasiyal sinir hasarı sıçan modeli çalışmalara uygun olarak dejeneratif akson, ödematöz alanlar ve fibrotik alanlar göz önünde bulundurularak Tablo 3'te gösterildiği gibi histopatolojik hasar skoru (HHS) ölçüldü⁽¹⁴³⁻¹⁴⁶⁾. Kesitler her bir sıçana ait fasiyal sinirde 20 farklı alan olacak şekilde çalışma grupları bakımından körleştirilmiş iki histopatolog tarafından değerlendirildi.

Skor	Bulgu
Dejeneratif Aksonlar	
0	%5'den az
1	%6-25% arası
2	%26-%50 arası
3	%50'den fazla
Ödematöz alanlar	
0	%5'den az
1	%6-25% arası
2	%26-%50 arası
3	%50'den fazla
Fibrotik alanlar	
0	%5'den az
1	%6-25% arası
2	%26-%50 arası
3	%50'den fazla

Tablo 3. Histopatolojik Hasar Skorlaması

3.13. İstatistiksel Analiz

Histolojik olarak Kantitatif ve semi-kantitatif Analizler sonucu elde edilen tüm veriler SPSS 18.0 (IBM, Armonk, NJ, USA) istatistik programı kullanılarak hesaplandı. Shapiro-Wilk, Q-Q Plot, Skewness-Kurtosis, Levene's testleri sonucu elde edilen parametrik veriler medyan $\pm$ standart sapma şeklinde hesaplandı. Parametrik veriler ise gruplar arasındaki farklar kullanılarak tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve bunu takiben bir Tukey HSD testi uygulanarak analizler yapıldıktan sonra, grupların sayısal verileri analize tabi tutuldu. Parametrik olmayan veriler medyan ve %25-%75'lik çeyreklik dilimler arası değerler olacak şekilde hesaplandı. Gruplar arasındaki farklar kullanılarak non-parametrik Kruskal Wallis testi ve bunu takiben bir Tamhane T2 testi uygulanarak grupların sayısal verileri analize tabi tutuldu (P değeri ≤ 0.05 anlamlı olarak seçildi).

Çalışma kapsamında fizyolojik olarak elde edilen EMG ve klinik skorlama verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) paket programı ile analiz edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda

“ANOVA Testi” kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılığın belirlenmesinde Post-hoc Tukey testi kullanıldı. Operasyon öncesi ile sonrası değerlerin karşılaştırılmasında “Eşleştirilmiş Örneklem T-Testi” kullanıldı. Sonuçlar, p değerinin 0,05’ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



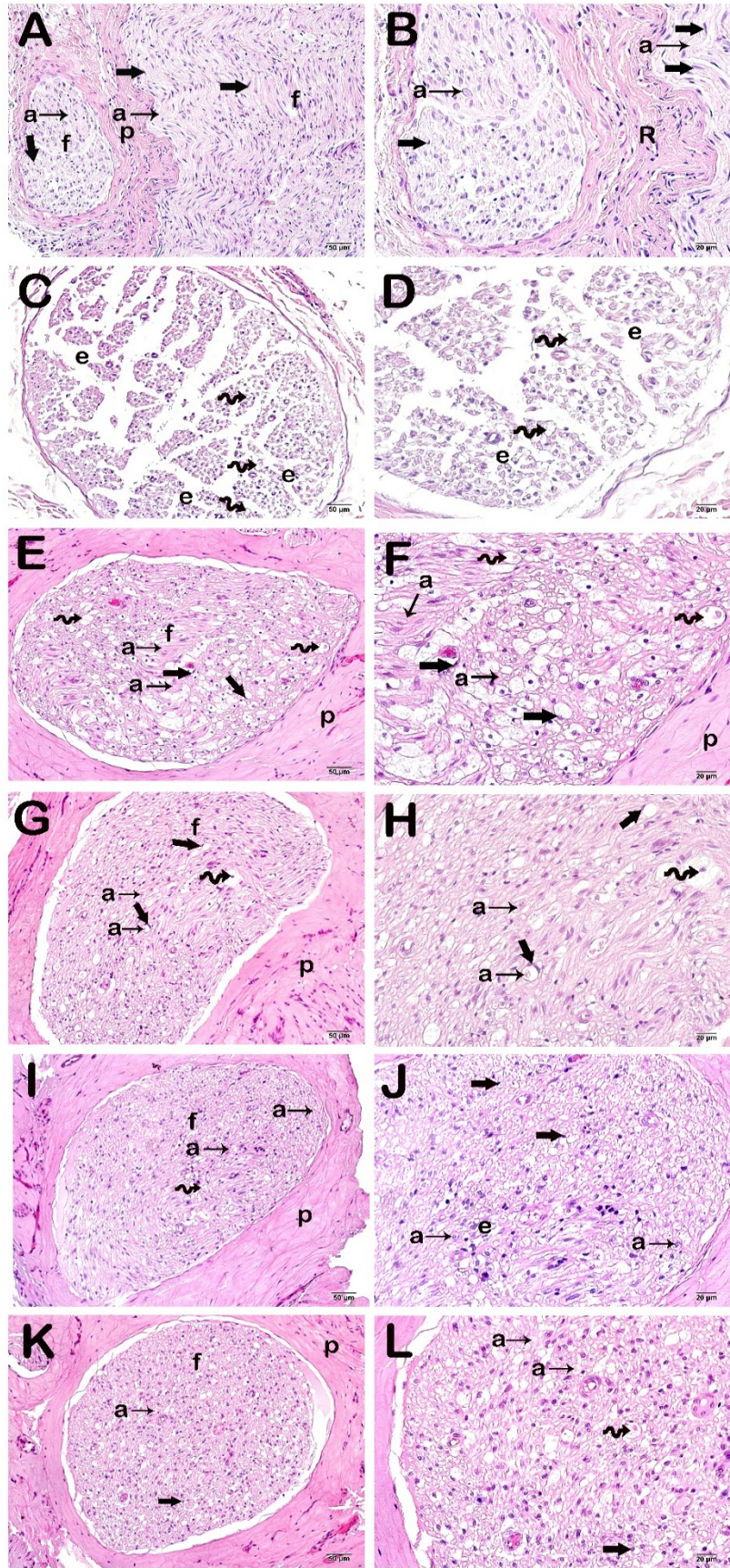
4. BULGULAR

4.1. Histopatolojik Bulgular

Kontrol grubu fasiyal sinir dokusuna ait kesitler ışık mikroskobu altında incelendiğinde akson yapılarının ve Schwann hücrelerinin normal yapıda olduğunu izledik (Şekil 20a-b, 21a-b; Tablo 4, Histolojik hasar skorlaması (HSS) medyan değeri 0(0-1)). Hasar kontrol grubuna ait kesitler ışık mikroskobu altında incelendiğinde ise yaygın dejeneratif akson yapıları ve ödematöz alanlar görüldü. Bunun yanında özellikle perinöryumun altında daha belirgin olan fibrotik alanların bulunduğunu saptadık (Şekil 20c-d, 21c-d, $p=0.000$; Tablo 4, HHS medyan değeri 7(6-8)). Melatonin lokal tedavi grubunda dejeneratif aksonların azalarak yerlerini tipik yapıdaki akson yapılarına bıraktığını saptadık (Şekil 20e-f, 21e-f, $p=0.000$; Tablo 4, HHS medyan değeri 2(2-2)). Benzer olarak Melatonin Sistemik tedavi grubunda hasar kontrol grubuna kıyasla dejeneratif akson, fibrotik alanlar ve ödematöz alanların azaldığı gözlemledik (Şekil 20g-h, 21g-h, $p=0.000$, Tablo 4, HHS medyan değeri 2(1.5-2.5)). GA lokal tedavi grubunda hasar kontrol grubuna kıyasla endonöryumlarda ve perinöryumda fibrozisin ve dejeneratif aksonlar ile beraber ödematöz alanların hasar kontrol grubuna kıyasla azalmış olduğunu saptadık (Şekil 20i-j, 21i-j, $p=0.000$, Tablo 4, HHS medyan değeri 3(2-3)). Benzer olarak GA sistemik tedavi grubunda dejeneratif aksonların, ödematöz alanların ve fibrozisin azalmış olduğunu gözlemledik (Şekil 20k-l, 21k-l, $p=0.000$, Tablo 4, HHS medyan değeri 2(1-3)).

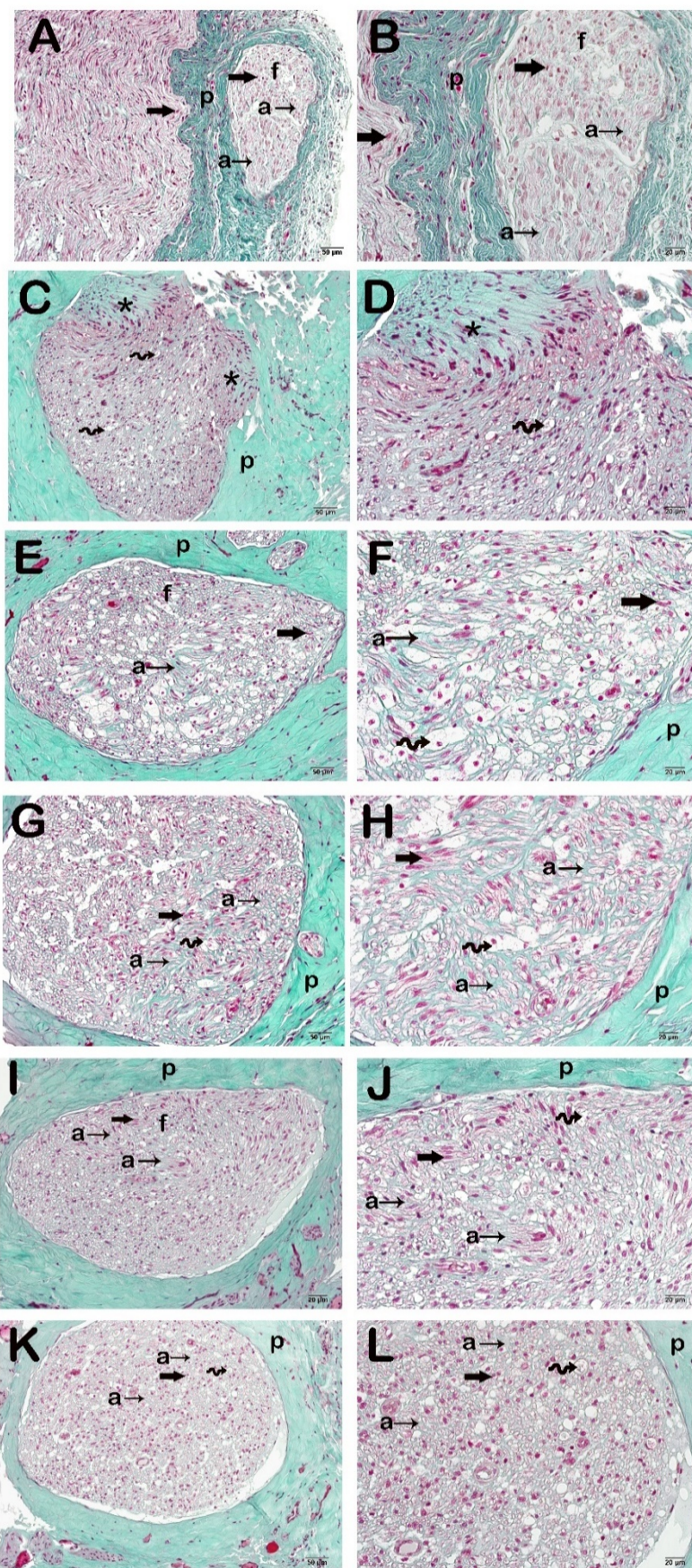
Grup	Dejeneratif Aksonlar	Ödematöz Alanlar	Fibrotik Alanlar	Histopatolojik Hasar Skorlaması(HHS)
Sağlıklı Kontrol	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-1)
Hasar Kontrol	3(3-3)	3(2-3) ^a	2(1-2) ^a	7(6-8) ^a
Melatonin Lokal	1(1-1) ^{a,b}	1(0-1) ^{b,c}	0(0-1) ^b	2(2-2) ^{a,b}
Melatonin Sistemik	1(1-1) ^{a,b}	0.5(0-1) ^b	0(0-1) ^b	2(1.5-2.5) ^{a,b}
GA Lokal	1(1-2) ^{a,b}	1(1-1) ^{a,b}	0(0-1) ^b	3(2-3) ^{a,b,d}
GA Sistemik	1(1-1) ^{a,b}	1(1-1) ^{a,b}	0(0-0.5) ^b	2(1-3) ^{a,b}
^a p=0.000; Sağlıklı kontrol grubuna kıyasla ^b p=0.000; Hasar kontrol grubuna kıyasla ^c p=0.005; Sağlıklı kontrol grubuna kıyasla ^d p=0.045; Melatonin Sistemik tedavi grubuna kıyasla Kruskal Wallis/Tamhnae T2 Test				

Tablo 4. Histopatolojik Hasar Skorlaması sonuçları (median (%25-%75 çeyreklik dilimler arası aralık değerleri)



Şekil 20. H+E ile boyanmış fasiyal sinir kesitlerinin temsili ışık mikroskopik ekran görüntüsü Akson (A). Fasikül (f), Perimisyum (p). Schwann Hücresi (ok)

Sağlıklı Kontrol Grubu (A, x10) - (B, x40): Fasiyal sinirde normal yapıdaki akson (a) ve Schwann hücreleri (sc) gözlenmektedir (HHS 0(0-1)). **Hasar Kontrol Grubu (C, x20) - (D, x40):** Dejeneratif aksonlar (spiral) arasında yaygın ödematoz alanlar gözlemlenmektedir (e) (HHS 7(6-8)). **Melatonin Lokal Tedavi Grubu (E, x20) - (F, x40):** Dejeneratif akson (spiral ok) ve ödematoz alanların azalmış olduğu izlenmektedir (HHS 2(2-2)). **Melatonin Sistemik Tedavi Grubu (G, x20) - (H, x40):** Dejeneratif akson (spiral ok) ve ödematoz alanların azalmış olmakla beraber tipik yapıdaki aksonlar gözlenmektedir (HHS 2(1.5-2.5)). **GA Lokal Tedavi Grubu (I, x20) - (J, x40):** Dejeneratif akson (spiral ok) ve ödematoz alanların azalmış olduğu izlenmektedir (HHS 3(2-3)). **GA Sistemik Tedavi Grubu (K, x20) - (L, x40):** Dejeneratif akson (spiral ok) ve ödematoz alanların azalmış olmakla beraber tipik yapıdaki aksonlar izlenmektedir (HHS 2(1-3)).



Şekil 21. Masson Trikrom ile boyanmış fasiyal sinir kesitlerinin temsili ışık mikroskopik ekran görüntüsü Akson (A). Fasikül (f), Perimisyum (p). Schwann Hücresi (ok)

Sağlıklı Kontrol Grubu (A, x10) - (B, x40): Fasiyal sinirde normal yapıdaki akson (a) ve Schwann hücreleri (sc) gözlenmektedir (Fibrozis skoru 0(0-1)). **Hasar Kontrol Grubu (C, x20) - (D, x40).** Dejeneratif aksonlar (spiral) arasında yaygın fibrotik alanlar gözlenmektedir (yıldız) (Fibrozis skoru 2(1-2)). **Melatonin Lokal Tedavi Grubu (E, x20) - (F, x40):** Dejeneratif akson (spiral ok) ve fibrotik alanların azalmış olduğu izlenmektedir (Fibrozis skoru 0(0-1)). **Melatonin Sistemik Tedavi Grubu (G, x20) - (H, x40):** Fibrotik alanların azalmış olduğu ve tipik yapıdaki aksonlar gözlenmektedir (Fibrozis skoru 0(0-1)). **GA Lokal Tedavi Grubu (I, x20) - (J, x40):** Dejeneratif akson (spiral ok) ve fibrotik alanların azalmış olduğu izlenmektedir (Fibrozis skoru 0(0-1)). **GA Sistemik Tedavi Grubu (K, x20) - (L, x40):** Dejeneratif akson (spiral ok) ve fibrotik alanların azalmış olduğu izlenmektedir (Fibrozis skoru 0(0-0.5)).

4.2. Kantitatif Analiz

Sağlıklı kontrol grubunda $77.53 \pm 7.08 \mu\text{m}^2$ 'den olarak ölçülen aksonal yüzey alanının hasar kontrol grubunda $45.68 \pm 5.55 \mu\text{m}^2$ 'e düşmüş olduğu gözlemledik (Tablo 5; $p=0.000$). Bunun aksine hasar kontrol grubunda $45.68 \pm 5.55 \mu\text{m}^2$ olarak ölçülen aksonların yüzey alanının sırası ile melatonin lokal tedavi grubunda $75.32 \pm 4.97 \mu\text{m}^2$ 'ye ve melatonin sistemik tedavi grubunda ise 81.17 ± 7.42 'e artmış olduğunu saptadık (Tablo 5, sırası ile; $p=.000$ ve $p=.000$). Benzer olarak hasar kontrol grubunda $45.68 \pm 5.55 \mu\text{m}^2$ olarak ölçülen aksonların yüzey alanının sırası ile GA lokal tedavi grubunda $80.94 \pm 4.23 \mu\text{m}^2$ 'ye ve GA sistemik tedavi grubunda ise 76.55 ± 6.18 'e artmış olduğunu saptadık (Tablo 5, sırası ile; $p=.000$ ve $p=.000$).

Grup	Aksonal Yüzey Alanı (μm^2)
Sağlıklı Kontrol	77.53 $\pm$ 7.08
Hasar Kontrol	45.68 $\pm$ 5.55 ^a
Melatonin Lokal	75.32 $\pm$ 4.97 ^b
Melatonin Sistemik	81.17 $\pm$ 7.42 ^b
GA Lokal	80.94 $\pm$ 4.23 ^b
GA Sistemik	76.55 $\pm$ 6.18 ^b
^a p=0.000; Sağlıklı kontrol grubuna kıyasla ^b p=0.000; Hasar kontrol grubuna kıyasla Kruskal Wallis/Tamhane T2 Test	

Tablo 5. Kantitatif Analiz Sonuçları (aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma)

4.3. Semi-Kantitatif Analiz

Dejeneratif akson, ödem ve fibrozis bulguları göz önünde bulundurularak Sağlıklı kontrol grubunda 0(0-1) olarak ölçülen histopatolojik hasar skorunun (HHS) hasar kontrol grubunda 7(6-8)'ye yükselmiş olduğu gözlemledik. Bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük (Resim 20a-d, Resim 21a-d, Tablo 4; p=.000). Bunun aksine hasar kontrol grubunda 7(6-8) HHS'nin sırası ile melatonin lokal tedavi grubunda 2(2-2)'ye ve melatonin sistemik tedavi grubunda ise 2(1.5-2.5)'e düşmüş olduğunu saptadık. Bu azalışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük (Resim 20a-d, Resim 21a-d, Tablo 4, sırası ile; p=.000 ve p=.000). Benzer olarak hasar kontrol grubunda 7(6-8) olarak ölçülen HHS'nin GA lokal tedavi grubunda 3(2-3)'e ve GA sistemik tedavi grubunda ise 2(1-3)'ye düşmüş olduğunu saptadık. Bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük (Resim 20a-d, Resim 21a-d, Tablo 4, sırası ile; p=.000 ve p=.000).

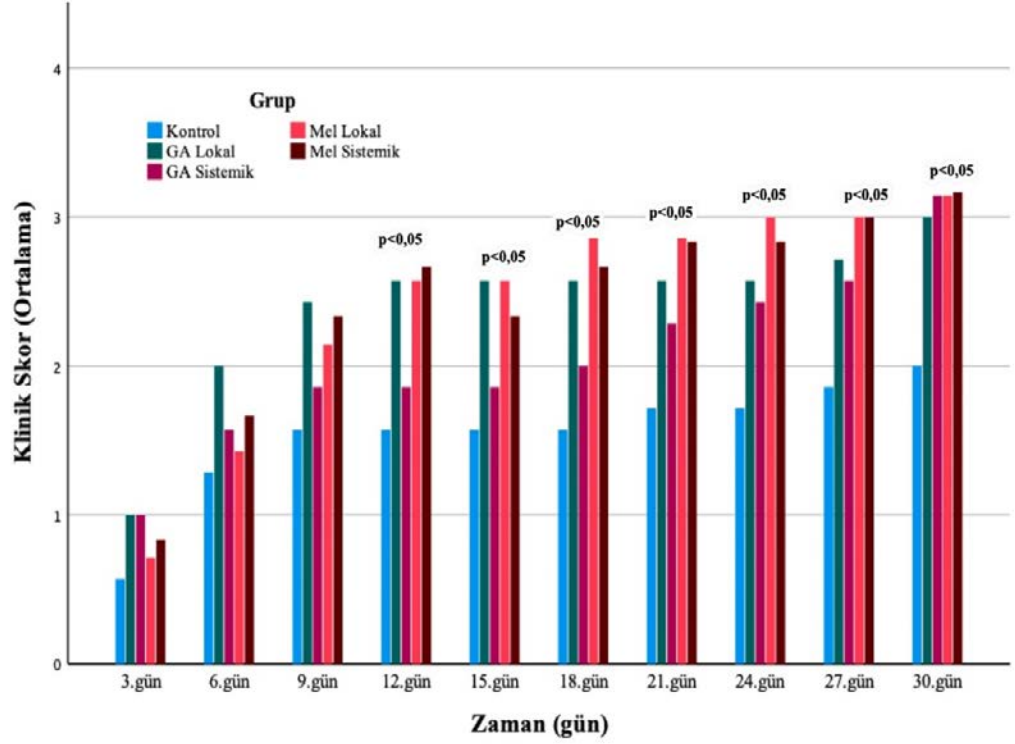
4.4. Klinik Skorlamaya Ait Bulgular

Çalışma kapsamında her grup için yedi denek değerlendirmeye alınmıştır. Melatonin sistemik uygulanan bir denek üçüncü gün değerlendirme öncesinde exitus olmuştur. Deney çalışma başından itibaren üç gün arayla 30 gün boyunca tekrarlanmıştır. Uygulama gruplarına göre deney zamanlarındaki klinik skorların dağılımı Tablo 6'da yer almaktadır. Tablo 6 incelendiğinde ilk 9 gün gruplar arasında klinik skor bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Çalışmanın 12. gününden itibaren gruplar arasında farklılık gözlenirken tüm zamanlarda yapılan ölçümlerde kontrol grubunun skoru diğer gruplardan düşük çıkmıştır. Gruplarda görülen anlamlı farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı incelendiğinde 12. günden itibaren tüm zamanlarda kontrol grubu ile diğer grupların klinik skorları arasında farklılık olduğu dikkat çekmektedir. Tedavi grupları arasında ise tek anlamlı farklılık 18. günde bulunmuş olup sistemik glatiramer asetat grubu lokal melatonin grubundan üstün çıkmıştır.

		Ortalama $\pm$ SS	p-değeri	Fark*
3. gün	Kontrol	0,57 $\pm$ 0,535	0,164	
	GA Lokal	1,00 $\pm$ 0,00		
	GA Sistemik	1,00 $\pm$ 0,00		
	Mel Lokal	0,71 $\pm$ 0,488		
	Mel Sistemik	0,83 $\pm$ 0,408		
6. gün	Kontrol	1,29 $\pm$ 0,488	0,073	
	GA Lokal	2,00 $\pm$ 0,00		
	GA Sistemik	1,57 $\pm$ 0,535		
	Mel Lokal	1,43 $\pm$ 0,535		
	Mel Sistemik	1,67 $\pm$ 0,516		
9. gün	Kontrol	1,57 $\pm$ 0,535	0,077	
	GA Lokal	2,43 $\pm$ 0,535		
	GA Sistemik	1,86 $\pm$ 0,69		
	Mel Lokal	2,14 $\pm$ 0,69		
	Mel Sistemik	2,33 $\pm$ 0,516		
12. gün	Kontrol	1,57$\pm$0,535	0,003	a-b, a-d, a-e
	GA Lokal	2,57$\pm$0,535		
	GA Sistemik	1,86$\pm$0,69		
	Mel Lokal	2,57$\pm$0,535		
	Mel Sistemik	2,67$\pm$0,516		
15. gün	Kontrol	1,57$\pm$0,535	0,007	a-b, a-d
	GA Lokal	2,57$\pm$0,535		
	GA Sistemik	1,86$\pm$0,69		
	Mel Lokal	2,57$\pm$0,535		
	Mel Sistemik	2,33$\pm$0,516		
18. gün	Kontrol	1,57$\pm$0,535	<0,001	a-b, a-d, a-e, c-d
	GA Lokal	2,57$\pm$0,535		
	GA Sistemik	2,00$\pm$0,577		
	Mel Lokal	2,86$\pm$0,378		
	Mel Sistemik	2,67$\pm$0,516		
21. gün	Kontrol	1,71$\pm$0,488	<0,001	a-b, a-d, a-e
	GA Lokal	2,57$\pm$0,535		
	GA Sistemik	2,29$\pm$0,488		
	Mel Lokal	2,86$\pm$0,378		
	Mel Sistemik	2,83$\pm$0,408		
24. gün	Kontrol	1,71$\pm$0,488	<0,001	a-b, a-d, a-e
	GA Lokal	2,57$\pm$0,535		
	GA Sistemik	2,43$\pm$0,535		
	Mel Lokal	3,00$\pm$0,000		
	Mel Sistemik	2,83$\pm$0,408		
27. gün	Kontrol	1,86$\pm$0,378	0,002	a-b, a-d, a-e
	GA Lokal	2,71$\pm$0,488		
	GA Sistemik	2,57$\pm$0,787		
	Mel Lokal	3,00$\pm$0,000		
	Mel Sistemik	3,00$\pm$0,632		
30. gün	Kontrol	2,00$\pm$0,577	<0,001	a-b, a-c, a-d, a-e
	GA Lokal	3,00$\pm$0,000		
	GA Sistemik	3,14$\pm$0,378		
	Mel Lokal	3,14$\pm$0,378		
	Mel Sistemik	3,17$\pm$0,408		

* a= Kontrol, b=GA Lokal, c=GA Sistemik, d=Mel Lokal, e=Mel Sistemik

Tablo 6. Grupların zamana göre klinik skorlamaların dağılımı



Şekil 22. Grupların zamana göre klinik skorlamaların dağılımı

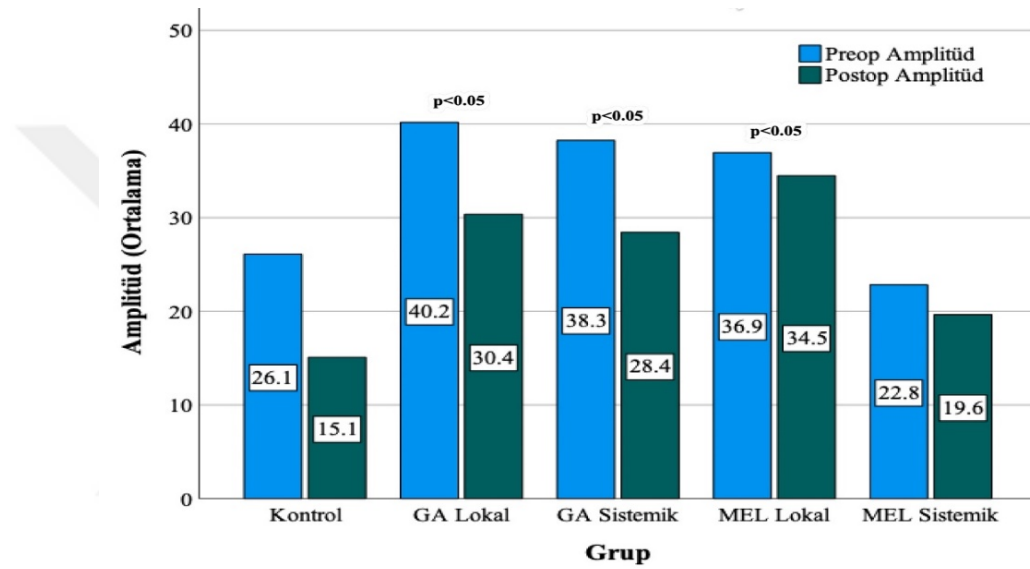
4.5. Elektrofizyolojik Değerlendirmeye Ait Bulgular

Grup		N	Ortalama ± SS	p-değeri
Amplitüd	Kontrol Pre-op.	7	26,10±22,01	0,051
	Kontrol Post-op.	7	15,09±10,38	
	GA Lokal Pre-op.	7	40,17±15,62	0,002
	GA Lokal Post-op.	7	30,37±12,09	
	GA Sistemik Pre-op.	7	38,25±26,71	0,011
	GA Sistemik Post-op.	7	28,43±19,71	
	MEL Lokal Pre-op.	7	36,94±15,54	0,008
	MEL Lokal Post-op.	7	34,47±15,10	
	MEL Sistemik Pre-op.	6	22,83±10,93	0,093
	MEL Sistemik Post-op.	6	19,64±9,92	
Latens	Kontrol Pre-op.	7	0,012±0,002	<0,001
	Kontrol Post-op.	7	0,020±0,002	
	GA Lokal Pre-op.	7	0,014±0,001	0,008
	GA Lokal Post-op.	7	0,020±0,001	
	GA Sistemik Pre-op.	7	0,011±0,001	0,004
	GA Sistemik Post-op.	7	0,014±0,002	
	MEL Lokal Pre-op.	7	0,010±0,001	0,003
	MEL Lokal Post-op.	7	0,012±0,001	
	MEL Sistemik Pre-op.	6	0,011±0,001	0,025
	MEL Sistemik Post-op.	6	0,012±0,001	

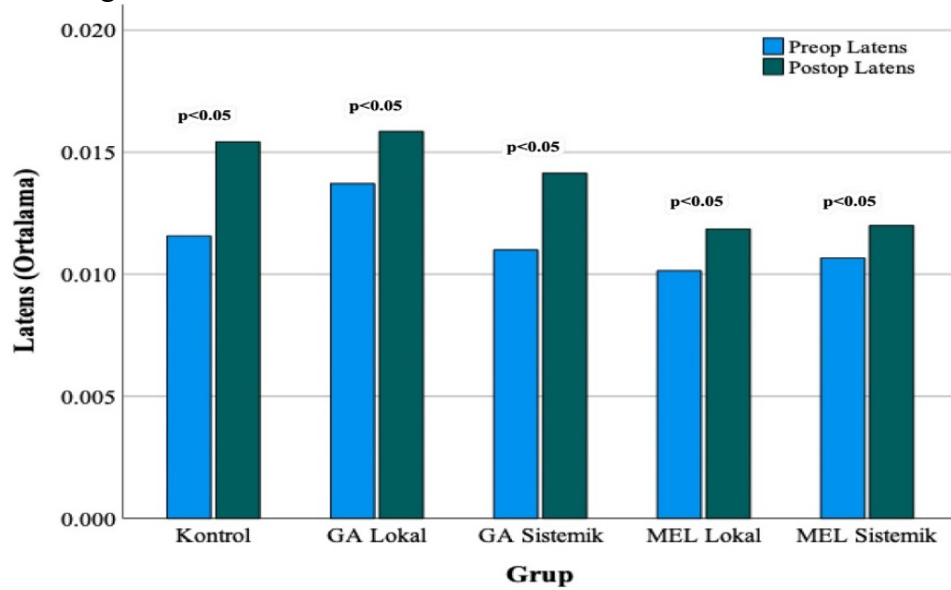
Tablo 7. Grupların operasyon öncesi ve operasyon sonrası amplitüd ve latens ölçümlerinin dağılımı

Grupların operasyon öncesi ile operasyon sonrası amplitüd ve latens ölçümlerinin dağılımı Tablo 7’de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde lokal glatiramer asetat, sistemik glatiramer asetat ve lokal melatonin gruplarında operasyon öncesi ile sonrası Amplitüd ölçümlerinde azalış yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmüştür ($p<0,05$). Operasyon öncesi ile sonrası latens ölçümleri ise tüm gruplarda anlamlı artış bulunmuştur ($p<0,05$).

Amplitüd değerlendirmesinde tüm gruplarda operasyon öncesine göre operasyon sonrasında azalma gözlenirken, Latens değerlendirmesinde artış görülmüştür (Tablo 7).



Şekil 23. Grupların operasyon öncesi ve operasyon sonrası amplitüd ölçümlerinin dağılımı



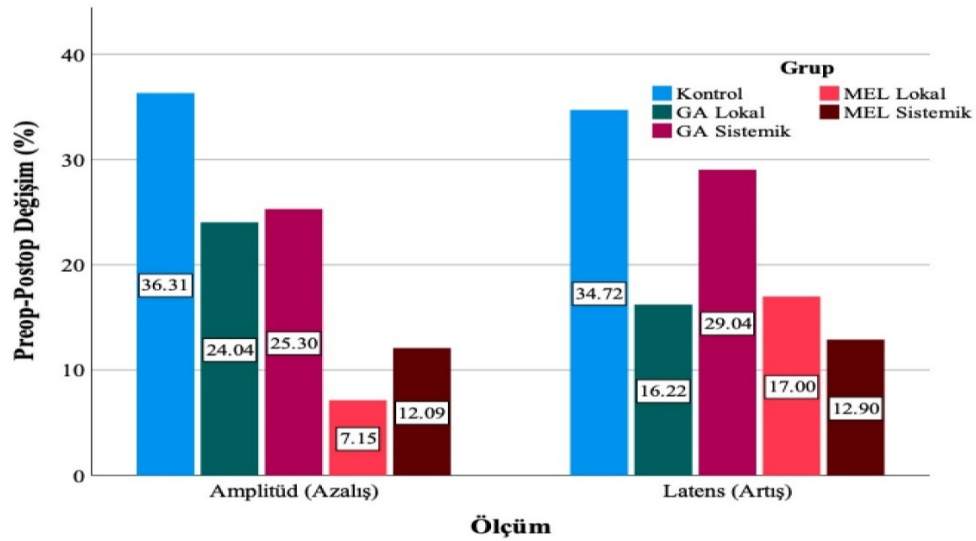
Şekil 24. Grupların operasyon öncesi ve operasyon sonrası latens ölçümlerinin dağılımı

Grup		N	Ortalama $\pm$ SS	p-değeri	Fark*
Amplitüd	Kontrol	7	36,31 $\pm$ 16,29	<0,001	a-d, a-e, b-d, c-d
	GA Lokal	7	24,04 $\pm$ 7,00		
	GA Sistemik	7	25,29 $\pm$ 4,26		
	Mel Lokal	7	7,14 $\pm$ 3,89		
	Mel Sistemik	7	12,09 $\pm$ 13,34		
Latens	Kontrol	7	34,72 $\pm$ 16,718	0,030	a-b, a-e
	GA Lokal	7	16,21 $\pm$ 12,580		
	GA Sistemik	7	29,04 $\pm$ 17,205		
	Mel Lokal	7	17,00 $\pm$ 9,737		
	Mel Sistemik	7	12,90 $\pm$ 10,516		

* a= Kontrol, b=GA Lokal, c=GA Sistemik, d=Mel Lokal, e=Mel Sistemik

Tablo 8. Grupların operasyon öncesine göre operasyon sonrası amplitüd ve latens değişimlerinin değerlendirilmesi

Grupların operasyon öncesine göre operasyon sonrasındaki amplitüd ölçümündeki azalış oranı ile latens ölçümündeki artış oranlarının dağılımı Tablo 8’de yer almaktadır. Tablo incelendiğinde amplitüd ölçümündeki azalış ve latens ölçümündeki artış oranları gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık oluşturmuş olsa da ($p < 0,05$), her iki ölçüm değeri içinde kontrol grubuna göre anlamlı değişim gösteren tek grup Mel sistemik grubu olmuştur. Amplitüd ölçümlerindeki en büyük değişim kontrol grubunda operasyon öncesine göre %36,31 oranında olmuştur. En düşük değişim ise %7,14 azalış ile lokal melatonin grubunda görülmüştür. Latens ölçümlerindeki en büyük artış ise kontrol grubunda operasyon öncesine göre %34,72 oranında olmuştur. En düşük değişim ise %12,90 artış ile Mel sistemik grubunda görülmüştür.



Şekil 25. Grupların operasyon öncesine göre operasyon sonrası amplitüd ve latens değişimleri.

5. TARTIŞMA

Klinik olarak periferik sinirde meydana gelen hasar sonucu oluşan fasiyal sinir paralizi genellikle uzun dönem fonksiyon kayıpları ile önemli düzeyde bir morbidite oluşturmaktadır. Ayrıca estetik yönden meydana getirdiği problemler ile kişilerin sosyal hayatını etkileyerek psikolojik sonuçlara neden olabilmektedir. Bu sebeple meydana gelen fasiyal sinir paralizlerinin olabilecek maksimum fonksiyonel kazanım ve kabul edilebilir bir estetik görüntü ile düzelmesi kişilerin hem bireysel hem de toplum içindeki ruh sağlığının korunabilmesi için çok önemlidir.

Periferik sinir hasarlarının tedavisi ile sinir bütünlüğünün yeniden sağlanması ve fonksiyon kayıplarının yeniden kazanılması amaçlanmaktadır^(44, 147, 148). Periferik sinirde meydana gelen hasarın onarılması amacıyla yapılan çalışmalarda çeşitli farmakolojik ajanların kullanımının yanında cerrahi teknikler de geliştirilmiştir. Uygulanan bu cerrahi yöntem ve farmakolojik tedavi yöntemleri fonksiyonel, histolojik, biyokimyasal veya elektrofizyolojik olarak çeşitli şekilde değerlendirilmiştir. Sinir hasarının kliniğe uygun olarak oluşturulması ve meydana gelen hasar boyutunun elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirilebildiği hayvan çalışmaları da sinir rejenerasyonunun tedavisinde yol gösterici olmaktadır^(147, 149, 150). Bununla birlikte yapılan bu çalışmalarda sinirde meydana gelen değişikliklerin tamamı ortaya konamamış ve net bir tedavi seçeneği belirlenememiştir. Fakat yapılan bu çalışmalar gelecekte yapılacak çalışmalara öncü olması ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır^(43, 151).

Crush injury modeli oluşturulan benzer çalışmalara baktığımızda, uygulanan yöntemin sinir devamlılığını tamamen bozmadan iletimde belirgin hasar meydana getirdiğinin histopatolojik ve elektrofizyolojik değerlendirmeler ile ortaya konulduğu görülmektedir^(140, 141). Klinik olarak meydana gelen fasiyal sinir hasarı vakalarının çoğunda sinir bütünlüğünün tam olarak bozulmaması nedeniyle tez çalışmamızda De Koning tarafından tanımlanmış ve uygulaması kolay bir yöntem olan “crush-force tekniği” ile “crush injury” modelleri oluşturduk⁽¹⁵²⁾. Literatürde crush injury modeliyle yapılan birçok çalışma olmasına rağmen ezilme tipi yaralanmanın hangi cerrahi alet ile hangi sürede meydana getirilmesi gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur. Bu sebeple crush injury modelleri ile yapılan çalışmaların karşılaştırılmasında zorluk yaşanmaktadır. Uygulanan yöntemler arasında aynı noktadan kuyumcu forsepsi (jeweler’s forceps) ile 30 sn boyunca bir ya da iki defa ezme⁽¹⁵³⁻¹⁵⁶⁾, vasküler klemp ile

30 sn, 1 dk, 30 dk, 40 dk, ezme^(14, 139, 140, 157, 158) sık kullanılan tekniklerdir. Bu tez çalışmasında da 3 rat üzerinde mosquito klemp ile fasiyal sinirin 30 sn ezilmesi sonucu elde edilen hasar modellerinde ratların sağ kornea reflekslerinin kaybolduğu ve bıyık hareketlerinin olmadığı görülmüş, bu nedenle 30 sn sürenin yeterli olduğuna karar verilmiş ve tüm deneklerde bu şekilde hasar meydana getirilmiştir.

Literatürde farklı nöron hasar modelleri arasında karşılaştırmaların yapıldığı çeşitli çalışmalar bulunmaktadır^(14, 140). Birçok çalışmada cerrahi ulaşım ve değerlendirilebilme kolaylığı nedeniyle siyatik sinir tercih edilmiştir⁽¹⁵⁹⁻¹⁶²⁾. Fasiyal sinir ile yapılan çalışmalarda ise aksotomi, segment çıkarılması, uç uca anastomoz, crush injury yöntemleri ile sinir hasarı modelleri oluşturulmuş ve rejenerasyon süreçleri değerlendirilmiştir^(150, 163, 164)

Fasiyal sinir hasarı modelleri kullanılarak yapılan güncel çalışmalara paralel olarak bizim çalışmamızda da ekstratemporal sinir uzunluğunun çalışma yapmaya yeterli olması, yüzeysel seyrettiği için herhangi bir büyütme gerek olmadan diseksiyon ile kolayca açığa çıkarılabilmesi ve insan fasiyal sinir anatomisine benzer seyri nedeniyle Wistar albino ratlar kullanılmıştır^(56, 165, 166). Kinderman ve ark.'nın yaptığı çalışmada dişi ratlarda meydana gelen hormonal değişikliklerin fasiyal sinir rejenerasyonunda motor fonksiyonları etkileyebileceği ifade edildiğinden çalışmamıza sadece erkek ratlar dahil edilmiştir.⁽¹⁶⁷⁾

Fasiyal sinirde meydana gelen hasar sonrası süre uzadıkça denervasyon süresi de artacağı için kaslarda atrofi ve fibrozis meydana gelir. Bu yüzden hasar sonrası en kısa sürede tedaviye başlanmalıdır⁽¹⁶⁸⁾. Yapılan bir çalışmada ratlar üzerinde oluşturulan sinir hasarı modellerinde hasar sonrası hemen anastomoz yapılan ve 4 hafta sonra geç anastomoz yapılan gruplarda kaslardan alınan lif örnekleri karşılaştırılmış ve geç cerrahi yapılan grup örneklerinin kas aktivitelerinde geri dönüşümsüz hasarlar olduğu rapor edilmiştir⁽¹⁶⁹⁾.

Sinir rejenerasyonu amaçlı literatürde geniş çaplı birçok araştırma bulunmasına rağmen periferik sinir yaralanmalarında tatmin edici bir iyileşme nadir olarak bildirilmiştir. Bu nedenle rejenerasyon sonucu iyileşmeyi değerlendirmek amaçlı seçilen yöntemler araştırmacılar için çok önemlidir⁽¹⁷⁰⁻¹⁷³⁾. Periferik sinir düzeyindeki dejenerasyonlarda sinirdeki akson sayısı ve çapları ölçülerek rejenerasyon hakkında bilgi sahibi olunabilir⁽¹⁷⁴⁾. Histolojik çalışmalar rejenere olan duyuyu değerlendirmede yeterli olsa da motor fonksiyonu değerlendirmede yeterli değildir^(175, 176). Farklı

seviyelerde yapılan sinir kesilerinin erken dönem ve geç dönem tedavi sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada 22 erkek rat üzerinde siyatik sinir hasar modelleri oluşturulmuştur. Yapılan çalışma sonunda sonrası alınan 0.5 µm'lik kesitler hematoxilen-eosin ve toluidin mavisi ile boyanarak ışık mikroskopunda incelenmiş ve akson sayıları ile akson çapları ölçülmüştür. Üçüncü ay sonucunda yapılan histolojik incelemede distal kesi grubunda mm²'deki kök gangliyon nöron sayısı sinir grefti grubuna göre anlamlı derecede fazla iken, proksimal kesi grubuyla anlamlı fark göstermemiştir. Gruplar arasında akson sayısı açısından anlamlı farklılık görülmezken, akson çaplarının büyüklüğünün distal kesi grubunda daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Histolojik olarak anlamlı farklı sonuçlar alınsa da üçüncü ay sonunda aynı çalışmada yapılan elektrofizyolojik incelemede ölçülen latens ve amplitüd değerlerinde gruplar arası anlamlı fark görülmemiştir⁽¹⁷⁷⁾. Barrs'ın domuzlar üzerinde yaptığı çalışmada fasiyal sinir hasarı modeli oluşturmuş ve hasar sonrası 0. ve 5. günde yapılan sinir onarımları karşılaştırılmıştır. Erken dönem tedavisi başlanan gruptaki rejenere akson sayısının diğer gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu rapor edilmiştir⁽¹⁷⁸⁾.

Rejenerasyon süresini ve kalitesini etkileyen birçok faktör mevcuttur. Uç organdan salgılanan trofik maddeler bu sürecin düzenlenmesinde yardımcı olmaktadır⁽¹⁷⁹⁾. Akson kesisi sonrası meydana gelen değişiklikler ile kaybolan aksoplazmik hacim yeniden kazanılmaya çalışılır. Aksonda meydana gelen kesi sonrası hedef hücrelerden salgılanan nörotrofik faktörler retrograd aksonal taşıma ile hücre gövdesine iletilir. Tüm bu reaksiyon ve değişimler hasar sonrası ilk haftalarda maksimum değerine ulaşır^(179, 180). Bu bilgiler ışığında fasiyal sinir hasarının acil tedavi gerektiren bir durum olduğu görülmüş ve bu nedenle tez çalışmamızda sinir hasarı modellerinde erken dönem tedavi uygulanmıştır.

Travmatik fasiyal sinir hasarı sonrası dejenerasyon/rejenerasyon miktarını değerlendirebilen ölçüm yöntemlerinden biri de EMG'dir. EMG'de istemli motor cevaplar kaybolurken fibrilasyon potansiyelleri görülür. Sinir devamlılığının tamamen kaybolmadığı sinir hasarlarında ise istemli motor cevaplar ile fibrilasyon potansiyelleri beraber görülür ve polifazik motor cevapların meydana gelmesi rejenerasyon yönünden olumlu değerlendirilir⁽⁹⁵⁾. Bu tez çalışmasında sinirdeki rejenerasyonu elektrofizyolojik olarak değerlendirebilmek için EMG yöntemi kullanılmıştır. Kullanmış olduğumuz PowerLab 26T (ADInstruments Pty Ltd, Australia) cihazı verilecek uyarı miktarının dijital olarak ayarlanabilmesi, aksiyon potansiyellerinin dijital olarak ekranda

görülebilmesi ve kaydedilen grafikler üzerinde dijital olarak latens ve amplitüd değerlerinin ölçülebilmesine uygun olması nedeniyle bu çalışmada tercih edilmiştir. Çalışmada ölçüm yapılan tüm deney hayvanlarında yeterli tutarlılığa sahip 15 ardışık yanıt alındıktan sonra uyarı sonlandırılmış ve birer dakika ara ile tekrar ölçüm yapılmıştır. Bu şekilde elde edilen verilerin çevresel etkenlerden en az şekilde etkilenmesi, tutarlı ve objektif verilerin elde edilmesi amaçlanmıştır.

Fasiyal sinir hasarı oluşturularak yapılan bir çalışmada crush injury ve aksotomi modelleri arasında 1. hafta, 1. ay, 2. ay, 3. ay ve 6. ayda elektrofizyolojik değerlendirmelere göre karşılaştırma yapılmış ve aksiyon potansiyeli meydana getirecek minimum stimulus ile meydana gelen aksiyon potansiyellerinin latensi elektrofizyolojik olarak hesaplanmıştır⁽¹⁴⁹⁾. Bu çalışma ile benzer şekilde bizim çalışmamızda da sinir hasarı öncesi ve iyileşme sonrası her ratta aynı stimulus ile aksiyon potansiyeli meydana getirilerek amplitüd ve latensleri hesaplanmıştır. Böylece fasiyal sinirde meydana gelen fonksiyon değişimi elektrofizyolojik olarak gözlemlenmiştir. Yapılan elektrofizyolojik incelemede tüm gruplarda EMG ölçümü yaparak latens ve amplitüd değerlerini gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırdık. Çalışma sonunda yapılan ölçümde tüm tedavi gruplarında operasyon öncesine göre amplitüd azalışının ve latens artışının olduğunu gördük. Grupların operasyon öncesine göre operasyon sonrası amplitüd ölçümündeki azalış ve latens ölçümündeki artış oranları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık oluşmasına rağmen her iki değer için anlamlı ölçüde tedaviye pozitif yanıt veren tek grubun sistemik melatonin grubu olduğu görülmüştür (Tablo 8). Amplitüd ölçümlerinde en düşük azalma lokal melatonin grubunda ölçülürken latens ölçümündeki en düşük artış sistemik melatonin grubunda ölçülmüştür. Bu değerlerin melatonin grubunda izlenmesi melatoninin tedavideki etkinliğini kanıtlar niteliktedir. Bununla birlikte bu iki değer için iki farklı grupta çıkmasının da kullandığımız cihazın kalibrasyonundan veya uygulama esnasında elektrotların farklı konumlanmış olma ihtimalinden kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Histolojik incelememizde hasar skorlaması ve akson çapları değerlendirildiğinde de istatistiksel bakımdan anlamlı farklılık olmamasına rağmen sayısal verilerde daha üstün olan melatonin tedavi gruplarının glatiramer asetat gruplarına göre iyileşmeyi daha pozitif etkilemiş olması elektrofizyolojik verilerimizle de kısmen paralellik göstermiştir.

Fasiyal sinirde crush injury modeli oluşturularak plateletten zengin plazmanın (PRP) rejenerasyon üzerinde etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada ratların bıyık

hareketleri ve göz kırpma refleksi ayrı ayrı 0-4 arası skorlama kullanılarak değerlendirilmiş ayrıca elektrofizyolojik olarak da kayıtlar alınmıştır. Elde edilen her iki veriye göre de tedavi grubundaki fonksiyonel yanıtın kontrol grubundan anlamlı düzeyde kısa olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir. Histolojik değerlendirmede de PRP grubundaki sinir paketinde kontrol grubuna göre daha belirgin neovaskülarizasyon olduğu, dejenere sinir lifleri ve nekroz alanlarının daha az olduğu gösterilmiştir. Çalışma sonucunda PRP'nin sinir rejenerasyonu üzerindeki olumlu etkileri istatistiksel olarak rapor edilmiştir⁽¹⁸¹⁾.

Fasiyal sinir hasarı sonrası meydana gelen rejenerasyon miktarı ve hızını değerlendirmek veya iyileşme sürecini desteklemek amaçlı birçok medikal ajan ve yöntem üzerinde çalışmalar yapılmış olup, orta ve hafif derece sinir yaralanmalarında farmakolojik, bitki bazlı ilaçlar ve genetik manüplasyonlar ile fonksiyonel geri kazanımı gösteren önemli kanıtlar elde edilmiştir⁽⁵⁾. Üzerinde çalışma yapılan medikal ajan ve yöntemlerden bazıları; takrolimus⁽⁶⁻⁹⁾, kortikosteroidler⁽¹⁰⁻¹³⁾, elektriksel stimülasyon tedavisi⁽¹⁴⁾, nörotrofin-4^(15, 16), melatonin⁽¹⁷⁻²¹⁾, glatiramer asetat⁽²²⁻²⁵⁾, hiperbarik oksijen tedavisi^(13, 26), ibuprofen⁽²⁷⁾, kuersetin⁽²⁸⁾ ve beyin kaynaklı nörotropik faktördür^(29, 30). Travmatik fasiyal sinir paralizlerinde kullanımı araştırılan bu ajanlar veya yöntemlerle iyi sonuçlar alınabilse de sonuçlar her zaman olumlu olmamaktadır, bu sebeple günümüzde halen travmatik fasiyal sinir paralizlerinde tedavi yöntemleri araştırma konusudur.

Vücutta akut strese, viral hastalıklara veya ilaç kullanıma bağlı bağışıklık sistemi zayıfladığında melatoninin spesifik reseptörlere bağlanır ve sitokin üretiminde artışla beraber immün sistem yeniden aktive olur ve güçlenir. Melatonin bu özelliği sayesinde sinir hasarı sonrası ortamda gereksiz hücre oluşumunu ve fibrozise dönüşümü engeller. Ayrıca günlük eksojen melatonin alımı ile natural killer (NK) aktivitesinde artış olduğu rapor edilmiştir^(182, 183).

Sarkoidozlu hastalar üzerinde melatoninin immünmodulator etkisini gösteren başka bir çalışmada ise uzun süre kortikosteroid kullanan fakat olumlu sonuç alamayan hastalara 4-12 ay süre ile eksojen melatonin takviyesi yapılmış ve hastaların şikayetlerinde azalma lenf nodlarında küçülme ve kan değerlerinde toparlanma görülmüştür⁽¹⁸⁴⁾. Bu çalışma ile melatoninin kronik inflamatuvar süreçte baskılayıcı rol oynadığı gösterilmiştir.

Kaya ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada siyatik sinirde kesi, ezilme ve sıkışma modelleri oluşturarak, farklı travma çeşitleri üzerinde melatoninin rejenerasyona katkısı araştırılmıştır. Histolojik inceleme sonucunda tüm travma çeşitleri için melatonin ile tedavi edilen gruplarda miyelin kılıf yapısının daha iyi korunduğu, biyokimyasal incelemede de daha düşük lipid peroksidasyonu, daha yüksek süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz aktivitesi olduğu rapor edilmiştir⁽¹⁸⁵⁾. Literatüre bakıldığında melatonin ve glatiramer asetatın sinir rejenerasyonu üzerine etkilerini karşılaştırmalı gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle biz de tez çalışmamızda periferik sinir yaralanmalarında tedaviye olumlu katkıları olduğu rapor edilen melatoninin yeni bir tedavi alternatifi olabilecek glatiramer asetat ile tedavi etkinliği açısından karşılaştırarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Stazi ve arkadaşlarının α -Latrotoxin ajanı ve crush injury ile siyatik sinir hasarı oluşturdukları ve melatoninin rejenerasyona etkisini inceledikleri bir çalışmada melatoninin her iki hasar grubunda da MT1 aracılığı ve kısmen ERK1/2 yolunu sürekli aktive etmesiyle motor aksonlarda rejenerasyonu hızlandırdığını göstermişlerdir⁽²¹⁾.

Edizer ve arkadaşları fasiyal sinirde aksotomi ile oluşturdukları hasar modeli üzerinde melatonin ve deksametazonun lokal ve sistemik uygulamalarının sinir rejenerasyonu üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda melatoninin hem lokal hem de sistemik uygulamalarının sinir rejenerasyonu üzerindeki olumlu etkisini hem histopatolojik olarak hem de elektrofizyolojik olarak rapor etmişlerdir. Elektrofizyolojik incelemede her iki tedavi grubu arasında anlamlı bir fark bulunmasa da histopatolojik incelemede melatonin grubunun en geniş sinir çapına sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca melatonin grubundaki miyelin yapılarının sağlıklı miyelin yapısı ile neredeyse benzer olduğu gösterilmiştir⁽³⁴⁾. Bu tez çalışmasında histolojik incelemede benzer çalışmalardaki gibi aksonal yüzey alanlarını değerlendirdik. Her iki değerlendirme sonucunda tüm tedavi gruplarında hasarlı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek iyileşme olduğunu gözlemledik. Tedavi grupları arasında aksonal yüzey alanları açısından anlamlı bir fark bulunmayıp sayısal veri olarak yakın değerler elde edilmiştir. Kontrol grubunda aksonal yüzey alanının düşük olmasına karşın tedavi gruplarındaki aksonal yüzey alanlarının sağlıklı kontrol grubuna yakın değerde olması ve hasar kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olması nedeniyle hem glatiramer asetatın hem melatoninin akson koruyucu etkisine sahip olduğu kanaatine vardık.

Sinirde meydana gelen travma sonrası subperinöral, interstisyel ve perivasküler alanlarda ödem ortaya çıkmaktadır. Endonöral alanda lenfatik drenajın olmaması fasikül içi mikrodolaşımı bozarak vasküler konjesyona neden olmaktadır. Bu olaylar sonucu ortaya çıkan oksidan ajanlar aksonal devamlığın bozulmasına ve aksonal dejenerasyonlara neden olmaktadır⁽¹⁸⁶⁾. Histopatolojik olarak bu değişiklikleri de değerlendirebilmek için bu çalışmada travma alanında meydana gelen histolojik değişikliklere (fibrozis, ödem, dejeneratif akson miktarı) göre hasar skorlaması (Tablo 3) yapılmış ve gruplar arasında histopatolojik kıyaslama imkânı elde edilmiştir. İlaçların lokal ve sistemik etkinlikleri değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmaması her iki uygulama yönteminin de aksonal rejenerasyonda benzer etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. Histolojik hasar skorlamasına göre tüm tedavi gruplarında hasar kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük değerler elde edilmiştir. Tedavi grupları arasında ise sayısal olarak yakın veriler elde edilmesine karşın sadece sistemik melatonin grubunun lokal glatiramer asetat grubuna göre histopatolojik hasar skoru bakımından anlamlı düşük değere sahip olduğu gözlenmiştir. Histopatolojik hasar skorlamasında sayısal olarak da sistemik melatonin grubunda en düşük değer görülmüş sistemik melatonin uygulamanın travma sonrası sinirde meydana gelen ödem ve fibrozisi daha fazla azalttığını ve aksonal rejenerasyonu daha fazla arttırdığını düşündürmektedir. Ayrıca önceden de rejeneratif etkinliği gösterilmiş olan melatoninin sistemik etkinliğinin tedavide daha olumlu sonuçlar ortaya çıkaracağı kanısına varılmıştır. Edizer ve arkadaşlarının⁽³⁴⁾ elde ettiği sonuçlara paralel olarak bizim çalışmamızda da melatoninin lokal ve sistemik uygulandığı gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde iyileşme sağlanmışken lokal ve sistemik arasında anlamlı bir fark görülmediği saptanmıştır.

Melatonin beyinde meydana gelen iskemi/reperfüzyona bağlı ortaya çıkan hasarı engelleyebilecek etki göstermektedir. Melatonin sahip olduğu antioksidan, serbest radikalleri ortadan kaldırma ve mitokondriyal seviyede eser miktarda serbest radikal oluşturabilme özellikleri sayesinde bu görevi üstlenebilmektedir. Literatürde beyinde iskemi/reperfüzyon ile oluşturulan hasar modellerinde melatonin takviyesi ile DNA hasarında, nöral hücre kaybında, ödem ve lipid peroksidasyonunda azalma ile infark alanında küçülme görülebilmektedir⁽¹⁸⁷⁾.

Shokouhi ve arkadaşlarının siyatik sinirde künt travma modeli üzerinde yaptığı çalışmada melatoninin yüksek doz ve düşük doz uygulamalarının nöroprotektif etkisini

karşılaştırmışlardır. 6 hafta sonunda yapılan yapısal ve biyokimyasal incelemede yüksek doz (50 mg/kg) ve düşük doz (10 mg/kg) her iki uygulamanın da travmaya bağlı lipid peroksidasyonunu arttırdığı ve buna bağlı olarak miyelin yıkımını ve aksonal değişiklikleri azalttığı görülmüştür. Her iki dozda da olumlu sonuçlar alınmasının yanında yüksek doz melatoninin sinirdeki yapısal değişikliklerin neredeyse tamamını nötralize ettiği gösterilmiştir⁽¹⁸⁸⁾.

Melatoninin sinir hasarı modellerinde karanlık ve aydınlık periyotlarda uygulanarak sinir rejenerasyonuna etkisinin karşılaştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. Yapılan çalışmalarda karanlık periyotta uygulanan melatoninin sinir rejenerasyonunda aydınlık periyotta uygulamaya göre daha etkili olabileceği gösterilmiştir^(189, 190). Bu nedenle biz de çalışmamızda melatoninin etkinliğinden maksimum verim alabilmek için sistemik melatonin grubumuzdaki enjeksiyonları aynı saatte ve akşam karanlık periyotta uyguladık.

Glatiramer asetat sentetik aminoasit polimeri olup genellikle tekrarlayan multiple skleroz hastalarının tedavisi amacıyla kullanılsa da sahip olduğu nöroprotektif özelliği sayesinde alzheimer, parkinson ve amniyotropik lateral sklerozis tedavisinde de immünmodülatör bir ajandır^(22, 25). Başlangıçta deneysel otoimmün ensefalomiyeliti incelemek için bir araç olarak geliştirilen glatiramer asetatın beklenmedik şekilde hastalığı inhibe ettiği görülmüş ve sonrasında MS tedavisi için geliştirilmiştir⁽¹³⁴⁾. Glatiramer asetatın multifaktöriyel antienflamatuvar, nöroprotektif ve immünomodülatör etkisi yüksek düzeyde antienflamatuvar sitokin salgılayan ve yara yerinde inaktif halde bulunan Th2/3 hücrelerini indükleyerek immünomodülatör sitokinler ve nörotropik faktörler salgılatmasından kaynaklanır. Bu hücreler kan beyin bariyerini geçerek santral sinir sisteminde birikerek interlökin 10 (IL-10), transforme edici büyüme faktörü (TGF- β) ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) salgılanmasına ve interferon gama (IFN- γ) salgısının azalmasına neden olur^(36, 191).

Literatürde sinir hasarı modelleri üzerinde ve insanlarda görülen nörodejeneratif hastalıklarda glatiramer asetatın olumlu etkisi gösterilmiştir. Guy ve arkadaşları ratlar üzerinde intraoküler enjeksiyon yaparak akut göz tansiyonu modelleri oluşturmuş ve bu modeller üzerinde glatiramer asetat, brimonidin ve dizosilpinin etkilerini kıyaslamışlardır. Bir hafta sonra yapılan histolojik incelemede tek doz glatiramer asetatın retinal gangliyon hücrelerindeki kaybı %50 oranında azalttığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada glatiramer asetatın doza bağlı etkisi de değerlendirilmiştir. Travma

günü uygulanan tek doz intraperitoneal 100 µg ve 500 µg GA uygulamalarda belirgin düzeyde yüksek bir nöroprotektif etki gözlenirken 1000 µg uygulamada daha düşük bir nöroprotektif etki olduğu gösterilmiştir⁽¹⁹²⁾.

Cruz ve arkadaşları ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada ise orta serebral arterde geçici tıkanıklık meydana getirerek iskemiye bağlı akut ve kronik felç modelleri oluşturmuşlardır. Deney grubundaki tüm ratlara cerrahi operasyon sonrası subkutanöz 200 µg glatiramer asetat enjekte ederek akut ve kronik iskemiye bağlı felç modellerinde glatiramer asetatın fonksiyonel geri kazanım ve nöroenezis üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Yapılan değerlendirmede post operatif 7. günden itibaren glatiramer asetatın fonksiyonel geri kazanıma anlamlı olumlu etkisi ile beyindeki infarkt alanının küçülmesi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Biyokimyasal değerlendirmede ise glatiramer asetatının nörotrofin-3 (NT-3)'ü indüklemesine bağlı olarak iskemi alanında nöroenezisi arttırdığı gösterilmiştir⁽²²⁾.

Hücrel bağışıklığa katkısı olduğu bilinen glatiramer asetatın kullanımı ile bağışıklık sistemini güçlendirmenin periferik sinir rejenerasyonu üzerindeki olumlu etkisi de gösterilmiştir⁽²⁴⁾. Luria ve arkadaşları siyatik sinirde transeksiyon ve crush injury modelleri oluşturarak glatiramer asetatın periferik sinir rejenerasyonu üzerindeki etkilerini histolojik ve fonksiyonel olarak değerlendirmişlerdir. Histolojik incelemede hem tam transeksiyon hem de crush injury yapılan glatiramer asetat gruplarının kontrol grubuna göre distal uçta daha fazla akson sayısına sahip olduğu rapor edilmiştir. Fonksiyonel geri kazanım olarak ayak izi analizi yöntemi ile yapılan fizyolojik değerlendirmede de her iki hasar grubunda kontrol grubuna göre daha fazla iyileşme olduğu gösterilmiştir. Her iki hasar grubu arasında ayak izi analizine göre yapılan kıyaslamada transeksiyon grubunda ezilme grubuna göre daha fazla gelişme görülmüştür. Çalışma sonucunda glatiramer asetatın transeksiyon yaralanmalarında periferik sinir rejenerasyonunda daha belirgin iyileşme sağladığı bildirilmiştir⁽²⁴⁾.

Benzer başka bir çalışmada ise yine glatiramer asetatın periferik sinir rejenerasyonu üzerindeki doza bağımlı etkisi siyatik sinir hasarı modeli üzerinde incelenmiştir. Yabani tip ve çıplak tip (T hücreli olmayan) ratlarda siyatik sinir hasarı oluşturulduktan 3 ve 6 hafta sonra siyatik sinir hem histolojik (akson sayısı temelinde) hem de fonksiyonel (ayak izi analizi, anterior tibial kas ağırlığı ve kas tepkisi temelinde) olarak değerlendirilmiştir. Glatiramer asetat ile tedavi edilen yabani tip rat grubunda 3 hafta sonra önemli derece artmış kas tepkileri ölçülmüştür. Ayrıca yine bu grupta akson

sayıları da yüksek bulunmuştur. Çıplak tip rat grubunda ise üç haftada herhangi bir değişiklik görülmezken altı hafta sonraki incelemede geç tip yanıtlar izlenmiştir. Bu durum da glatiramer asetatın etki mekanizmasında hücrel bağışıklığın rolünü açıklamaktadır. Yaralanmadan 48 saat sonra verilen ikinci dozun ise kontrol grubuna kıyasla olumlu bir sonuç vermediği gösterilmiştir. Yapılan bu çalışma sonucu periferik sinir hasarı sonrası bağışıklık sisteminin güçlendirilmesinin rejenerasyona katkı sağlayacağı rapor edilmiştir⁽²³⁾.

Askarifirouzaei ve arkadaşları akut spinal kord hasarı üzerinde yüksek doz glatiramer asetat ile yapılan immünoterapinin etkilerini araştırmışlardır. Spinal kord hasarı sonrası 28 gün boyunca yüksek doz (2 mg/kg) ve düşük doz (0.5 mg/kg) GA uygulanan gruplar kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Yüksek doz glatiramer asetat grubunda 12 hafta sonra yapılan standart fonksiyonel iyileşme testinde iyileşmenin diğer gruplara göre kötü olduğu, düşük doz ve kontrol grubu arasında ise anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Yüksek doz grubundaki kötü iyileşme biyokimyasal incelemede artan IFN- γ , IL-4 ve IL-17A salgısı ile ilişkilendirilmiştir⁽²⁵⁾.

Moore ve arkadaşları fareler üzerinde kronik deneysel ensefalomyelit modeli oluşturmuş ve glatiramer asetat ile yapılan terapötik tedavinin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Ensefalomyelit indüksiyonu sonrası 15. günden itibaren 8 gün boyunca 2 mg/gün glatiramer asetat uygulanan fareler histolojik, biyokimyasal ve elektrofizyolojik olarak incelenmiştir. Ayrıca hayvanlar haftada iki defa rotarod performans testine tabi tutulmuş ve motor performansları değerlendirilmiştir. Glatiramer asetatın ensefalomyelitli farelerde klinik skorları önemli ölçüde azalttığı ve motor performans testinde iyileşme sağladığı görülmüştür. Ayrıca histolojik incelemede bu farelerin omuriliklerindeki miyelinli akson sayısında artış ve amiloid öncü proteinli aksonda azalma izlenmesi fizyolojik değerlendirmeleri de desteklemektedir. Ayrıca tedavi grubundaki farelerin hem omuriliklerinde hem korpus kallozumlarında mikrogliya/makrofaj ve T hücre infiltrasyonunun azaldığı, oligodentrosit sayılarının ise arttığı gösterilmiştir. Sonuç olarak terapötik glatiramer asetat tedavisinin hem miyelinli hem miyelinsiz akson faaliyetlerini iyileştirdiği bildirilmiştir⁽³⁶⁾.

Sinir hasarı üzerinde yapılan birçok çalışmada rejenere akson sayısı ile yeniden motor fonksiyon kazanımı arasında anlamlı düzeyde pozitif bir ilişki olduğu rapor edilmiştir^(193, 194). Glatiramer asetatın terapötik etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada Angelov ve arkadaşları 100 μ g glatiramer asetat ile terapötik tedavi başlanan deney

grubuna 7 gün sonra fasiyal aksotomi ve ardından cerrahi anastomoz uygulayarak tedavi verilmeyen kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. 8 hafta sonra yapılan histolojik incelemede glatiramer asetat uygulanan gruptaki motor nöron sayısının kontrol grubuna göre neredeyse iki kat fazla olduğu gösterilmiştir. Elektrofizyolojik incelemede de farelerin bıyık hareketleri belirli frekansta verilen uyarılar ile kamera kaydı altında biyometrik olarak değerlendirilmiş ve deney grubundaki hayvanların kontrol grubuna göre belirgin düzeyde daha iyi motor aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışma sonunda glatiramer asetat ile terapötik aşılamanın motor aktiviteleri belirgin düzeyde iyileştirdiği vurgulanmıştır⁽³⁸⁾.

Olfaktör hücrelerin rejenerasyona katkısının incelendiği ve rat yüz kaslarının hareketinin 0-4 arası skorlanarak fonksiyonel geri kazanımın klinik olarak değerlendirildiği bir çalışma rehber alınarak bu tez çalışmasında ratların göz kapağı ve bıyık hareketlerine göre (Tablo 2) 3 günde bir skorelama yaparak fasiyal sinirin motor fonksiyonundaki geri kazanımı değerlendirdik⁽¹⁴²⁾. Çalışma sonuçlarımıza göre glatiramer asetatın travmatik fasiyal yaralanmalarda gerek lokal gerekse sistemik kullanımının hasar kontrol grubuna göre tedavi etkinliği bakımından anlamlı düzeyde üstün sonuçlar verdiğini tespit ettik. Bu sonuç literatürde glatiramer asetatın fasiyal sinir travma vakalarında kullanımının pozitif etkinliğini rapor eden birçok çalışmayla paralellik göstermektedir^(25, 36, 38). Glatiramer asetatın lokal ve sistemik kullanımının bu çalışmadaki etkinlikleri kendi içlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmada da sonuçlar incelendiğinde sistemik grupta histolojik hasar skorelaması bakımından rakamsal olarak daha düşük değerler tespit ettik, bu sonuç da glatiramer asetatın sistemik kullanımının lokal kullanımına göre tedaviyi daha olumlu etkilediğini düşündürmektedir. Elektrofizyolojik değerlendirmemiz sonucunda latens değerlerinin hem lokal hem de sistemik glatiramer asetat grubu için kontrol grubundan yüksek olduğu, fakat bu farkın sadece glatiramer asetat lokal grubu için istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir. Amplitüd değerleri bakımından ise lokal ve sistemik grubunda kontrol hasar grubuna göre daha düşük değerler tespit edilmiş olmasına rağmen bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Klinik gözlem skorelaması bakımından ise 12. güne kadar sayısal olarak daha yüksek değerler elde edilmesine rağmen istatistiksel olarak fark görülmemiş, bunun yanında 12. günden itibaren ise tüm kontrol periyotlarında lokal glatiramer asetat grubu hasar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı pozitif sonuçlar vermiştir. Sistemik glatiramer asetat

grubunda ise klinik skor değerleri tüm kontrol periyotlarında hasar kontrol grubundan sayısal olarak yüksek bulunmuş olup yalnızca 30. gün kontrolünde hasar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı pozitif sonuç vermiştir. Tüm bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde glatiramer asetatin fasiyal sinir travma tedavisi üzerindeki pozitif etkinliği literatür raporlarıyla paralellik göstermektedir⁽²²⁻²⁴⁾.

Tedavi grupları kendi aralarında histopatolojik hasar skorlaması bakımından değerlendirildiğinde sistemik melatonin grubu lokal glatiramer asetat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı pozitif sonuçlar vermiştir. Elektrofizyolojik değerlendirme sonucunda ise amplitüd değerleri bakımından lokal melatonin grubu hem sistemik hem lokal glatiramer asetat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı üstün sonuçlar vermiştir. Klinik gözlem skorlaması bakımından ise sadece 18. günde lokal melatonin grubu sistemik glatiramer asetat grubuna göre anlamlı üstün bulunmuştur. Gruplar arasında yapılan kıyaslamada tüm bu parametreler birlikte değerlendirildiğinde melatonin tedavisinin glatiramer asetata göre fasiyal sinir travma tedavisinde daha olumlu sonuçlar vereceği dşnlmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda deneysel fasiyal sinir yaralanması oluşturulan ratlarda nöroprotektif ve terapötik etkinliği bildirilen melatonin ve periferik rejenerasyona olumlu etkileri rapor edilen glatiramer asetatin sinir rejenerasyonu üzerindeki etkinliklerini karşılaştırarak histolojik, elektrofizyolojik ve gözlemsel skorumla değerlendirilmesini amaçladık. Yaptığımız değerlendirmede hasar kontrol grubundaki histolojik verilerde akson yüzey alanının daha dar bulunması ve histolojik hasar skorumla verilerinin melatonin ve glatiramer asetat ile tedavi verilen tüm gruplara göre ayrı ayrı anlamlı negatif bulunması genel çerçevede tüm tedavi gruplarının sinir rejenerasyonu üzerindeki başarısını işaret etmektedir. EMG ile yapılan elektrofizyolojik değerlendirmede de histolojik ve klinik gözlem skorumla verileriyle paralel olarak tüm tedavi gruplarında hasar kontrol grubuna göre iyileşme yönünden pozitif veriler elde edilmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışma sonuçlarını özetleyecek olursak;

- Hem melatonin hem glatiramer asetatin sinir rejenerasyonunda olumlu katkıları olduğu ve alternatif bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebileceği,
- Glatiramer asetatin sistemik uygulamasının lokal uygulamaya göre daha yüksek tedavi etkinliğine sahip olduğu,
- Her iki medikal ajan arasında kıyaslama yapılacak olursa melatoninin glatiramer asetata göre daha pozitif sonuçlar sağlayabileceği,
- Tüm tedavi grupları değerlendirildiğinde ise sistemik melatonin uygulamasının travmatik fasiyal sinir hasarı tedavisinde en etkili tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir.

Bu sonuçlarımızın hastalar açısından kabullenmesi oldukça zor olan ve doktor açısından ise tedavi bakımından henüz net bir protokol bildirilmiş olan fasiyal sinir yaralanmalarının tedavisinde literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Glatiramer asetat ve melatoninin sinir rejenerasyonu üzerindeki etkilerinin daha iyi değerlendirilebilmesi, doğru doz ve tedavi süresinin belirlenebilmesi için daha uzun tedavi ve takip süresinin olduğu, geniş vaka sayılı ve objektif fonksiyonel testler içeren çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mavrikakis I. Facial nerve palsy: anatomy, etiology, evaluation, and management. *Orbit*. 2008;27(6):466-474.
2. N. A. Fasiyal Sinir Klinik ve Cerrahi Anatomisi. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2002.
3. Lee LN, Lyford-Pike S, Boahene KD. Traumatic facial nerve injury. *Otolaryngol Clin North Am*. 2013;46(5):825-839.
4. Owusu JA, Stewart CM, Boahene K. Facial Nerve Paralysis. *Med Clin North Am*. 2018;102(6):1135-1143.
5. Raza C, Riaz HA, Anjum R, Shakeel NUA. Repair strategies for injured peripheral nerve: Review. *Life Sci*. 2020;243:117308.
6. Tulaci KG, Tuzuner A, Karadas Emir H, Tatar I, Sargon MF, Tulaci T, et al. The effect of tacrolimus on facial nerve injury: Histopathological findings in a rabbit model. *Am J Otolaryngol*. 2016;37(5):393-397.
7. 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(5):333-339.
8. Hontanilla B, Auba C, Arcocha J, Gorria O. Nerve regeneration through nerve autografts and cold preserved allografts using tacrolimus (FK506) in a facial paralysis model: a topographical and neurophysiological study in monkeys. *Neurosurgery*. 2006;58(4):768-779; discussion 768-779.
9. Uzun T, Toptas O, Saylan A, Carver H, Turkoglu SA. Evaluation and Comparison of the Effects of Artesunate, Dexamethasone, and Tacrolimus on Sciatic Nerve Regeneration. *J Oral Maxillofac Surg*. 2019;77(5):1092 e1091-1092 e1012.
10. Becker KW, Kienecker EW, Andrae I. [Effect of locally applied corticoids on the morphology of peripheral nerves following neurotmesis and microsurgical suture]. *Neurochirurgia (Stuttg)*. 1987;30(6):161-167.
11. Fishman JM. Corticosteroids effective in idiopathic facial nerve palsy (Bell's palsy) but not necessarily in idiopathic acute vestibular dysfunction (vestibular neuritis). *Laryngoscope*. 2011;121(11):2494-2495.
12. Ramsey MJ, DerSimonian R, Holtel MR, Burgess LP. Corticosteroid treatment for idiopathic facial nerve paralysis: a meta-analysis. *Laryngoscope*. 2000;110(3 Pt 1):335-341.
13. Toros SZ, Karaca CT, Gunes P, Oysu C, Ertugay CK, Naiboglu B, et al. Hyperbaric oxygen versus steroid in facial nerve injury: an experimental animal study. *Am J Otolaryngol*. 2013;34(5):530-536.
14. Foecking EM, Fargo KN, Coughlin LM, Kim JT, Marzo SJ, Jones KJ. Single session of brief electrical stimulation immediately following crush injury enhances functional recovery of rat facial nerve. *J Rehabil Res Dev*. 2012;49(3):451-458.
15. Wang L, Rouleau DM, Beaumont E. Most effective adjuvant treatments after surgery in peripheral nerve laceration: Systematic review of the literature on rodent models. *Restor Neurol Neurosci*. 2013;31(3):253-262.
16. Yin Q, Kemp GJ, Yu LG, Wagstaff SC, Frostick SP. Neurotrophin-4 delivered by fibrin glue promotes peripheral nerve regeneration. *Muscle Nerve*. 2001;24(3):345-351.
17. Qian Y, Han Q, Zhao X, Song J, Cheng Y, Fang Z, et al. 3D melatonin nerve scaffold reduces oxidative stress and inflammation and increases autophagy in peripheral nerve regeneration. *J Pineal Res*. 2018;65(4):e12516.

18. Odaci E, Kaplan S. Chapter 16: Melatonin and nerve regeneration. *Int Rev Neurobiol.* 2009;87:317-335.
19. Atik B, Erkutlu I, Tercan M, Buyukhatipoglu H, Bekerecioglu M, Pence S. The effects of exogenous melatonin on peripheral nerve regeneration and collagen formation in rats. *J Surg Res.* 2011;166(2):330-336.
20. Turgut M, Kaplan S. Effects of melatonin on peripheral nerve regeneration. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2011;5(2):100-108.
21. Stazi M, Negro S, Megighian A, D'Este G, Solimena M, Jockers R, et al. Melatonin promotes regeneration of injured motor axons via MT1 receptors. *J Pineal Res.* 2021;70(1):e12695.
22. Cruz Y, Lorea J, Mestre H, Kim-Lee JH, Herrera J, Mellado R, et al. Copolymer-1 promotes neurogenesis and improves functional recovery after acute ischemic stroke in rats. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121854.
23. Luria S, Waitayawinyu T, Conniff J, Morton HJ, Nemechek NM, Sonnen JA, et al. Glatiramer acetate immune system augmentation for peripheral nerve regeneration in rat crushed sciatic nerve model. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(2):396-403.
24. Luria S, Cohen A, Safran O, Firman S, Liebergall M. Immune system augmentation by glatiramer acetate of peripheral nerve regeneration-crush versus transection models of rat sciatic nerve. *J Reconstr Microsurg.* 2013;29(8):495-500.
25. Askarifirouzjaei H, Khajoueinejad L, Salek Farrokhi A, Tahoori MT, Fazeli M, Tiraihi T, et al. Implications of immunotherapy with high-dose glatiramer acetate in acute phase of spinal cord injury in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2019;41(1):150-162.
26. Ince B, Arslan A, Dadaci M, Oltulu P, Bilgen F. The effect of different application timings of hyperbaric oxygen treatment on nerve regeneration in rats. *Microsurgery.* 2016;36(7):586-592.
27. Raisi A, Mohammadi R. Effects of local administration of ibuprofen on sciatic nerve regeneration and reinnervation after egg shell membrane conduit repair in rat. *J Neurosurg Sci.* 2019;63(5):531-540.
28. Chen MM, Qin J, Chen SJ, Yao LM, Zhang LY, Yin ZQ, et al. Quercetin promotes motor and sensory function recovery following sciatic nerve-crush injury in C57BL/6J mice. *J Nutr Biochem.* 2017;46:57-67.
29. Cao J, Xiao Z, Jin W, Chen B, Meng D, Ding W, et al. Induction of rat facial nerve regeneration by functional collagen scaffolds. *Biomaterials.* 2013;34(4):1302-1310.
30. Yetiser S, Kahraman E. An analysis of time-dependent changes of neurotrophic factors (BDNF, CNTF) in traumatic facial nerve injury of a nerve-cut and nerve-crush model in rats. *Otol Neurotol.* 2008;29(3):392-396.
31. Rateb EE, Amin SN, El-Tablawy N, Rashed LA, El-Attar S. Effect of melatonin supplemented at the light or dark period on recovery of sciatic nerve injury in rats. *EXCLI J.* 2017;16:138-150.
32. Chang HM, Liu CH, Hsu WM, Chen LY, Wang HP, Wu TH, et al. Proliferative effects of melatonin on Schwann cells: implication for nerve regeneration following peripheral nerve injury. *J Pineal Res.* 2014;56(3):322-332.
33. Guo WL, Qi ZP, Yu L, Sun TW, Qu WR, Liu QQ, et al. Melatonin combined with chondroitin sulfate ABC promotes nerve regeneration after root-avulsion brachial plexus injury. *Neural Regen Res.* 2019;14(2):328-338.

34. Tuna Edizer D, Donmez Z, Gul M, Yigit O, Yigitcan B, Adatepe T, et al. Effects of Melatonin and Dexamethasone on Facial Nerve Neuroorrhaphy. *J Int Adv Otol.* 2019;15(1):43-50.
35. Yazar U, Cakir E, Boz C, Cobanoglu U, Baykal S. Electrophysiological, functional and histopathological assessments of high dose melatonin on regeneration after blunt sciatic nerve injury. *J Clin Neurosci.* 2020;72:370-377.
36. Moore S, Khalaj AJ, Patel R, Yoon J, Ichwan D, Hayardeny L, et al. Restoration of axon conduction and motor deficits by therapeutic treatment with glatiramer acetate. *J Neurosci Res.* 2014;92(12):1621-1636.
37. Qin Y, Zhang DQ, Prat A, Pouly S, Antel J. Characterization of T cell lines derived from glatiramer-acetate-treated multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol.* 2000;108(1-2):201-206.
38. Angelov DN, Waibel S, Guntinas-Lichius O, Lenzen M, Neiss WF, Tomov TL, et al. Therapeutic vaccine for acute and chronic motor neuron diseases: implications for amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(8):4790-4795.
39. Akyıldız N. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. Ankara: Bilimsel Tıp; 2002. 261-328 p.
40. Sataloff RT. Embryology of the facial nerve and its clinical applications. *Laryngoscope.* 1990;100(9):969-984.
41. Sataloff RT, Selber JC. Phylogeny and embryology of the facial nerve and related structures. Part II: Embryology. *Ear Nose Throat J.* 2003;82(10):764-766, 769-772, 774 passim.
42. Fasiyal Sinir Paralizi
Essential otolaryngology : Baş ve Boyun cerrahisi. 9 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi Ltd. Şti.; 2012. p. 198-223.
43. Jackson CG, von Doersten PG. The facial nerve: current trends in diagnosis, treatment, and rehabilitation. *Medical Clinics of North America.* 1999;83(1):179-195.
44. Akyıldız N. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. Ankara: Bilimsel Tıp; 2002. 215-240 p.
45. Kochhar A, Larian B, Azizzadeh B. Facial Nerve and Parotid Gland Anatomy. *Otolaryngol Clin North Am.* 2016;49(2):273-284.
46. Baker EW, Lopez EKN, Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Anatomy for dental medicine. Third edition. ed. New York: Thieme; 2020. 130-133 p.
47. Snell RS. Clinical neuroanatomy. 7 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. 346-348 p.
48. Watanabe Ki, Shoja MM, Loukas M, Tubbs RS. Anatomy for plastic surgery of the face, head, and neck. New York: Thieme; 2016. 72-78 p.
49. Lee KJ. Essential otolaryngology. 11 ed: McGraw-Hill Publishing; 2016. 363-389 p.
50. Takezawa K, Townsend G, Ghabriel M. The facial nerve: anatomy and associated disorders for oral health professionals. *Odontology.* 2018;106(2):103-116.
51. Flint PW, Francis HW, Haughey BH, Lesperance MM, Lund VJ, Robbins KT, et al. CUMMINGS OTOLARYNGOLOGY-HEAD AND NECK SURGERY: Elsevier Health Sciences; 2021.
52. D. S, A. B. LITERATURE REVIEW Facial nerve paralysis. *Romanian Journal of Rhinology.* 2020;10:68-77.
53. Gates GA. Facial paralysis. *Otolaryngologic Clinics of North America.* 1987;20:113-131.

54. Siemionow M, Brzezicki G. Current techniques and concepts in peripheral nerve repair. *International review of neurobiology*. 2009;87:141-172.
55. Johnson PC, Brendel K, Meezan E. Human diabetic perineurial cell basement membrane thickening. *Lab Invest*. 1981;44(3):265-270.
56. Myers RR. Anatomy and microanatomy of peripheral nerve. *Neurosurgery clinics of North America*. 1991;2(1):1-20.
57. Crescitelli F. Nerve sheath as a barrier to the action of certain substances. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1951;166(2):229-240.
58. Causey G, Barton A. The cellular content of the endoneurium of peripheral nerve. *Brain*. 1959;82(4):594-598.
59. Powell H, Myers R, Costello M, Lampert P. Endoneurial fluid pressure in Wallerian degeneration. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1979;5(6):550-557.
60. Grinsell D, Keating C. Peripheral nerve reconstruction after injury: a review of clinical and experimental therapies. *BioMed research international*. 2014;2014.
61. Vijayavenkataraman S. Nerve guide conduits for peripheral nerve injury repair: A review on design, materials and fabrication methods. *Acta biomaterialia*. 2020;106:54-69.
62. Lee SK, Wolfe SW. Peripheral nerve injury and repair. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2000;8(4):243-252.
63. Menorca RM, Fussell TS, Elfar JC. Peripheral nerve trauma: mechanisms of injury and recovery. *Hand clinics*. 2013;29(3):317.
64. Yi S, Zhang Y, Gu X, Huang L, Zhang K, Qian T, et al. Application of stem cells in peripheral nerve regeneration. *Burns & trauma*. 2020;8.
65. Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain*. 1951;74(4):491-516.
66. Mackinnon SE. New directions in peripheral nerve surgery. *Annals of plastic surgery*. 1989;22(3):257-273.
67. Kim J. The Effective Treatment for Incomplete Recovery after Facial Nerve Paralysis. *Korean Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2013;56(7):397-405.
68. Reitzen SD, Babb JS, Lalwani AK. Significance and reliability of the House-Brackmann grading system for regional facial nerve function. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2009;140(2):154-158.
69. May M. Trauma to the facial nerve. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1983;16(3):661-670.
70. May M, Klein SR. Differential diagnosis of facial nerve palsy. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1991;24(3):613-645.
71. Haberkamp TJ, McFadden E, Harvey SA, Khafagy Y. Gunshot injuries of the temporal bone. *The Laryngoscope*. 1995;105(10):1053-1057.
72. May M, Shambaugh G. Facial nerve paralysis. *Otolaryngology* 3rd ed Philadelphia: WB Saunders. 1991:136-1097.
73. Fisch U. Management of intratemporal facial nerve injuries. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1980;94(1):129-134.
74. Guralnick W. Palsy of the facial nerve after intraoral oblique osteotomies of the mandible. 1979.
75. Behrman S, SJ B. COMPLICATIONS OF SAGGITAL OSTEOTOMY OF THE MANDIBULAR RAMUS. 1972.

76. Karabouta-Voulgaropoulou I, Martis C. Facial paresis following sagittal split osteotomy: Report of two cases. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*. 1984;57(6):600-603.
77. Yamamoto MK, D'Avila RP, de Cerqueira Luz JG. Evaluation of surgical retreatment of mandibular fractures. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2013;41(1):42-46.
78. Downie J, Devlin M, Carton A, Hislop W. Prospective study of morbidity associated with open reduction and internal fixation of the fractured condyle by the transparotid approach. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;47(5):370-373.
79. Yang L, Patil P. The retromandibular transparotid approach to mandibular subcondylar fractures. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2012;41(4):494-499.
80. Shi D, Patil PM, Gupta R. Facial nerve injuries associated with the retromandibular transparotid approach for reduction and fixation of mandibular condyle fractures. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2015;43(3):402-407.
81. Manisali M, Amin M, Aghabeigi B, Newman L. Retromandibular approach to the mandibular condyle: a clinical and cadaveric study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2003;32(3):253-256.
82. Ellis III E, Dean J. Rigid fixation of mandibular condyle fractures. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*. 1993;76(1):6-15.
83. Hammer B, Schier P, Prein J. Osteosynthesis of condylar neck fractures: a review of 30 patients. *British journal of oral and maxillofacial surgery*. 1997;35(4):288-291.
84. Arcuri F, Brucoli M, Baragiotta N, Benech R, Ferrero S, Benech A. Analysis of complications following endoscopically assisted treatment of mandibular condylar fractures. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2012;23(3):e196-e198.
85. Biglioli F, Colletti G. Mini-retromandibular approach to condylar fractures. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2008;36(7):378-383.
86. Wilson A, Ethunandan M, Brennan P. Transmasseteric antero-parotid approach for open reduction and internal fixation of condylar fractures. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2005;43(1):57-60.
87. Pereira-Filho V, Welsh B, Schübel F, Landes C, Sader R, Gabrielli M, et al. Intraoral approach for treatment of displaced condylar fractures: case report. *Cranio-maxillofacial trauma & reconstruction*. 2011;4(2):107-112.
88. Keith D. *Surgery of the Temporomandibular Joint: Success Failure and Complications of Temporomandibular Joint Surgery*. Boston, MA: Blackwell Scientific; 1988.
89. Rubin MM, Cozzi G. Unilateral facial palsy following bilateral intraoral coronoidectomies. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*. 1987;64(2):156-158.
90. Vasconcelos BCdE, Bessa-Nogueira RV, Maurette PE, Carneiro SCSdA. Facial nerve paralysis after impacted lower third molar surgery: a literature review and case report. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet)*. 2006;11(2):175-178.
91. Kim E-J, Kim HY, Ahn J-H. Neurotoxicity of local anesthetics in dentistry. *Journal of dental anesthesia and pain medicine*. 2020;20(2):55.
92. Tazi M, Soichot P, Perrin D. Facial palsy following dental extraction: report of 2 cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2003;61(7):840-844.

93. Burke RH, Adams JL. Immediate cranial nerve paralysis during removal of a mandibular third molar. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1987;63(2):172-174.
94. Ardiç FN, Topaloğlu İ, Oncel S, Ardic F, Uğuz M. Does the stapes reflex remain the same after Bell's palsy? *The American journal of otology*. 1997;18(6):761-765.
95. Roob G, Fazekas F, Hartung H-P. Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment. *European neurology*. 1999;41(1):3-9.
96. Fisch U. Prognostic value of electrical tests in acute facial paralysis. *The American journal of otology*. 1984;5(6):494-498.
97. Akyüz G. Elektrodiagnoz : elektronöromiyografi, uyandırılmış potansiyeller, elektroensefalografi. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003. 7-181 p.
98. Raslan WF, Wiet R, Zeale DL. A statistical study of ENoG test error. *The Laryngoscope*. 1988;98(8):891-893.
99. Lee KJ. *Essential otolaryngology*. 11 ed: McGraw-Hill Publishing; 2016. 198-223 p.
100. Seckel BR. Enhancement of peripheral nerve regeneration. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 1990;13(9):785-800.
101. Hoffman PN, Lasek RJ. Axonal transport of the cytoskeleton in regenerating motor neurons: constancy and change. *Brain research*. 1980;202(2):317-333.
102. Fisch U. Total facial nerve decompression and electroneuronography. *Neurological surgery of the ear*. 1977:21-33.
103. Wong BJ, Crumley RL. Nerve wound healing: an overview. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1995;28(5):881-895.
104. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO, Aytekin Y, Solakoğlu S. *Temel histoloji*. 7. bs. / ed. İstanbul: Barış Kitabevi; 1993. 196-320 p.
105. Diao E, Vannuyen T. Techniques for primary nerve repair. *Hand clinics*. 2000;16(1):53-66, viii.
106. Jabaley ME, Burns JE, Orcutt BS, Bryant WM. Comparison of histologic and functional recovery after peripheral nerve repair. *The Journal of hand surgery*. 1976;1(2):119-130.
107. Mackinnon SE, Dellon AL. Clinical nerve reconstruction with a bioabsorbable polyglycolic acid tube. *Plastic and reconstructive surgery*. 1990;85(3):419-424.
108. Liu C, Fukuhara C, Wessel JH, Iuvone PM, Tosini G. Localization of Aa-nat mRNA in the rat retina by fluorescence in situ hybridization and laser capture microdissection. *Cell and tissue research*. 2004;315(2):197-201.
109. Cardinali D, Rosner J. Metabolism of serotonin by the rat retina in vitro. *Journal of neurochemistry*. 1971;18(9):1769-1770.
110. Cagnacci A. Melatonin in relation to physiology in adult humans: Mini Review. *Journal of pineal research*. 1996;21(4):200-213.
111. Şener G. Karanlığın hormonu: melatonin. *Marmara Eczacılık Dergisi*. 2010;14(1):112-120.
112. Selçuk Ö. Pineal Gland and Aging. *Turkish Journal of Geriatrics*. 1997;1(1).
113. Tsuzuki K, Okamoto-Mizuno K, Mizuno K. Effects of humid heat exposure on sleep, thermoregulation, melatonin, and microclimate. *Journal of thermal biology*. 2004;29(1):31-36.
114. Scheer F, Czeisler CA. Melatonin, sleep, and circadian rhythms. *Sleep medicine reviews*. 2005;9(1):5-9.

115. Turgut M, Baka M, Yurtseven M. Pineal gland'dan salgılanan bir nörohormon olan melatoninin etkileri. Arşiv. 2002;11:453-470.
116. Kuş İ, Sarsılmaz M. Pineal bezin morfolojik yapısı ve fonksiyonları. T Klin J Med Sci. 2002;22:221-226.
117. ATASOY N. Melatonin ve Antioksidan Etkileri. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi.9(3):196-201.
118. Kaya H, Delibas N, Serteser M, Ulukaya E, Özkaya O. The effect of melatonin on lipid peroxidation during radiotherapy in female rats. Strahlentherapie und Onkologie. 1999;175(6):285-288.
119. Wahab MHA, Akoul E-SE, Abdel-Aziz A-AH. Modulatory effects of melatonin and vitamin E on doxorubicin-induced cardiotoxicity in Ehrlich ascites carcinoma-bearing mice. Tumori Journal. 2000;86(2):157-162.
120. Anwar MM, Moustafa MA. The effect of melatonin on eye lens of rats exposed to ultraviolet radiation. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology. 2001;129(1):57-63.
121. Sailaja Devi M, Suresh Y, Das U. Preservation of the antioxidant status in chemically-induced diabetes mellitus by melatonin. Journal of pineal research. 2000;29(2):108-115.
122. Paulis L, Šimko F. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind. Physiological research. 2007;56(6).
123. Sewerynek E. Melatonin and the cardiovascular system. Neuroendocrinology Letters. 2002;23:79-83.
124. Pierpaoli W. Pineal grafting and melatonin induce immunocompetence in nude (athymic) mice. International journal of neuroscience. 1993;68(1-2):123-131.
125. Mocchegiani E, Bulian D, Santarelli L, Tibaldi A, Muzzioli M, Pierpaoli W, et al. The immuno-reconstituting effect of melatonin or pineal grafting and its relation to zinc pool in aging mice. Journal of neuroimmunology. 1994;53(2):189-201.
126. Hotchkiss AK, Nelson RJ. Melatonin and immune function: hype or hypothesis? Critical Reviews™ in Immunology. 2002;22(5-6).
127. Conti A, Conconi S, Hertens E, Skwarlo-Sonta K, Markowska M, Maestroni GJ. Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells. Journal of pineal research. 2000;28(4):193-202.
128. Turgut M, Kaplan S. Effects of melatonin on peripheral nerve regeneration. Recent patents on endocrine, metabolic & immune drug discovery. 2011;5(2):100-108.
129. Odaci E, Kaplan S. Melatonin and nerve regeneration. International review of neurobiology. 2009;87:317-335.
130. Hardeland R. Antioxidative protection by melatonin. Endocrine. 2005;27(2):119-130.
131. Kaptanoglu E, Tuncel M, Palaoglu S, Konan A, Demirpençe E, Kiliç K. Comparison of the effects of melatonin and methylprednisolone in experimental spinal cord injury. Journal of Neurosurgery: Spine. 2000;93(1):77-84.
132. Ek RO, Zencirci SG, Dost T, Birincioglu M, Bilgin MD. Effects of melatonin supplementary on the sciatic nerve conduction velocity in the ovariectomized-aged rat. Neuroendocrinology Letters. 2007;28(5):666-670.
133. Turgut M, Uysal A, Pehlivan M, Yurtseven M. Assessment of effects of pinealectomy and exogenous melatonin administration on rat sciatic nerve suture repair: an electrophysiological, electron microscopic, and immunohistochemical study. Acta neurochirurgica. 2005;147(1):67-77.

134. Dhib-Jalbut S. Glatiramer acetate (Copaxone®) therapy for multiple sclerosis. *Pharmacology & therapeutics*. 2003;98(2):245-255.
135. Farina C, Weber MS, Meinl E, Wekerle H, Hohlfeld R. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: update on potential mechanisms of action. *The Lancet Neurology*. 2005;4(9):567-575.
136. Kipnis J, Yoles E, Porat Z, Cohen A, Mor F, Sela M, et al. T cell immunity to copolymer 1 confers neuroprotection on the damaged optic nerve: possible therapy for optic neuropathies. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000;97(13):7446-7451.
137. Liu J, Johnson TV, Lin J, Ramirez SH, Bronich TK, Caplan S, et al. T cell independent mechanism for copolymer-1-induced neuroprotection. *Eur J Immunol*. 2007;37(11):3143-3154.
138. Shaked I, Tchoresh D, Gersner R, Meiri G, Mordechai S, Xiao X, et al. Protective autoimmunity: interferon- γ enables microglia to remove glutamate without evoking inflammatory mediators. *Journal of neurochemistry*. 2005;92(5):997-1009.
139. Tanyeri G, Celik O, Erbas O, Oltulu F, Yilmaz Dilsiz O. The effectiveness of different neuroprotective agents in facial nerve injury: an experimental study. *The Laryngoscope*. 2015;125(11):E356-E364.
140. Cai Z, Yu G, Ma D, Tan J, Yang Z, Zhang X. Experimental studies on traumatic facial nerve injury. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1998;112(3):243-247.
141. Foecking EM, Fargo KN, Coughlin LM, Kim JT, Marzo SJ, Jones KJ. Single session of brief electrical stimulation immediately following crush injury enhances functional recovery of rat facial nerve. *Journal of Rehabilitation Research & Development*. 2012;49(3).
142. Li M, Zhu Q, Liu J. Olfactory ensheathing cells in facial nerve regeneration☆. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2020;86:525-533.
143. Tulaci KG, Tuzuner A, Emir HK, Tatar İ, Sargon MF, Tulaci T, et al. The effect of tacrolimus on facial nerve injury: Histopathological findings in a rabbit model. *American journal of otolaryngology*. 2016;37(5):393-397.
144. Ozbay I, Ital I, Kucur C, Akcılar R, Deger A, Aktas S, et al. Effects of ozone therapy on facial nerve regeneration☆. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2017;83:168-175.
145. Toulgoat F, Sarrazin J, Benoudiba F, Pereon Y, Auffray-Calvier E, Daumas-Duport B, et al. Facial nerve: from anatomy to pathology. Diagnostic and interventional imaging. 2013;94(10):1033-1042.
146. Sereflican M, Yurttas V, Ozyalvacı G, Terzi EH, Turkoglu SA, Yildiz S, et al. The histopathological and electrophysiological effects of thymoquinone and methylprednisolone in a rabbit traumatic facial nerve paralysis model. *American journal of otolaryngology*. 2016;37(5):407-415.
147. Neiva FC, Borin A, Cinini S, Mello LEA, Cruz OLM, Testa JRG. Experimental model of facial paralysis by nerve compression in primates (*Callithrix* sp.): A new model of facial paralysis in small nonhuman primates. *Acta oto-laryngologica*. 2012;132(11):1239-1242.
148. Proctor B, Nager G. The facial canal: normal anatomy, variations and anomalies. I. Normal anatomy of the facial canal. *The Annals of otology, rhinology & laryngology Supplement*. 1982;97:33-44.
149. Kahraman E, Yetifler S, Özda F. Ratlarda travmatik fasial sinir hasar› modelinde elektrofizyolojik-histopatolojik değ iflimin analizi. 2008.

150. Attiah MA, de Vries J, Richardson AG, Lucas TH. A rodent model of dynamic facial reanimation using functional electrical stimulation. *Frontiers in neuroscience*. 2017;11:193.
151. Gravvanis AI, Tsoutsos DA, Tagaris GA, Papalois AE, Patralexis CG, Iconomou TG, et al. Beneficial effect of nerve growth factor-7S on peripheral nerve regeneration through inside-out vein grafts: An experimental study. *Microsurgery: Official Journal of the International Microsurgical Society and the European Federation of Societies for Microsurgery*. 2004;24(5):408-415.
152. De Koning P, Brakkee JH, Gispens WH. Methods for producing a reproducible crush in the sciatic and tibial nerve of the rat and rapid and precise testing of return of sensory function: beneficial effects of melanocortins. *Journal of the neurological sciences*. 1986;74(2-3):237-246.
153. Topdag M, Iseri M, Topdag DO, Kokturk S, Ozturk M, Iseri P. The effect of etanercept and methylprednisolone on functional recovery of the facial nerve after crush injury. *Otology & Neurotology*. 2014;35(7):1277-1283.
154. Topdag M, Topdag DO, Ila K, Muezzinoglu B, Yaprak B, Ozturk M, et al. The effect of memantine on functional recovery of the facial nerve after crush injury. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2015;272(2):473-478.
155. Vakharia KT, Lindsay RW, Knox C, Edwards C, Henstrom D, Weinberg J, et al. The effects of potential neuroprotective agents on rat facial function recovery following facial nerve injury. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2011;144(1):53-59.
156. Zhang W, Sun B, Yu Z, An J, Liu Q, Ren T. High dose erythropoietin promotes functional recovery of rats following facial nerve crush. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2009;16(4):554-556.
157. Sharma N, Moeller CW, Marzo SJ, Jones KJ, Foecking EM. Combinatorial treatments enhance recovery following facial nerve crush. *The Laryngoscope*. 2010;120(8):1523-1530.
158. Zheng X-s, Ying T-t, Yuan Y, Li S-t. Nimodipine-mediated re-myelination after facial nerve crush injury in rats. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015;22(10):1661-1668.
159. Nakagawa J, Matsumoto N, Nakane Y, Yamakawa K, Yamada T, Matsumoto H, et al. The beneficial effects of ETS-GS, a novel vitamin E derivative, on a rat model of crush injury. *Shock*. 2016;46(6):681-687.
160. Ganguly A, McEwen C, Troy EL, Colburn RW, Caggiano AO, Schallert TJ, et al. Recovery of sensorimotor function following sciatic nerve injury across multiple rat strains. *Journal of neuroscience methods*. 2017;275:25-32.
161. Zhang J, Ren J, Liu Y, Huang D, Lu L. Resveratrol regulates the recovery of rat sciatic nerve crush injury by promoting the autophagy of Schwann cells. *Life Sciences*. 2020;256:117959.
162. Pockett S, Gavin R. Acceleration of peripheral nerve regeneration after crush injury in rat. *Neuroscience letters*. 1985;59(2):221-224.
163. Olmstead DN, Mesnard-Hoaglin NA, Batka RJ, Haulcomb MM, Miller WM, Jones KJ. Facial nerve axotomy in mice: a model to study motoneuron response to injury. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. 2015(96):e52382.
164. Beahrs T, Tanzer L, Sanders VM, Jones KJ. Functional recovery and facial motoneuron survival are influenced by immunodeficiency in crush-axotomized mice. *Experimental neurology*. 2010;221(1):225-230.
165. Greene EC. Anatomy of the rat. *Transactions of the American Philosophical Society*. 1935;27:iii-370.

166. Salomone R, Costa HJZR, Rodrigues JRF, Reis e Silva SM, Orando PC, Bento RF. Assessment of a neurophysiological model of the mandibular branch of the facial nerve in rats by electromyography. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2012;121(3):179-184.
167. Kinderman NB, Jones KJ. Axotomy-induced changes in ribosomal RNA levels in female hamster facial motoneurons: differential effects of gender and androgen exposure. *Experimental neurology*. 1994;126(1):144-148.
168. Schwarting S, Schröder M, Stennert E, Goebel H. Morphology of denervated human facial muscles. *Orl*. 1984;46(5):248-256.
169. Constantinidis J, Akbarian A, Steinhart H, Iro H, Mautes A. Effects of immediate and delayed facial-facial nerve suture on rat facial muscle. *Acta otolaryngologica*. 2003;123(8):998-1003.
170. Ko M-H, Chen W-P, Lin-Shiau S-Y, Hsieh S-T. Age-dependent acrylamide neurotoxicity in mice: morphology, physiology, and function. *Experimental neurology*. 1999;158(1):37-46.
171. Nichols CM, Myckatyn TM, Rickman SR, Fox IK, Hadlock T, Mackinnon SE. Choosing the correct functional assay: a comprehensive assessment of functional tests in the rat. *Behavioural brain research*. 2005;163(2):143-158.
172. Varejão AS, Meek MF, Ferreira AJ, Patrício JA, Cabrita AM. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. *Journal of neuroscience methods*. 2001;108(1):1-9.
173. West CA, Davies KA, Hart AM, Wiberg M, Williams SR, Terenghi G. Volumetric magnetic resonance imaging of dorsal root ganglia for the objective quantitative assessment of neuron death after peripheral nerve injury. *Experimental neurology*. 2007;203(1):22-33.
174. Terenghi G, Calder J, Birch R, Hall S. A morphological study of Schwann cells and axonal regeneration in chronically transected human peripheral nerves. *The Journal of Hand Surgery: British & European Volume*. 1998;23(5):583-587.
175. Varejão AS, Melo-Pinto P, Meek MF, Filipe VM, Bulas-Cruz J. Methods for the experimental functional assessment of rat sciatic nerve regeneration. *Neurological research*. 2004;26(2):186-194.
176. Wilson AD, Hart A, Brannstrom T, Wiberg M, Terenghi G. Primary sensory neuronal rescue with systemic acetyl-L-carnitine following peripheral axotomy. A dose-response analysis. *British journal of plastic surgery*. 2003;56(8):732-739.
177. Karşıdağ S, Özcan A, Şahin Ş, Karşıdağ S. Farklı seviyelerde ve onarım tiplerindeki periferik sinir iyileşmesinin elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2008;42(4):278-283.
178. Barrs DM. Facial nerve trauma: optimal timing for repair. *The Laryngoscope*. 1991;101(8):835-848.
179. Lundborg G, Dahlin L-B, Danielsen N, Hansson H-A, Johannesson A, Longo FM, et al. Nerve regeneration across an extended gap: a neurobiological view of nerve repair and the possible involvement of neuronotrophic factors. *The Journal of hand surgery*. 1982;7(6):580-587.
180. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurgical focus*. 2004;16(5):1-7.
181. 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 medical journal*. 2019;40(12):1209.

182. Guerrero JM, Reiter RJ. Melatonin-immune system relationships. *Current topics in medicinal chemistry*. 2002;2(2):167-179.
183. Maestroni GJ. The immunoneuroendocrine role of melatonin. *Journal of pineal research*. 1993;14(1):1-10.
184. Cagnoni M, Lombardi A, Cerinic M, Dedola G, Pignone A. Melatonin for treatment of chronic refractory sarcoidosis. *The Lancet*. 1995;346(8984):1229-1230.
185. Kaya Y, Sarıkcıoğlu L, Aslan M, Kencebay C, Demir N, Derin N, et al. Comparison of the beneficial effect of melatonin on recovery after cut and crush sciatic nerve injury: a combined study using functional, electrophysiological, biochemical, and electron microscopic analyses. *Child's Nervous System*. 2013;29(3):389-401.
186. Rydevik B, Lundborg G. Permeability of intraneural microvessels and perineurium following acute, graded experimental nerve compression. *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*. 1977;11(3):179-187.
187. Reiter RJ, Tan D-x, Leon J, Kilic Ü, Kilic E. When melatonin gets on your nerves: its beneficial actions in experimental models of stroke. *Experimental biology and medicine*. 2005;230(2):104-117.
188. Shokouhi G, Tubbs RS, Shoja MM, Hadidchi S, Ghorbanihaghjo A, Roshangar L, et al. Neuroprotective effects of high-dose vs low-dose melatonin after blunt sciatic nerve injury. *Child's Nervous System*. 2008;24(1):111-117.
189. Kasmaie FM, Jahromi Z, Gazor R, Zaminy A. Comparison of melatonin and curcumin effect at the light and dark periods on regeneration of sciatic nerve crush injury in rats. *EXCLI journal*. 2019;18:653.
190. Rateb EE, Amin SN, El-Tablawy N, Rashed LA, El-Attar S. Effect of melatonin supplemented at the light or dark period on recovery of sciatic nerve injury in rats. *EXCLI journal*. 2017;16:138.
191. Aharoni R, Arnon R, Eilam R. Neurogenesis and neuroprotection induced by peripheral immunomodulatory treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroscience*. 2005;25(36):8217-8228.
192. Simon GJB, Bakalash S, Aloni E, Rosner M. A rat model for acute rise in intraocular pressure: immune modulation as a therapeutic strategy. *American journal of ophthalmology*. 2006;141(6):1105-1111.
193. Shibata M, Tsai T-M, Firrell J, Breidenbach WC. Experimental comparison of vascularized and nonvascularized nerve grafting. *The Journal of hand surgery*. 1988;13(3):358-365.
194. Frykman GK, McMillan PJ, Yegge S. A review of experimental methods measuring peripheral nerve regeneration in animals. *Orthopedic Clinics of North America*. 1988;19(1):209-219.

EKLER**EK-1 ÖZGEÇMİŞ****Kişisel Bilgiler**

Adı Soyadı : Muhammed Raşid GÖKSU
Uyruğu : T.C.

Eğitim Bilgileri

Lise : Maltepe Askeri Lisesi (2006-2010)
Üniversite : Hacettepe Üniversitesi (2011-2016)
Uzmanlık : Ağız Diş ve Çene Cerrahisi (2017-2022)

Yabancı Dil Bilgisi

İngilizce : İleri derece