



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

TRAVMATİK FASİYAL SİNİR PARALİZİSİNDE
4-AMİNOPİRİDİN'İN FASİYAL SİNİR İYİLEŞMESİNDEKİ
ETKİSİNİN METİLPREDNİZOLON İLE KARŞILAŞTIRMALI
OLARAK GÖSTERİLMESİ

Dr. Murat Toraman



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**TRAVMATİK FASİYAL SİNİR PARALİZİSİNDE
4-AMİNOPİRİDİN'İN FASİYAL SİNİR İYİLEŞMESİNDEKİ
ETKİSİNİN METİLPREDNİZOLON İLE KARŞILAŞTIRMALI
OLARAK GÖSTERİLMESİ**

Dr. Murat Toraman

Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Semra Külekçi

(UZMANLIK TEZİ)

(İSTANBUL/2019)

TEŞEKKÜRLER

Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniğinde geçirdiğim 4 yıl boyunca destek, yönlendirme, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan başta hocam ve klinik eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Tülay Erden Habeşoğlu'na; eski hocalarım Prof. Dr. Berna Uslu Coşkun ve Prof. Dr. Arzu Tatlıpınar'a; başasistanımız ve tez danışmanım olarak eğitimimde yardımını hiç eksik etmeyen Uzm. Dr. Semra Külekçi'ye; desteklerini benden hiç esirgemeyen ve her zaman minnettar kalacağım bütün uzman abi ve ablalarım; çalışmaktan her zaman zevk aldığım, etik anlayışları ve dünya görüşleriyle bana çok şey katan sevgili eski kıdemlilerim ve arkadaşlarım Emrah Tekdemir, Selami Uzun, Mustafa Emrah Kınal ve Serhan Keskin'e; sonradan çalışma arkadaşı olduğum ve beraber çalışmaktan onur duyduğum sevgili çalışma arkadaşlarım Barış İlke Çokay, Cem Kavvasoğlu, İbrahim Palaoğlu, Nurdan Köse, Enver Sorkun ve İhsan Ceceli'ye; daha iyi bir hekim ve daha iyi bir insan olmama yardım eden canım Ceren Durgun'a; bütün zor süreçlerde olduğu gibi tez aşamasında da yanımda olan canım arkadaşlarım Esra Misir, Merve Sarısoy ve Eren Tatoğlu'na; sabırlı ve güçlü olmayı öğrendiğim, her şeyimi borçlu olduğum biricik annem başta olmak üzere tüm aileme; ikinci ailem olarak gördüğüm varlıkları bana daima huzur veren canım arkadaşlarım Aylin, Burcu, Burçin, Ecem, Atakan, ve Gökhan'a; son olarak da kendilerinden çok şey öğrendiğim, her zaman minnettar olacağım değerli hastalarım sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
FASİYAL SİNİR ANATOMİSİ	3
FASİYAL SİNİR FİZYOLOJİSİ	6
FASİYAL SİNİR HASARI	7
FASİYAL PARALİZİLİ HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ	8
TRAVMATİK FASİYAL PARALİZİLER	13
FASİYAL SİNİR YARALANMALARININ TEDAVİSİ	14
4-AMİNOPİRİDİN	16
GEREÇ VE YÖNTEM	18
BULGULAR	22
TARTIŞMA.....	29
SONUÇ.....	36
KAYNAKLAR	37
ÖZGEÇMİŞ	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

4-Ap: 4-Aminopiridin

a : Arteria

BAP: Bileşik Aksiyon Potansiyeli

DM: Diabetes Mellitus

EMG: Elektromiyografi

ENoG: Elektronöronografi

ip: İntraperitoneal

İAK :İnternal Akustik Kanal

LSSK: Lateral semisirkuler kanal

mA: Miliamper

MST: Maksimal uyarı testi

n. : Nervus

NET: Sinir eksitabilite testi

Nuc. : Nükleus

SSSK: Superior semisirkuler kanal

Ted.S: Tedavi Sonrası

TÖ: Travma öncesi

TPFSP: Travmatik periferik fasiyal sinir paralizisi

TS: Travma sonrası

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Fasiyal paralizi nedenleri	9
Tablo 2: Elektrofizyolojik parametrelerin değeriendirilmesi.....	23
Tablo 3: Gruplara göre histopatolojik bulguların değeriendirilmesi.....	26
Tablo 4: Histopatolojik bulgular için Post-Hoc test.....	27



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Fasiyal sinirin parasempatik ve sensöriyel dalları	3
Şekil 2: Fasiyal sinirin intratemporal kısımlarının uzunlukları.....	6
Şekil 3: Sıçan fasiyal sinirinin bukkal dalı	21
Şekil 4: Sıçan fasiyal sinirinin hasarlanması.....	21



ÖZET

AMAÇ

Bu çalışmada travmatik fasiyal sinir hasarında daha iyi fonksiyonel iyileşme sonuçları almak ve travmatik fasiyal sinir hasarı tedavisinde günümüzde kullanılan ancak yan etkileri bakımından kullanımında kısıtlılıklar bulunan Metilprednizolon'a alternatif olabilecek 4-Aminopiridin adlı ilacın etkilerinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Wistar Albino suşu 15 adet erkek ve 15 adet dişi, toplamda 30 adet sıçan kullanıldı. Sıçanlar her grupta 6 adet denek olacak şekilde toplam beş gruba ayrıldı. Tüm sıçanların anestezi altında sağ fasiyal sinirinin bukkal dalı bulundu. Elektrofizyolojik ölçümler için sinir monitörü (Medtronic NIM Response 3.0) kullanıldı. Sham grubu (Grup 1) dışındaki sıçanların fasiyal sinirinin bukkal dalı 40 dakika boyunca vasküler klemp ile sıkıştırılarak travmatize edildi. Hasar öncesi ve hasar sonrası sinir uyarılma eşikleri ölçüldü. Üç hafta boyunca Grup 2'ye izotonik, Grup 3'e Metilprednizolon, Grup 4'e 4-Aminopiridin, Grup 5'e ise Metilprednizolon ve 4-aminopiridin birlikte intraperitoneal yoldan verildi. Üç haftanın sonunda sinir uyarılma eşikleri tekrar tespit edilerek istatistiksel olarak travma öncesi ve travma sonrasındaki eşiklerle karşılaştırıldı. Ayrıca hasarlanan fasiyal sinir kısımları etrafındaki 1 cm'lik sağlam sinir dokusu ile birlikte çıkartılarak histopatolojik değerlendirme yapıldı. Bu değerlendirmede aksonal dejenerasyon, vasküler konjesyon, makrovakuolizasyon, akson çapı ve myelin kalınlığı açısından spesmenler incelendi ve sonuçları grup bazında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Tüm grupların travma öncesinde sinir uyarılma eşiği ortalaması 0,05-0,09 miliamper (mA) aralığında tespit edilirken; sham grubu dışındaki grupların travma sonrası sinir uyarılma eşiği ortalamaları 1,2-1,5 mA aralığında tespit edildi. Gruplar arasında travma öncesi ve travma sonrası uyarı eşiği değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Üç haftalık tedaviden sonra sinir uyarılma eşiği ortalamaları; sham grubunda 0,075 mA, izotonik verilen kontrol

grubunda 0,14 mA, sadece steroid alan grupta 0,075 mA, sadece 4-aminopiridin alan grupta 0,055 mA, steroid + 4-aminopiridin birlikte alan grupta 0,04 mA olarak tespit edildi. Sham grubunda; Travma öncesi uyarı eşiği değerlerine göre tedavi sonrası uyarı eşiği değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Gruplar arasında tedavi sonrası uyarı eşiği değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubunun tedavi sonrası uyarı eşiği değerleri, Sham, Aminopiridin ve Aminopiridin+Metilprednizolon gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). Sham grubunun tedavi sonrası uyarı eşiği değerleri, Aminopiridin ve Aminopiridin+Metilprednizolon gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). Metilprednizolon grubunun tedavi sonrası uyarı eşiği değerleri, Aminopiridin ve Aminopiridin+Metilprednizolon gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında tedavi sonrası uyarı eşiği değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Histopatolojik değerlendirmede ise aksonal dejenerasyon, vasküler konjesyon, makrovakuolizasyon, akson çapı ve myelin kalınlığı değerleri açısından gruplar ayrı ayrı değerlendirilmiş olup her bir değer için gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). 4-aminopiridin ve Metilprednizolon'un beraber kullanıldığı grubun histopatolojik olarak nörorejenerasyonu gösteren bulgularının toplam skorları diğer tedavi gruplarından daha yüksek bulunmuştur.

SONUÇ

4-Aminopiridin'in travmatik fasiyal sinir hasarında fasiyal sinir iyileşmesi üzerinde olumlu etkisinin olduğu, Metilprednizolon tedavisinin etkinliğini artırabileceği, Metilprednizolon kullanılmayan durumlarda da iyi bir tedavi alternatifi olduğu gösterildi.

Anahtar Kelimeler: fasiyal paralizi, dalfampiridin, nörorejenerasyon, 4-aminopiridin

ABSTRACT

AIM

We aimed to investigate the effects of 4-aminopyridine and Methylprednisolone on regeneration of the nerve in rats with traumatic facial paralysis. Although methylprednisolone have been used for many years to treat in patients with facial paralysis, it has many side effects. In cases when methylprednisolone should not be used due to side effects, we investigated 4-aminopyridine as an alternative drug for use in the treatment of facial paralysis.

MATERIALS AND METHODS

Thirty adult Wistar albino rats were used in the study. The rats were randomly divided into 5 groups. The buccal branch of the right facial nerve in all groups except the sham group was traumatized by a vascular clamp for 40 minutes. Group 1 was sham group, Group 2 was given SF as a control group, Group 3 was given metylprednisolone, Group 4 was given 4-aminopyridin, Group 5 was given methylprednisolone and 4-aminopyridine together for 3 weeks. Nerve stimulus thresholds were measured before trauma, after trauma and at the end of the 3 weeks treatment period. At the end of study, 1 cm nevre segment from the crush site to distal end removed to make histopathological evaluation. All specimens were examined in terms of the degree of axonal degeneration, vascular congestion, macrovacuolization, axon diameter and thickness of myelin sheath. Axonal degeneration, vascular congestion, and macro vacuolization were evaluated as none, mild, moderate or severe. Axon diameter was assessed as very small, small or normal. The thickness of the myelin sheath was evaluated as very thin, thin or normal.

RESULTS

Mean nerve stimulus thresholds increased significantly in all groups except sham group due to trauma. Although mean threshold levels decreased significantly after all treatment models, there was still a significant difference between posttreatment results ($p < 0.05$) in groups. When the groups were compared with each

other, posttreatment thresholds levels of Group 4 and Group 5 were significantly lower than other groups ($p<0.05$). Histopathological evaluation results showed that Group 5 has more neuroregenerative scores than other groups.

CONCLUSION

Our study indicated that 4-aminopyridin has a potential to achieve neuroregeneration even when it used by alone. 4-aminopyridine is a beneficial drug that can be used for traumatic facial paralysis as an alternative for corticosteroids or a combination therapy with steroids.

Key Words:facial paralysis, dalfampridine, neuroregeneration,
4-aminopyridine

GİRİŞ VE AMAÇ

Her iki yüz yarımının istirahat ve hareket halinde simetrik oluşu yüz estetiğini oluşturan en önemli unsurdur (1). Bu nedenle fasiyal sinir fonksiyonları yüz estetiğini oluşturmada oldukça önemlidir. Yüzün mimik hareketlerini sağlayan kaslar fasiyal sinir tarafından innerve edilmektedir. Ayrıca fasiyal sinirin tat alma duyusunun taşınması ve iç kulağın yüksek gürültüden korunması gibi diğer birçok fonksiyonu da bulunmaktadır. Bunun yanında gözün kapanmasını sağlayan kasların da fasiyal sinir hasarından etkilenmesi; göz kapaklarının kapanmamasına ve gözde kuruma, ülserasyon, keratit ve hatta görme kaybına yol açabildiğinden fasiyal sinir paralizisinde özel önem kazanmaktadır (2,3).

Mimik hareketlerindeki farklılıkların kolayca anlaşılır olması fasiyal sinir patolojilerinin erken teşhisine olanak sağlamaktadır. Fasiyal sinirin fonksiyonu bozulduğunda hastalarda fonksiyonel ve psişik birçok problem meydana gelebilmektedir(3,4).

Fasiyal sinir, kranial sinirler içerisinde en sık fonksiyonu bozulan sinirdir. Bu sıklığın en önemli nedeni uzun ve dar bir kemik kanal (Fallop kanalı) içerisinde kıvrımlar yaparak seyretmesidir. Fasiyal sinir patolojilerinin %90'ına yakını fallop kanalı içerisindeki bir patolojiye bağlı ortaya çıkmaktadır (1-3).

Periferik fasiyal paralizilerinin %50'sinden fazlası idiyopattır. İdiyopatik fasiyal sinir paralizilerinden sonra en sık paralizisi nedeni ise travmatik fasiyal paralizilerdir (2,3). Travmatik periferik fasiyal sinir paralizileri (TPFSP) özellikle temporal kemik ve yüzde meydana gelen travmalar sonucunda oluşmaktadır. TPFSP'lerin diğer bir sebebi ise iyatrojenik nedenlerdir. Parotis bezi cerrahileri, timpanoplasti, radikal mastoidektomi, modifiye radikal mastoidektomi, stapes cerrahisi, endolenfatik kese cerrahileri, vestibuler sinire yönelik cerrahiler, akustik tümör cerrahisi gibi cerrahiler sonrasında TPFSP görülebilmektedir (2,3).

Akut fasiyal paralizili hastalarda fasiyal sinirdeki fonksiyon bozukluğunun kalıcı olma ihtimalini azaltmak için; hem farmakolojik, hem de cerrahi tedaviler düzenlenmiştir. Medikal tedaviler içerisinde kortikosteroidler güçlü antiinflamatuvar ve anti ödem etkinliği nedeniyle en sık tercih edilen gruptur (5-8).

60 yılı aşkın süredir fasiyal sinir paralizilerinin tedavisinde steroidlerin kullanımı yapılan birçok çalışmada önerilse de, yapılan bu çalışmalar randomizasyon eksikliği, ölçüm yöntemlerinin validizasyon eksikliği, ilacın yeterli tedavi gücüne sahip olmaması yönünden tartışma konusu olmaya devam etmektedirler (6). Ayrıca yan etki profilinin geniş olması, diyabet ve hipertansiyon gibi sistemik hastalıkları bulunan hasta gruplarında güvenle kullanılamaması kortikosteroidlerin dezavantajıdır (6-9). Bu nedenle fasiyal sinir paralizilerinin tedavisinde kullanılmak üzere farklı tedavi ajanlarının etkisini inceleyen birçok çalışma mevcuttur.

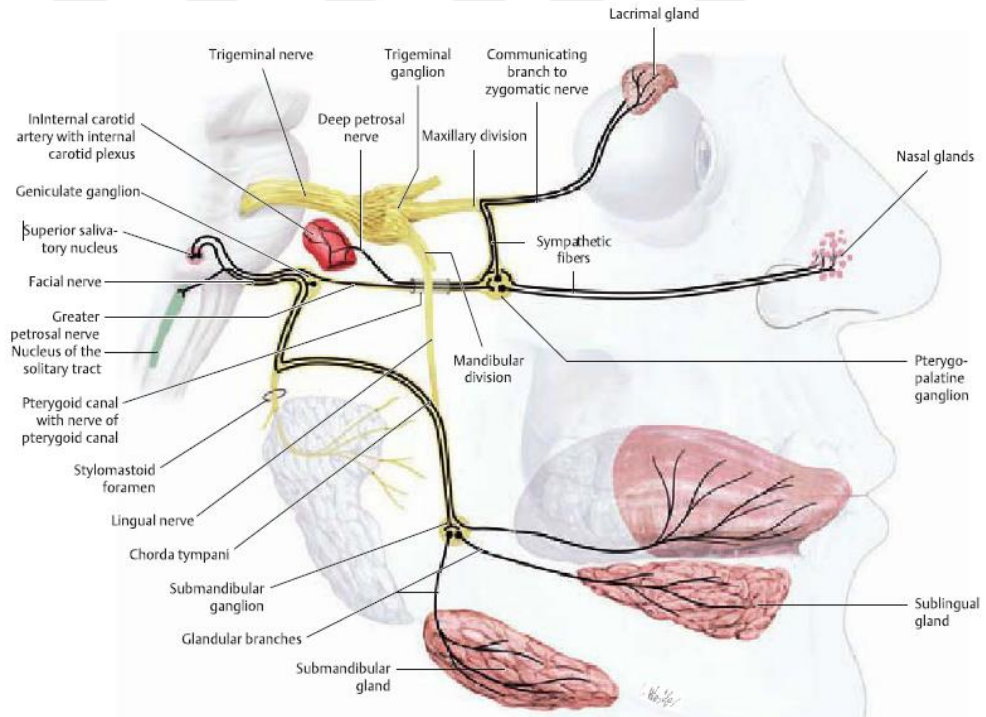
4-aminopiridin (4-Ap) Multiple Sklerozis (MS) hastalarının semptomatik tedavisinde 2010 yılında FDA tarafından onay almış geniş spektrumlu potasyum (K) kanal blokörü olma özelliği taşıyan bir ilaçtır. Yıllardır MS gibi kronik demyelinizan hastalıklarda 4-Ap'nin semptomatik düzelme sağlamasını gösteren birçok çalışma (10-16) yapılmış olsa da akut periferik sinir hasarında etkisini araştıran literatürde sadece bir yayına rastlanmıştır (17). 4-Ap'nin hasarlı sinirlerde selektif K kanal blokajı yapıp aksiyon potansiyellerinin devamını sağlamasını; kronik elektriksel stimulasyon yöntemi ile nörorejenerasyon sağlamanın kimyasal yolla oluşturan modeli olarak savunan çalışma (17), bizde de 4-Ap'nin akut travmatik periferik fasiyal paralizde kullanılabilecek bir ilaç olma düşüncesini doğurmuştur. Biz de bu bilgiler ışığında çalışmamızda kortikosteroidlerin kullanılmasının sakıncalı olduğu hasta grubunda kullanılabilecek alternatif bir ilaç bulma amacıyla, bunun yanında kortikosteroidlerin kullanılabildiği durumlarda da kortikosteroidlerle kombine kullanıldığında nöronal rejenerasyonu daha iyi sağlayabilecek bir ajan bulmak amacıyla 4-Ap'nin travmatik fasiyal paralizilerde sinir iyileşmesi üzerine olan etkilerini inceledik (10-17).

GENEL BİLGİLER

FASİYAL SİNİR ANATOMİSİ

Fasiyal sinir embriyolojik olarak ikinci brankial ark'tan gelişen ve bu ark'tan kaynaklanan kas ve organları innerve eden; sensitif, motor ve parasempatik liflerden oluşan karma tipte bir kranial sinirdir. Beyin sapında üç adet nükleusu bulunur. Bunlar; nucleus (nuc.) nervi facialis, nuc. tractus solitarius ve nuc. salivatorius superior'dur. Motor lifleri taşıyan nervus (n.) Fasiyalis, parasempatik ve sensitif lifleri taşıyan n. intermedius (Wrisberg siniri) olarak iki kök şeklinde sulcus bulbopontinus'tan beyin sapını terk eder (18).

Fasiyal sinirin motor lifleri yüzün mimik kasları ile birlikte ikinci brankial ark'tan kaynaklanan platizma, stilohyoid, styloglossus, digastrik kasın arka karnı, aurikularis posterior ve stapedius kasını innerve eder. Parasempatik lifleri gözyaşı ve tükürük salgısını uyarır. Duyusal lifleri tat almada görev yaparlar (18). (Şekil 1)



Şekil 1: Nervus intermedius; dil ön 2/3'ünün tat duyusunu alır (korda timpani dalı) ve submandibular, sublingual, minör tükürük glandlarının preganglionik parasempatik liflerini taşır (korda timpani dalının submandibular gangliondaki sinapsları ile). Aynı zamanda nazal mukozal glandların ve lâkrimal glandların (nervus petrosus superficialis major dalı'nın pterigopalatine ganglionda yaptığı sinapslar ile) preganglionik parasempatik innervasyonunu sağlar. (Thieme Atlas of Anatomy, Head and Neuroanatomy, Thieme 2007, Illustration by Karl Wesker'dan alıntılanmıştır)

Motor Lifler

Ponsta bulunan motor nükleus bir ana ve iki aksesuar nükleustan meydana gelir. Ana motor nükleusta fonksiyonel olarak ventral, dorsal, intermediyer ve medial alt nükleuslar bulunur. Ventral alt nükleuslar orbiküler ve frontal kasları; dorsal alt nükleuslar perioral ve peribukkal kasları; intermediyer alt nükleuslar ise platisma ve aurikuler kasları; medial alt nükleusların büyük kısmı yanak kaslarını innerve eder (19).

Aksesuar motor nükleuslar dorsal ve ventral olmak üzere iki tanedir. Dorsal aksesuar nükleusun digastrik kas arka karnını innerve ettiği gösterilmiştir. Ventral aksesuar nükleus ise stapes kasını innerve eder ve ossiküler adaptasyonda rol oynar (20).

Parasempatik Lifler

Fasiyal sinirin parasempatik lifleri lakrimo-muko-nazal sistem ve nükleus salivatorius pontis olmak üzere iki bölgeden köken alır.

1. Lakrimo-muko-nazal sistem: Ganglion geniculi seviyesinde n.petrozus superficialis majör aracılığıyla fasiyal sinir demetinden ayrılan bu lifler sfenopalatin gangliona uğrar ve lâkrimal, burun ve damak bezlerini innerve ederler (18). (Şekil 1)

2. Nükleus salivatorius pontis kökenli parasempatik lifler ise N. İntermedius içinde periferik doğru yol alırlar ve korda timpani aracılığıyla fasiyal sinirden ayrılırlar. Korda timpani aracılığıyla fasiyal sinirden ayrılan bu lifler submandibuler gangliona uğrayarak, submandibuler ve sublingual bezlerin parasempatik innervasyonunu sağlarlar (18). (Şekil 1)

Sensitif Lifler

Özel ve somatik olmak üzere iki çeşit fasiyal sinir sensitif innervasyonu mevcuttur.

1. Fasiyal sinirin somatik duyuşal lifleri dış kulak yolu arka duvarı ve buna yakın timpan membran bölümü, dış kulak yolu girişi, tragus, konka, heliks, antiheliks ve lobülün bir kısmına ait cilt bölgesinden ağrı, ısı ve dokunma duyularını alır.

2. Fasiyal sinirin özel duyuşal lifleri ise dilin ipsilateral ön 2/3 bölümüne ait tat duyusunu alarak korda timpani içerisinde fasiyal sinire ulaşırlar. (Şekil 1)

Supranükleer Fasiyal Sinir Bölümü

Fasiyal sinir çekirdeğine ait motor hücrelerin primer santral bağlantıları aberant piramidal yolun kortikobulber lifleri ile sağlanır. Ana motor nükleusun frontal ve orbiküler kasları innerve eden ventral bölgesi bilateral kortikal innervasyon alırken, diğer alt nükleuslar kontralateral kortikal innervasyon alır.

Nükleer Fasiyal Sinir Bölümü

Motor çekirdek dördüncü ventrikülün altında, ponsun 1/3 alt kısmında, X. sinir çekirdeğinin (Nucleus ambiguus) hemen yakınında yerleşmiştir. Bu motor çekirdeğin biraz iç ve üstünde ise parasempatik liflerinin çekirdeği olan salivator çekirdek bulunur. Motor nükleustan çıkan lifler VI. kranial sinir nükleusunun etrafını dolaştıktan sonra ponstan ayrılır. Bunların daha aşağısında medulla oblongata hizasında duyuşal çekirdek olan nuc. tractus solitarii yer alır.

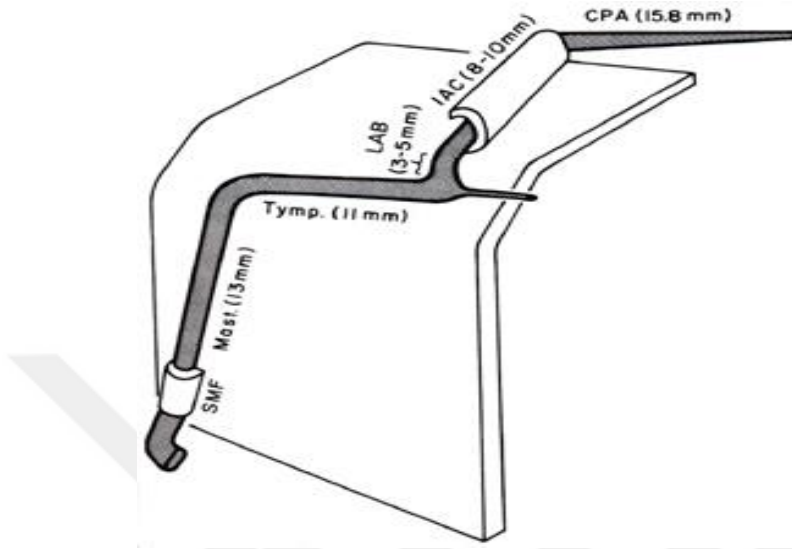
İnfranükleer Fasiyal Sinir Bölümü

Fasiyal sinir beyin sapını pontobulbar oluktan terk eder. Beyin sapı ile uç dalları arasında üç kısımda incelenir.

1- İntrakraniyal Kısım (Serebellopontin Köşe): Fasiyal sinirin beyin sapından ayrıldığı kısım ile internal akustik kanal (İAK) arasındaki fasiyal sinir bölümüdür. Pons ile İAK arasındaki sinir uzunluğu yaklaşık 23-24 mm kadardır. Burada fasiyal sinir n.intermedius, vestibulokoklear sinir ve iç kulak yoluna giden damarlarla birlikte seyrederek. Bu beraber seyreden yapıların oluşturdukları demete akustiko-fasiyal pedikül adı verilir (21).

2- İntratemporal Kısım: Fasiyal sinir serebellopontin köşedeki seyrinden sonra n.intermedius ve sekizinci kranial sinirle birlikte İAK'dan temporal kemiğe girer. Fasiyal sinirin İAK'da seyreden bu kısmı 'meatal segment' olarak isimlendirilir. Meatal segmentten sonra stilomastoid foramenden çıkıncaya kadar temporal kemikte 'Fallop Kanalı' olarak da bilinen fasiyal kanal içerisinde yaklaşık olarak 3 cm'lik 'Z' şeklinde bir yol kat eder. Bu kanal iki dirsek ve üç segmentten oluşur. Bu segmentler; İAK'dan genikulat ganglionu (birinci dirsek) kadar olan

‘Labirenter Segment’, genikulat gangliondan ikinci dirseğe kadar olan ‘Timpanik Segment’, ikinci dirsekten stilomastoid foramene kadar olan ‘Mastoid Segment’ olarak adlandırılır (10,18). (Şekil 2)



Şekil 2: Fasiyal sinirin intratemporal kısımlarının uzunluklarını gösteren şekil. (The facial nerve. May's second edition. Edited by May and schalitkin. Thieme medical publishers'dan)

3- Ekstratemporal (Ekstrakranial) Parça: Fasiyal sinir huni gibi giderek daralan ve 2 mm çapa kadar inen kemik kanalından stilomastoid foramen yoluyla çıkarak temporal kemiği terk eder (22,23). Fasiyal sinir stilomastoid forameni terk ettikten sonra sırayla posterior aurikuler, digastrik ve stilohyoid dallarını verir. Fasiyal sinir stiloid çıkıntının arkasından kavis çizerek öne yukarı doğru parotisin derin ve superfasiyal lobu arasına doğru uzanır. Fasiyal sinir mandibula ramusunun arka kenarında parotis bezi içerisinde ‘Temporofasiyal’ ve ‘Servikofasiyal’ dallarına ayrılır.

FASİYAL SİNİR FİZYOLOJİSİ

Nöronlarda oluşturulan impulslar aksonlar tarafından taşınırlar. İnsanda fasiyal sinir akson kalınlığı 3 ila 20 mikron arasında değişmektedir. Aksonlar periferik sinir sisteminde Schwann hücrelerinin (SH) oluşturduğu myelin kılıf ile sarılmıştır. İKİ SH arasında myelin kılıfın olmadığı Ranvier düğümü olarak adlandırılan kısımlar vardır (24). Her sinir lifi endonöryum denilen bir konnektif

doku ile sarılıdır. Endonöryum SH'ler ile sıkı bir bağlantıya sahiptir. SH'ler hasar sonrasında sinir fibrillerinin rejenerasyonu için bir tünel oluşturarak hasarlı bölgenin doğru yönde iyileşmesini sağlamada önemli görev yaparlar. Endonöryumun etrafını poligonal hücrelerin oluşturduğu konsantrik tabakalar halinde saran kılıf ise Perinöryum olarak adlandırılır. En dış tabaka ise gevşek gözeli dokudan oluşan Epinöryumdur.

İstirahat halinde iken aksonun dışındaki endonöral doku ile aksoplazma arasında elektronegatif bir ilişki mevcuttur. İstirahatteki bu polarizasyon durumu, hücre membranı içindeki iyonik pompalar ile sağlanmaktadır. İmpuls iletimi esnasında hücre membranındaki iyon kanalları açılarak sodyumun içeri girmesini ve potasyumun dışarı atılmasını sağlarlar. Böylece hücre membranı depolarize hale getirilir ve istirahat elektrik potansiyeli kaybolur. Sinir impulsu: membrandaki bu olayların art arda tekrarlanarak bir dalga halinde terminal noktaya kadar ulaşan geçişidir. Sinir impulsunun geçişi sırasında lokal akım, ranvier nodları arasından atlayarak ilerler (saltotuvaz iletim) (24) .

FASİYAL SİNİR HASARI

Aksonal Blok ve Dejenerasyon Patolojisi

Bir periferik sinirin yaralanması sonrasında, hasarın distalinde kalan sinir dokusu metabolik gereksinimleri sağlayan nöron gövdesinden ayrıldığı için beslenemez, distaldeki myelin kılıf ve akson bölümlerinin yıkıma uğrayarak makrofajlarca fagosite edilmesi ile seyreden bu süreç “Wallerian dejenerasyon” olarak adlandırılır (25,26). İyileşme, kaslardaki motor son plaklara dönen fibrillerin sayısı, myelinizasyon derecesi ve büyüklüğüne göre değişir. Rejenerasyonun çok kötü olduğu durumlarda şiddetli dejenerasyonun göstergesi olan kas spazmları, hatta kontraktür ve kalıcı yüz distorsiyonlarına kadar ulaşan durumlar ortaya çıkabilmektedir (3,18,25). Rejenerasyon gelişse bile bazı fibriller başka kas gruplarına sapabilirler. Bu hatalı iyileşmeler neticesinde sinkineziler ve diskineziler meydana gelebilir (3,18,25).

Sinir Hasarının Sınıflandırılması

Sunderland histopatolojik özellikleri temel alarak sinir hasarını 5 gruba ayırmıştır.

Birinci derece hasar: Hasarlı bölgede iletim bloğu vardır ancak sinir ve akson yapısı sağlamdır. Klinik olarak hafif motor parezi veya duyu kaybı şeklinde görülürler. Seddon'un nöronal hasar sınıflamasındaki karşılığı "nöropraksi" dir. Reversibl bir tablodur ve ortalama 6–8 haftada sekelsiz iyileşir (3,18,24).

İkinci derece hasar: Daha şiddetli travmalardan sonra akson ve myelin kılıfta kopmalar meydana gelir ve bu hasarın distalinde Wallerian dejenerasyon gelişir. Bu tipte epinöryum, perinöryum ve endonöral kılıf sağlam kalır. Bu yapılar korunduğu için mevcut hasar reversibldir. Seddon sınıflamasında karşılığı "aksonotmezis" dir (3,18,24).

Üçüncü derece hasar: Endonöral bütünlüğün de bozulduğu sinir fasikülü hasarındır. Sıklıkla traksiyon, kompresyon, iskemi ve sıkışma nöropatileri bu tip lezyonlara sebep olur. Epinöryum ve perinöryum korunmuştur. Seddon'a göre "nörotmezis" olarak sınıflanır. Reinnervasyon ve fonksiyonel olarak iyileşme yeterli değildir.

Dördüncü derece hasar: Epinöryum dışındaki tüm yapılar tamamen hasarlıdır. Sinir makroskopik olarak da incelmış ve fasiküler yapı kaybolmuştur. Total fonksiyon kaybı mevcuttur.

Beşinci derece hasar: Traksiyona bağlı sinirin kopması veya kesici alet yaralanmaları nedeniyle oluşan lezyonlardır. Sinirin anatomik bütünlüğü kaybolmuştur. Kesi distalinde total fonksiyonel kayıp mevcuttur (3,18,24).

FASİYAL PARALİZİLİ HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fasiyal paralizili hastanın değerlendirilmesinde anamnez ve fizik muayene öncelikli öneme sahiptir. Anamnez, altta yatan fasiyal sinir paralizisi yapabilecek sebepler hakkında çok önemli bilgiler verir. Fasiyal paralizili bir hastayı değerlendirirken ilk yapılması gereken paralizinin santral kaynaklı mı, periferik kaynaklı mı olduğuna karar vermektir (2,3,18).

Periferik fasiyal sinir paralizisinde tedavi edilebilir bir neden bulunma ihtimali düşük olmadığından tüm etiyolojik sebepleri saptamak için ayrı ayrı çaba sarf etmek gereklidir. Periferik fasiyal paraliziye Bell's paralizi (İdiyopatik periferik fasiyal sinir paralizi) tanısını koymada acele etmemek gereklidir. Medikal literatür tarandığında birçok olası etiyolojik neden görülür. Bunlar Tablo-1'de özetlenmiştir.

Hastadan anamnez alma esnasında fasiyal paralizin başlangıç zamanı, süresi, progresyon hızı, rekürrens ve ailesel özellikler, fasiyal paraliziye eşlik eden diğer belirtilerin varlığı, geçirilmiş cerrahiler, ek sistemik hastalık veya ilaç kullanım öyküsü, tetikleyici sebep veya enfeksiyöz etiyoloji için şüpheli temas öyküsünün varlığı detaylı sorgulanmalıdır.

Paralizinin komplet veya inkomplet olması, ani başlangıçlı veya yavaş gelişimi bilgileri, kesin olmamakla birlikte prognoz hakkında önemli bilgiler verir. Genel olarak inkomplet ve geç başlayan paralizilerde prognoz daha iyidir. Komplet başlayıp yapılan testlerde de tam dejenerasyon görülen paralizilerde ise uzun dönemde fasiyal sinir fonksiyonunun düzelmesi açısından prognoz daha kötüdür (2,3,18,25).

Tablo 1: Fasiyal paralizi nedenleri

DOĞUM	NEOPLASTİK	NÖROLOJİK
Forsepsle doğum	Kolesteatoma	Operkuler send.
Distrofika Myotonica	7. sinir tümörü	Millard Gubler send.
Moebius Send.	Glomus jugulare tümörü	İYATROJENİK
TRAVMA	Lösemi	Mandibuler blok anestezisi
Kafa tabanı kırıkları	Meningioma	Antitetanoz serumu
Orta kulak yaralanması	Hand-schüller-christian hast.	Postimmünizasyon
Fasiyal travma	Von Recklinghausen hast.	Parotis bezi cerr.
Barotravma	TOKSİK	Kulak cerrahisi
ENFEKSİYON	Talidomid	Tonsillektomi
Otitis eksterna	Tetanoz	Embolizasyon
Kızamık	Difteri	Dental cerrahi
Mastoidit	Karbon monoksit	İDİYOPATİK
Suçiçeği	METABOLİK	Bell's palsi
Ensefalit	Diabetes mellitus	Merkelson-Rosenthal S.
Poliomyelit	Hipertroidizm	Temporal arterit
Sifiliz	Hamilelik	Multipl Skleroz
Tüberküloz		Myastenia Gravis

Ayırıcı tanıya yardımcı diğer önemli nokta ise fasiyal paraliziye eşlik eden semptom ve bulgulardır. Otalji, yüzde hipoestezi, hiperakuzi, gözyaşında azalma ve tat değişikliği Bell paralizi ve Ramsay Hunt sendromunda (herpes zoster otikus) sıklıdır. Herpes zoster otikus’da vertigo ve sensörinöral işitme kaybı görülebilmesi ancak Bell paralizisinde bu bulgular olmaması ayırıcı tanıda işe yarar. Aurikulada veziküllü döküntüler ve şiddetli kulak ağrısı herpes zoster enfeksiyonu için tanı koydurucu olmaktadır. Herpes zoster’in Bell paraliziden bir diğer farkı da progresyonun 14-21 günden fazla sürebilmesidir. Yavaş progresyon gösteren fasiyal paralizi, yüzde istemsiz kas hareketleri ve spazmlar, özellikle sensörinöral tip işitme kaybı da dâhil olmak üzere diğer kranial sinir paralizilerine ait bulguların eşlik etmesi altta yatan tümoral bir nedeni düşündürmelidir (2,3,18).

Fizik muayene, santral ve periferik fasiyal paralizinin ayırıcı tanısının yapılmasını, aynı zamanda periferik fasiyal paralizinin derecesinin belirlenmesini sağlar. Muayene, işitme denge fonksiyonlarının da değerlendirildiği detaylı bir kulak ve baş-boyun muayenesi ile eşlik eden olası diğer nöropati bulgularını saptamak için tam bir kranial sinir muayenesi içermeli; hastanın durumuna ve öykü özelliklerine göre diğer nörolojik fonksiyonların ve sistemlerin muayenelerini de içerecek şekilde genişletilmelidir.

Periferik fasiyal paralizilerin %50’sinden fazlası idiyopattır. İkinci sırada travmalar (yaklaşık %20), üçüncü sırada enfeksiyöz nedenler gelir. İdiyopatik fasiyal paralizi (Bell paralizi) tanısına, etiolojiden sorumlu diğer nedenler ekarte edildikten sonra ulaşılabilir.

Fasiyal Paralizinin Derecesinin Belirlenmesi

Periferik fasiyal paralizinin ağırlığının net olarak değerlendirilmesi, iyileşmenin takibi ve klinisyenler arasında doğru iletişimi sağlamak amacıyla kullanılan House-Brackmann ölçeği günümüzde en sık kullanılan fasiyal sinir fonksiyonu derecelendirme sistemidir (Bkz. EK-1). Bu derecelendirme sisteminden başka “Fish”, “Yanagihara”, “Hastanın kendini değerlendirmesi” gibi daha farklı yöntemler de kullanılmaktadır (27).House-Brackmann derecelendirme sisteminde hastadan alın cildini kırıştırması, gülümsemesi, göz kapağını kapatması ve ısıklık

çalma hareketlerini yapması istenir ve bu hareketler esnasında her iki yüz yarımı arasındaki simetri değerlendirilir.

Laboratuvar İncelemeleri

Laboratuvar tetkikleri fasiyal sinir hasarının şiddetini, lokalizasyonunu, progresyonunu belirlemek ve prognoz takibini yapmak amacıyla kullanılır. Bu amaçla elektrofizyolojik testler, saf ses odyometrisi, konuşma odyometrisi, timpanometri, stapes refleksi, işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyellerinin kaydı alınabilir. Ayrıca Schirmer testi, tat testi, tükürük akım testi ve tükürük pH çalışmaları da prognoz tahmini ve topognostik hasar belirlemesi yapmak için kullanılan testlerdir. Prognozu gösterme açısından yararları tartışmalıdır (28-31).

Elektrofizyolojik Testler

Elektrofizyolojik testler, lezyonun lokalizasyonunu belirlemede yardımcı oldukları gibi dejenerasyon seyrinin takibinde ve prognoz tayininde kullanılırlar. Bu testlerin en sık kullanılanları; elektronöronografi (ENoG), sinir eksitabilite testi (NET), maksimal uyarı testi (MST) ve elektromiyografidir (EMG). Bu testler cerrahi kararında da cerraha yardımcı olur (3,32-34).

Sinirde meydana gelen paralizi komplet veya progresyon gösteren inkomplet paralizi ise en erken üçüncü gün olmak üzere ilk 3 hafta içinde aralıklarla tekrarlanan ENoG, NET, MST ile sinirde meydana gelen hasarın takibi yapılabilir. Paralizin ilk üç günü içinde elektrofizyolojik testlerin yapılamamasının sebebi ise; lezyonun distalindeki sinir bölümünde Wallerian dejenerasyonun henüz başlamamış olmasıdır. Bundan dolayı sinirin distal kısmı ilk üç günde uyarılabilir durumdadır (3,32,33).

Akut periferik sinir hasarı sonrası üç haftadan sonra başladığı bilinen rejenerasyonun tespitinde ise Elektromiyografi (EMG) kullanılır (32). Bu testlerden günümüzde kullandığımız ENoG ve EMG den aşağıda bahsedilmiştir.

Elektronöronografi (ENoG): Akson kaybının erken dönemde derecesinin analizinde en önemli elektrofizyolojik yöntemdir. Testin yapılış prensibi MST ile hemen hemen aynıdır ancak sinirin uyarımı ile ortaya çıkan kas hareketi bu testte

gözle değil, özel kayıt elektrotları ile kaydedilerek değerlendirilir. Böylece objektif veriler elde edilir. May bu testi evoked elektromyografi (EEMG) olarak isimlendirilmiştir (32). Fasiyal sinirin uyardığı tüm kaslardan kayıt alınabilir ancak özellikle m. Nasalis kayıt için en güvenle kullanılabilecek kas olarak kabul edilmektedir.

Nazal kastan kayıtlı birleşik aksiyon potansiyellerinin (BAP) incelenmesi özellikle paralizi sonrasındaki 7.-10. günler arasında prognoza dair önemli veriler sağlar. Periferik fasiyal paralizinin ilk günlerinde (özellikle ilk 3 gün) Wallerian dejenerasyon henüz başlamadığından hem paralizili tarafta hem de sağlam tarafta normal latans ve amplitüdlü yanıtlar elde edilir. Daha sonraki günlerde ise (özellikle 5. Günden sonra) paralizili tarafta yanıtlar bozuk formda ve düşük amplitüdlü kaydedilir. İki taraftaki amplitüd oranı lif dejenerasyonu hakkında bilgi verir.

Bu testte MST' deki gibi supramaksimal uyarı kullanılmaktadır. Bu maksimal uyarı 1.5-2 msn süreyle uygulanır. Hasta ve sağlam taraftan supramaksimal uyarı ile bileşik aksiyon potansiyelleri elde edilir. Bu elde edilen bileşik aksiyon potansiyellerinin oranına bakılır. Bu orantıdan yararlanılarak aksonal dejenerasyonun yüzdesi belirlenir. Şayet bir taraf yüz yarısından elde edilen BAP amplitüdü karşı taraftaki BAP amplitüdünün% 10'unun altına düşerse % 90'ın üzerinde dejenerasyon olduğunu gösterir ve bu kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilir (25,35).

Elektromyografi (EMG): İğne EMG yapılırken konsantrik iğne ile istirahat halindeki kasa girişte önce kısa süreli giriş aktivitesi kaydedilir. Periferik sinir lezyonlarında, bu giriş aktivitesinin artmış olduğu izlenir. Uzun süreli lezyonlarda kasta atrofi geliştiğinden giriş aktivitesi azalır. Giriş aktivitesinin kaydının ardından kastaki spontan aktivite kaydedilir. Spontan aktivitelerden kaydedilen önemli dalgalar; fibrilasyon ve pozitif keskin dalgalardır. Bu dalgalar, kasın hasara uğramış sinir tarafından uyarılamamasından kaynaklı kas lifi membranında zamanla gelişen asetilkoline karşı hipersensitivite neticesinde spontan olarak ortaya çıkarlar (36).

İğne EMG ile denervasyon varlığının gösterilmesi aksonal hasarın geliştiğini destekler. Bahsi geçen pozitif keskin dalgalar ve fibrilasyon potansiyellerinin EMG ile kaydedilmesi için fasiyal sinirin aksonal hasarından sonra minimum 2 hafta geçmesi gerekmektedir. Motor ünite potansiyelleri ise iğne elektrot kasta iken istemli

kası yapılırken, sağlıklı bir sinir-kas ünitesi var ise iğne civarındaki kas liflerinden gelen aksiyon potansiyellerinin toplamı olarak kaydedilir. Tam akson hasarı gelişmişse istirahat halinde denervasyon potansiyeli kaydedilirken; aktif kası yapıldığında motor ünite potansiyelleri ortaya çıkmaz. Akut dönemde aksonotmezis ve nörotmezis periferik fasiyal paralizili hastalarda birbirinden kesin olarak ayırt edilemezken, 2 hafta sonrasında EMG kayıtlarının başlamasıyla bu ayırım yapılabilir. Fasiyal hasardaki düzelmenin klinik olarak gözlemlenebilmesinden 1-2 ay önce EMG reinnervasyon potansiyelleri ile bu durumu saptayabilir (37).

EMG'nin dezavantajı ise aksonal dejenerasyonda erken dönemde sinirin durumunu hakkında bilgi verememesidir. Çünkü fibrilasyon potansiyellerinin ortaya çıkabilmesi için 14-21 günlük bir süre gerekir (36,37).

Göz kırpma refleksi (Trigeminofasiyal refleksi): Refleks arkının afferenti trigeminal sinir; efferenti ise fasiyal sinirdir. Bu testte elde edilen verilerin fasiyal sinirin haricinde trigeminal sinirin işlevselliğine de bağlı olması önemli bir dezavantaj olarak görülmekte ve bu da testin prognostik değerini tartışmalı hale getirmektedir (25,38,39).

Fasiyal sinirin manyetik olarak uyarımı: Bu yöntemde manyetik stimulusun perkütan uygulandığında bütün dokulardan geçerek sinirin intrakraniyal uyarımını sağlayabileceği öngörülmüştür ancak henüz araştırma aşamasındadır (40).

TRAVMATİK FASİYAL PARALİZİLER

Periferik fasiyal paralizinin (PFP) idiyopatik nedenler (%50-80) dışındaki en sık ikinci nedeni travmadır. PFP kafa tabanı ve temporal kemik kırıkları, ateşli silah yaralanmaları, tümör cerrahisi gibi iyatrojenik travmalar, eksternal yüz yaralanmaları, penetran orta kulak yaralanmaları, barotravma (yükseklik ve sualtı) gibi travmatik nedenlere bağlı oluşabilir. Travmatik nedenler arasında da en sık temporal kemik kırıkları yer alır (18,41).

Temporal Kemik Kırıkları: Temporal kemik kırıklarının sınıflandırılması tedavi seçiminde, prognozu belirlemede, olası komplikasyonların belirlenmesinde

önemlidir. Temporal kemik kırıkları longitudinal tip kırıklar (%70-80), transvers tip kırıklar (%10-30) ve mikst kırıklar (%5-20) olarak sınıflandırılır (18).

Longitudinal tip kırıklar, genelde pariyetal veya skuamoz bölgeye gelen bir darbe nedeniyle ortaya çıkar. Bu fraktür hattı genelde dış kulak yolu üst kısmından başlayan, ardından timpan membranı geçen, tensor timpani kasının kanalı ile genikulat ganglion arasından orta fossada foramen spinozum veya lacerumda sonlanan bir yol izler. Fasiyal sinir genikulat ganglion seviyesinde yaralanabilir. Longitudinal temporal kemik kırıklarında fasiyal paralizi gelişme ihtimali %15-20 civarındadır. Bu paralizi genelde gecikmiş tiptedir. Nedeni ise sırasıyla %50 intranöral hematoma gelişmesi, %30 sinirde kopukluk, %20 kemik spiküldür (18).

Transvers kırıklar fronto-okspital yönde olur. Erken tipte ve laserasyon ya da avulsiyon sonucu gelişen fasiyal paralizi izlenir. Fraktür hattının seyri, foramen magnumdan başlayıp petröz kemiği geçen bir hat izler. Fasiyal siniri labirentin segmentte veya genikulat ganglion hizasında kesebilir. Fasiyal paralizinin transvers kırıklar sonrası gelişme ihtimali %40-50, bazı serilerde ise %70 olarak bildirilmiştir. Transvers kırıklarda izlenebilen diğer bulgular ise sensörinöral tip işitme kaybı, vertigo, hemotimpanyum, otonö ve nistagmüstür (18,41).

Temporal kemik travmalarında kırık yerinin saptanmasında multiplanar bilgisayarlı tomografi tanıda yardımcı görüntüleme yöntemidir. Fasiyal fonksiyonlar ise fizik muayene sonrasında elektrodagnostik testlerle araştırılır. Cerrahi zamanı üzerinde net bir fikir birliği mevcut değildir (42,43).

FASİYAL SİNİR YARALANMALARININ TEDAVİSİ

Akut travmatik ya da travmatik olmayan fasiyal paralizili hastalarda fasiyal sinirdeki fonksiyon bozukluğunun kalıcı olma ihtimalini azaltmak için, hem farmakolojik tedaviler hem de cerrahi tedaviler düzenlenmiştir.

Cerrahi zamanı üzerinde net olarak bir fikir birliği mevcut olmasa da yapılan bazı çalışmalar maksimum aksonal hareketin olduğu dönem olduğu için, 3. haftadan sonra yapılan sinir onarımından iyi sonuçlar elde edileceğini bildirilirken, diğer bir çalışmada ise erken dönemde cerrahi müdahalenin yapılmasının daha iyi sonuçları olduğu bildirilmiştir (41-45). Sinire yönelik operasyonun zamanlamasında diğer çok önemli durum ise travma ile total paralizinin eşzamanlı gelişmesidir. Bu durumda en

kısa zamanda eksplere etmek gerektiği savunulur (41-45). Ancak yetersiz iyileşme olan veya sonradan total hale gelen parsiyel paralizili olguların da en geç 6-12 ay içinde opere edilmeleri önerilir.

Fasiyal sinirin tam kesisi durumunda mümkünse primer anastamoz yapılması önerilir.

Anastamoz Teknikleri

Fasiyal sinir paralizileri altta yatan paralizi sebebine göre tedavi edilirler. Kesici alet yaralanmalarını da içeren travmatik paralizilerde, intrakraniyal ve ekstrakraniyal tümör cerrahilerinden sonra ya da fasiyal sinire komşuluk gösteren herhangi bir yapının operasyonundan sonra oluşan iyatrojenik fasiyal sinir paralizilerinde fasiyal sinir için anastamoz teknikleri gündeme gelebilir. Bu tekniklerden (uç-uca anastamoz, kablo greft, çapraz fasiyal greftleme, hipoglossofasiyal anastamoz teknikleri) vakaya uygun olanı seçilir (42-46).

Travmatik Fasiyal Sinir Paralizisinde Medikal Tedavi Ajanları

Kortikosteroidler: Yapılan çalışmalarda fasiyal sinirde oluşan hasarın çoğu vakada artan vasküler geçirgenlik ile sinir etrafında oluşan lokal ödemin fallop kanalında sinire basısı sonucunda geliştiği gösterilmiştir (47,48). Bu nedenle inflamasyonun supresyonu ve ödemin redüksiyonu fasiyal paralizili hastaların tedavisinde önemlidir. Bu amaçla kortikosteroidler 60 yılı aşkın süredir fasiyal paralizi tedavisinde kullanılan ilaç grubudur (49).

2001 yılında Amerikan Nöroloji Akademisi, steroid tedavisinin Bell's paralizisinde ilk 3 günde uygulanması durumunda tedavide yararlı olduğu görüşünü yayınlamıştır (50). Kortikosteroidlerin, travma sonrasında artmış olan kapiller geçirgenliği azaltarak fasiyal sinir etrafındaki ödemi azalttığı gösterilmiştir. Buna bağlı olarak sinir üzerindeki bası etkisini azalttığı, aksonal rejenerasyonu arttırdığı ve aksondaki dejeneratif süreci yavaşlattığı, lipid peroksidasyonunu azalttığı, fibrin birikimini ve fagositozu suprese ettiği, fibrozis gelişimini engellediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (51-54). Buna rağmen birçok çalışma da kortikosteroidlerin yara iyileşmesindeki olumsuz etkilerini ve hiperglisemi, diabetes

mellitus, hiperlipidemi, ateroskleroz, hipopotasemi, sodyum tutulumu, ödem, hipervolemi, menstruasyon düzensizliği, amenore, hipertansiyona yol açtığı gibi daha birçok sistemik yan etkileri yönünden kullanımının kısıtlı olduğunu göstermiştir (9,51).

Hiperbarik Oksijen Tedavisi: Yüksek basınçlı oksijen solunması ile kan ve dokulardaki oksijenizasyonun artırılması sayesinde rejenerasyon sağlanmasında etkili bulunan bir tedavi modalitesidir (55).

Antioksidan Ajanlar: Travmatik hasar sonrası oluşan oksidatif stres ve buna bağlı hücre membranında bulunan serbest yağ asitlerinin oksitlenmesiyle oluşan reaktif oksijen radikallerinin nöron ölümünde rol aldığı bilinmektedir. Bu nedenle B ve E vitamini, lipoik asit gibi lipid peroksidasyonunu ve reaktif oksijen radikallerinin üretimini inhibe eden antioksidan ajanların fasiyal paralizi tedavisinde kullanılabileceği öne sürülmüştür.

4-AMİNOPİRİDİN

4-Aminopiridin (4-Ap) 1970'li yıllarda geliştirilmeye başlanan ve günümüzde Multiple Sklerozis (MS) hastalarında bozulmuş yürüme fonksiyonunun semptomatik tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. 4-Ap'nin kabul gören etki mekanizması aksonal hasar neticesinde oluşan demyelinizasyon ile açığa çıkan potasyum kanallarını inhibe ederek nöronal iletimi arttırmasıdır (56-60).

Ranvier nodlarında aksiyon potansiyeli ilerlemesi buradaki voltaj bağımlı sodyum (Na) iyon kanallarına bağlıdır. Demyelinizasyon durumunda ise myelin kılıf altındaki akson membranında potasyum (K) kanalları açığa çıkmış olur. Bu kanallar potasyumun hücre dışı alana sızmasına neden olur. Böylece akson membranında istirahat membran potansiyeli korunamaz ve aksiyon potansiyeli oluşması yani impuls iletimi bozulur (24,25). Yaklaşık 35 yıldır araştırmacılar K kanal blokajı yaparak demyelinizasyonun neden olduğu bu durumu iyileştirmeye çalışmaktadırlar (10-16,60-63). Travmatik spinal kord hasarı oluşturulan memeli modellerinin santral demyelinize sinir liflerinde, impuls iletiminde iyileşmeye olan katkısını gösteren çalışmalar mevcuttur (64-67).

Demyelinize aksonlarda iletim hızındaki olumlu etkisinin gösterilmesi ile 4-Ap; Myestenia Gravis (68,69), spinal kord hasarı (SCI) (70) ve MS (10-16) gibi nörolojik hastalıkların tedavisindeki etkinliğini araştıran birçok çalışmada kullanılmıştır. Hem oral hem de intravenöz 4-Ap uygulamalarının kullanıldığı bu çalışmalarda 4-Ap'nin terapötik penceresinin dar olduğu, yüksek dozda epileptik nöbete yol açtığı ve ileri derece böbrek yetmezliği bulunan hastalarda kontrendike olduğu gösterildi. Ayrıca epileptik nöbet hikâyesi olan vakalarda kontrendike olduğu da belirtilmiştir. İlacın farmakodinamiği hakkında; böbreklerden %90'ın üzerinde değişmeden elimine olduğu, oral uygulamada maksimal plazma konsantrasyonuna ulaşmasının 1 saat ve yarı ömrünün de 3,5 saat olduğu gibi net bilgiler de bu çalışmalarda elde edilmiştir.

2010 yılında FDA tarafından Fampiridin'in (4-Ap'nin uzatılmış salınımlı oral formu) MS hastalarında yürüme fonksiyonlarını arttırdığı için kullanılması onaylandı. 2016 yılında Tseng ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada farelerde oluşturdukları siyatik sinir hasarında 24 gün süre ile günlük olarak uyguladıkları 4-Ap'nin remyelinizasyon ve akson çapındaki iyileşmeye olan yararını göstermişlerdir (17). Bu çalışma, MS gibi merkezi sinir sistemini tutan kronik demyelinizan hastalıklar haricinde akut periferik sinir hasarında da 4-Ap'nin kullanımını araştıran, ilk çalışma olma özelliği taşımıştır. Bu çalışmada araştırmacılar özellikle yıllardır akut periferik sinir hasarında akson iyileşmesinde kullanılan yöntemleri araştırmış ve bu araştırmalardan özellikle hasarlı alanın proksimalinden uygulanan tekrarlayıcı elektriksel stimülasyonların aksonal rejenerasyonu sağlaması üzerinde durmuşlardır (71-78). Yapılan çalışmalar kronik elektriksel stimülasyonların akut travmaya uğramış aksonlar üzerinde iyileşme sağlayacağını göstermişse de elektriksel stimülasyonun rutin kullanımda çeşitli zorluklarının olduğu ve kullanılabilirliğinin kısıtlı olduğu bilinmektedir (78). Tseng ve arkadaşları ise bu stimülasyonu kimyasal yolla oluşturabilecekleri düşüncesiyle 4-Ap'yi bu kimyasal stimülasyonu oluşturabilecek farmakolojik ajan olarak seçmişler ve çalışma sonucunda da aksonal rejenerasyon ve remyelinizasyon sağlandığını göstermişlerdir (17).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma konusu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından tez konusu olarak uygun bulunduktan sonra (EK-2) Marmara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 04.06.2018 tarihli ve "61.2018.mar" protokol numaralı onayı (EK-3) alındı ve çalışma Marmara Üniversitesi Deney Hayvanı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin 22. Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu Toplantısında 14484 numaralı başvuru ve 31.07.2018 tarihli karar ile çalışmamız maddi olarak desteklenmiştir.

Çalışmada Wistar Albino suşu, ağırlıkları 220-365 gr arasında değişen, sağlıklı, 15'i erkek ve 15'i dişi olmak üzere toplamda 30 adet sıçan kullanıldı. Deneklerin barınma ortamının sıcaklığı 21-24 °C, nemi %40-60 ve karanlık/aydınlık periyodu 12 saat/12 saat olacak şekilde hazırlandı. Denekler ad libitum beslendi. Denekler; her grup için 6 sıçan olmak üzere 5 gruba ayrıldı. 30 adet sıçanın tümüne aynı cerrah tarafından cerrahi işlemler uygulandı. Hayvanların anesteziyelerin sağlanmasında intraperitoneal (ip) yoldan 100mg/kg dozunda Ketamin ve 3mg/kg dozunda Klorpromazin kullanıldı.

Hayvanlara anestezi uygulamasını takiben sağ fasiyal sinir trasesine uyan bölgeleri tıraş edilerek povidon iyotla dezenfekte edildi. Dış kulak yolu önünden ağız köşesinde birinci bıyık hizasına doğru uzanan yaklaşık 2 cm horizontal insizyon yapıldı. Cilt-cilt altı dokular geçildikten sonra fasiyal sinirin bukkal dalı bulunarak ortaya konuldu (79-82). (Şekil 3)

Elektrofizyolojik ölçümler için sinir monitörü (Medtronic NIM Response3.0) kullanıldı (82). Sinir monitörüne ait iğne elektrotlardan bir tanesi orbicularis oris kasına, topraklama elektrotu ise sternokleidomastoid kasına yerleştirildi. Her bir gruptaki hayvanların tümünün sinir uyarılma eşikleri 0,02 mA'den başlanarak travmatize edilecek bölümün proksimalinden sinir monitörü yardımıyla tespit edildi. Uyarı şiddeti mimik kaslarında kasılma ve cihaz ekranında dalga formu görülünceye kadar kademeli olarak artırıldı. Böylece fasiyal sinirin bukkal dalının uyarı eşiği değeri kaydedildi (39,79,81,82). Sham grubu hariç diğer tüm gruptaki hayvanlarda sağ fasiyal sinirin bukkal dalı vasküler klemple 40 dakika süreyle sıkıştırılarak

travmatize edildi (79-82). (Şekil 4) Travma sonrası sinir uyarılma eşikleri aynı metodla tespit edildi. Böylece sinirde oluşturulan hasardan emin olundu. Travma yapılan fasiyal sinir bölgesinin yakınındaki yumuşak dokuya sonradan travmatik alanı tanıyabilmek için 6/0 prolene iplik ile kılavuz sütur atıldı. Operasyondan sonra kesi yeri 5/0 prolene iplik ile usulüne uygun olarak sütüre edildi. Grup 1 olan Sham grubuna herhangi bir tedavi verilmezken, Grup 2'ye 0.3 ml/kg/gün izotonik, Grup 3'e 1 mg/kg/gün Metilprednizolon (82), Grup 4'e 0.2mg/kg/gün 4-Ap (17,83), Grup 5'e ise 0.2 mg/kg/gün 4-Ap ve 1 mg/kg/gün Metilprednizolon ilk dozları travmadan 24 saat sonra olmak üzere 21 gün süreyle uygulandı. Bu süre Tseng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nörorejenerasyonun belirgin olarak görülmesi için 4-Ap kullanılan çalışmalarda minimal tedavi süresi olarak belirtildiği için seçildi (17). Ayrıca travmatik sinir hasarından sonra Wallerian dejenerasyonun tamamlanıp nörorejenerasyonun pik yaptığı dönemin de 3. hafta olduğu bilinmektedir (3,18). Tüm ilaçlar intraperitoneal yoldan uygulandı. Son ilaç uygulama gününden 1 gün sonra tüm gruplarda fasiyal sinirin bukkal dalı genel anestezi altında bahsedilen metodla tekrar bulunarak sinir monitörü yardımıyla aynı yöntemle uyarılma eşikleri hasarlı alanın proksimalinden uyarı verilerek saptandı. Daha sonra araştırılan hasarlı fasiyal sinir bölümü, komşuluğundaki 1 cm'lik sağlam fasiyal sinir kısımları ile birlikte eksize edilerek histopatolojik çalışmaya alınıp hayvanlara yüksek doz Napentol ile ötenazi yapılarak deneye son verildi. Histopatolojik incelemede tüm biyopsi materyalleri ayrı ayrı parafin bloklara gömüldükten sonra 4 µm'lik kesitler alındı ardından tüm spesmenler hematoxylin-eosin ve giemsa ile boyandı. Tüm spesmenler aksonal dejenerasyon, vasküler konjesyon, makrovakuolizasyon, akson çapı ve myelin kalınlığı açısından incelenip ölçümleri yapılarak mevcut hasar normal, az, orta ve ciddi olarak derecelendirildi. Akson çapı ayrı olarak çok küçük, küçük ve normal olarak derecelendirildi. Myelin kılıf kalınlığı da ayrı olarak çok ince, ince ve normal olarak aynı uzman patolog tarafından derecelendirildi. Böylece fasiyal sinirdeki fonksiyonel iyileşme elektrofizyolojik olarak; yapısal iyileşme ise histopatolojik olarak tetkik edildi. Çalışma sırasında tüm hayvanların ağırlıkları deneyin başlangıcında ve haftalık olarak ölçüldü. Çalışma süresince ölen hayvan olmadı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu ShapiroWilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise WilcoxonSignedRanks test kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.





Şekil 3: Sıçan fasiyal sinirinin bukkal dalı (sarı ok)



Şekil 4: Sıçan fasiyal sinirinin bukkal dalının vasküler klemp ile hasarlanması

BULGULAR

Her bir deney grubunda 6 hayvan olmak üzere 5 ayrı grup ve toplamda 30 hayvan değerlendirildi. Her hayvan elektrofizyolojik ölçümleri ve histopatolojik sonuçları yönünden değerlendirilerek gruplar arası istatistiksel ilişkiye bakıldı.

Gruplar arasında travma öncesi ve travma sonrası uyarı eşiği değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Gruplar arasında tedavi sonrası uyarı eşiği değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$) (Tablo 2). Kontrol grubunun tedavi sonrası uyarı eşiği değerleri, Sham, Aminopiridin ve Aminopiridin+Metilprednizolon gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 2). Sham grubunun tedavi sonrası uyarı eşiği değerleri, Aminopiridin ve Aminopiridin+Metilprednizolon gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 2). Metilprednizolon grubunun tedavi sonrası uyarı eşiği değerleri Aminopiridin ve Aminopiridin+Metilprednizolon gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 2). Diğer gruplar arasında tedavi sonrası uyarı eşiği değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 2).

Gruplar arasında travma öncesine göre tedavi sonrasında görülen değişim uyarı eşiği değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$) (Tablo 2). Kontrol grubunun travma öncesine göre tedavi sonrasında görülen değişim uyarı eşiği değerleri, Sham, Aminopiridin ve Aminopiridin+Metilprednizolon gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 2). Diğer gruplar arasında travma öncesine göre tedavi sonrasında görülen değişim uyarı eşiği değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 2).

Gruplar arasında travma öncesine göre travma sonrasında görülen değişim uyarı eşiği değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2:Gruplar arasında elektrofizyolojik parametrelerin değeriendirilmesi

		Uyarı eşiği (mA)			Fark (Ted.S -TÖ)	^a Ted.s -TÖ; <i>p</i>	Fark (TS-TÖ)	^a TS-TÖ; <i>p</i>
		TÖ (Travma öncesi)	TS (Travma Sonrası)	Ted.S (Tedavi sonrası)				
¹ Sham	Mean±SD	0,08±0,01		0,07±0,01	0±0,01	0,705	-	-
	Median	0,08	-	0,075	0			
	Min-Max	0,05-0,09		0,05-0,09	-0,02-0,01			
² Kontrol	Mean±SD	0,07±0,01	1,47±0,05	0,16±0,08	0,1±0,08	0,027*	1,4±0,05	0,027*
	Median	0,07	1,5	0,14	0,065		1,42	
	Min-Max	0,05-0,09	1,4-1,5	0,1-0,3	0,03-0,23		1,33-1,45	
³ Metilprednizolon	Mean±SD	0,08±0,01	1,38±0,1	0,14±0,15	0,06±0,16	0,666	1,31±0,1	0,028*
	Median	0,08	1,35	0,075	-0,01		1,285	
	Min-Max	0,06-0,09	1,3-1,5	0,07-0,45	-0,02-0,39		1,21-1,42	
⁴ Aminopiridin	Mean±SD	0,07±0,01	1,42±0,1	0,05±0,01	-0,02±0,02	0,068	1,35±0,09	0,028*
	Median	0,075	1,45	0,055	-0,015		1,38	
	Min-Max	0,05-0,09	1,3-1,5	0,03-0,06	-0,06-0		1,22-1,43	
⁵ Aminopiridin+ Metilprednizolon	Mean±SD	0,07±0,02	1,33±0,1	0,04±0,02	-0,02±0,03	0,042*	1,27±0,11	0,027*
	Median	0,07	1,3	0,04	-0,015		1,24	
	Min-Max	0,05-0,09	1,2-1,5	0,02-0,07	-0,07-0		1,11-1,43	
^b <i>p</i>		0,510	0,129	0,000*	0,004*		0,134	

<i>^cPost-Hoc test; p</i>	TÖ (Travma öncesi)	TS (Travma Sonrası)	Ted.S (Tedavi sonrası)	Fark (Ted.S -TÖ)	Fark (TS-TÖ)
G1-G2	0,284	-	0,004*	0,004*	-
G1-G3	0,675	-	0,735	0,742	-
G1-G4	0,676	-	0,022*	0,101	-
G1-G5	0,246	-	0,012*	0,061	-
G2-G3	0,187	0,118	0,052	0,053	0,063
G2-G4	0,622	0,367	0,004*	0,004*	0,260
G2-G5	0,863	0,051	0,004*	0,004*	0,053
G3-G4	0,410	0,545	0,003*	0,252	0,295
G3-G5	0,161	0,388	0,007*	0,157	0,873
G4-G5	0,510	0,175	0,252	0,744	0,334

^aWilcoxon Signed Rank test

TÖ: Travma Öncesi

^bKruskal Wallis test

TS: Travma Sonrası

^cMann Whitney U test

Ted.S: Tedavi Sonrası

* $p < 0,05$

Sham grubunda; Travma öncesi uyarı eşiği değerlerine göre tedavi sonrası uyarı eşiği değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 2).

Kontrol grubunda; Travma öncesi uyarı eşiği değerlerine göre travma sonrası ve tedavi sonrası uyarı eşiği değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 2). Travma sonrası uyarı eşiği değerlerine göre tedavi sonrası uyarı eşiği değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Metilprednizolon grubunda; Travma öncesi uyarı eşiği değerlerine göre travma sonrası uyarı eşiği değerlerinde görülen artış anlamlıyken ($p<0.05$) (Tablo 2), travma öncesi uyarı eşiği değerlerine göre tedavi sonrası uyarı eşiği değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 2). Travma sonrası uyarı eşiği değerlerine göre tedavi sonrası uyarı eşiği değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Aminopiridin grubunda; Travma öncesi uyarı eşiği değerlerine göre travma sonrası uyarı eşiği değerlerinde görülen artış anlamlıyken ($p<0.05$) (Tablo 2), travma öncesi uyarı eşiği değerlerine göre tedavi sonrası uyarı eşiği değerlerinde görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo 2). Travma sonrası uyarı eşiği değerlerine göre tedavi sonrası uyarı eşiği değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Aminopiridin+Metilprednizolon grubunda; Travma öncesi uyarı eşiği değerlerine göre travma sonrası ve tedavi sonrası uyarı eşiği değerlerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 2). Travma sonrası uyarı eşiği değerlerine göre tedavi sonrası uyarı eşiği değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Gruplar arasında aksonal dejenerasyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$) (Tablo 3). Kontrol grubunun aksonal dejenerasyon değerleri Sham, Metilprednizolon, Aminopiridin ve Aminopiridin+Metilprednizolon gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4). Aminopiridin grubunun aksonal dejenerasyon değerleri, Sham ve Aminopiridin+Metilprednizolon gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4).

Tablo 3: Gruplara göre histopatolojik bulguların değerlendirilmesi

	Sham (Grup 1)	Kontrol (Grup 2)	Metilprednizolon (Grup 3)	Aminopiridin (Grup 4)	Aminopiridin+ Metilprednizolon (Grup 5)	P
	(N=6)	(N=6)	(N=6)	(N=6)	(N=6)	
Aksonal Dejenerasyon						
Yok	5	0	0	0	3	
Hafif	1	0	4	3	3	
Orta	0	4	2	3	0	
Ciddi	0	2	0	0	0	
Median (Min-Max)	0 (0-0,25)	2 (2-3)	1 (1-2)	1,5 (1-2)	0,5 (0-1)	0,000 *
Vasküler Konjesyon						
Yok	5	0	0	3	1	
Hafif	1	4	1	2	5	
Orta	0	1	5	1	0	
Ciddi	0	1	0	0	0	
Median (Min-Max)	0 (0-0,25)	1 (1-2,25)	2 (1,75-2)	0,5 (0-1,25)	1 (0,75-1)	0,003 *
Makrovakualizasyon						
Yok	6	0	0	0	3	
Hafif	0	2	4	5	3	
Orta	0	2	2	1	0	
Ciddi	0	2	0	0	0	
Median (Min-Max)	0 (0-0)	2 (1-3)	1 (1-2)	1 (1-1,25)	0,5 (0-1)	0,000 *
Akson Çapı						
Normal	6	0	0	1	5	
Küçük	0	4	6	5	1	
Çok küçük	0	2	0	0	0	
Median (Min-Max)	3 (3-3)	2 (1-2)	2 (2-2)	2 (2-2,25)	3 (2,75-3)	0,000 *
Myelin Kalınlığı						
Normal	6	0	0	4	5	
İnce	0	4	6	2	1	
Çok İnce	0	2	0	0	0	
Median (Min-Max)	3 (3-3)	2 (1-2)	2 (2-2)	3 (2-3)	3 (2,75-3)	0,000 *

Tablo 4: Post-Hoc test

	Aksonal dejenerasyon	Vasküler konjesyon	Makrovakuolizasyon	Akson çapı	Myelin kalınlığı
G1-G2	0,002*	0,006*	0,002*	0,002*	0,002*
G1-G3	0,006*	0,002*	0,002*	0,001*	0,001*
G1-G4	0,005*	0,211	0,001*	0,005*	0,138
G1-G5	0,241	0,027*	0,056	0,317	0,317
G2-G3	0,014*	0,247	0,162	0,138	0,138
G2-G4	0,030*	0,101	0,071	0,092	0,014*
G2-G5	0,003*	0,093	0,012*	0,006*	0,006*
G3-G4	0,575	0,019*	0,523	0,317	0,019*
G3-G5	0,030*	0,006*	0,030*	0,005*	0,005*
G4-G5	0,019*	0,523	0,043*	0,027*	0,523

Mann Whitney U test * $p < 0,05$

Metilprednizolon grubunun aksonal dejenerasyon değerleri, Sham ve Aminopiridin+Metilprednizolon gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4). Diğer gruplar arasında aksonal dejenerasyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$) (Tablo 4).

Gruplar arasında vasküler konjesyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.05$) (Tablo 3). Metilprednizolon grubunun vasküler konjesyon değerleri Sham, Aminopiridin ve Aminopiridin+Metilprednizolon gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4). Sham grubunun vasküler konjesyon değerleri, Kontrol ve Aminopiridin + Metilprednizolon gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4). Diğer gruplar arasında vasküler konjesyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$) (Tablo 4).

Gruplar arasında makrovakuolizasyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0.05$) (Tablo 3). Kontrol grubunun makrovakuolizasyon değerleri, Sham ve Aminopiridin+Metilprednizolon gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4). Metilprednizolon grubunun makrovakuolizasyon değerleri, Sham ve Aminopiridin+Metilprednizolon gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4). Aminopiridin grubunun

makrovakuolizasyon değerleri, Sham ve Aminopiridin+Metilprednizolon gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4). Diğer gruplar arasında makrovakuolizasyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 4).

Gruplar arasında akson çapı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$) (Tablo 3). Sham grubunun akson çapı değerleri, Kontrol, Metilprednizolon ve Aminopiridin gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4). Aminopiridin+Metilprednizolon grubunun akson çapı değerleri, Kontrol, Metilprednizolon ve Aminopiridin gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4). Diğer gruplar arasında akson çapı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 4).

Gruplar arasında myelin kalınlığı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$) (Tablo 3). Sham grubunun myelin kalınlığı değerleri, Kontrol ve Metilprednizolon gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4). Aminopiridin grubunun myelin kalınlığı değerleri, Kontrol ve Metilprednizolon gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4). Aminopiridin+Metilprednizolon grubunun myelin kalınlığı değerleri, Kontrol ve Metilprednizolon gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4). Diğer gruplar arasında myelin kalınlığı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Fasiyal sinir paralizisi çeşitli fonksiyonel ve psikolojik sorunlara neden olan yaygın bir klinik bozukluktur. Mimik kasları ince motor hareketler ile yüz ifadelerini oluşturan ve fonksiyonel görevleri de olan bir kas grubudur. Mimik kaslarını innerve etmesinden dolayı fasiyal sinirin fonksiyonel bozuklukları yüz simetrisini ve estetiğini önemli ölçüde etkilemektedir. Gözkapaklarının kapanamamasından dolayı göz ile ilgili problemler, tat bozuklukları, stapes kası innervasyon eksikliğine bağlı işitme fonksiyonu ile ilgili sorunlar fasiyal paralizde ortaya çıkmaktadır. Ayrıca kişinin sosyal yaşamında önemli yeri bulunan estetik görünümün komponentlerinden mimikler ve simetrik bir yüz yapısının kaybına bağlı olarak psikolojik sorunların da ortaya çıkması hastayı fonksiyonel açıdan olduğu kadar psikolojik açıdan da önemli ölçüde etkilemektedir (1-4).

Fasiyal sinir kranial sinirler içinde en sık paralizye uğrayan sinirdir. Bu paralizisi çeşitli sebeplere bağlı olarak meydana gelebilir. Periferik fasiyal paralizilerin %50'sinden fazlası idiyopatikdir. Bunu yaklaşık %20 sıklıkla travmalar izler, üçüncü sırada ise enfeksiyöz nedenler vardır (2,3,18). Diğer nadir bir sebep ise iyatrojenik nedenli periferik fasiyal paralizilerdir.

Travma sonrasında fasiyal sinirin motor fibrillerinin spontan rejenerasyon yeteneği olmasına rağmen, tam bir fonksiyonel iyileşme her hastada görülememektedir (35,36,82). Bu sebeple fasiyal sinir hasarıyla ilgili faktörler, rejenerasyonunu arttıran faktörler ve fasiyal sinir cerrahi prosedürleri yıllardır birçok araştırmanın konusu olmuştur. Travmatik periferik fasiyal sinir paralizisinde (TPFSP) tedavi modalitesini seçmeden önce hasta çok yönlü ve sistematik bir şekilde incelenmelidir. Aynı zamanda tedavi şeklini etkileyen en önemli faktörlerden birinin de prognoz tahmini olduğu akılda tutulmalıdır. Prognoz tahmini yaparken lezyonun yeri, hasarın komplet mi inkomplet mi olduğu, travmadan sonra geçen süre ve hastanın sistemik durumu önem taşır (28-37). Sinire yönelik operasyon planlanıyorsa bu operasyonun zamanlaması önemlidir. Travma ile birlikte eşzamanlı görülen total fasiyal sinir paralizilerini explore etmek genellikle gerekir. Bunun yanında komplet paralizisi olarak başlamayan ancak zamanla yetersiz iyileşme gösteren ya da komplet hale dönen fasiyal paralizilerin 6-12 ay içerisinde opere edilmesi önerilir (2,3,18,46).

Travmatik fasiyal sinir hasarında cerrahinin dışında birçok medikal ajan da tedavi için denenmiştir. Bu medikal ajanlardan bazıları; steroidler, elektriksel stimulasyon, hiperbarik oksijen tedavisi, lipoik asit ve E vitamini gibi vitamin türevleridir (7,8,55,71-78). Travmatik fasiyal paralizide bunlar gibi birçok medikal ajan kullanılmış olmasına rağmen fonksiyonel sonuçların ve gelişen komplikasyonların bu tedavilerle tatmin edici düzeyde olmayışı alternatif tedavileri araştıran çalışmaların devam etmesine sebep olmuştur (2,3,5-9).

Hem travmatik hem de infeksiyöz nedenli fasiyal sinir paralizisinde iskemi ve aksonal dejenerasyonla sonuçlanan olayların başlamasında esas neden nöronda oluşan ödem olarak görülmektedir (47,48). Bu nedenle antiinflamatuvar ve anti ödem etkilerinden dolayı kortikosteroidler idiyopatik, travmatik ve enfeksiyöz periferik fasiyal sinir paralizisinde en sık kullanılan medikal ajanlardır. Kortikosteroidlerin, travma sonrasında artmış olan kapiller geçirgenliği azaltarak fasiyal sinir etrafındaki ödemi azalttığı ve buna bağlı sinir üzerindeki bası etkisini azalttığı, aksonal rejenerasyonu arttırdığı ve aksondaki dejeneratif süreci yavaşlattığı, lipid peroksidasyonunu azalttığı, fibrin birikimini ve fagositozu suprese ettiği, fibrozis gelişimini engellediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (52-54). Buna rağmen birçok çalışma da kortikosteroidlerin yara iyileşmesindeki olumsuz etkileri ve hiperglisemi, diabetes mellitus, hiperlipidemi, ateroskleroz, hipopotasemi, sodyum tutulumu, ödem, hipervolemi, menstruasyon düzensizliği, amenore, hipertansiyon ve daha birçok sistemik yan etkileri yönünden kullanımının kısıtlı olduğunu göstermiştir (9,51).

Periferik sinir hasarından sonra, Schwann hücreleri aksonlarla olan bağlantısını kaybeder. Bu da demyelinizasyon ve anormal impuls iletimi ile sonuçlanır. Remyelinizasyon ve aksonal rejenerasyonun tekrar oluşması için uygun ortam sağlamak travmatik sinir hasarlarında tedavinin temelini oluşturur. Bu amaçla kısa süreli rekürren elektriksel stimulasyon uygulamaları 30 yılı aşkın süredir travmatik fasiyal sinir hasarlarında tedavi yöntemi olarak araştırılmaktadır. Düşük frekanslı (20 Hz) elektriksel stimulasyonun aksonal rejenerasyonu sağladığı yapılan insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Bu etkinin sebebi çeşitli çalışmalarda nöronal plastisitedeki etkinin artırılması, hasarlı sinirde oluşturulan elektriksel aktivite ile nöroenezisi sağlayan nörotrofinlerin sentezi ve nörorejenerasyon ile

ilgili genlerin aktivasyonunun sağlanması olarak gösterilmiştir. Elektriksel uyarının olumlu etkileri birçok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen klinik olarak uygulanabilirliğinin zorluğu ve yan etkilerinin fazla olması yönünden travmatik periferik fasiyal paralizilerde yaygın olarak kullanılan bir tedavi modalitesi değildir (71-78).

1970’li yıllarda geliştirilmeye başlanan 4-Ap, günümüzde Multiple Sklerozis (MS) hastalarında bozulmuş yürüme fonksiyonunun semptomatik tedavisinde kullanılmaktadır. 4-Ap’nin kabul gören etki mekanizması; aksonal hasar neticesinde oluşan demyelinizasyon ile açığa çıkan potasyum (K) kanallarını inhibe ederek istirahat membran potansiyelini koruması, böylece depolarizasyonun oluşmasını sağlamasıdır (10-16,56-59). 4-Ap yıllardır araştırmacıların kullandığı, voltaj bağımlı potasyum kanallarını bloke eden geniş spektrumlu bir potasyum kanal blokörüdür. Demyelinize aksonlarda iletim hızındaki olumlu etkisinin gösterilmesi sayesinde birçok çalışmada 4- Ap kullanılmıştır. Bu klinik çalışmalar 4-Ap’nin Myastenia Gravis, Spinal Kord Yaralanması ve MS gibi sistemik nörolojik hastalıklardaki etkisini kapsamaktaydı (10-16,68-70). Bu çalışmalarda özellikle MS hastalarında 4-Ap’nin yürüme mesafesini arttırdığı gösterilmiştir. 2010 yılında FDA tarafından 4-Ap’nin yavaş salınımlı formu olan Dalfampiridin’in MS hastalarının semptomatik tedavisinde kullanılması onaylanmıştır.

Her ne kadar literatürde kronik demyelinizan hastalıkların tedavisinde 4-Ap’nin denendiği birçok çalışma olsa da, akut periferik sinir paralizisinde 4-Ap’nin nörorejenerasyon üzerine etkisini inceleyen literatürde sadece bir tane yayına rastlanmıştır (17). 2016 yılında Tseng ve ark.’nın yaptığı bu çalışmada; 4-Ap’nin tek etkisinin kısa yarı ömrü nedeniyle sadece kullanıldığı dönem içinde akut semptomatik iyileşmeyi sağlaması olmadığını savunmuşlardır. Aynı zamanda akut sinir hasarından sonra kısa süre içinde başlanır ve uzun dönem kullanılırsa nörorejenerasyonu da sağladığını savunmuşlardır. Bu hipotezi geliştirmelerine sebep olan düşünce; akut sinir hasarından sonra başlanan kronik elektriksel stimülasyonun nörorejenerasyonu sağladığı gibi, kimyasal yolla oluşturulacak böyle bir etkinin de nörorejenerasyonu arttıracaktır. Bu hipotezlerini desteklemek için yaptıkları deneysel çalışmada, farelerde hasarladıkları siyatik sinirlerin aksonlarındaki uyarılabilirliği arttırmanın yolunu 4-Ap kullanarak bulmuşlardır. Çünkü 4-Ap

terapötik doz aralığında kullanıldığında, vücutta homojen olarak dağılarak hasarlı olan aksonların demyelinize alanlarında açığa çıkan K kanallarını inhibe eder. Bu hasarlı aksonlarda açığa çıkan K kanallarından kaynaklı hücre dışına K sızmasını engelleyerek istirahat membran potansiyelini korur, böylece aksiyon potansiyellerinin oluşmasını sağlayarak impuls iletimine yardımcı olur. 4-Ap'nin eksternal elektriksel uyarıya göre lezyon yerinin kesin olarak tespitine ve uygun pozisyonda elektrot yerleştirilmesine ihtiyaç duymaması, uygulanabilirliğinin kolay olması (oral form), ve pratikte uygulanabilmesi için elektriksel uyarı gibi klinik ziyareti gerektirmemesi gibi birçok avantajı mevcuttur.

Bu düşüncelerden yola çıkarak biz de çalışmamızda 4-Ap'nin TPFSP tedavisindeki rolünü kortikosteroidle karşılaştırmalı olarak araştırmayı planladık. Bu amaçla her grupta 6 hayvan olacak şekilde 5 adet deneysel grup oluşturup elektrofizyolojik olarak fasiyal sinir uyarı eşikleri yönünden ve histopatolojik olarak da nöronal rejenerasyon kriteri olarak belirlediğimiz 5 ayrı yönden sonuçlarımızı karşılaştırdık.

Elektrofizyolojik istatistiksel bulgular, uyarı eşikleri açısından gruplar arasında travma öncesinde ve hemen travma sonrasında anlamlı bir fark olmadığını gösterdi. Bu da oluşturduğumuz travmanın standardizasyonunu yapabildiğimizi göstermesi yönünden önemliydi.

Kontrol grubunun tedavi sonrası uyarı eşiği değerleri Sham, 4-Ap ve 4-Ap+Metilprednizolon gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). 4-Ap ve 4-Ap+Metilprednizolon gruplarının eşik değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmazken; kontrol grubu ve Metilprednizolon grubundan düşük olarak saptanmaları bize 4-Ap'nin tek başına travmatik fasiyal paralizi tedavisinde elektrofizyolojik iletim yönünden iyileşmeyi sağlamasında diğer gruplardan daha etkili olduğunu gösterdi. Tseng ve ark.'larının çalışmasında elektrofizyolojik ölçümler 4-Ap'nin kontrol grubuna göre belirgin şekilde uyarı eşiği değerlerini düşürdüğünü gösterdiğinden sonuçlarımız bu çalışmayla uyumlu bulundu (17). Kontrol grubunun tedavi sonrası eşik değerleri; steroid grubundan daha yüksek olarak görülmesine rağmen istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı fark çıkmayışı bize elektrofizyolojik iyileşmede spontan nöronal rejenerasyonun steroidle benzer etkiyi sağladığını düşündürdü. Bu bulgu Seth ve ark.'larının aynı zamanda da

Gök ve ark.'larının yaptığı çalışmalarda ratlarda travmatik fasiyal sinir hasarı sonrası steroid verilen grupta izledikleri rejenerasyonun istatistiksel olarak kontrol grubundan anlamlı olarak farklı olmadıklarını bulmalarıyla benzer olarak görüldü (84,85). Fakat insanlarda fasiyal sinir paralizi tedavisinde steroidin etkisini inceleyen birçok çalışmada da steroidlerin fonksiyonel iyileşmeyi hızlandırma etkisinin olduğu gösterilmiştir (3,5,6). Bu yönden sonuçlarımız bu çalışmalarla uyumsuz bulunmuştur.

Sham grubunda; travma öncesi uyarı eşiği değerlerine göre tedavi sonrası uyarı eşiği değerlerinde görülen değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Bu bulgu, fasiyal siniri bulmak için uygulanan disseksiyon işleminin çalışma sonuçlarına etki etmediğini, fasiyal sinir uyarılma eşiklerinde bir bozulma oluşturmadığını göstermesi yönünden önemli bulundu. Sham grubunun tedavi sonrası uyarı eşiği değerleri, Aminopiridin ve Aminopiridin+Metilprednizolon gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu bulgu 4-Ap'nin nöronal rejenerasyonun sağlamasının yanında, depolarizasyonu kolaylaştırıcı etkisinin kanıtı olarak, travma öncesindeki eşik değerlerinin de altında bir eşik değer sağladığı görüldü. Bu bulgular hem kortikosteroidin, hem 4-Ap'nin hem de bu ikisinin kombinasyonu şeklinde verilen tedavinin fasiyal sinirde elektrofizyolojik açıdan iyileşme sağladığını bize göstermiştir. Bunlara ilaveten sadece izotonik verilen kontrol grubunda izlenen spontan rejenerasyon da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak birbirlerine üstünlükleri açısından karşılaştırıldığında 4-Ap elektrofizyolojik iyileşmeyi sağlaması açısından Metilprednizolon'dan daha etkili bulunmuştur.

Histopatolojik olarak ise gruplar aksonal dejenerasyonun derecesi, vasküler konjesyon miktarı, makrovakuolizasyon varlığı, akson çapı ve akson kalınlığı yönlerinden karşılaştırılmıştır. Nörodejeneratif sürecin bir göstergesi olan aksonal dejenerasyonun şiddeti açısından bakıldığında istatistiksel olarak 4-Ap, Metilprednizolon, 4-Ap+Metilprednizolon gruplarının median skorları kontrol grubundan düşük bulunmuştur. 4-Ap ve Metilprednizolon grupları arasında aksonal dejenerasyon median skorları arasında istatistiksel fark bulunmazken, 4-Ap+Metilprednizolon grubunun median skor değeri bu gruplardan düşük bulunmuştur. Bu bulgu Metilprednizolonla birlikte 4-Ap'nin verilmesinin aksonal

dejenerasyonu azaltmada daha etkili olduğunu göstermiştir. Literatürde Toros ve ark.'larının yaptığı çalışmayla karşılaştırıldığında, steroid grubunun çalışmalarında kontrol grubuyla aksonal dejenerasyon yönünden fark çıkmayışı ile sonuçlarımız farklılık göstermektedir (86). Nörodejeneratif sürecin bir diğer göstergesi olan vasküler konjesyon yönünden değerlendirildiğinde Metilprednizolon, 4-Ap, Metilprednizolon+4-Ap gruplarıyla kontrol grubunun median skorları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Toros ve ark.'larının çalışmasıyla karşılaştırıldığında, steroidin vasküler konjesyonu azalttığını buldukları için sonuçlarımız bu yönüyle benzer bulunmamıştır. Diğer bir nörodejenerasyon göstergesi olan makrovakuolizasyon yönünden değerlendirildiğinde sadece 4-Ap ve Metilprednizolon'un birlikte kullanıldığı grupta makrovakuolizasyonun istatistiksel olarak anlamlı azalabildiği gösterilmiştir. Metilprednizolon ve 4-Ap gruplarıyla kontrol grubu arasında ise makrovakuolizasyon yönünden anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Kontrol grubu ve steroid kullanılan grup arasında makrovakuolizasyon yönünden fark çıkmayışı Toros ve ark.'larının sonuçlarıyla uyumludur. Nörodejenerasyon göstergesi olan akson çapı yönünden gruplar incelendiğinde 4-Ap ve Metilprednizolon gruplarıyla kontrol grubu arasında belirgin bir fark yok iken 4-Ap+Metilprednizolon grubunun akson çapı skorları kontrol grubundan yüksek saptanmıştır. Ayrıca 4-Ap+Metilprednizolon grubuyla Sham grubu arasında da istatistiksel anlamlı bir fark çıkmayışı bize bu iki ilacın beraber verildiği grubun hiç travma almayan Sham grubundaki akson çapına ulaşacak kadar aksonal rejenerasyonu sağladığını göstermiştir. Steroid grubunun kontrol grubuna göre akson çapını arttırması yönünden Toros ve ark.'larının çalışmasıyla sonuçlarımız uyumlu bulunmamıştır. Aksonal iletimin ve nöronal rejenerasyonun önemli bir göstergesi olan myelin kalınlığı açısından incelendiğinde ise 4-Ap ve 4-Ap ile Metilprednizolon'un kombine kullanıldığı gruplarda myelin kalınlığı Sham grubuyla aynı ve kontrol grubundan yüksek bulunurken Metilprednizolon'un tek başına kullanıldığı grupla kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel fark çıkmamıştır. Myelin kalınlığı ve akson çapı açısından Tseng ve ark.'larının yaptığı çalışmada her iki değerde de 4-Ap'nin belirgin artış yaptığı ve böylece nörodejenerasyonu sağladığı savunulmuştur. Bizim çalışmamızın da her iki sonucu bu çalışma ile uyumlu bulunmuştur (17). Toros ve ark.'larının da steroidin myelin

kalınlığını arttırdığı bulgusuyla sonuçlarımız uyumludur. Ayrıca Wan ve ark.'ları ve McLean ve ark.'larının elektriksel stimülasyonun periferik demyelinize sinirlerde remyelinizasyonu sağladığını gösterdikleri çalışmalarla bizim çalışma sonuçlarımız histopatolojik olarak remyelinizasyonu sağlaması yönünden uyumlu bulunmuştur (87,88). Bu da 4-Ap'nin kronik elektriksel stimülasyona benzer etki ile nörorejenerasyonu sağladığı düşüncemizi destekler nitelikte bulunmuştur. Buna ek olarak bizim çalışmamızda 4-Ap'nin, Gigo-Benato ve ark.'larının çalışmasında gösterdiği kronik elektriksel stimülasyonun yan etkilerini göstermeden, biyokimyasal yol ile remyelinizasyonu sağlaması bu ilacın önemli bir avantajı olarak değerlendirildi (89).

Bell's paralizisinde etiyoloji bilinmese de histopatolojik olarak esas sorunun Fallop kanalı içinde fasiyal sinirin ödem nedeniyle baskı altında kalması ve buna bağlı impuls iletiminin sağlanamaması olduğu bilinmektedir (47,48). Bu nedenle anti ödem ve antiinflamatuvar etkilerinden dolayı steroidler travmatik fasiyal paralizilerde olduğu gibi Bell's paralizisinde de kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda gerek histopatolojik olarak gerekse elektrofizyolojik olarak 4-Ap'nin steroide alternatif olacak şekilde nörorejeneratif güce sahip olduğunu gördüğümüz için bu ortak histopatolojik temelinden dolayı Bell's paralizisinde de bu ilacın kullanılabileceği, en azından daha ileride yapılacak araştırmalar için fikir oluşturabileceği kanaatindeyiz.

Bu bulgular ışığında 4-Ap'nin sinir iyileşmesinde elektrofizyolojik olarak steroide alternatif olarak kullanılabilecek iyi bir tedavi ajanı olduğunu söyleyebiliriz. Ancak histopatolojik bulgular incelendiğinde sinirin histolojik rejenerasyonunda Metilprednizolon ile kombine olarak kullanılan 4-Ap'nin daha etkili olduğu sonucu çıkmıştır. Sinir rejenerasyonu hem iletim fonksiyonu hem de yapısal bütünlük olarak birlikte incelenmesi gereken bir süreç olduğundan, bizim çalışmamız travmatik periferik fasiyal sinir hasarında Metilprednizolon ile birlikte 4-Ap kullanımının sinir rejenerasyonuna önemli ölçüde olumlu etkilerinin olduğunu göstermiştir. Ayrıca kortikosteroidlerin kullanımının kontrendike olduğu hastalarda da 4-Ap iyi bir alternatif olarak görülmektedir. Bu ilacın MS hastalarında günümüzde kullanılıyor olması ve yan etkilerinin az olması da ilacı ileride fasiyal paralizili hastalarda klinik kullanımını araştıran çalışmalar için avantajlı konuma getirmektedir.

SONUÇ

Travmatik fasiyal sinir paralizisi oluşturduğu fonksiyonel ve estetik sorunlardan dolayı hastanın günlük fonksiyonel ve sosyal yaşantısını önemli derecede etkileyen ve nispeten yaygın görülen bir hastalıktır. Bu nedenle fasiyal paralizi tedavisi üzerinde gerek net bir konsensus bulunmayışı gerekse kullanılan ilaçların fonksiyonel iyileştirme sonuçlarının tatmin edici olmayışı nedeniyle birçok araştırmanın konusu olmaya devam etmektedir. Biz de bu deneysel çalışmamızda, steroid tedavisinin genellikle tek kabul görmüş ortak tedavi rejimi olmasına rağmen, steroidlerin geniş yan etki profili ve her hastaya kullanılamaması nedeniyle 4-Ap'nin alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini gösterdik. Ayrıca steroidlerin kullanımının kontrendike olmadığı hastalarda da steroidle birlikte 4-Ap kullanımının daha iyi nörorejeneratif sonuçlar ortaya çıkardığını gösterdik. Ortak histopatolojik temelinden dolayı Bell's palsili hastaların tedavisinde de kullanımının araştırılması açısından iyi bir aday olarak görülmesi de çalışmamızın literatüre katkı sağlayabilecek ikincil bir sonucudur. Fasiyal sinir paralizisinde 4-Ap kullanılmasını araştıran ilk çalışma olması yönünden çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağı görüşündeyiz. Daha fazla denek sayılı klinik çalışmaların bu ilacın fasiyal paralizide kullanımını net olarak göstermesi yönünden gerekli olduğu kanaatindeyiz. 4-Ap'nin hâlihazırda MS hastalarında onaylanmış klinik kullanımının olması ve steroide göre daha az yan etki profili bulundurması, bu ilaca klinik kullanımını araştıran ileriki çalışmalarda avantaj sağlayacağı görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Cheney ML Facial surgery: plastic and reconstructive, 1st ed. Baltimore: Williams & Wilkins: 20
2. Gates GA: Facial paralysis. Otolaryngol Clin North Am. 1987; 20: 113-131.
3. May M: Facial Nerve Paralysis. In Paparella MM, Shumrick DA. (eds): Otolaryngology. Philadelphia, WB Saunders Co, 1991, s. 1097-1136.
4. Hirschenfang S, Goldberg MJ, Benton jG. Psychological aspects of patients with facial paralysis. Dis Nerv Syst 1969;30(4):257-261
5. Salinas RA, Alvarez G, Daly F, Ferreira J. Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). Cochrane Database Syst Rev 2010;3(3):CD001942
6. Stankiewicz JA. A review of the published data on steroids and idiopathic facial paralysis. Otolaryngol Head Neck Surg 1987;97(5):481-486
7. Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, et al. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. N Engl J Med 2007; 357(16):1598-1607
8. Engstrom M, Berg T, Stjernquist-Desatnik A, et al. Prednisolone and valaciclovir in Bell's palsy: a randomised, doubleblind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet Neurol 2008;7(11):993-1000
9. William Ericson-Neilsen, Alan David Kaye Steroids: Pharmacology, Complications, and Practice Delivery Issues. Ochsner J. 2014 Summer; 14(2): 203–207.PMCID: PMC4052587
10. Stefoski, D. F.A. Davis, M. Faut & C.L. Schauf. 1987. 4- Aminopyridine improves clinical signs in multiple sclerosis. Ann. Neurol. 21: 71–77.
11. Stefoski, D. F.A. Davis, W.E. Fitzsimmons, et al. 1991. 4- Aminopyridine in multiple sclerosis: prolonged administration. Neurology 41: 1344–1348.
12. Davis, F.A, D. Stefoski & J. Rush. 1990. Orally administered 4-aminopyridine improves clinical signs in multiple sclerosis. Ann. Neurol. 27: 186–192.
13. Van Diemen, H.A, C.H. Polman, J.C. Koetsier, et al. 1993. 4-Aminopyridine in patients with multiple sclerosis: dosage and serum level related to efficacy and safety. Clin. Neuropharmacol. 16: 195–204.
14. Van Diemen, H.A, C.H. Polman, M.M. van Dongen, et al. 1993. 4-Aminopyridine induces functional improvement in multiple sclerosis patients: a neurophysiological study. J. Neurol. Sci. 116: 220–226.
15. Van Diemen, H.A. C.H. Polman, T.M. van Dongen, et al. 1992. The effect of 4-aminopyridine on clinical signs in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, doubleblind, cross-over study. Ann. Neurol. 32: 123–130.
16. Schwid, S.R., M.D. Petrie, M.P. McDermott, et al. 1997. Quantitative assessment of sustained-release 4-aminopyridine for symptomatic treatment of multiple sclerosis. Neurology 48: 817–821.

17. Tseng KC, Li H, Clark A, et al. 4-Aminopyridine promotes functional recovery and remyelination in acute peripheral nerve injury. *EMBO Mol Med*. 2016;8(12):1409-1420. Published 2016 Nov 14. doi:10.15252/emmm.201506035
18. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 2. Cilt Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, 2013: 217-229.
19. Persson K, Rekling JC. Population calcium imaging of spontaneous respiratory and novel motor activity in the facial nucleus and ventral brainstem in newborn mice. *J Physiol*. 2011;589(Pt10):2543-58
20. Guinan JJ Jr, Joseph MP, Norris BE. Brainstem facial-motor pathways from two distinct groups of stapedius motoneurons in the cat. *J Comp Neurol*. 1989;287(1):134-44.
21. Wetmore SJ. Surgical landmarks for the facial nerve. *Otolaryngol Clin North Am*. 1991;24(3):505-30
22. Barnes G, Liang JN, Micheals L, Wright A, Hall S, Gleeson M. Development of the fallopian canal in humans: a morphologic and radiologic study. *Otol Neurotol*. 2001;22(6):931-7
23. May M. Anatomy for the clinician. In: May M, Schaitkin BM, editors. *The facial nerve*. New York: Theime; 2000:19-56.
24. May M. Microanatomy and Pathophysiology. In: May M, Schaitkin BM, editors. *The facial nerve*. New York: -Theime; 2000:57-67
25. Cramer HB, Kartush JM: Testing facial nerve function. *Otolaryngol Clin North Am*. 1991; 24: 555-570.
26. Powell HC, Myers RR, Costello ML, et al. Endoneural fluid pressure in Wallerian Degeneration. *Ann Neurol* 1979;5:550-7.
27. Ikeda M, Nakazato H, Hiroshige K, Abiko Y, Sugiura M: To what extend do evaluations of facial paralysis by physicians coincide with self-evaluations by patients: comparison of the Yanagihara method, the House-Brackmann method, and self-evaluation by patients. *Otol Neurotol* 2003; 24:334-8.
28. Uslu S: İdiopatik fasiyal paralizide prognostik faktörler. *KBB Postası*, 1 (4): 18-21, 1991.
29. Hughes GB: Prognostic tests in acute facial palsy. *Am J Otolaryngol* 1989; 10: 304-311.
30. Portmann M, Dauman R, Negrevergne M, Cazenave M. The prognostic value of the stapedius reflex in peripheral facial palsy. *Ear Nose Throat J*, 1990; 69(10): 696-7.
31. Joachims HZ, Bialik V, Eliachar I: Early diagnosis in Bell's palsy. A nerve conduction study. *Laryngoscope* 1980; 90: 1705-1708.
32. May M, Blumenthal F, Klein SR. Acute Bell's palsy: prognostic value of evoked electromyography, maximal stimulation, and other electrical tests. *Am J Otol* 1983;5(1):1-7
33. Fisch U. Prognostic value of electrical tests in acute facial paralysis. *Am J Otol* 1984; 5(6):494-498

34. May M, Harvey JE, Marovitz WF, Stroud M: The prognostic accuracy of the maximal stimulation test compared with that of the nerve excitability test in Bell's palsy. *Laryngoscope* 1971; 81: 931-938.
35. Coker NJ. Facial electroneurography: analysis of techniques and correlation with degenerating motoneurons. *Laryngoscope* 1992;102(7):747-759
36. Sittel C, Stennert E. Prognostic value of electromyography in acute peripheral facial nerve palsy. *Otol Neurotol* 2001 ;22(1): 100-104
37. Grosheva M, Guntinas-Lichius O. Significance of electromyography to predict and evaluate facial function outcome after acute peripheral facial palsy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264(12):1491-1495
38. Schaitkin BM, May M, Klein SR. Topognostic, otovestibular, and electrical testing: diagnosis and prognosis. *The Facial Nerve* (Eds: May M, Schaitkin BM), 2nd ed., Ch. 12, Thieme, New York, 2000, s. 179-212
39. Kimura J, Jiron LT, Young SM: Electrophysiologic study of Bell's palsy. *Arch Otolaryngol* 1976; 102: 140-143.
40. Kartush JM, Bouchard KR, Graham MB, Linstrom CL: Magnetic stimulation of the facial nerve. *Am J Otolaryngol* 1990; 10: 14-19.
41. Brodie HA, Thompson TC. Management of complications from 820 temporal bone fractures. *Am J Otol* 1997;18(2):188-197
42. Darrouzet V, Duclos JY, Liguoro D, Truilhe Y, De Bonfils C, Bebear JP. Management of facial paralysis resulting from temporal bone fractures: Our experience in 115 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125(1):77 -84
43. Chang CY, Cass SP. Management of facial nerve injury due to temporal bone trauma *Am J Otol* 1999;20(1):96-114
44. Quaranta A, Campobasso G, Piazza F, Quaranta N, Salonna I. Facial nerve paralysis in temporal bone fractures: outcomes after late decompression surgery. *Acta Otolaryngol* 2001; 121(5): 652-655
45. Frijters E, Hofer SO, Mureau MA. Long-term subjective and objective outcome after primary repair of traumatic facial nerve injuries. *Ann Plast Surg* 2008;61 (2):181-187
46. Green JD jr, Shelton C, Brackmann DE. Surgical management of iatrogenic facial nerve injuries. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111(5):606--610
47. Liston SL, Kleid MS. Histopathology of Bell's palsy. *Laryngoscope* 1989;99(1):23-26
48. Fisch U, Esslen E. Total intratemporal exposure of the facial nerve. Pathologic findings in Bell's palsy. *Arch Otolaryngol* 1972;95(4): 335-341
49. Stankiewicz JA. A review of the published data on steroids and idiopathic facial paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;97(5):481-486
50. Grogan PM, Gronseth GS. Practice parameter: steroids acyclovir, and surgery for Bell's Palsy (an evidence based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:830-6.

51. Wicke C, Halliday B, Allen D, et al. Effects of steroids and retinoids on wound healing. *Arch Surg* 2000;135:1265–70.
52. Roob G, Fazekas F, Hartung HP. Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment. *Eur Neurol* 1999;41:3-9
53. Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997;337:1285-92.
54. Al-Bishri A, Dahlin L, Sunzel B, Rosenquist J. Systemic betamethasone accelerates functional recovery after a crush injury to the sciatic nerve. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:973-7.
55. Satar B., Hıdır Y. Hyperbaric Oxygen Therapy in Facial Palsy, Vertigo and Tinnitus. *Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics* 2010;3(1):36-40
56. Coetzee, W.A., Y. Amarillo, J. Chiu, et al. 1999. Molecular diversity of K⁺ channels. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 868: 233–285.
57. Pelhate, M., L.Mony, B. Hue & J. Chanelet. 1975. Modification of potassium current by 4 aminopyridine. Case of the isolated giant axon of the cockroach (*Periplaneta americana*) [in French]. *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.* 169: 1436–1441.
58. Meves, H. & Y. Pichon. 1977. The effect of internal and external 4-aminopyridine on the potassium currents in intracellularly perfused squid giant axons. *J. Physiol.* 268: 511–532.
59. Yeh, J.Z., G.S. Oxford, C.H.Wu & T. Narahashi. 1976. Interactions of aminopyridines with potassium channels of squid axon membranes. *Biophys. J.* 16: 77–81.
60. Waxman, S.G. 1982. Membranes, myelin, and the pathophysiology of multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 306: 1529–1533.
61. Rasband, M.N. 2005. “Potassium channel organization of myelinated and demyelinated axons.” In *Multiple Sclerosis as a Neuronal Disease*. S.G. Waxman, Ed: 57–67. Amsterdam: Elsevier Academic Press.
62. Sherratt, R.M., H. Bostock & T.A. Sears. 1980. Effects of 4-aminopyridine on normal and demyelinated mammalian nerve fibres. *Nature* 283: 570–572.
63. Targ, E.F. & J.D. Kocsis. 1985. 4-Aminopyridine leads to restoration of conduction in demyelinated rat sciatic nerve. *Brain Res.* 328: 358–361.
64. Shi, R. & A.R. Blight. 1997. Differential effects of low and high concentrations of 4-aminopyridine on axonal conduction in normal and injured spinal cord. *Neuroscience* 77: 553–562.
65. Shi, R. T.M. Kelly & A.R. Blight. 1997. Conduction block in acute and chronic spinal cord injury: different dose-response characteristics for reversal by 4-aminopyridine. *Exp. Neurol.* 148: 495–501.
66. Blight, A.R. 1989. Effect of 4-aminopyridine on axonal conduction-block in chronic spinal cord injury. *Brain Res.Bull.* 22: 47–52.
67. Blight, A.R., J.P. Toombs, M.S. Bauer & W.R. Widmer. 1991 The effects of 4-aminopyridine on neurological deficits in chronic cases of

68. Lundh, H.O.Nilsson & I. Rosén. 1977. 4-Aminopyridine. a new drug tested in the treatment of Eaton-Lambert syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 40: 1109–1112.
69. Murray, N.M. & J. Newsom-Davis. 1981. Treatment with oral 4-aminopyridine in disorders of neuromuscular transmission. *Neurology* 31: 265–271.
70. Hayes, K.C. P.J. Potter, D.L. Wolfe, et al. 1994. 4- Aminopyridine-sensitive neurologic deficits in patients with spinal cord injury. *J. Neurotrauma* 11: 433–446.
71. Nix WA, Hopf HC (1983) Electrical stimulation of regenerating nerve and its effect on motor recovery. *Brain Res* 272: 21 – 25
72. Pockett S, Gavin RM (1985) Acceleration of peripheral nerve regeneration after crush injury in rat. *Neurosci Lett* 59: 221 – 224
73. Al-Majed AA, Neumann CM, Brushart TM, Gordon T (2000) Brief electrical stimulation promotes the speed and accuracy of motor axonal regeneration. *J Neurosci* 20: 2602 – 2608
74. Brushart TM, Hoffman PN, Royall RM, Murinson BB, Witzel C, Gordon T (2002) Electrical stimulation promotes motoneuron regeneration without increasing its speed or conditioning the neuron. *J Neurosci* 22: 6631 – 6638
75. Ahlborn P, Schachner M, Irintchev A (2007) One hour electrical stimulation accelerates functional recovery after femoral nerve repair. *Exp Neurol* 208:137 – 144
76. English AW, Schwartz G, Meador W, Sabatier MJ, Mulligan A (2007) Electrical stimulation promotes peripheral axon regeneration by enhanced neuronal neurotrophin signaling. *Dev Neurobiol* 67: 158 – 172
77. Geremia NM, Gordon T, Brushart TM, Al-Majed AA, Verge VM (2007) Electrical stimulation promotes sensory neuron regeneration and growth-associated gene expression. *Exp Neurol* 205: 347 – 359
78. Sakuma M, Minev IR, Gribi S, Singh B, Woolf CJ, Lacour SP (2015) Chronic electrical nerve stimulation as a therapeutic intervention for peripheral nerve repair. *Bioelectron Med* 2: 43 – 48
79. Henstrom D, Hadlock T, Lindsay R, et al. The convergence of facial nerve branches providing whisker pad motor supply in rats: implications for facial reanimation study. *Muscle Nerve*. 2012;45(5):692-7.
80. Hohman MH, Kleiss IJ, Knox CJ, Weinberg JS, Heaton JT, Hadlock TA. Functional recovery after facial nerve cable grafting in a rodent model. *JAMA Facial Plast Surg*. 2014;16(1):20-24
81. de Faria SD¹, Testa JR, Borin A, Toledo RN. Standardization of techniques used in facial nerve section and facial movement evaluation in rats *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006 May-Jun;72(3):341-7.
82. Tekdemir, E., Tatlipinar, A., Özbeyli, D., Tekdemir, Ö., & Kınal, E. (2018). The effects of lipoic acid and methylprednisolone on nerve healing in rats with facial paralysis. *Acta Otolaryngologica*, 138(6), 537–541. doi:10.1080/00016489.2017.1420914

83. Cervenka, H. and S.M. Vega. 1968. Ninety-Day Subacute Oral Toxicity of Compound 1861 (4 Aminopyridine) – Beagle Dogs. Project Number 777 (unpublished study). Prepared by Lifestream Laboratories, Inc. under 1F 1013. Submitted by Phillips Petroleum Co., Bartlesville, OK. CDL:091756-G. (Cited in U.S. EPA, 1980, 1989)
84. Seth R., Revenaugh P. C., Kaltenbach J. A., Rajasekaran K., Meltzer N. E., Ghosh D., & Alam D. S. (2012). Facial Nerve Neuroorrhaphy and the Effects of Glucocorticoids in a Rat Model. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 147(5), 832-840.doi:10.1177/0194599812451551
85. Gök, Ü., Alpay, H. C., Akpolat, N., Yoldaş, T., Kilic, A., Yilmaz, B., & Kabakuş, N. (2005). Comparisons of steroid, acyclovir, lipoprostoglandin E1 and steroid+acyclovir treatments in facial paralysis: A rat study. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 69(9), 1199–1204.doi:10.1016/j.ijporl.2005.03.025
86. Toros S. Z., Karaca Ç. T., Güneş P., Oysu, Ç., Ertugay, Ç. K., Naiboğlu, B., Egeli E. (2013). Hyperbaric oxygen versus steroid in facial nerve injury: An experimental animal study. *American Journal of Otolaryngology*, 34(5), 530–536.doi:10.1016/j.amjoto.2013.06.006
87. Wan L, Xia R, Ding W (2010a) Short-term low-frequency electrical stimulation enhanced remyelination of injured peripheral nerves by inducing the promyelination effect of brain-derived neurotrophic factor on Schwann cell polarization. *J Neurosci Res* 88: 2578 – 2587
88. McLean NA, Popescu BF, Gordon T, Zochodne DW, Verge VM (2014) Delayed nerve stimulation promotes axon-protective neurofilament phosphorylation, accelerates immune cell clearance and enhances remyelination in vivo in focally demyelinated nerves. *PLoS ONE* 9: e110174
89. Gigo-Benato D, Russo TL, Geuna S, Domingues NR, Salvini TF, Parizotto NA (2010) Electrical stimulation impairs early functional recovery and accentuates skeletal muscle atrophy after sciatic nerve crush injury in rats. *Muscle Nerve* 41: 685 – 693

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Murat Toraman

Doğum yeri ve tarihi: Van/ 21.03.1990

Uyruğu: T.C.

Medeni durum: Bekâr

İletişim adresi ve telefonu: dr.murattoraman@gmail.com / 5050303777

Yabancı dil: İngilizce/ Almanca

Eğitimi

1. Van Milli Piyango Anadolu Lisesi (2004-2008)
2. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (2008-2014)
3. 2015-2019 Fatih Sultan Mehmet Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği (2015-2019)

Mesleki deneyimi

1. 2014-2015 Van Gevaş İlçe Devlet Hastanesinde Pratisyen Hekim
2. 2015-2019 Fatih Sultan Mehmet Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği'nde asistan hekim (2015-2019)

