



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ-BOYUN CERRAHİSİ

ANABİLİM DALI

**SIÇAN TRAVMATİK FASİYAL PARALİZİ
MODELİNDE METİLPREDNİZOLON VE
PİCROSİDE II'NİN İYİLEŞME SÜRECİNDE
ETKİNLİKLERİNİN SİNİR UYARILMA EŞİĞİNE
GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. TAJADDIN MURADOV

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2018



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ-BOYUN CERRAHİSİ

ANABİLİM DALI

**SIÇAN TRAVMATİK FASİYAL PARALİZİ
MODELİNDE METİLPREDNİZOLON VE
PİCROSİDE II'NİN İYİLEŞME SÜRECİNDE
ETKİNLİKLERİNİN SİNİR UYARILMA EŞİĞİNE
GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. TAJADDIN MURADOV

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. ALİ CEMAL YUMUŞAKHUYLU

İSTANBUL 2018

ÖNSÖZ

Beş yıllık yolculuğumda birlikte çalışma onuruna eriştiğim, eğitimimde büyük katkıları bulunan Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı değerli öğretim üyelerine - Prof. Dr. Mehmet Ali Şehitoğlu'na, Prof. Dr. Çağlar Batman'a, Prof. Dr. Selçuk İnanlı'ya, Prof. Dr. Çağatay Oysu'ya, Doç. Dr. Adem Binnetoğlu'na,

Tezimin hazırlanmasında büyük desteğini gördüğüm, tez danışmanım, eğitim sürecimde büyük emek sahibi olan, yardımlarını ve desteğini her zaman his ettiğim değerli hocam ve abim Doç. Dr. Ali Cemal Yumuşakhuyulu'ya

Gösterdikleri sabır ve katkılarıyla Uzm. Dr. Berat Demir'e ve Uzm. Dr. Necati Enver'e,

Bu tezin oluşmasında büyük katkıları olan asistan arkadaşım Dr. Yavuz Gündoğdu'ya ve Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden Veteriner Hekim Dilek Özbeyli'ye,

Beraber çalışma fırsatı bulduğum ve beş yılımı beraber geçirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma, servis, poliklinik ve ameliyathane ekibine,

Ayrıca yaşamım boyunca sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen annem, babam ve kardeşlerime,

Hayatımdaki yeri ve önemi tartışılmaz olan, desteğini her zaman hissettiğim, bu uzun ve zor yolculuğumda sevgisini asla esirgemeyen ve sonsuz sabır gösteren can yoldaşım, hayat arkadaşım, sevgili eşim Sevinc Babayeva'ya ve son olarak hayatımın en güzel varlıkları, canım evlatlarım Hayal ve Cemal'e en içten dileklerle teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Tajaddin Muradov, İstanbul, 2018

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
TABLolar	vi
ŞEKİLLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Fasiyal Sinir Anatomisi.....	2
2.2. Periferik Fasiyal Paralizi.....	7
2.2.1. Bell paralizisi.....	8
2.3. Elektrofizyoloji ve Testler	10
2.4. Sinir Eksitabilite Testi	10
2.5. Maksimal Stimülasyon Testi (MST).....	10
2.6. Elektronörografi.....	11
2.7. Elektromiyografi	13
2.8. Sinir İletim Hızı	13
2.9. Radyodiagnostik Testler	13
2.10. Fasiyal Paralizi Yapan Özel Durumlar	14
2.10.1. Ramsay Hunt sendromu	14
2.10.2. Konjenital fasiyal paralizi	16
2.10.3. Çocuklarda kendiliğinden oluşan fasiyal paralizi	17
2.10.4. Ailesel fasiyal paralizi	17
2.10.5. Tekrarlayan paralizi	18
2.10.6. Bilateral fasiyal paralizi	18
2.10.7. İlerleyici paralizi	19

2.10.8. Travmatik fasiyal paralizi	19
2.11. Fasiyal Paraliziye Neden Olan Diğer Durumlar	23
2.11.1. Gebelik	23
2.11.2. Melkersson Rosenthal sendromu	23
2.11.3. İnsan immün yetmezlik virüsü	24
2.11.4. Lyme hastalığı	25
2.11.5. Kawasaki hastalığı	26
2.11.6. Sarkoidoz	26
2.11.7. Otitis media	27
2.11.8. Barotravma	28
2.11.9. Benign intrakraniyal hipertansiyon	28
2.11.10. Metabolik bozukluklar	28
2.12. Sinir Hasarı İyileşme Fizyolojisi	29
2.13. Glükokortikoidler	31
2.14. Picroside II	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Deney Hayvanları	37
3.2. Hayvanların Hazırlanması ve Deneysel İşlem	39
3.3. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	58
7. KAYNAKLAR	60

ÖZET

Amaç: Travmatik fasiyal sinir paralizisi çeşitli travmalardan ve sinire komşu yapılara uygulanan ameliyatlardan sonra görülen, hem hasta hem de cerrah için sıkıntılı bir durumdur. Mümkün olan en kısa sürede tedavi edilmelidir. Sinirin tam kesilerinde sinir grefti ve dikiş teknikleri kullanılırken, kısmi yaralanmalarda çeşitli medikal ajanlar kullanılabilir. Çalışmamızda deneysel olarak travmatik fasiyal paralizi oluşturduğumuz sıçanlarda antioksidan ajan olan Picroside II ve kortikosteroid olan metilprednizolonun sinir iyileşmesi üzerine etkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: 24 Sprague Dawley tipi sağlıklı dişi sıçan dört gruba bölündü. Travmatik fasiyal paralizi modeli oluşturuldu ve gruplara sırasıyla 8 gün boyunca metilprednizolon, picroside II, metilprednizolon ve picroside II, serum fizyolojik tedavisi verildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 25 yazılım programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Elektrofizyolojik ölçümler yapılarak fasiyal sinirin travmadan önceki, travmadan hemen sonraki ve tedaviden sonraki uyarılma eşikleri saptandı. Metilprednizolon+Picroside II alan grupta sadece metilprednizolon veya serum fizyolojik alan gruplara göre tedavi sonrası uyarılma eşiklerinin anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. Picroside II grubu ile kontrol grup arasında uyarılma eşik ortalamalarında anlamlı farklılık saptandı. Picroside II grubu ile Metilprednizolon+Picroside II grubu arasında uyarılma eşik ortalamalarında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuçlar: Çalışmamızda picroside II'nin travmatik fasiyal paralizi üzerine olumlu etkileri gösterildi. Picroside II'nin travmatik fasiyal paralizi üzerine etkilerinin daha iyi değerlendirilebilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Travmatik fasiyal paralizi, picroside II, sinir uyarılma eşiği

ABSTRACT

Objective: Traumatic facial nerve palsy is a problematic condition for both the patient and the surgeon after various traumas and operations performed adjacent to the nerve. It should be treated as soon as possible. While nerve grafting and suturing techniques are used in the complete nerve injury, various medical agents can be used in partial injuries. We aimed to compare the effect of Picroside II, an antioxidant agent and methylprednisolone, a corticosteroid, on nerve healing in experimental traumatic facial paralysis in our study.

Method: 24 Sprague Dawley healthy male rats were divided into four groups. Traumatic facial paralysis model was created and the groups were given methylprednisolone, picroside II, methylprednisolone and picroside II, saline treatment for 8 days, respectively. All statistical analyzes were performed using SPSS 25 software program.

Results: Electrophysiological measurements were performed and the excitatory thresholds of the facial nerve were determined immediately before and after the trauma, and after treatment. In the group receiving methylprednisolone + picroside II, only post-treatment stimulation thresholds were found to be significantly lower than that of methylprednisolone or saline groups. A significant difference was found in the excitability threshold between Picroside II group and control group. No significant difference was found between the Picroside II group and the methylprednisolone + Picroside II group at the stimulation threshold.

Conclusions: In our study, promising effects of picroside II on traumatic facial paralysis were shown. Further studies are needed to better evaluate the impact of Picroside II on traumatic facial paralysis.

Keywords: Traumatic facial paralysis, picroside II, nerve stimulation threshold

TABLÖLAR

Tablo 1. Fasiyal paralizilerin ayırıcı tanısı	9
Tablo 2. Grupların başlangıçta sinir uyarılma eşikleri ortalaması	42
Tablo 3. Grupların travma sonrası 10. dakikada sinir uyarılma eşikleri ortalaması	42
Tablo 4. Grupların travma sonrası 9. günde sinir uyarılma eşikleri ortalaması	43
Tablo 5. MP grubunda sinir uyarılma eşikleri.....	47
Tablo 6. Picroside II grubunda sinir uyarılma eşikleri	48
Tablo 7. P II+MP grubunda sinir uyarılma eşikleri	50
Tablo 8. SF grubunda sinir uyarılma eşikleri	51

ŞEKİLLER

Şekil 1. Fasiyal sinir şematik anatomisi.	3
Şekil 2. Fasiyal sinir infranükleer segmenti.	4
Şekil 3. Fasiyal sinirin serebellopontin köşe segmenti.....	5
Şekil 4. Fasiyal sinir meatal segmenti.	5
Şekil 5. Fasiyal sinirin timpanik ve mastoid segmentleri.....	7
Şekil 6. Fasiyal sinirin ekstrakraniyal segmenti.	7
Şekil 7. Vestibül ve genikülat gangliyondan geçen transvers kırığı gösteren	20
Şekil 8. Koklea ve fasiyal sinirin timpanik kısmında fallop kanalından geçen transvers kırığı gösteren koronal temporal BT.	21
Şekil 9. Sprague Dawley türü sıçan.....	38
Şekil 10. Sıçan fasiyal sinirinin bukkal dalı.	38
Şekil 11. Sinir monitorizasyon cihazı.	40
Şekil 12. FS bukkal dalının vasküler klemp ile sıkıştırılmış görünümü.	41
Şekil 13. Picroside II tedavisi sonrası fasiyal sinir bukkal dalının görünümü.	41
Şekil 14. MP ve MP+P II gruplarında travmadan 10 dak. sonra ve 9. günde uyarılma eşik ortalaması grafiği.	43
Şekil 15. MP ve SF gruplarında 10 dak. sonra ve 9. günde uyarılma eşik ortalaması grafiği.	44
Şekil 16. P II ve SF gruplarında travmadan 10 dak. sonra ve 9. günde uyarılma eşik ortalaması grafiği.	44
Şekil 17. MP+P II ve SF gruplarında travmadan 10 dak. sonra ve 9. günde uyarılma eşik ortalaması grafiği.	45
Şekil 18. İntakt sinir uyarılma eşiği.	46
Şekil 19. MP tedavisinden sonra sinir uyarılma eşiği.....	47
Şekil 20. Picroside II tedavisinden sonra sinir uyarılma eşiği.	49
Şekil 21. MP+Picroside II tedavisi sonrası sinir uyarılma eşiği.	50
Şekil 22. Kontrol grubunda sinir uyarılma eşiği.	52

SİMGELER VE KISALTMALAR

FS Fasiyal Sinir

PFP Periferik Fasiyal Paralizi

SET Sinir Eksitabilite Testi

MST Maksimal Stimulasyon Testi

EMG Elektromiyografi

ENoG Elektronöronografi

P II Picroside II

MP Metilprednizolon

SF Serum Fizyolojik

IM İntramüsküler

İP İntraperitoneal

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fasiyal sinir (FS) paralizileri genetik faktörler, viral enfeksiyona bağlı gelişen vasküler iskemi ve inflamasyon, otoimmün hastalıklar, travmalar, baş-boyun tümörleri, santral sinir sistemi lezyonları gibi farklı nedenlere bağlı olarak görülebilir .

İdyopatik fasiyal paralizilerden sonra fasiyal paralizilerin en sık nedeni travmadır. Travmaya bağlı fasiyal paraliziler de iyatrojenik, temporal kemik fraktürleri veya diğer künt-kesici travmalar ile oluşabilir. Fasiyal paralizi intratemporal ve ekstratemporal künt yaralanmalarda veya fraktürlerde görülebilir [1]. Orta kafa tabanının transvers fraktürlerinin %70'inde, longitudinal fraktürlerin %30'unda görülür [2].

Travmatik fasiyal paralizi erkeklerde kadınlardan daha sık, çocuklarda ve yaşlılarda genç erişkin erkek popülasyona göre daha az görülür. İyatrojenik fasiyal paralizi, cerrahi müdahalenin türüne, cerrahın deneyimine ve ameliyatın yüküne bağlı olarak değişen oranlarda oluşur. İyatrojenik fasiyal paralizi, en çok otolojik ve nörootolojik işlemler, boyun diseksiyonları, parotidektomiler sırasında görülür, ilaveten mandibular cerrahi sırasında da ortaya çıkabilir. Bazı durumlarda, lokal anestetik infiltrasyonuna veya sinirin gerilmesine veya manipüle edilmesine bağlı olarak paralizi gelişebilir [3].

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fasiyal Sinir Anatomisi

FS 2. brankiyal arktan gelişir. FS (CN VII, *nervus facialis*) on iki çift olan kraniyal sinirlerin yedincisidir. Somatomotor, duyuşal ve parasempatik lifler içerir. Fasiyal kanalda motor lifleri taşıyan n. facialis ile sensitif ve parasempatik lifler genikulat gangliyonda birleşir. Genikulat gangliyon sensitif liflerin gangliyonudur [4].

Duyuşal Lifler: İki farklı yere ulaşır.

1) Stilomastoid foramenden hemen önce fasiyal sinir dış kulak yolunun sensitif siniri olan bir dal verir. Genikulat gangliyonda dış kulak yolu girişinin, konkanın, tragusun, heliks, antiheliks ve lobülün bir kısmına ait cildin, dış kulak yolu arka duvarı ve buna yakın timpanik membran bölümünün sensitif (ağrı, ısı ve dokunma) uyarıları taşıyan liflerin 1. çekirdeği yerleşir. Buradan çıkan lifler önce n. intermedius yoluyla ponsta n. trigeminus'a katılır ve sonra 2. çekirdeği kortekste girus postsentraliste sonlanır.

2) Korda timpani içerisinde dilin aynı taraftaki 2/3 ön bölümüne ait tat duyusunu taşıyan lifler fasiyal sinire ulaşır. Bu liflerin 1. çekirdeği genikulat gangliyonda, buradan n. intermedius içerisinde ilerleyen tat duyusu liflerinin, 2. çekirdeği ponsta nucleus solitarius'tadır. Tat duyusu lifleri kortikal tat merkezlerine bu çekirdekten başlayan yol ile ulaşır [4].

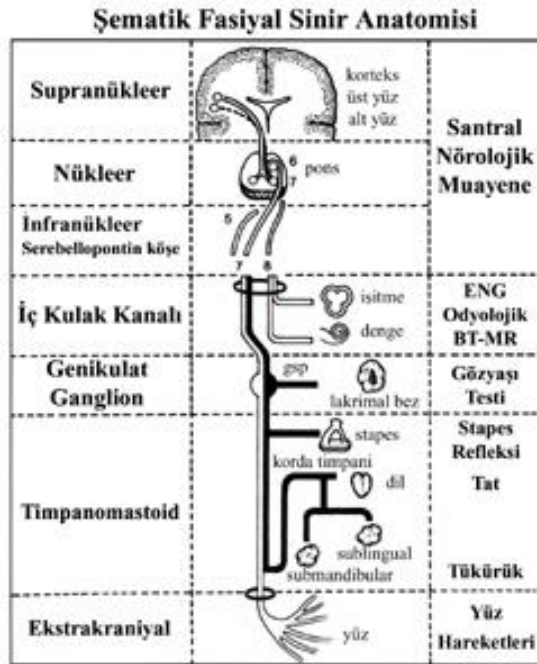
Parasempatik Lifler: İki kökenlidir.

1) Sekretomotor (lakrimo-muko-nazal) lifler: Burun, damak, lakrimal bezleri inerve eder. 1. çekirdeği, nucleus salivatorius superior ponsta, 2. çekirdeği sfenopalatin gangliyon'dadır. Ponstan n. intermedius içinde periferik doğru giden bu parasempatik lifler n. petrosus superficialis major aracılığıyla sinirden ayrılır [4].

2) İkinci parasempatik liflerin, 1. çekirdeği ponsta nucleus salivatorius superior, 2. çekirdeği ganglion submandibulare'dedir, submandibuler ve sublingual bezleri inerve eder. Bu lifler fasiyal sinirden korda timpani aracılığıyla ayrılır ve ganglion submandibulare'den sonra submandibular ve sublingual bezlere gider [4].

Motor Lifler: Birinci çekirdeği serebral kortekste presentral girusta, 2. çekirdeği ponsta nucleus nervi facialis'te olup, mimik yüz kaslarını inerve eder [4].

Fasiyal sinir supranükleer, nükleer, infranükleer olmakla 3 parçaya ayrılır (Şekil1);

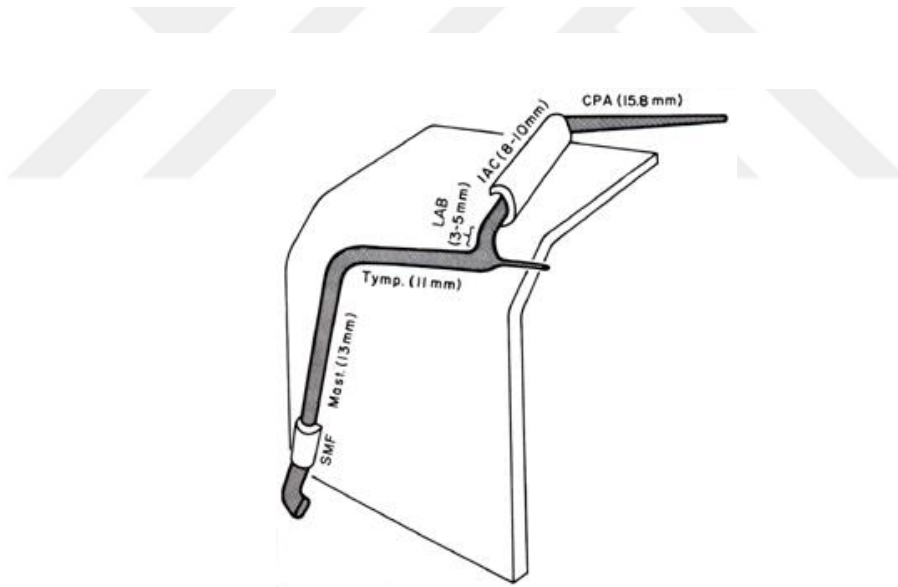


Şekil 1. Fasiyal sinir şematik anatomisi.

I- Supranükleer parça: Aberrant piramidal yolun kortikobulber lifleri fasiyal sinir çekirdeğine ait motor hücrelerin primer santral bağlantılarını sağlar. Kortikobulber liflerin yüzün alt yarısının motor çekirdeklerine uzanan kısmı çapraz yapar. Yüzün üst yarısına giden liflerinse bir kısmı çapraz yapar, bir kısmı ise yapmaz [5].

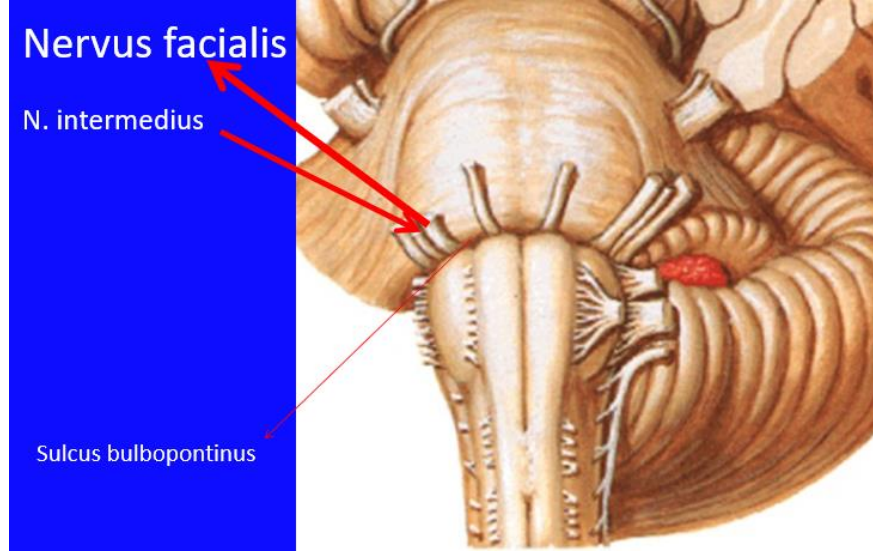
II- Nükleer parça: Fasiyal sinirin motor çekirdeği 10000 kadar sinir lifinden oluşmuş olup, bunların yaklaşık 7000'i motor (efferent), 3000'i duyu (afferent) lifleridir [6]. Motor çekirdek ponsun 1/3 alt kısmında, dördüncü ventrikülün altında, X. sinirin çekirdeğinin (Nucleus ambiguus) hemen yakınında yerleşmiştir [5]. Motor çekirdeğin üstünde ve mediyalinde ise duyu liflerinin çekirdeği olan salivator çekirdek bulunur [7].

III- İnfranükleer parça: Bu kısmı 6 ayrı lokalizasyonda değerlendirilmektedir (Şekil 2).



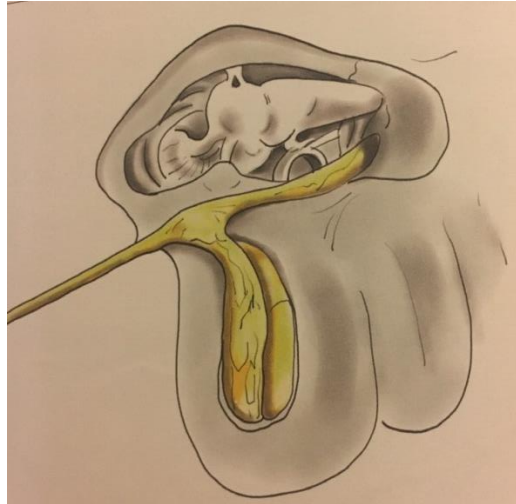
Şekil 2. Fasiyal sinir infranükleer segmenti.

Serebellopontin köşe: Beyin sapını terk ettiği sulkustan internal akustik kanala kadar olan FS segmentidir (Şekil 3). Burada iç kulak yoluna giden damarlarla fasiyal sinir, intermedier sinir ve vestibuler sinirin birlikte oluşturdukları demete *akustikofasiyal pedikül* adı verilir [8].



Şekil 3. Fasiyal sinirin serebellopontin köşe segmenti.

İnternal akustik kanal (meatal) segmenti: Pedikül burada iç kulak yoluna girer (Şekil 4). İnternal akustik kanal falciform crest veya transverse crest'le üst ve alt kısımlara ayrılır [8]. Altta iki çukur vardır ki, ön taraftakinden koklear sinirin lifleri, arka taraftakinden inferior vestibuler sinirin lifleri geçer. Üst kısımda da vertikal bir kemik ile birbirinden ayrılmış iki çukur vardır. Öndeki çukurdan fasiyal sinirin lifleri, arka kısımdan ise superior vestibuler sinirin lifleri geçer.



Şekil 4. Fasiyal sinir meatal segmenti.

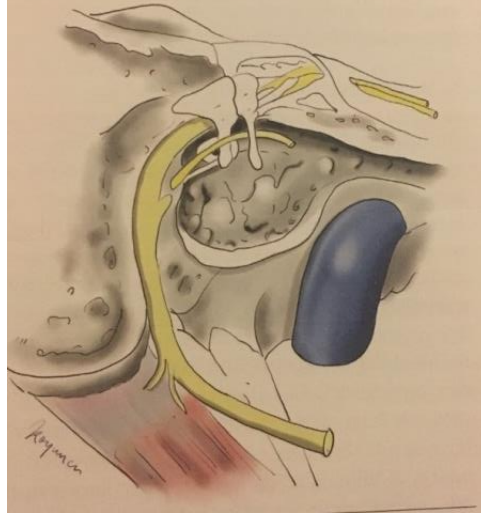
Labirentin segment: Fasiyal sinir üst yüzünden petröz kemiğe sokulur ve burada birinci dirseğini yaparak geri döner. Bu segment genikulat gangliyon ile son bulur [8]. Uzunluğu 3-5 mm kadar olan bu segmentte sinir kokleanın 1. turu ve superior semisirküler kanal ile komşu olduğundan bu kısma labirentin segment adı verilir. Burası fasiyal kanalın en dar kısmı olup, sinirin travma, ya da enflamatuvar hadiselerden en fazla etkilenen bölgesidir. Ayrıca burada sinirin arteriyal anastomozları yoktur, bundan dolayı kanlanması son derece zayıftır. Fasiyal sinirin birinci dalı olan n. petrosus superficialis majör labirentin segmentte genikulat gangliyondan ayrılır. Bu dal, farengeal, lakrimal, nazal ve palatin bezleri inerve eder. N. petrosus superficialis minör fasiyal sinirin ikinci, daha ince dalı olup timpanik pleksusun liflerine karışıp 9. sinire katılır. Bu dal parotisin sekretuar fibrillerini taşır [5].

Timpanik segment: Timpanik segment 1. dirsekten sonra genikulat gangliyondan piramidal eminense dek lateral semisirküler kanal inferior 'unda ve oval pencere superior'unda seyreder (Şekil 5).

Piramidal çıkıntı komşuluğunda fasiyal sinir stapes kasını inerve eden stapes dalını verir [7]. Piramidal çıkıntının distalinde fallop kanalı daha geniş ve yönü aşağıya doğru olan ikinci bir dirsek yapar [5].

Timpanik anulus ile FS ilişkisi endomeatal cerrahide önemli rol oynar. Sinir hasarını önlemek için bu noktaların iyi bilinmesi gerekmektedir. Anulusa yakın bölgede fasiyal sinirin çapraz yaptığına dikkat edilmesi arka duvarın genişletilmesi veya çıkarılması durumlarında önemlidir. Fasiyal sinirin 2. dirseği timpanik anulusun posterosuperior parçasından 2-3 mm daha medialde ve 1,5 mm arkada bulunur.

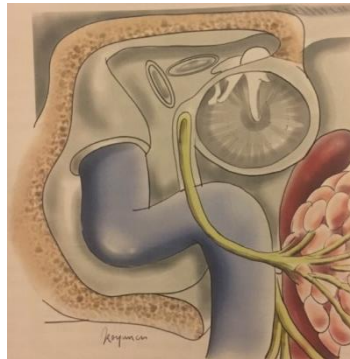
Mastoid segment: Mastoid segment 13 mm. olup, ikinci dirsekten stilomastoid foramene kadar uzanır. Bu segmentin distal 1/3 kısmından fasiyal sinirin dördüncü dalı olan korda timpani siniri ayrılır. Korda timpani submandibuler ve sublingual bezlere, ağız içi minör tükürük bezlerine sekretuar lifler taşır ve dilin 2/3 ön kısmının tat duyusu ile dış kulak yolu arka duvarı dokunma, ısı ve ağrı duyularından sorumludur [5].



Şekil 5. Fasial sinirin timpanik ve mastoid segmentleri.

Ekstrakraniyal segment: Fasial sinir kemik kanalından stilomastoid foramen yoluyla çıkarak temporal kemiği terk eder (Şekil 6). Tam bu noktada sinir stilohiyoid, digastrik ve posterior aurikular dallarını verir.

Parotid pleksus: Fasial sinir stiloid çıkıntısının arkasından kavis çizerek öne ve yukarıya doğru parotisin derin ve superfisiyal lobu arasına doğru uzanır. Burada önce iki ana dala ayrılır. Pes anserinus diye adlandırılan bu dallar temporal, zigomatik, bukkal, mandibular ve servikal dallardır [5].



Şekil 6. Fasial sinirin ekstrakraniyal segmenti.

2.2. Periferik Fasiyal Paralizi

2.2.1. Bell paralizi

Klinikte yüzün bir kısmının ya da bütününün kas işlevlerinin kaybedilmesi olarak izlenen, 7. kraniyal sinirin mononöropatisi fasiyal paralizi olarak adlandırılmaktadır. Fasiyal paraliziler santral ve periferik olmak suretiyle ikiye ayrılmaktadır. Etiyolojisi saptanamamış periferik fasiyal paralizi (PFP) Bell paralizi olarak tanımlanmaktadır [9, 10].

Taverner'in yaptığı tanımlamaya göre Bell paralizi tanısı için:

1. Yüzün bir tarafındaki bütün kas gruplarının paralize olması gereklidir.
2. Ani başlangıçlı olması gereklidir.
3. Santral sinir sistemi bulguları olmamalıdır.
4. Serebellopontin köşe veya kulak hastalıklarının belirtileri olmamalıdır [11]. Akut fasiyal sinir paralizilerinin %60-75 kadarını Bell paralizi oluşturur. Olguların %4 kadarında ailede fasiyal paralizi öyküsü vardır [12]. Bell paralizi sık görülür, insidansı yılda 100 binde 17-32 kişi olduğu bildirilmiştir [12]. Genel olarak iyi prognozlu bir hastalıktır, ancak sık görüldüğünden kötü iyileşen olguların sayısı da oldukça fazladır. En sıklıkla 15-45 yaşlar arasında ortaya çıkar, 15 yaşın altında ve 60 yaşın üzerinde nadirdir [12].

Viral teori, Bell paralizisinin HSV-1 virüsünün reaktivasyonu sonrasında Fallop kanalı içinde gelişen enflamasyon ve ödeme sekonder olarak ortaya çıktığı görüşünü ortaya koymuştur [13, 14]. Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda Bell paralizili hastaların fasiyal sinirlerinden alınan endonöral sıvının içinde, posterior auriküler sinir biyopsilerinde ve fasiyal sinirden ve genikulat gangliondan alınan biyopsilerde HSV DNA'sının gösterilmesi viral teoriyi desteklemiştir [13, 14]. Buna göre Bell paralizi genikulat gangliyonda yerleşik herpes simpleks virüslerinin reaktivasyonuna sekonder olarak oluşan bir kraniyal nörit tablosudur. Nöral enflamasyon nedeniyle ortaya çıkan

hücrel infiltrasyon ve demiyelinizasyon Fallop kanalı içinde ödeme ve fasiyal sinirde iskemiye yol açar [15].

Tablo 1. Fasiyal paralizilerin ayırıcı tanısı

Akut Paralizi	Kronik veya Progresif Paralizi
- Polinöritler • Bell palsisi • Herpes zoster • Guillain-Barré sendromu • Otoimmün hastalıklar • Lyme hastalığı • HIV enfeksiyonu • Kawasaki hastalığı - Travma • Temporal kemik kırığı • Barotrauma • Doğum travması - Orta kulak iltihabı • Akut bakteriyel • Kronik bakteriyel • Kolesteatom - Sarkoidoz - Melkersson-Rosenthal sendromu - Nörolojik bozukluklar • HIV enfeksiyonu • Serebrovasküler bozukluklar, santral veya periferik	- Maligniteler • Primer parotis tümörü • Metastatik tümörleri - Benign tümörler • Schwannoma • Glomus tümörü - Kolesteatoma

Fasiyal sinir paralizili hastanın değerlendirilmesinde ilk yapılacak olan santral ve periferik paralizi ayırımıdır. Santral fasiyal paralizilerde alında frontal kasın fonksiyonu normaldir ve hasta kaşlarını kaldırarak alın cildini kırıştırabilir. PFP'de yüz yarımındaki tüm kaslarda fonksiyon kaybı ile beraber gözyaşında azalma, tat bozuklukları ve stapes refleksinin kaybına bağlı hiperakuzi görülebilir [16].

Fasiyal sinir paralizili hastanın değerlendirilmesinde ilk yapılacak olan santral ve periferik paralizi ayırımıdır. Santral fasiyal paralizilerde alında frontal kasın fonksiyonu normaldir ve hasta kaşlarını kaldırarak alın cildini kırıştırabilir. PFP'de yüz yarımındaki tüm kaslarda fonksiyon kaybı ile beraber gözyaşında

azalma, tat bozuklukları ve stapes refleksinin kaybına bağılı hiperakuzi görülebilir [16].

2.3. Elektrofizyoloji ve Testler

Fasiyal sinirin n.petrosus superficialis major, n. stapedius, chorda tympani gibi çoklu dallarının olması lezyon bölgesini lokalize etmek için topodiagnostik testlerin geliştirilmesine yol açmıştır. Schirmer testi, mediyal kantusun göz kapağının altına yerleştirilen bir filtre kâğıdı parçası üzerinde biriken lakrimal sekresyonları ölçerek n.petrosus superficialis major fonksiyonunu değerlendirir [17]. N. stapedius fonksiyonu, stapediale refleks testi ile değerlendirilebilir. Chorda tympani siniri, tad testi veya Magielski ve Blatt tarafından tanımlanan submandibular tükürük akış testi ile değerlendirilebilir [18]. Günümüzde yapılan birçok araştırmalar sonucunda topografik testlerin lezyon düzeyini belirlemede yararlı olmadığı ortaya konmuştur [19]. Bunun nedenleri arasında en önemlisi siniri etkileyen lezyonun tüm lifleri eşit derecede tutmamasıdır. Diğer nedenler arasında temporal kemik içindeki farklı dallanma paternleri, çapraz inervasyonlar ve trigeminofasiyal anastomozlar gibi mekanizmalar yer alır.

2.4. Sinir Eksitabilite Testi

Elektrik'in nörodiagnostik bir test olarak kullanılması 1892'de Duchenne tarafından tanımlanmış ve Laumans ve Jongkees tarafından fasiyal sinire uygulanmıştır. Sinir eksitabilite testi (SET) fasiyal sinir dejenerasyonunu göstermede kullanılan en kolay testtir. Mimik kaslarda hareketin gözlemlendiği en düşük akım şiddeti bulunur ve her iki tarafın eşik değeri arasında 3,5 mA'den çok fark olması kötü prognoza işaret eder [20, 21].

2.5. Maksimal Stimülasyon Testi (MST)

Sinir eksitabilite testinin bir modifikasyonu olan maksimal stimülasyon testinde kasılma oluşturan eşik değeri yerine, maksimal kasılmaya neden olan akım ile elde edilen kas yanıtları değerlendirilir [22]. MST'nin amacı

intakt olan bütün aksonları uyarak dejenere olan akson oranının belirlenmesidir [22]. MST'de paralizili taraftaki yanıtlar karşı tarafa göre %0 ile 100 arasında olacak şekilde belirtilir. Genellikle yanıtın olmaması veya çok azalmış yanıt elde edilmesi anlamlı kabul edilir [22]. Prognozun belirlenmesi açısından daha yararlıdır. MST yanıtları normal olan olguların prognozu çok iyidir ve bunları %88'i tamamen düzelir, yanıtların azaldığı olgularda ise tam iyileşme %30'dan daha azdır [22]. Sübjektif olması, uyarının hastayı rahatsız edebilmesi, ilk 3-4 gün boyunca ve 2-3 haftadan sonra yararlı olmaması dezavantajlarıdır [23].

2.6. Elektronörografi

Uyarılmış EMG veya elektronörografi olarak da bilinir; fasiyal sinir paralizisinin izleminde ve prognozun belirlenmesinde en değerli yöntem olarak kabul edilen objektif bir testtir [20, 24]. ENoG testinde fasiyal sinirin stylomastoid foramen bölgesinde deri üzerinden uyarılması sonucunda senkronize olarak aktive olan motor ünitelerin meydana getirdiği bileşik aksiyon potansiyeli ölçülür [20, 24]. Stylomastoid foramen üzerinden bipolar elektrot ile 2 saniyede bir kez olmak üzere 0,2 msn süreyle supramaksimal şiddette akım verilir. Bunun için önce maksimum kasılma amplitüdü görülene kadar akım şiddeti artırılır, sonra bu değer ağrı ve trigeminal artefakt oluşturmamak kaydı ile %10 daha artırılarak supramaksimal uyarı şiddetine ulaşılır. Kas yanıtları göz ve nazolabial sulkus bölgelerine yerleştirilen elektrotlar ile kaydedilir, topraklama elektrotu altına yerleştirilir. ENoG testinde amaç prognozu kötü olan, yani sekelli iyileşecek olguların önceden belirlenmesidir. Diğer tüm elektrofizyolojik testler gibi, ancak fasiyal paralizisi komplet hale geldikten sonra uygulanmalıdır. ENoG sonuçları latans, amplitüd, sinir ileti hızı ve sinir ileti zamanı açısından değerlendirilir. Bu değerler yaşa ve cinsiyete göre değişiklik gösterdiklerinden testin standardizasyonu gereklidir [20, 24]. ENoG sağlam ve paralitik taraflar için ayrı ayrı uygulanır ve paralitik taraftan elde edilen BAP değeri normal tarafın %'si olarak ifade edilir. Sinirdeki dejenerasyon derecesi ölçülen BAP amplitüdü ile ters orantılıdır [20, 24]; örneğin paralizili taraftaki BAP amplitüdü

normal tarafın %10'u ise, sinirdeki liflerinin %90'ının dejenere olduğu kabul edilir. Fasiyal sinir hasarı sonucu lezyonun distalindeki wallerian dejenerasyon genellikle 72 saat içinde tamamlanır, bu nedenle ENoG testi paraliziden en az 72 saat sonra yapılmalıdır. ENoG testinin tercihen her gün, olmazsa en azından 4-5 günde bir tekrarlanarak hastanın 2-3 hafta süreyle izlenmesi gereklidir. ENoG'nin önemi 7-14 günler arasındadır; çünkü sinir hasarının prognozu, yani BAP amplitüdünün azalması bu dönemde ortaya çıkar [20, 24]. Paralitık tarafta dejenerasyon oranının 2 hafta içinde %90'a ulaşması durumunda sinirin cerrahi dekompresyonunun gerekli olduğu kabul edilir. ENoG ile BAP ölçülmesi için sinirin tüm liflerinde senkronize bir deşarj olması gereklidir; paralizi izleyen 3. haftadan sonra sinirde rejenerasyon başladığı için bu dönemden sonra ENoG testini uygulamak anlam taşımaz, yani paraliziden 21 gün sonra ENoG ile yararlı sonuçlar elde edilemez ve bu dönemden sonra EMG sonuçlarının değerlendirilmesi gerekir [20, 24]. Kural olarak ENoG fasiyal paralizi sonrası 3.-21. günler arasındaki akut dönemde değerlidir; üçüncü haftadan sonra ise EMG testi uygulanmalıdır. Paralizi sonrası 2 hafta içinde ENoG ile %100 dejenerasyon saptanan olgularda dekomprsyona gitmeden önce mutlaka istemli EMG yapılmalı, EMG ile motor ünite aksiyon potansiyellerinin saptanamaması durumunda dekompresyon uygulanmalıdır [20, 24]. Çünkü rejenerasyonun başlanması ile sinir içinde dejenere ve rejenere lifler bir arada bulunur ve bu durumda ENoG gibi elektrofizyolojik testlerden yanıt alınabilmesi için koşul olan senkronizasyon ortadan kalkar. Desenkronizasyon, yani tüm sinir liflerinin aynı anda ateşlenememesi nedeniyle, klinik olarak düzelme gözlendiği halde ENoG'den yanıt alınamayabilir [20, 24]. Paralizi izleyen geç dönemde yapılan ENoG testlerinde, fasiyal hareketin normale dönmesine rağmen BAP değerinin normalden çok daha düşük olarak seyretmeye devam ettiği gösterilmiştir. Bunun nedeni dejenere lif oranının %50 kadar yüksek olması durumunda bile fasiyal sinir fonksiyonlarının klinik olarak normal olmasıdır [20, 24].

2.7. Elektromiyografi

Elektromyografi (EMG) kas içine yerleştirilen iğne elektrotlar yardımı ile istemli veya kendiliğinden ortaya çıkan kas potansiyellerinin kaydedilmesidir. Sinirdeki dejenerasyon ve rejenerasyonu gösterebilen bir testtir [23]. EMG prognoz açısından faydalı bilgi verebilir. 10-14 gün sonra dejenere olan motor birimler olduğunu teyit eden fibrilasyon potansiyelleri tespit edilebilir, bu hastaların %81'inde tam iyileşme olmaz [25].

2.8. Sinir İletim Hızı

Sinir iletim hızı, stylomastoid foramen ve fasiyal sinirin mandibular dalı arasında ölçülebilir. Sinir iletim hızındaki azalma ile paralizinin başlamasından sonraki ilk 2 hafta boyunca ENOG ile ölçülen bileşik sinir aksiyon potansiyelindeki azalma arasında güçlü bir korelasyon vardır [26]. Normal fasiyal sinir iletim hızı 37 ile 58 m / s arasında değişmektedir. Bu aralıktaki iletim hızları homojen olarak iyi sonuçlara sahiptir. 20 ila 30 m / s arasındaki iletim hızları% 50 oranında önemli bir rezidüel parezi veya sinkineziye ve 10 m / s'den az olanlar kötü sonuçlara işaret eder.

2.9. Radyodiagnostik Testler

Bell palsili fasiyal siniri incelemek için gadolinyumlu MRG kullanılmaktadır. Fasiyal sinirin sinyal intensitesinin artması, sağlıklı kişilerde yaygın bir bulgu olup MRG'de fasiyal sinir bulgularının değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Bell palsisi ve herpetik paralizideki en tutarlı iyileşme alanları, distal meatal ve labirentin segmentlerdir. MRG ile kontrast tutulumu gösteren bölge ile elektrofizyolojik testler, klinik seyir ve prognoz arasında ilişki bulunduğu konusundaki görüşler ise tartışmalıdır [27, 28]. Pediatrik olgularda Fallop kanalının yapısal anormalileri açısından temporal kemik ince kesit yüksek

rezolüsyonlu BT ile incelenmelidir; kronik otitis media ve temporal kemik travmasının eşlik ettiği olgularda da BT gereklidir [29, 30].

2.10. Fasiyal Paralizi Yapan Özel Durumlar

2.10.1. Ramsay Hunt sendromu

Ramsay Hunt Sendromu (*Herpes zoster fasiyal paralizi*) Bell paralizisinden farklıdır, çünkü VZV ile ilişkilidir (VZV'ye karşı gelişen antikorların titresinin yükselmesiyle gösterilir) ve kulak kepçesi, kulak arkası bölge, yüz da ağız cildi üzerinde veziküller mevcuttur. Bell paraliziyle karşılaştırıldığında Ramsay Hunt sendromu genellikle daha şiddetli semptomlarla seyreder ve hastalarda tam sinir denervasyonu gelişme riski daha yüksektir [31].

Varisella ya da suçiçeği, bağışık olmayan konakta primer VZV enfeksiyonunun (HSV, varisella) göstergesidir. Herpes zoster aynı virüsün kısmen bağışık konakta görülen şeklidir. Serolojik ve epidemiyolojik veriler VZV'nin enfeksiyondan çok latent bir virüsün reaktivasyonu olduğunu göstermektedir Primer enfeksiyondan sonra, virüs muhtemelen ekstramedüller kraniyal sinirin dorsal köküne gitmekte, tekrar aktif hale gelene dek burada sessiz kalmaktadır. Reaktivasyon genellikle hücresel bağışıklığın zayıfladığı zamanlarda gerçekleşmektedir. Periferik fasiyal paralizili hastalarda herpes zoster insidansı %4,5-9 arasında değişmektedir [32]. Bir Mayo klinik çalışmasında [32] yıllık herpes zoster insidansının 100 000'de 130 olduğu tahmin edilmiştir. Yaşı 60 tan büyük olan hastalarda insidansın dramatik şekilde arttığı görülmüştür. Bu popülasyonun %10'u karsinom, travma, radyoterapi veya kemoterapi gibi azalmış hücresel bağışıklık açısından risk taşımakta olduğu anlaşılmıştır. Yaşlılarda insidans artışı, yaşa bağlı olarak VZV'ye karşı hücresel immün yanıtındaki azalmayla açıklanmaktadır [33].

Bell paraliziyle karşılaştırıldığında, paralizi daha şiddetlidir ve herpes zoster otikusta prognoz daha kötüdür. Peitersen hastaların sadece %22'sinde tam iyileşme bildirmiş ve Devriese [32] sadece %16'sında tam iyileşme tespit etmiştir.

Ramsay Hunt sendromlu hastalarda Bell paralizili hastalara oranla, hiperakuzi, işitme kaybı, ağrı ve kraniyal sinir semptomları daha sıktır [34]. Herpes zoster oftalmikusta şiddetli oküler komplikasyonlar görülebilir. Bu komplikasyonlar arasında üveit, keratokonjonktivit, optik nörit ve glokom vardır ve hemen her zaman trigeminal sinirin oftalmik dalının etkilenmesiyle ilişkilidir. Herpes zoster oftalmikusu, HSV ile ilişkili lokalize deri döküntülerinden ayırt etmek zor olabilir. Her iki durum da keratite neden olabilmesine rağmen, birbirinden ayırt edilmesi son derece önemlidir, çünkü herpes zosterin tedavisinde topikal kortikosteroidler kullanılırken, HSV de kontraendikedir. Biyomikroskopi için göz konsültasyonu, boyama, sitolojik çalışmalar ve virüs izolasyon çalışmaları yapılması sayesinde bu iki durum ayırt edilebilir [35]. Adour [36] göz tutulumu hakkındaki endişelerden başka, prednizolon başlanması öncesinde veya sonrasında deri vezikülleri gelişmesinin kortikosteroid kullanımına kontraendikasyon oluşturmadığını bildirmiştir.

Sefalik zoster de dahil, herpes zosterli hastaların tedavisi sistemik kortikosteroidlerdir [37]. Kortikosteroid tedavisinin özel bir faydası, postherpetik nevraljiyi azaltmasıdır. Kortikosteroidlerin fasiyal paralizinin iyileşmesine katkıda bulunmalarındaki faydası tartışmalıdır; ancak kortikosteroidlerin erken dönemde kullanılması akut faz ağrısını ve vertigoyu azaltıp, postherpetik nevralji insidansını azaltıyor gibi gözükmektedir [38, 39]. Herpes zoster fasiyal paralizisini tedavi etmek için antiviral ajan olan asiklovir de önerilmektedir [40]. Asiklovir bir nükleotid analogudur ve herpes virüs DNA polimerazı ile yarışarak DNA replikasyonunu inhibe eder. İlaç tercihen HSV ile enfekte hücreler tarafından alınır, bu da ilacı enfekte olmayan hücreler açısından hemen hemen zararsız kılar.

2.10.2. Konjenital fasiyal paralizi

Yeni doğanlardaki fasiyal paralizi insidansının tüm canlı doğumların %23'ü kadar olduğu tahmin edilmektedir [41]. Bir süt çocuğu ya da küçük çocuktaki fasiyal paralizinin tedavisinde yaşanan ilk ikilem, gerçek konjenital paralizi ile doğum travmasının ayrımını yapmaktır. Doğum travması genellikle izole fasiyal paralizi ile birlikte yüzde ödem, ekimoz ya da hemotipnum gibi zedelenmenin diğer bulgularını da içerir. Diğer kraniyal sinirlerdeki anormallikler veya beyin sapı odyometrisindeki anormallikler (I-III veya I-V intervalindeki uzama) fasiyal paralizinin konjenital olduğunu ve travmatik olmadığını düşündürür [42].

Süt çocuklarındaki fasiyal paralizi vakalarının %78'i doğum travmasına bağlıdır. Bu vakalar forseps, vajinal ve sezaryen doğumları sonrasında eşit olarak dağılım göstermiştir [43, 44], bu da intraüterin fasiyal sinir zedelenmesinin doğum sırasında sakral promins tarafından bebeğin yüzüne yapılan basınç ile oluşabileceğinin göstermektedir.

Konjenital fasiyal fonksiyon bozukluğunun en hafif şekli konjenital tek taraflı alt dudak paralizisidir. Burada eksiklik depresör labii inferior kas aktivitesinin yokluğuyla sınırlıdır. Beyin sapındaki bir lezyonla ilişkilidir. Möbius sendromu izole tek taraflı fasiyal paraliziden bilateral fasiyal ve abduşens sinir fonksiyon yokluğuna kadar uzanan klinik ve patolojik bulguların geniş bir spektrumunu kapsar. Glossofarengeal, vagus, hipoglossus ve diğer ekstraoküler motor sinirler gibi çeşitli kraniyal sinirler de etkilenebilir.

Fasiyal paraliziyi de kapsayan çeşitli kraniyal sinir paralizileri CHARGE sendromunda da görülmektedir (kolobomata, kalp hastalığı, koanal atrezi, gelişme geriliği, genital hipoplazi, kulak anomalileri ve sağırılık). CHARGE ile ilişkili vakaların %75 inde iki ya da daha fazla kraniyal sinir etkilenmektedir. En sık tutulanlar %60 ile işitme siniri, %43 ile fasiyal sinir ve %30 ile glossofarengeal sinirdir [45].

Konjenital fasiyal paralizide yüzün rehabilitasyonu genellikle temporal kas transferi, tarsorafi, üst göz kapağına altın ağırlık ve serbest kas transferi ile

yapılır. Fasiyal sinirin cerrahi eksplorasyonu ve dekompresyonu nadiren faydalıdır [46].

2.10.3. Çocuklarda kendiliğinden oluşan fasiyal paralizi

Bell paralizi çocukluk döneminde yaygın değildir. Peitersen 'in çalışmalarında [9] hastaların %8'i ve Adour ve diğerlerinin [12] çalışmalarının sadece %2'si 10 yaşından küçüktü. Manning ve Adour [47] ve Prescott [48] bu grupta kız cinsiyetinin baskın olduğunu bulmuştur.

Çocuklarda Bell paralizisinin prognozu kesin olarak belli değildir. Peitersen, Tavener [49] ve Prescott [48] özellikle yüksek sıklıkta kısmi paralizile ilişkili olan Bell paralizili çocuklarda yüksek oranda kendiliğinden iyileşme kaydetmişlerdir. Inamura ve diğerleri [50] 58 vakanın %97'sinde tam iyileşme tespit etmişler ve kortikosteroidlerin iyileşme üzerine hiç etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır. Ancak Alberti ve Biagioni [51] ve Manning ve Adour [23] çocukların önemli bir yüzdesinde fasiyal paralizisinin iyileşmediğini bildirmişlerdir. Jenkins ve diğerleri [45] ve Prescott [48] prognozun elektrofizyolojik testler ile ortaya konan sinir dejenerasyonunun miktarı ile tespit edildiğini ve çocuklar ve yetişkinlerde aynı elektriksel test sonuçlarının aynı şekilde iyileştiğini savunmuşlardır.

2.10.4. Ailesel fasiyal paralizi

Adour ve diğerleri [12] Bell paralizili hastaların %8'inde pozitif bir aile öyküsü olduğunu, Willbrand ve diğerleri ise %6 insidansı olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca genellikle her biri defalarca atak geçiren, pek çok etkilenmiş üyesi olan ailelerin sporadik bildirileri de mevcuttur. Cawthome ve Haynes [52] birisi beş, diğerleri üç adet Bell paralizi atağı geçiren iki erkek kardeşi bildirmişlerdir. Desanta ve Schubert [53] bir ailede 83 yılda 10 adet Bell paralizi vakası rapor etmiştir. Samuel [54] yüzünün her iki tarafı etkilenmiş olan, 4 adet Bell paralizi atağı geçiren bir çocuk rapor etmişlerdir. Çocuğun babası sekiz kez tek taraflı Bell paralizi atağı geçirmişti. Amit [55] sadece kadınların Bell paralizi geçirdiği (anne, onun annesi, annenin halası, an-

nenin büyük annesi) bir aile ağacı tanımlamıştır. Dördünden üçünde puberte dönemi sırasında başlaması, hormonal etkinin önemli olabileceğini göstermiştir. Bu sporadik vakalar genetik bir etkiyi kesin olarak tespit etmek açısından yetersizdir. Ancak bu vakalar sıklıkla erken yaşta başlar, nükseder ve mükemmel bir prognoza sahiptir.

2.10.5. Tekrarlayan paralizi

Adour ve diğerleri [12] Bell paralizili hastaların %93'ünde geçirilmiş paralizi öyküsü olduğunu tespit etmiştir. Aynı şekilde Hallma ve diğerleri⁹² %10,9 hastada geçmişte fasiyal paralizi öyküsü olduğunu (ipsilateral veya kontralateralde, aşağı yukarı eşit sayıda) bildirmişlerdir. Prescott [48] Bell paralizili 18 yaşından küçük 22çocuktan 20 sinin (%9) geçmişte aynı tarafta ve sekizinin kontralateral paralizi öyküsü olduğunu rapor etmiştir. Ataklar arasındaki süre genellikle 1 yıldan fazladır [56].

Fasiyal paralizinin tekrarlama durumu hasta dikkatlice araştırılmalıdır. May ve diğerleri [57] aynı tarafta ikinci paralizi geçiren hastaların 40'ının 8'inde (%20) bir tümör bulmuşlardır.

2.10.6. Bilateral fasiyal paralizi

Bilateral idiyopatik fasiyal paralizi, tek taraflı paraliziden çok daha nadirdir ve sadece hastaların %0,3 ila %2'sinde görülür [58]. Bilateral fasiyal paralizinin sistemik nedenli olma insidansı, tek taraflı paraliziden daha yüksektir ve bu nedenle altta yatan bir neden için ısrarla araştırma yapılmalıdır [59]. Bilateral fasiyal paralizi ile en sık ilişkisi olan hastalıklar Guillian Barre sendromu, Bell paralizisi, multiple idiyopatik kraniyal nöropati, beyin sapı ensefaliti, benin intrakraniyal hipertansiyon, sifilis, lösemi, sarkoidoz, Lyme hastalığı ve bakteriyel menenjitir [60, 61]. Intrapontin veya prepontin tümör ihtimali de ekarte edilmelidir. Bu durumların çoğu uygun teşhis gerektiren, diğer sistemik ya da nörolojik bulgularla birliktedir.

Fasiyal dipleji ile ilişkisi olan diğer durumlar influenza, enfeksiyöz mononükleozis [62], diğer virüsler [63] ve diyabettir [64]. Heerfordt sendromu

(parotiste büyüme, iridosklit ve kraniyal sinir paralizi) sarkoidozla birlikte görülür ve bilateral fasiyal paraliziye neden olabilir.

Bilateral fasiyal paralizili bir hastanın değerlendirmesi, diğer kraniyal nöropatileri tespit etmek için dikkatli bir nörolojik muayene, sitolojik çalışmalar, biyokimya, kültür için lomber ponksiyon, sifilis için cinsel yolla bulaşan hastalıkları araştırma laboratuvar testi ve yer işgal eden lezyonların ayırıcı tanısı için MRG içerir [65].

Bilateral fasiyal paralizinin neden olduğu sakatlık, tek taraflı paraliziden dramatik şekilde çok daha ağırdır. Merhem veya göz kapaması genellikle gereklidir, ancak bu yaklaşım görsel fonksiyonu ciddi şekilde bozar. Alt dudakların bilateral paralizi tipik olarak konuşma bozukluğu, oral bozukluk ve salya akmasına yol açar.

2.10.7. İlerleyici paralizi

Yavaşça ilerleyen fasiyal paralizi Bell paralizi değildir. Ayırıcı tanıda fasiyal sinirin primer nörinomları, yüz ve kafa derisinin melanom ve yassı hücreli karsinomlarının metastazı, bazen de böbrek, meme, akciğer ve prostattan uzak metastazlar yer alır [66]. İlerleyici fasiyal paralizi aynı zamanda diğer primer temporal kemik ve serebellopontin köşe lezyonları ve karotid arter anevrizmasından kaynaklanabilir [59]. Tüm bu vakalarda bir tümör ihtimali ekarte edilmelidir. Bunun için nörinom açısından fasiyal sinirin periferik dallarının fizik muayenesi ile başlanmalı, sinirin infratemporal ve intrakraniyal kısımlarının BT'si ve gadolinyum kontrastlı MRG'si ile devam edilmelidir.

2.10.8. Travmatik fasiyal paralizi

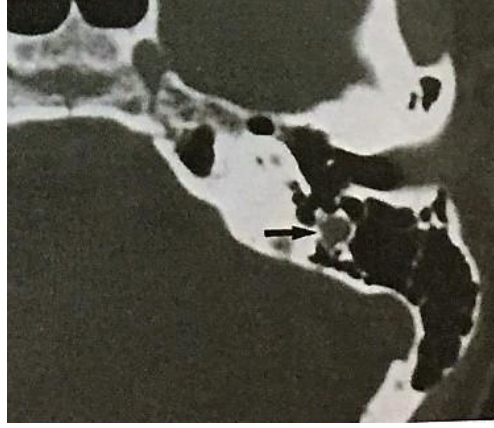
İnatemporal fasiyal sinir zedelenmesinin en sık nedeni temporal kemik kırığı, delici yaralanma (mermi) ve iyatrojenik yaralanmadır.

Temporal kemik kırıklarında fasiyal sinirin zedelenmesi, kemik parçalarının kompresyonu, intranöral hematoma, kompresyon nedeniyle sıkışma (entrapment) ve devamlılık kaybından kaynaklanabilir. Longitudinal ve

transvers temporal kemik kırıklarında fasiyal sinirin zedelenmeye en hassas olan alanları distal labirentin segment ve genikülat ganglionudur (Şekil 7) [67]. Fasiyal sinirin bu kısmı özellikle risk altındadır, çünkü bu kısımlarda boyutları küçüktür, destekleyici fibröz dokudan yoksundur ve zedelenme sırasında temporal kemiğin anterior ve posterior kısımlarının geçici distraksiyonu nervus petrosus major ve genikülat ganglion arasında traksiyona neden olur [67]. Siniri doğrudan etkileyen zedelenmeye ek olarak, Grobman ve diğerleri [68] en şiddetli değişikliklerin meatal foramende olduğu, zedelenen kısmın proksimalindeki fasiyal sinirde şiddetli ödem, kompresyon ve demiyelinizasyon olan bir vaka sunmuşlardır. Yazarlar sinire başlangıçta zarar veren etkenin farklı olmasına rağmen, fasiyal sinirdeki histolojik değişikliklerin Bell paralizisindekiyle aynı olduğuna dikkat çekmişlerdir. Temporal kemiğin yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisi, fasiyal sinirin muhtemel hasar yerlerini saptamak için en etkin yöntemdir (Şekil 8).



Şekil 7. Vestibül ve genikülat gangliyondan geçen transvers kırığı gösteren temporal kemik BT'si.



Şekil 8. Koklea ve fasiyal sinirin timpanik kısmında fallop kanalından geçen transvers kırığı gösteren koronal temporal BT.

Temporal kemik kırıklarında fasiyal sinirin tedavisi her zaman tartışmalı olmuştur. Bazı yazarlar sadece gözlem ve semptomatik bakım önermektedir. Maiman ve diğerleri [29] operasyonsuz olarak 45 hastayı takip etmiştir. Yirmi dokuzunda zedelenme politomografide görülecek kadar şiddetli görülümüştür. 45 vakanın 44' ünde yeterli iyileşme olmuş ve %65'i tam iyileşmiştir. McKennan ve Chole [69] operasyonsuz olarak tedavi edilen geç başlayan paralizilerde mükemmel iyileşme rapor etmişlerdir.

Hangi hastaların cerrahi dekompresyon açısından aday olabileceğinde geleneksel olarak hastalar hasardan sonra hemen başlayan ve gecikerek başlayan olmak üzere ikiye ayrılır. Hemen başlayan paralizisi şiddetli zedelenme ve daha kötü sonuç demektir [69]. Aksine Adegbite ve diğerleri [70] sonucun paralizinin başlama zamanı değil, paralizinin şiddeti tarafından belirlendiğini bulmuşlardır. Fisch [71] ancak cerrahi kararın paralizinin başlama zamanından ziyade ENoG sonuçlarına dayanmasını önermiştir. Başlangıçtan itibaren 6 gün içerisinde >%90 dejenerasyon kriterini saptamıştır. Ancak cerrahinin zamanlaması 6 gün içinde olmak zorunda değildir. Aslında ani bir paralizinin ardından cerrahiyi 3 haftaya kadar ertelemenin bazı avantajları olabilir. Bu süre içinde ödem ve hematoma çözünür. Böylece cerrahi alan daha belirginleşir [72]. Chang ve Cass [73] temporal kemik kırıklarından sonra cerrahiye karşılık, fasiyal paralizinin takip edilmesi şeklindeki tedavisiyle ilgili literatürü dikkatle gözden geçirmiş ve

temporal kemiğin batıcı olmayan zedelenmelerinde fasiyal sinir dekompresyonunun gerçek etkinliğinin yargılanabilmesi için doğal hikâye, uygun zamanlama veya bildirilen kriterlerin bulunduğu sonucuna varmışlar.

Uzun süren paralizi de tedavide bir problemdir, çünkü elektriksel testlerin geçerliliği yoktur. Bu vakalarda BT fallop kanalındaki bariz düzensizliği göstermezse, 12 ay beklemek ve sinirde klinik ya da EMG yoluyla iyileşme yoksa eksplorasyon önerilir.

Penetran yaralanmalar (silah yarası) sıklıkla dura yırtıkları, BOS kaçağı, otik kapsülde zedelenme ve vasküler zedelenme gibi şiddetli hasarlarla birlikte olur. Değerlendirme işlemleri arasında yüksek çözünürlüklü BT, karotid arteriyografisi ve fasiyal sinirin elektriksel testleri yer alır. Telischi ve Palete [74] ekstratemporal fasiyal sinirin patlama sonucu ortaya çıkan zedelenmelerinin fasiyal sinir traksiyonuna neden olmayabileceğini vurgulamaktadırlar ve sinir şiddetli şekilde hemorajik ve kontuze olsa da konservatif tedaviyi önermektedirler.

İyatrojenik fasiyal paralizi kulak cerrahisinin korkulan bir komplikasyonudur. Bu vakalar kendi içinde, fasiyal sinirin operasyon sırasında bütünlüğü hakkında şüphe edilenler ve paralizinin bir sürpriz olduğu vakalar olarak gruplandırılabilir. Birinci gruptakilerde tahmin edilen hasar yerinden uzaktaki landmarklar yardımıyla sinir pozitif olarak tanımlanmalıdır. Sinir zedelenme yerine kadar takip edilir, lokal olarak hasarlı bölge dekompresye edilir ve hasarlı sinir lifleri yaklaştırılır. Eğer sinir doku kaybı ciddi boyutta ise, üzerine veya arasına fasiyal greft konulabilir. Eğer sinir landmarkları ayırt edilemiyorsa daha fazla hasar yaratmadan diseksiyon sonlandırılmalı ve uygun bölüme konsülte edilmelidir. İyatrojenik zedelenmenin duygusal ve medikolegal yükü altında ilgili tüm bölümlerden konsültasyon istenmesi genellikle yararlıdır. Eğer fasiyal paralizi beklenmedik bir durumsa, ameliyatı yapan cerrah açısından hastanın değerlendirilmesi ve tedavisi uygun olacaktır. Baskılı pansuman ve sargı hemen gevşetilmeli ve herhangi bir lokal anestetik etkisinin geçmesi için zaman tanınmalıdır. Eğer yüz iyileşme göstermiyorsa, sinirin acil olarak tekrar explore edilmesi ve dekompresyon yapılması uygundur.

Travma sonrası fasiyal sinirin cerrahi eksplorasyonu açısından, cerrah tüm temporal kemiğe aşına olmalı ve mastoid, translabirenter ve orta fossa eksplorasyonu ve sinir onarımı için hazırlıklı olmalıdır. Temporal kemik travmalı hastaların orta fossa eksplorasyonunda çok dikkatli olunmalıdır. Jones ve diğerleri [75] BT de temporal kemik kırık bulguları olan 15 hastanın 14'ünde aynı zamanda MRG bulgusu olarak belirgin ipsilateral temporal lop kontüzyonu bildirmişlerdir.

2.11. Fasiyal Paraliziye Neden Olan Diğer Durumlar

2.11.1. Gebelik

Bell paralizi, gebe kadınlarda, aynı yaşta gebe olmayan kadınlardan 3,3 kat daha sık görülür ve en sık üçüncü trimester ya da hemen doğum sonrası ortaya çıkar. On sekiz hastanın dahil edildiği bir çalışmada Falco Ericsson [76] fasiyal paralizili hastalar arasında genel gebe topluma göre 6 kat daha fazla preeklampsi olduğunu bildirmişlerdir. Gebe kadınlardaki fasiyal paralizi preterm eylem, düşük doğum ağırlığı, fetusun konjenital anomalisi, ya da diğer perinatal anormallikleriyle ilişkilendirilemez. Benzer yaştaki gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında prognoz ve sonuç kesin değildir. Bazı çalışmalar farklılık olmadığını gösterirken, bazıları kesinlikle daha kötü olduğunu öner sürmektedir [77]. Bell paralizili gebe kadında tedavinin başlıca dayanağı prednizolon tedavisidir. Prednizolonun gelişen fetüse özellikle üçüncü trimesterde olan riski minimaldir [77].

2.11.2. Melkersson Rosenthal sendromu

Melkersson Rosenthal sendromu bir semptom üçlüsüdür; tekrarlayan orofasiyal ödem, mükerrer fasiyal paralizi ve lingua plikata (fissürlü dil). Orofasiyal ödem belirleyici özelliktir, lingua plikata ve periferik fasiyal paralizinin her biri hastaların yarısında görülür. Üçlünün tamamı hastaların sadece dörtte birinde mevcuttur. Genellikle hayatın ikinci on yılında başlar, belirtiler genellikle sırayla oluşur ve nadiren aynı anda ortaya çıkar [78].

Teşhiste esas kriter yüzdeki sürekli veya nükseden ve gode bırakmayan ödemdir. Bu ödem enfeksiyon, malignite ya da bağ dokusu hastalığıyla açıklanamaz. Oral şişlik genellikle dudakları ve bukkal bölgeyi kapsar, ancak gingiva, damak ve dil de etkilenebilir. Şişlik yanağın supra ve infra orbital dokularına uzanabilir. Ödematöz dudaklar soğuktan çatlamış, yarılmış, kırmızı kahverengi görünümde olabilir. Şişkinlik genellikle geçicidir, ancak düzenli aralıklarla tekrarlayabilir [78].

Birçok kez tekrarladıktan sonra dudaklar en sonunda kalıcı olarak deforme olur. Dudaklarda ağrılı ve zor iyileşen yarılmalar da oluşabilir [79]. Yüzdeki şişlik alt dudağın tek taraflı tutulumundan bilateral total yüz ödeme kadar olabilir [79]. Kronik şişlik kozmetik problemlere neden olur ve konuşma ve yemek yemeyi engelleyebilir, ödem, kronik ve tekrarlayan doğası sayesinde anjionörotik ödemden ayırt edilir. Dudağın biyopsi örneklemelerinde histiosit, plazma hücresi ve lenfositlerle çevrili kazeöz olmayan epiteloïd hücre granülomları mevcuttur [80].

Fasiyal paralizinin semptomatik tedavisi endikedir. Kortikosteroid tedavisi veya cerrahinin randomize çalışmaları yoktur, ancak çeşitli serilerde fasiyal sinir dekompresyonundan sonra mükerrer fasiyal paralizinin giderek azaldığı bildirilmektedir [81].

2.11.3. İnsan immün yetmezlik virüsü

İnsan immün yetmezlik virüsü'nün (HIV) herhangi bir döneminde akut fasiyal paralizi ortaya çıkabilir. Paralizi doğrudan bir sonuç olarak ya da HIV'ye sekonder (örn., herpes zoster virüs enfeksiyonuna sekonder) görülebilir. HTV ile enfekte hastaların erken döneminde çoğu fasiyal paralizi vakası Bell paralizisine benzer, çünkü ani başlar ve başka bir neden bulunamaz. Bu hastalar aynı zamanda Guilan Barre sendromunun kraniyoservikal formu açısından risk altındadır [82].

HIV nörotropiktir ve her döneminde HIV, BOS ve nöral dokulardan izole edilebilmiştir [82]. Akut ve kronik HIV'de akut fasiyal paralizi, fasiyal sinirin ya da fasiyal gangliyonun virüs tarafından invazyonundan kaynaklanır [83].

HIV'nin daha geç dönemlerinde fasiyal sinir tutulumu sefalik herpes zoster ya da sistemik lenfoma ile sonuçlanan bağışıklık yetmezliğine bağlıdır. Ek olarak, fasiyal sinir kronik bir periferik nöropati içinde, diğer sinirlerle birlikte tutulmuş olabilir [83].

HIV'li hastalardaki idiyopatik paralizinin prognozu genel popülasyonla aynıdır [83].

2.11.4. Lyme hastalığı

Lyme hastalığının nedeni (Avrupa da Bannwarth' sendromu) kene tarafından taşınan spiroket *Borrelia burgdorferi*'dir. Lyme hastalığının vektörleri *Ixodes* kenelerinin çeşitli türleridir. Enfeksiyonun primer rezervuarları beyaz ayaklı fare ve beyaz kuyruklu geyiklerdir. Hastalık, ABD'nin her bölgesinde görülmektedir [84].

Sifilise benzer olarak, Lyme hastalığı çeşitli aşamalar sonucunda oluşur. Eritema migrans, grip benzeri bir hastalık, bölgesel lenfadenopati ve genel kırıngılık, halsizlik ile başlar [84]. Eritema migrans genişleyen, anüler, eritematöz deri lezyonudur, çok sayıda olabilir ve ısırık yeriyle sınırlı değildir. İkinci aşama haftalar ya da aylar sonra başlar, menenjit, kraniyal sinir nöropatileri ve diğer periferik nöropatiler gibi nörolojik anormallikler gelişir. Erken semptomlar arasında baş ağrısı, boyun ve ense sertliği ve spinal ağrı yer alır. Üçüncü aşama aylar ila yıllar içinde, kronik artrit, nörolojik defisit, mükerrer menenjit ve hafif, göze çarpmayan mental bozukluk şeklinde gelişir. Tedavi edilmeyen Lyme'li hastaların %18'inde kronik nörolojik komplikasyonlar oluşur [85].

Lyme hastalığının teşhisi zor olabilir [86]. Hastaların sadece %30'unda tanımlanabilen kene ısırığı vardır ve %50'sinde eritema migrans döküntüsü yoktur. Spesifik antikor testleri haftalar boyunca pozitif olmayabilir [87]. Nörolojik semptomlu çocuklarda MRG de beyinin T2 ağırlıklı görüntülemelerinde hiperintens sinyaller görülebilir ve antibiyotik tedavisinin etkisini takip etmede en iyi yol olabilir.

Lyme hastalığının tedavisi seftriaksondur (2g/gün, intravenöz, 14 gün). Tedaviden sonra aylar boyunca düzelme beklenmemelidir ve tam iyileşme nadirdir [87].

2.11.5. Kawasaki hastalığı

Aynı zamanda infantil akut febril mukokütanöz lenf nodu sendromu olarak da bilinen Kawasaki hastalığı, primer olarak süt çocukları ve küçük çocuklarda görülen multisistem bir hastalıktır. Mukozal membranlar, deri, lenf bezleri ve kardiyak sisteme (koroner arter anevrizması) ek olarak, hastaların %30'unda nörolojik komplikasyonlar bildirilmektedir. Aseptik menenjit ve irritabilite en yaygın nörolojik komplikasyonlardır, ancak fasiyal paralizi de çeşitli yazarlar tarafından bildirilmiştir [88-90].

Kawasaki hastalığının tedavisi, destek bakım, eğer mevcutsa kardiyak yetmezliğin uygun tedavisi ve yüksek doz aspirindir [91].

2.11.6. Sarkoidoz

Sarkoidoz kronik bir kazeöz olmayan granümatöz hastalıktır. Sistemik tutulum genellikle akciğerler (hiler ya da periferik lenfadenopati), poliartralji, anerji, hepatik disfonksiyon ve yüksek serum kalsiyumunu kapsar.

Heerfordt hastalığı (uveoparotid ateş), sarkoidozun bir varyantıdır; süpüratif olmayan parotitis, uveit, hafif ateş ve en sık fasiyal sinir paralizi olmak üzere kraniyal sinir paraliziyle karakterizedir. Sarkoidozlu hastaların sadece %5'inde kraniyal sinir tutulumu olmasına karşın, en sık etkilenen fasiyal siniridir [92]. Aksine, uveoparotid ateşli hastaların %50'sinde fasiyal paralizi mevcuttur. Paralizi, parotitisin başlamasından günler ila aylar sonra aniden ortaya çıkar. Paralizinin granümatöz süreç tarafından sinirin doğrudan invazyonu yoluyla oluştuğu düşünülmekte ve şişen parotis bezinin oluşturduğu basıncın etkisi olmadığı ileri sürülmektedir [93]. Paralizi bilateral olduğu zaman ayırıcı tanıda sarkoidoz da düşünülmelidir [58].

Teşhis, yükselen serum ACE seviyesi ile doğrulanmalıdır. Sarkoidoz, tedavi sonrası ACE seviyesinin normale dönmesinin beklendiği korikosteroid ile tedavi edilir [94].

2.11.7. Otitis media

Otitis media'dan dolayı fasiyal paralizi nadirdir, ancak akut veya kronik vakalarda görülebilir. Son çalışmalarda akut fasiyal paralizilerin sadece %3,1'inde otitis media saptanmıştır [95]. Bu 50 vakanın sadece 5'i akut otitis media'lı çocuktur. Geriye kalan yetişkin vakalar kronik pürülan otitis media ve kolesteatoma olmak üzere eşit olarak ikiye ayrılmıştır. Ek olarak üç hasta tüberküloz otitlidir. Paralizilerin hemen hepsinin parsiyel olduğu görülmüştür. Cerrahi olarak explore edilen hemen tüm hastalarda fasiyal sinirin kemik kanalında, genellikle timpanik segmentte olmak üzere bir açıklık görülmüş, bu da muhtemelen inflamasyonun orta kulaktan sinire yayılmasına yol açmıştır. Akut otitis media'ya eşlik eden fasiyal paralizi özellikle infant ve çocuklarda parenteral antibiyotikler ve drenaj için geniş bir miringotomi ile tedavi edilmelidir. Akut otitis media'da fasiyal sinirin cerrahi manipülasyonu önerilmez. Adour [40] miringotomi ve antibiyotiklere ek olarak 10 günlük kortikosteroid tedavisini de önermektedir.

Kronik otitis media'yla birlikte olan fasiyal paralizide, yüksek ihtimalle kolesteatom da mevcuttur ve cerrahi yaklaşım uygundur. Kolesteatom'la birlikte olan fasiyal paralizinin mekanizması, kompresyon veya inflamasyon olabilir. Djeriç [96] kronik otitis media'sı olan, ancak antemortem fasiyal paralizi bulgusu olmayan hastaların otopsi spesmenlerini çalışmıştır. Yirmi fasiyal sinirden ikisinde fokal demiyelinizasyon alanlarını görmüş, bu da komşu alandaki inflamasyonun basınçtan daha önemli olabileceğini düşündürmüştür. Kolesteatom'dan kaynaklanan fasiyal paralizinin en önemli işareti, onu Bell paralizisinden ayırt eden, kademeli ve yavaş bir başlangıçtır. Çoğu vakada kolesteatomun temizlenmesi ve sinirin dekompresyonu, perinöriumu açmaksızın paralizinin iyileşmesini sağlar [97].

2.11.8. Barotravma

Bazı yazarlar barometrik basınçtaki değişikliklerle birlikte olan tuhaf mükerrer fasiyal paralizi vakaları tariflemiştir. Woodhead [98] bir araba, ya da uçak içinde 8000 ila 10000 feet kadar yükseltildiğinde mükerrer fasiyal paralizi ve ipsilateral tat kaybı olan 50 yaşında bir adam rapor etmiştir. Aşağı seviyeye inildiğinde semptomlar düzelmiştir. Ticari uçuşlar [99] ve tüple dalış [100] sonrasında da benzer vakalar yayınlanmıştır. Barometrik fasiyal paralizi, fallop kanalı içerisindeki doğal açıklıklar arasından fasiyal sinire doğrudan iletilen, orta kulaktaki basınç değişikliklerine bağlı gözükme-dir. Basınç dengeleme tüpleri ya da östaki tüp fonksiyonunu düzelten diğer yöntemler ile semptomlar düzeltilebilir [98].

2.11.9. Benign intrakraniyal hipertansiyon

Benign intrakraniyal hipertansiyonun en yaygın semptomları baş ağrısı ve görme bozukluklarıdır, ancak ara sıra yanlılıkla lokalize bir lezyonu düşündüren kraniyal sinir paralizileri ile de ilişkili olmaktadır [101]. En sık tutulum abduşens sinirinde olmaktadır ve vakaların %10 ila %60'ında görülür. Az sayıdaki benign intrakraniyal hipertansiyon vakasında tek taraflı ve bazen de bilateral fasiyal paralizi bildirilmiştir [101]. Bu kraniyal sinir paralizileri medikal tedavi, ya da şant ile intrakraniyal basınç normale döndükten sonra hızla geri dönme eğilimindedir [101].

2.11.10. Metabolik bozukluklar

Adour ve diğerleri [102] 40 yaşından büyük Bell paralizili hastaların %17'sinde anormal glükoz tolerans testi olduğunu yayınlamışlardır. Diyabetli bir hastada Bell paralizisi gelişmesinin, diyabetli olmayan bir kişiye kıyasla 4,5 kat daha fazla olduğunu hesaplamışlardır. Bu bulgular ışığında, Bell paralizili hastalara kortikosteroid başlarken dikkatli olunmalıdır.

2.12. Sinir Hasarı İyileşme Fizyolojisi

Hasarlanmış sinir rejenerasyonu mekanizmalarının günümüzde daha iyi anlaşılmış olması ve tedavi yöntemlerinin gelişmesine rağmen hasar görmüş nöronda tam bir işlevsel düzelme olması çok seyrek [103].

Travmatize olmuş ve rejenerasyon döneminde olan aksonun proksimal ucunda oluşan genişlemiş aksonal tomurcuklanmaya büyüme konisi adı verilir. Büyüme ve rejenerasyon için gerekli olan aksonal organeller, mikofilamanlar, nöral elemanlar büyüme konisi ile sağlanır. Büyüme konisi Schwan hücresi üzerine göç etmektedir. Bu süreç norotropizm-kemotaksis, bazal lamina yapıları ile kontakt yönlendirme gibi birçok mekanizma tarafından kontrol edilmektedir. Rejenerasyon distal segmente ulaştıktan sonra akson periferi doğru büyümeye devam eder ve hedef organa vardıktan sonra matürasyon safhası başlar. Rejeneratör olmuş aksonun miyelin tabakası normalden daha incedir [104].

Rejenerasyon sürecindeki aşamalar; hasar görmüş aksonların tekrar büyümesi (spontan filizlenme), lezyon sahasına geçiş, makul doğrultuda uzama, normal hedefin topografik reinervasyonu ve önceki elektrofizyolojik özelliklerin restorasyonunu içermektedir [105].

Sunderland, endonoriyumun tamlığının bozulduğu durumlarda aksonal fonksiyon kaybının düzelmediğini belirtmektedir [106].

Astrositler ve makrofajlar da sinir rejenerasyonunda önemli olan hücre gruplarıdır. Bu glial hücre tipleri hipertrofi, proliferasyon, migrasyon ve farklı morfolojik fenotiplere dönüşüm mekanizmalarıyla travmatik yaralanmalara güçlü cevap vermektedirler [107].

Travmadan 5-20 dakika sonra endojen glial hücrelerin ilk yapısal cevapları gözlemlenir. Bu, aktivasyon lezyonun merkezinden nöropillere yayılır. Glial reaksiyon lezyondan 2-3 hafta sonra pik yapar, fakat makrofajlar lezyondan 2 yıl sonra yapılır [108]. Travmatize bölgenin proksimalinde, aksonal rejenerasyon bulguları 24 saatin sonunda görülmeye başlar. Bazen

lezyonun karakterine göre bu bulguların ortaya çıkışı gecikebilir. Lezyonun olduğu bölgede, konektif doku yapılarının korunmuş olması rejenerasyonu hızlandırır [109].

Spesifik proteinlerin ekspresyonu ve aksonal rejenerasyonun simülasyonunu sağlayan uygun genlerin regülasyonu ile sinirin yeniden büyümesi mümkün olabilmektedir. Lezyon olan sahada belirgin glial skar oluşması aksonların yeniden büyümesini sınırlayan önemli bir ekstrensek faktördür. Nöroglial skara ulaşan rejenere sinir lifleri durmakta veya skarı atlayarak geçmektedir. Skar dokusu aksonal rejenerasyonun devam etmesini engeller ve aksonal büyümeye karşı mekanik bir bariyer oluşturur. Travmatize sinir rejenerasyonunda Schwann hücreleri çok önemli bir yer tutarlar. Schwann hücreleri hücre debrislerinin temizlenmesinde yardımcı olurlar, nörotrofinler üretirler, nörotrofin reseptörlerini regülasyonunu düzenlerler ve sinir iyileşmesine etki etmek için Bungner bantlarını oluştururlar [110]. Schwann hücrelerinin akson etrafında toplanarak miyelin sentezini başlatması ile remiyelinizasyon proksimal segmentten distale doğru ilerler. Kandan alınan kolesterol molekülleri ve eski miyelin artıkları kullanılarak yaklaşık 7-15 gün içinde yeni miyelin yapımı ve aksonal rejenerasyon gerçekleşir [106].

2.13. Glükokortikoidler

Kortikosteroidler adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılı kortizol ve aldosteron gibi hormonlar ve bunların sentezlenmesi suretiyle yapılan aynı yapıdaki analoglarıdır. Kortikosteroidlerin antienflamatuar, antialerjik ve immünosupresif etkileri nedeniyle en sık kullanılan ilaçlardır. Steroid tanımı, dört halkalı bir yapı olan siklopentanoperhidrofenantren iskeletinden türeyen maddeler için kullanılır. Bu halkalar A,B,C ve D diye adlandırılır. Steroid halka sisteminin çeşitli yerlerine metil veya etil grubu getirmek suretiyle kortikosteroidler, androjenler ve östrojenler gibi doğal hormonların veya sentetik analoglarının ana yapısını oluşturan temel steroid türevleri elde edilir. Bunlar pregnan, androstan ve estrandır. Bütün kortikosteroidler 21 karbon atomlu pregnan iskeleti içerirler [111].

Kortizol ve diğer doğal glükokortikoidler adrenal korteksin zona fasikülata ve zona retikülaris tabakalarında, dezoksikortikosteron ve aldosteron gibi mineralokortikoidler ise zona glomerüloza tabakasında kolesterolden sentez edilirler [112].

Sentetik kortikosteroidler ilk zamanlarda başlangıç maddesi olarak kolesterol ve safra asitlerinin, daha sonraları ise bitkisel kaynaklı diosgenin adlı steroidin kullanılması suretiyle üretilmişse de, günümüzde çok daha basit yapılı başlangıç maddelerinden başlayarak kortikosteroid sentezine olanak veren yeni yöntemler ile üretilmektedirler [113]. Doğal glükokortikoidlerden farklı yapıda olan yeni steroid sentez etmenin amacı bu tür ilaçların önemli bir yan etkisi olan su ve tuz tutucu etkilerini minimuma indirmektir [114]. Sentetik glükokortikoidler genellikle ağızdan kullanılırlar ve mide barsak mukozasından kolayca absorbe edilirler [115]. Klinikte sık kullanılan türleri prednizon, prednizolon, triamsinolon, deksametazon, betametazon, beklametazon, flunisolid, budesoniddir [116, 117].

Hedef organlarda hücre membranını aşp sitoplazma içine girerler ve orada reseptör protein ile birleşirler. Kortikosteroidlere özgü reseptörler protein, östrojenik ve androjenik diğer steroid maddeleri bağlamaz. Kortikosteroid reseptör protein kompleksi hücre çekirdeğine girer. Orada

kromatin ile birleşir ve kendine özgü genleri etkilemek suretiyle deresepsyon yapar ve o genlerin ekspresyonunu yani o genlere özel mRNA türlerinin yapımını arttırır. Sonuçta hücrenin ribozomlarında belirli proteinlerin sentezi hızlandırılır. Hücre içi bu etkileşimin ardından hedef organ ve tüm vücut düzeyinde fizyolojik ve farmakolojik etkiler meydana gelir:

Antienflamatuar etki: Glükokortikoidler akut ve kronik inflamasyonu etken ne olursa olsun (mikroorganizma, kimyasal ve mekanik etkenler, ısı, immünolojik gibi) inhibe ederler. Burada inflamasyonun erken (kapiler dilatasyon, damar çeperine fibrin çökmesi, lokal ödem, lökositlerin inflamasyon alanına migrasyonu) ve geç histolojik belirtilerini (fibrozis, kapiler proliferasyon, kollajen birikmesi ve nebdeleşme) oluşturan tüm olayları inhibe ederek etki ederler. Kortikosteroidler nötrofil ve monositlerin inflamasyon alanına göçü, makrofajların lenfositlere antijen sunması, lenfosit proliferasyonu, aktivasyonu ve farklılaşmasını ve sitokinlerin üretimi gibi inflamatuvar ve immun yanıtındaki hücreleri hemen her düzeyde inhibe ederler. Antienflamatuar etkinin siklooksijenazın (COX-2) indüksiyonunun inhibisyonu aracılığıyla da gerçekleştiği bilinmektedir [118]. Buradaki mekanizmada glükokortikoidlerin COX-2 mRNA seviyelerini ve protein sentezini baskılamalarının etkili olduğu bildirilmektedir [119].

Hipotalamohipofizer akstaki inhibisyonu en alt düzeyde tutmak için kortikosteroidler;

- 1) oral glükokortikoidler her gün verilmeyip gün aşırı uygulanabilir.
- 2) ilacın dozu tedavi için gerekli olan minimum dozda verilebilir.
- 3) ilaç hipofizden ACTH salınımının en fazla uyarıldığı sabah vaktinde verilmelidir.
- 4) bir ay veya daha uzun süre sistemik steroid tedavisinden sonra ilaç birden kesilmez, doz her basamakta 3-7gün kalınmak sureti ile giderek azaltılır.
- 5) prednizolon tedavisinde 10mg/güne inilinceye kadar günlük doz nispeten hızlı azaltılabilir.
- 6) kronik otoimmün veya inflamatuvar hastalıklarda; minör stres durumunda 25 mg, orta derecelerde 50-75mg, majör streslerde ise 100-150 mg hidrokortizon veya eşdeğerleri en az 1-3 gün verilmesi önerilmektedir [120].

Periferik sinir sisteminin steroid reseptörlerine sahip olduğu ve dolayısıyla bu dokuların nöroaktif steroidler için hedef oldukları bilinmektedir. Pregnenolonu, progesterona çeviren P450_{scc} (sitokrom) ve 3 β -hidroksi steroid dehidrogenaz (3 β -HSD)"ın Schwann hücrelerinden salındığı gösterilmiştir [120]. Periferik sinirler ve Schwann hücreleri, nöroaktif steroidleri eksprese etmektedirler ve bu maddeler için aynı zamanda hedef hücre ve yapılarıdır. Bunun dışında, sıçan siyatik sinirinde özellikle Schwann hücrelerinin, progesteron, östrojen, glükokortikoid ve mineralokortikoid reseptörleri gibi klasik steroid reseptörlerini eksprese ettikleri de bilinmektedir.

Periferik sinir yaralanmalarında, oluşan iskemi ve travmanın etkisiyle kan akımı bozularak kesintiye uğramakta ve travma etkisi ile kanama ve yaygın ödem meydana gelmektedir. Yaralanma sonucunda, primer olarak ortaya çıkan değişikliklerin yanında, lipid peroksidasyon ürünleri ve superoksit anyonlar gibi, pek çok zararlı etkenin varlığına bağlı sekonder hücresel değişikliklerin de ortaya çıkmasıyla, ciddi hücresel hasarların meydana geldiği yaygın olarak kabul edilmektedir. Sinir liflerinin yapısında bulunan miyelin kılıfın lipid içeriğinin yüksek olduğu dikkate alındığında, travma ve dolaylı olarak oluşacak iskemi sonrasında miyelin yapısının bozulacağı, membran yapılarının etkileneceği ve lipid peroksidasyonun ortaya çıkacağı açıktır [121].

Metilprednizolon doğal bir kortikosteroid olan hidrokortizonun kimyasal modifiye edilmiş (sentetik) halidir. Dokulara yayılımı fazladır, oral biyoyararlanımı yüksektir ve kan-beyin bariyerini geçebilir [117]. Parenteral form hidroksillidir. Suda çözünmeyi sağlayabilmek için fosfat veya süksinat esterleri eklenmiştir (Prednol-L; metilprednizolon süksinat). Metilprednizolon orta etki süreli glükokortikoid ilaçlardandır ve dolaşımda kalış süresi 12-36 saattir.

Metilprednizolon sinir yaralanması sonrası nükleer faktör kappa B yolağını süprese ederek antienflamatuvar etki gösterir. Sinir kan akımını artırır. Aksonal dejenerasyonu azaltır ve akson sayısında artma sağlar. Kapiler geçirgenliği azaltarak sinir etrafındaki ödemi azaltırlar. Yüksek

dozlarda lipit peroksidasyonu azaltarak serbest oksijen radikal oluşumunu engelleyerek antioksidan etki gösterir [120].

Dozu gerçek vücut ağırlığı veya ideal vücut ağırlığı üzerinden hesaplanır.

Genellikle fasiyal paralizde önerilen doz nedenden bağımsız olarak 1mg/kg/gün'dür [122, 123].



2.14. Picroside II

Picrorhiza kurroa, Ayurvedik tıp sisteminde tanınmış bir bitkidir ve geleneksel olarak KC ve üst solunum yolları hastalıklarını tedavi etmek için kullanılmıştır. Kutkin, Picrorhiza kurroa'nın aktif bileşenidir ve kutkosid ve iridoid glikozidler olan Picroside I, II ve III'ten (P I, II, III) oluşur [124, 125]. Diğer tanımlanmış aktif bileşenler apocin, drosin ve cucurbitacin glikozitleridir [126, 127]. Apocynin, güçlü bir anti-enflamatuar [128] ajan olmasının yanı sıra nötrofil oksidatif yanıtı engellediği gösterilmiş bir katekoldur. Yüksek derecede sitotoksik ve antitümör etkilere sahiptir [127]. Etki mekanizmasına gelince oksijen anyonlarının üretimini ve serbest radikalleri inhibe eder; enflamatuar sitokinleri baskılayarak antienflamatuar etki gösterir. Picroside'in antioksidan etkisinin, süperoksit dismutaz, metal iyonu şelatörleri ve ksantin oksidaz inhibitörleri ile benzer olduğu gösterilmiştir[125]. Sıtma ile enfekte olmuş farelerde, Picrorhiza azalmış glutatyon seviyesini yükseltmekle detoksikasyonu ve antioksidasyonu artırdığı, böylece de oksidasyon indirgeme dengesinin normal kalmasına yardımcı olduğu kanıtlanmıştır [129].

Picroside II tedavisinin septik farelerde bakteriyel klirensi, inflammatuar yanıtı artırdığı, NLRP3 inflammasome ve NF- κ B yollarının aktivasyonunu inhibe ederek immun fonksiyonu yükselttiği saptanmıştır [130].

Picroside II geniş bir farmakolojik etki yelpazesine sahiptir ve beyin dokusundaki iskemi ve reperfüzyon hasarını iyileştirdiği kanıtlanmıştır. Wang Y. ve ark. [131] tarafından gerçekleştirilen deneysel çalışmada farklı nedenlere bağlı oluşturdukları beyin hasarı modellerinde 20 mg/kg dozda verilen Picroside II'nin inflammatuar sitokinleri baskılayarak ve oksidan stresi azaltarak belirgin nöroprotektif etki gösterdiği kanıtlanmıştır. Bu çalışma ile Picroside II'nin geniş bir farmakolojik etki yelpazesine sahip olduğu ve beyin dokusundaki iskemi ve reperfüzyon hasarını iyileştirdiği tespit edilmiştir.

Travmatik, iskemik ve enfeksiyöz nedenli yaralanmalarda apoptoz ile ilişkili proteinler, Caspase-3 ve akut enflamasyon sipolinlerinin (IL-1 β , IL-6 ve TNF-

α) ekspresyonunun Picroside II'den sonra önemli ölçüde hafifletildiği gözlenmiştir [132].

Wang T. ve ark. [133] yaptığı çalışmada ise Picroside II'nin nöronal apoptoza karşı koruyucu etkileri ve sıçanlarda serebral iskemik hasarın takip ettiği morfoloji değişiklikler araştırılmıştır. 60 Wistar sıçanında orta serebral arter oklüzyonunu (MCAO) sağlamak için bir monofilament iplik yerleştirilerek fokal serebral iskemik model oluşturulmuş ve intraperitoneal Picroside II enjeksiyonu (20 mg / kg) uygulanmıştır. Nörobevistik işlevler modifiye nörolojik şiddet skoru (mNSS) testi ile değerlendirilmiştir.

Sonuçlar, picroside II'nin apoptozu azalttığını, nöronların morfolojisini ve ultrastrüktürünü geliştirdiğini ve bu etkilerin serebral iske mi ile sıçanların nöro-davranış özelliklerini düzelttiğini ortaya koymuştur [133].

Piao ve ark. [134] yaptıkları çalışmada Picroside II'nin akut pankreatit modeli üzerindeki etkilerini araştırmışlar. Picroside II'nin akut pankreatit modelinde antioksidan ve antiinflamatuvar aktivite ile iyileşme sağladığını tespit etmişler.

Kılıç ve ark. [135] yaptıkları çalışmada Picroside II'nin iske mi reperfüzyon hasarı modelinde etkilerini araştırmışlar. Bu çalışmada, iskelet kası üzerinde oluşturulmuş iske mi reperfüzyon hasarında Picroside II'nin etkileri total oksidatif durum ve total antioksidan durum düzeylerine bakılarak değerlendirilmiş ve Picroside II'nin hücre nekrozunu azalttığı ortaya çıkmıştır.

Li ve ark. [136] yaptıkları deneysel çalışmada Picroside I veya II'nin, sinir büyüme faktörü etkilerini artırdığını tespit etmişler.

İn vivo bronşiyal obstrüksiyon çalışmaları [137], Picrorhiza kurroa'nın drosin bileşeninin, inhalan ve oral yollarla guinea domuzlarına verildiğinde alerjen ve trombosit aktive edici faktörün neden olduğu bronş tıkanıklığını önlediğini göstermektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Çalışma Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 11.09.2017 tarihli ve 64.2017.mar. numaralı onayı alındıktan sonra Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen 250-350 gram ağırlığındaki 24 Sprague Dawley türü dişi sıçan üzerinde gerçekleştirildi (Şekil 9). Çalışma, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklendi.

Tüm deney hayvanlarının fasiyal fonksiyonları değerlendirildi ve fasiyal fonksiyonları normal olanlar çalışmaya dahil edildi. Fasiyal fonksiyonların normal olması kriteri olarak; enjektör yardımıyla basınçlı hava üflendiğinde göz kırpma refleksinin olması, çiğneme esnasında simetrik bıyık hareketleri alındı. Deney hayvanları Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 12 saat aydınlık/12 saat karanlık siklusuna uyularak, sıcaklığın 23 derecede sabitlendiği bir ortamda, en fazla dörderli olarak çelik kafeslerde barındırılarak, herhangi bir besin kısıtlaması içermeyen kuru yemle beslendi.



Şekil 9. Sprague Dawley türü sıçan.



Şekil 10. Sıçan fasiyal sinirinin bukkal dalı.

3.2. Hayvanların Hazırlanması ve Deneysel İşlem

Çalışmada 250 – 350 gr ağırlığında 5- 6 aylık 24 Sprague-Dawley dişi sıçana pre-anestetik 100 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Pfizer, Türkiye) ve anestetik 5 mg/ kg klorpromazin(Largactil, Eczacıbaşı, Türkiye) verilerek anestezi sağlandı. 24 dişi sıçan, her grupta 6 sıçan olmak üzere, dört gruba ayrıldı:

Grup 1 (Metilprednizolon (MP) verilen grup)

Grup 2 (Picroside II verilen grup)

Grup 3 (Metilprednizolon+Picroside II verilen grup)

Grup 4 (Kontrol grubu, serum fizyolojik (SF) verilen grup)

Yirmi dört sıçanın tümüne aynı cerrah tarafından aynı standart cerrahi işlemler uygulandı. Sıçanların genel anestezisi 100 mg/kg ketamin (Ketalar, Pfizer, Türkiye) ve 5 mg/kg klorpromazin (Largactil, Eczacıbaşı, Türkiye) intraperitoneal (IP) verilerek sağlandı. Sıçanların sol fasiyal sinir trasesine uyan bölgelerindeki ciltleri tıraş edilip povidon iyot ile temizlendi. Ardından dış kulak yolu önünden mandibulaya doğru birinci bıyık hizasına gelen yaklaşık 1-1,5 cm'lik horizontal insizyon yapıldı. Cilt, cilt altı dokuları diseke edilerek fasiyal sinir bukkal dalı ortaya konuldu (Şekil 10). Elektrofizyolojik ölçümler için sinir bütünlük monitör (Xomed Trace Nerve Integrity Monitor; NIM- 3; Xomed, Minneapolis, MN, USA) (Şekil 11) cihazı kullanıldı. Sinir bütünlük cihazı iğne elektrotlardan biri orbikülaris oris kasına, topraklama elektrodu latissimus dorsi kasına yerleştirildi. Nöral uyarımlar için monopolar elektrot kullanıldı. Uyarılma eşiği saptanırken 0.05 mA'den başlayarak travmatize edilen kısmın proksimalinden sinire uyarı verildi. Uyarı şiddeti mimik kaslarda kasılma ve cihaz ekranında dalga formu görülene kadar kademeli olarak artırıldı. Uyarılmayı sağlayan değer, uyarı eşiği olarak kabul edildi. Grup 1, 2,3 ve 4'de her bir fasiyal sinir bukkal dalı 10 dk. süreyle aynı özelliklere sahip vasküler klemp ile sıkıştırılarak travmatize edildi (Şekil 12). Travma sonrası aynı yöntemle tekrar uyarılma eşikleri saptandı. Deney bitiminde kesi

yeri 4/0 ipek ile dikildi. 8 gün boyunca grup 1'deki sıçanlara intramüsküler olarak 1 mg/kg/gün metilprednizolon (Prednol-L, Mustafa Nevzat İlaç San. Türkiye), grup 2'deki sıçanlara intraperitoneal olarak 10 mg/kg Picroside II (Sigma - Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Germany), grup 3'deki sıçanlara 1 mg/kg/gün metilprednizolon IM+ 10 mg/kg Picroside II IP, kontrol grubuna ise subkutan 2 cc serum fizyolojik verildi. Tedavi sonrası 9. günde genel anestezi altında fasiyal sinir bakkal dalı tüm gruplarda yeniden bulundu (Şekil 13). Sinir bütünlük cihazı ile sinir uyarılma eşikleri tespit edildi ve karşılaştırıldı. Çalışma sonrası dekapitasyon yapılarak sıçanların ötenazisi sağlandı.



Şekil 11. Sinir monitorizasyon cihazı.



Şekil 12. FS bukkal dalının vasküler klemp ile sıkıştırılmış görünümü.



Şekil 13. Picroside II tedavisi sonrası fasiyal sinir bukkal dalının görünümü.

3.3. İstatistiksel Analiz

Başlangıç uyarılma eşikleri 0,06-0,20 mA olan 24 sıçan çalışmaya dahil edildi (Tablo 2). Çalışma kapsamında 24 sıçanın fasiyal siniri 10 dakika boyunca vasküler klemp ile klemlenerek travmatize edildi. Uyarılma eşikleri tekrar ölçüldü ve uyarılma eşik ortalamaları 0,94 mA olarak saptandı (Tablo 3). Bu 24 sıçan, her grupta 6 sıçan olmak üzere, dört gruba ayrıldı: 8 gün boyunca grup 1'deki sıçanlara intramüsküler olarak 1 mg/kg/gün MP, grup 2'deki sıçanlara intraperitoneal olarak 10 mg/kg Picroside II, grup 3'deki sıçanlara 1 mg/kg/gün MP IM+ 10 mg/kg Picroside II IP, kontrol grubuna ise subkutan 2 cc SF verildi.

SPSS v.15,0 programı kullanılarak çalışmanın istatistik analizi yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart deviasyon, standart hata, ortanca olarak verildi.

Tablo 2. Grupların başlangıçta sinir uyarılma eşikleri ortalaması

	N	Ortalama	Standart sapma	Ortanca
MP	6	0,12	0,04	0,11
P II	6	0,09	0,02	0,09
MP+P II	6	0,08	0,02	0,07
SF	6	0,08	0,01	0,08

Tablo 3. Grupların travma sonrası 10. dakikada sinir uyarılma eşikleri ortalaması

	N	Ortalama	Standart sapma	Ortanca
MP	6	0,56	0,51	0,54
P II	6	0,98	0,17	1,00
MP+P II	6	1,15	0,18	1,10
SF	6	0,73	0,22	0,70

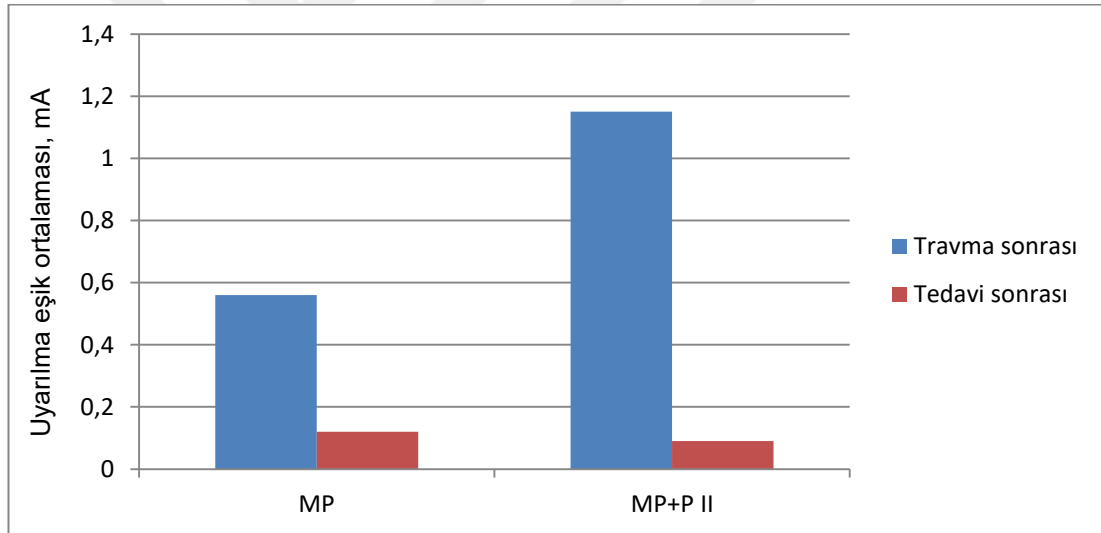
Dağılım normal olmadığı için denek grupları ortalamaları arasındaki farkın incelenmesi için non-parametrik bir test olan Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. Analiz sonuçlarına göre denek grupları ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4). Gruplar arasındaki

farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığının belirlenmesi için Mann-Whitney Testi yapıldı.

Tablo 4. Grupların travma sonrası 9. günde sinir uyarılma eşikleri ortalaması

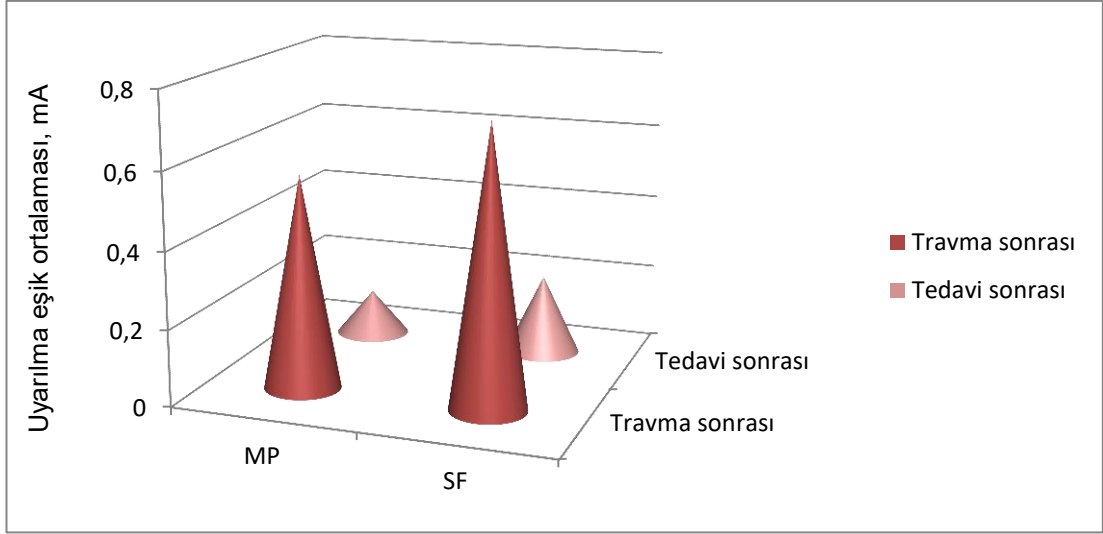
	N	Ortalama	Standart sapma	Ortanca
MP	6	0,12	0,03	0,12
P II	6	0,10	0,04	0,09
MP+P II	6	0,09	0,01	0,09
SF	6	0,21	0,09	0,20

Analiz sonuçlarına göre tedavi sonrası ölçülen uyarılma eşik ortalamalarında MP grubu ile P II grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). MP grubu ile MP+P II grubu arasında uyarılma eşik ortalamalarında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$) (Şekil 14).



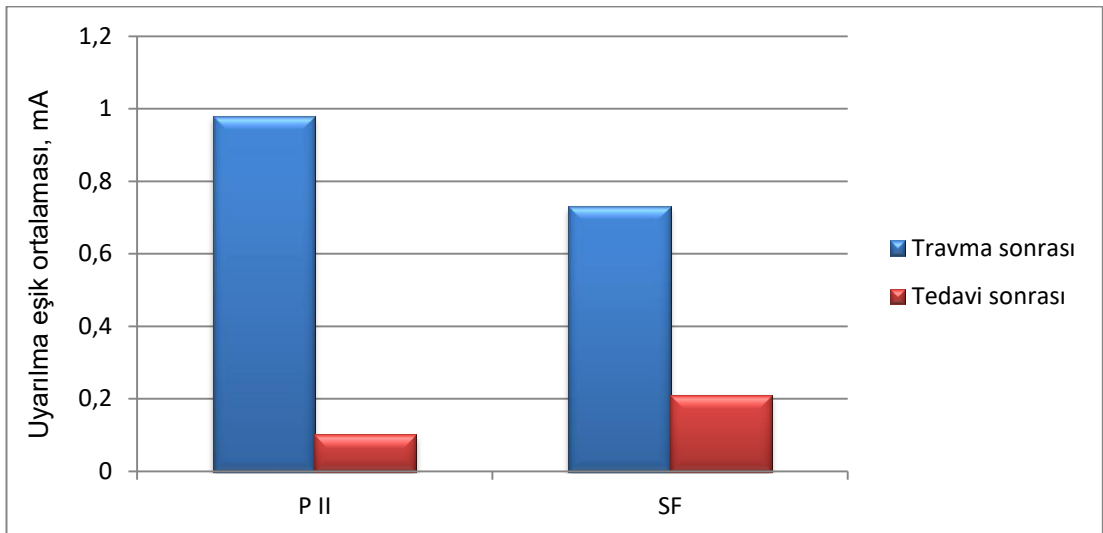
Şekil 14. MP ve MP+P II gruplarında travmadan 10 dak. sonra ve 9. günde uyarılma eşik ortalaması grafiği.

MP grubu ile SF grubu arasında uyarılma eşik ortalamalarında anlamlı farklılık vardı. ($p<0,05$) (Şekil 15).



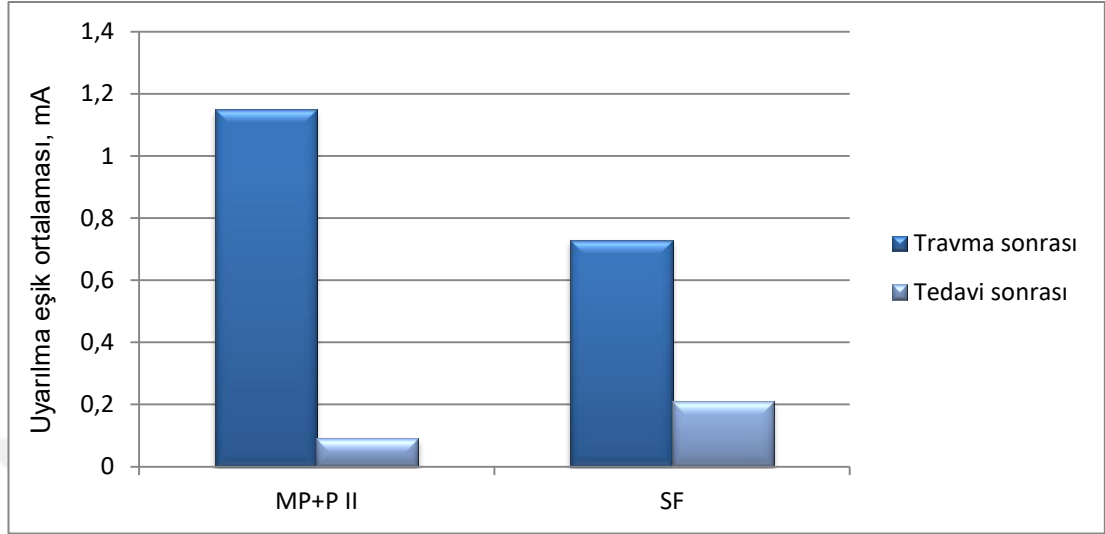
Şekil 15. MP ve SF gruplarında 10 dak. sonra ve 9. günde uyarılma eşik ortalaması grafiği.

P II grubu ile MP+P II grubu arasında uyarılma eşik ortalamalarında anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). P II grubu ile SF grubu arasında uyarılma eşik ortalamalarında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$) (Şekil 16).



Şekil 16. P II ve SF gruplarında travmadan 10 dak. sonra ve 9. günde uyarılma eşik ortalaması grafiği.

MP+P II grubu ile kontrol grup arasında uyarılma eşik ortalamalarında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$) (Şekil 17).



Şekil 17. MP+P II ve SF gruplarında travmadan 10 dak. sonra ve 9. günde uyarılma eşik ortalaması grafiği.

Sekiz günlük tedaviden sonra 3 grubun uyarılma eşik düzeyleri kontrol grubu ile birlikte değerlendirildiğinde gruplar arasında eşik düzey ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı($p<0,05$).

4. BULGULAR

Deney gruplarındaki deneklerin her biri ayrı ayrı değerlendirildi. Cerrahiden sonra ve tedavi süresinde tüm gruplarda herhangi bir sistemik komplikasyon görülmedi.

Fasiyal sinir bukkal dalı bulunduktan sonra tüm gruplardaki sıçanlarda sinir uyarılma eşiği başlangıçta 0,07-0,20 (ortalama 0,1mA) olarak bulundu. Mimik kaslarda hareket olması ve NIM-3 cihaz monitöründe dalga paterninin oluşması sinir uyarılma eşiği tespit edilirken dikkate alındı (Şekil 18).

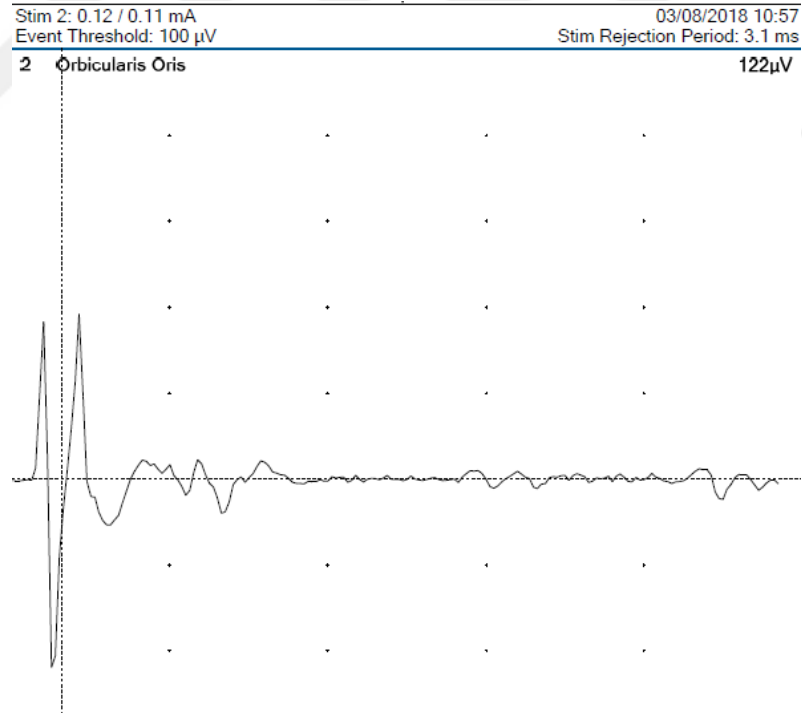


Şekil 18. İntakt sinir uyarılma eşiği.

Grup 1'de başlangıç uyarılma eşikleri 0,09-0,20 mA (ortalama 0,12 mA) olarak ölçüldü. On dakika vasküler klemp ile sinir klemlenerek travmatize edildikten sonra yapılan ikinci ölçümde sinir uyarılma eşiği 0,9-1,1 mA (ortalama 0,56 mA) arasında değişmekteydi (Tablo 5). Aynı grupta 8 gün boyunca düzenli olarak intramüsküler 1 mg/kg/gün MP tedavisinden sonra 9. günde yapılan ölçümde sinir uyarılma eşiği 0,09-0,20 mA (ortalama 0,12 mA) olarak bulundu.

Tablo 5. MP grubunda sinir uyarılma eşikleri

Denekler	Başlangıçta uyarılma eşiği (mA)	10 dk.travma sonrası uyarılma eşiği (mA)	9. günde uyarılma eşiği (mA)
Rat 1	0,09	1,0	0,11
Rat 2	0,13	1,1	0,09
Rat 3	0,11	0,9	0,12
Rat 4	0,12	0,9	0,12
Rat 5	0,20	0,9	0,12
Rat 6	0,09	1,0	0,20



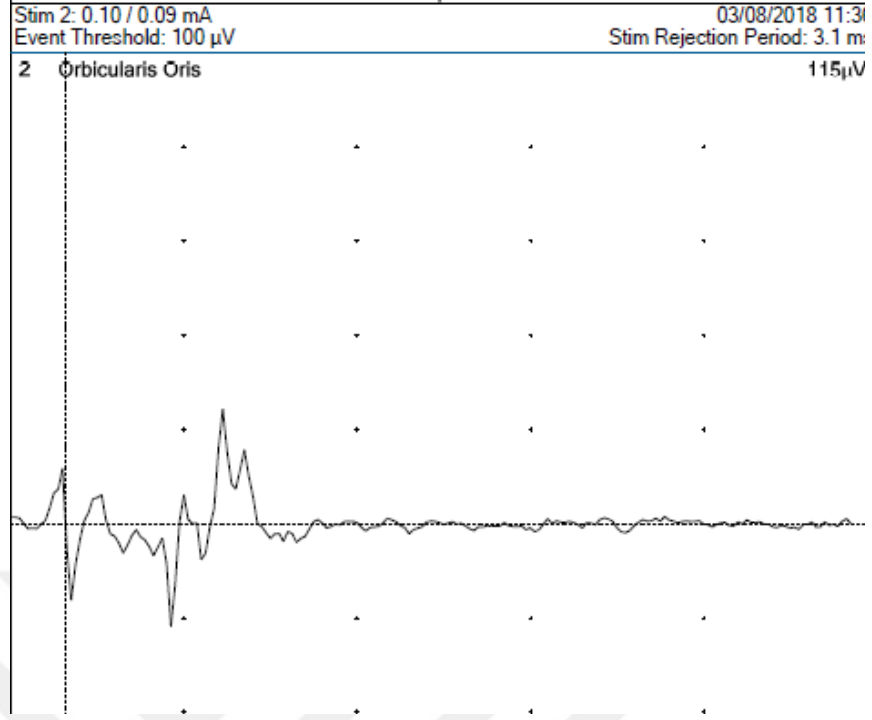
Şekil 19. MP tedavisinden sonra sinir uyarılma eşiği.

Grup 2'de başlangıç uyarılma eşikleri 0,08-0,13 mA (ortalama 0,09 mA) olarak ölçüldü. On dakika vasküler klemp ile sinir klemlenerek travmatize edildikten sonra yapılan ikinci ölçümde sinir uyarılma eşiği 0,7-1,2 mA

(ortalama 0,98 mA) arasında değışmekteydi. Aynı grupta 8 gün boyunca düzenli olarak intraperitoneal 10 mg/kg Picroside II tedavisinden sonra 9. günde yapılan ölçümde sinir uyarılma eşığı0,07-0,20 mA (ortalama 0,10 mA) olarak bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. Picroside II grubunda sinir uyarılma eşikleri

Denekler	Başlangıçta uyarılma eşığı (mA)	10 dk. travma sonrası uyarılma eşığı (mA)	9. günde uyarılma eşığı (mA)
Rat 1	0,11	1,0	0,08
Rat 2	0,13	1,2	0,10
Rat 3	0,11	1,0	0,08
Rat 4	0,08	0,7	0,10
Rat 5	0,08	1,1	0,07
Rat 6	0,08	0,9	0,20

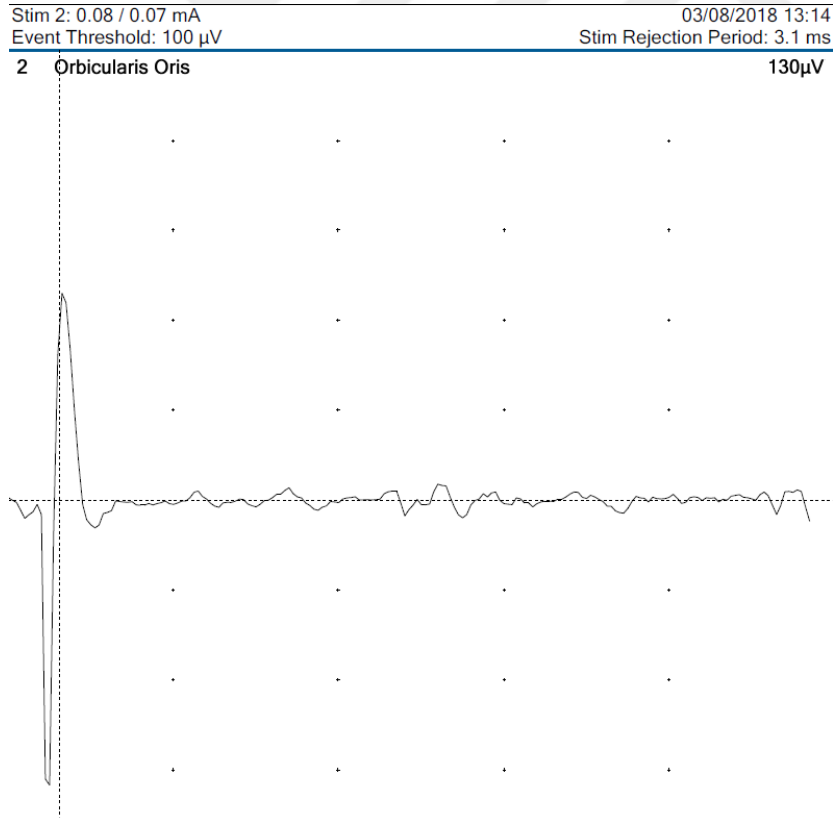


Şekil 20. Picroside II tedavisinden sonra sinir uyarılma eşiği.

Grup 3'de başlangıç uyarılma eşikleri 0,07-0,13 mA (ortalama 0,08 mA) olarak ölçüldü. On dakika vasküler klemp ile sinir klemlenerek travmatize edildikten sonra yapılan ikinci ölçümde sinir uyarılma eşiği 1,0-1,5 mA (ortalama 1,15 mA) arasında değişmekteydi. Aynı grupta 8 gün boyunca düzenli olarak 1 mg/kg/gün MP IM+ 10 mg/kg Picroside II IP tedavisinden sonra 9. günde yapılan ölçümde sinir uyarılma eşiği 0,08-0,11 mA (ortalama 0,09 mA) olarak bulundu (Tablo 7).

Tablo 7. P II+MP grubunda sinir uyarılma eşikleri

Denekler	Başlangıçta uyarılma eşiği (mA)	10 dk. travma sonrası uyarılma eşiği (mA)	9. günde uyarılma eşiği (mA)
Rat 1	0,08	1,1	0,11
Rat 2	0,07	1,2	0,08
Rat 3	0,07	1,0	0,08
Rat 4	0,07	1,5	0,08
Rat 5	0,13	1,1	0,11
Rat 6	0,07	1,0	0,10

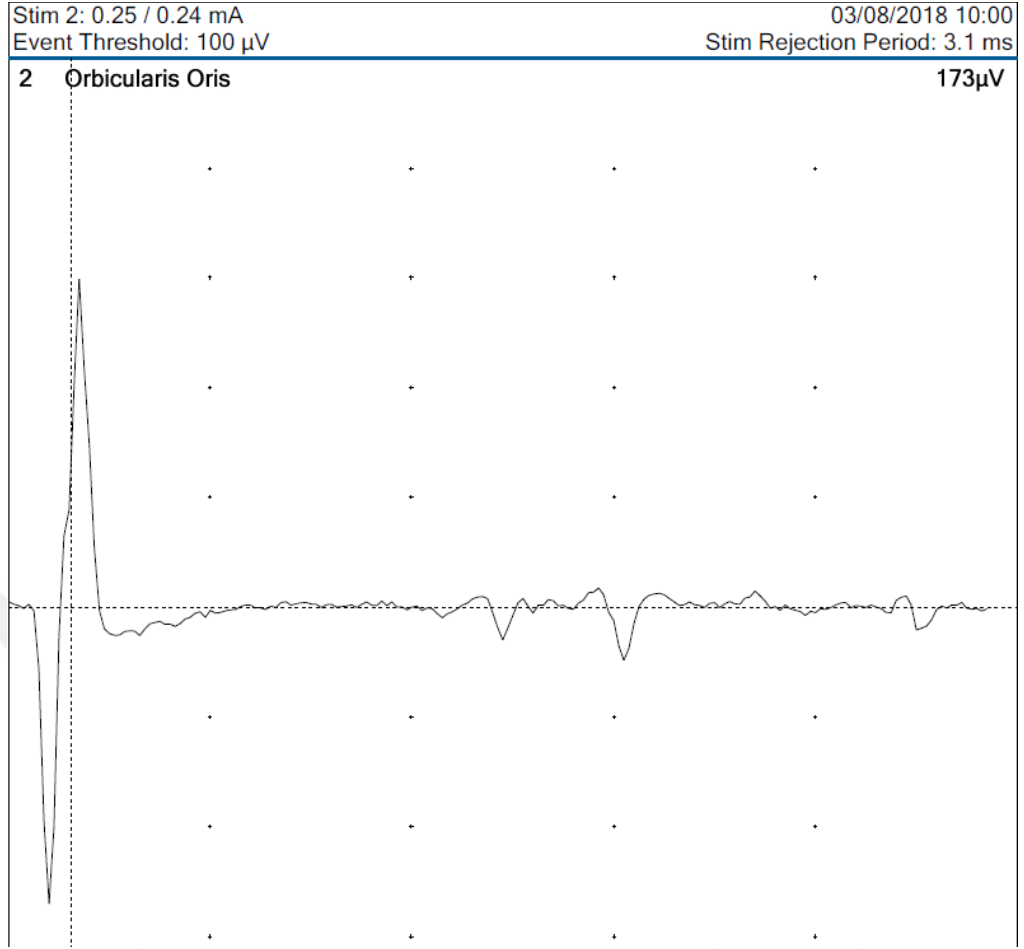


Şekil 21. MP+Picroside II tedavisi sonrası sinir uyarılma eşiği.

Grup 4'de başlangıç uyarılma eşikleri 0,07-0,10 mA (ortalama 0,08 mA) olarak ölçüldü. On dakika vasküler klemple ile sinir klemplenerek travmatize edildikten sonra yapılan ikinci ölçümde sinir uyarılma eşiği 0,35-0,80 mA (ortalama 0,73 mA) arasında değişmekteydi. Aynı grupta 8 gün boyunca düzenli olarak subkutan 2 cc SF verildikten sonra 9. günde yapılan ölçümde sinir uyarılma eşiği 0,11-0,40 mA (ortalama 0,21mA) olarak bulundu (Tablo 8).

Tablo 8. SF grubunda sinir uyarılma eşikleri

Denekler	Başlangıçta uyarılma eşiği (mA)	10 dk. travma sonrası uyarılma eşiği (mA)	9. günde uyarılma eşiği (mA)
Rat 1	0,10	0,35	0,14
Rat 2	0,08	0,70	0,25
Rat 3	0,07	0,70	0,40
Rat 4	0,07	0,70	0,20
Rat 5	0,08	0,80	0,14
Rat 6	0,07	0,80	0,11



Şekil 22. Kontrol grubunda sinir uyarılma eşiği.

5. TARTIŞMA

Periferik fasiyal paralizilerin idyopatik (%50-80) unsurlardan sonra en çok ikinci sebebi travmadır. PFP baş-boyun bölgesine alınan künt ve penetran travmalara, ateşli silah yaralanmasına, tümör cerrahisi gibi iyatrojenik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir[138]. Kafa tabanı kırıklarının %1-1,5'i, temporal kemik fraktürlerinin %7'si fasiyal paralizi ile sonuca ererken bu vakaların dörtte biri komplet paralizidir [139].

Kahraman ve ark. ratlarda travmatik fasiyal paralizi oluşturmuş ve sinirin iyileşmesini EMG ve Schwann hücre artışı ile takip etmişlerdir. Uyarılma eşiği 1. haftada en yüksek iken 1. aya kadar anlamlı bir düzelme izlenmiştir. Uyarılma eşiğine göre kontrol grubu ile karşılaştırma yapıldığında fonksiyon kaybı 1. haftada %80, 1. ayda %50, 3. ayda %35 ve 6. ayda %29 olarak bulunmuştur [140]. Yapılan bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda travmadan hemen sonra yapılan ölçümlerde sinir uyarılma eşiklerinin en yüksek değerlere ulaştığı ve 8 günlük tedavi sonrası her üç tedavi grubunda uyarılma eşiklerinin belirgin azalması tespit edilmiştir.

Omurgasızlarda yapılan son çalışmalar, erken hücre membran rejenerasyonunun, aksonal iyileşme ve travma sonrası hayatta kalma için belirleyici olduğunu göstermiştir. Birçok yazar, mikrosütür ve antioksidanları da içeren polietilen glikol füzyon protokolleri kullanılarak nöral rejenerasyonda olağanüstü sonuçlar elde etmiştir. Salomon ve ark. travmatik fasiyal paralizi modeli üzerinde yaptıkları çalışmada polietilen glikol füzyon protokolü uygulanan grupta 6 hafta sonra aksonal çapın diğer gruplara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır [141].

Moattari ve ark. [142] ratlarda siyatik sinir travmatizasyonu sonrasında sinir rejenerasyonunu elektrofizyolojik olarak göstermişlerdir. Yaptıkları çalışmada siyatik sinir latansı, elektromiyografi ve siyatik sinir indeksini ölçerek sinir iyileşmesini değerlendirmişlerdir.

Anti-inflamatuar, antioksidan ve nöroprotektif özelliklere sahip Curcumin'le yapılan çalışmada Curcumin'in siyatik sinirin sinir rejenerasyonu üzerindeki olumlu etkilerini saptamışlardır [142].

Preklinik çalışmalarda antioksidan ilaçların vücutta yararlı etkileri olabileceği gösterilmiştir. Örneğin Olakowska ve arkadaşları n-asetilsisteinin spinal kord yaralanması olan ratlarda sinir rejenerasyonunu artırarak nöroprotektif etki gösterdiğini tespit etmişler [143]. Antioksidan özellikli Picroside II'nin beyin dokusunda nöroprotektif etkisini kanıtlayan çalışmalar daha önce yapılmış olsa da, bizim çalışmamız bildiğimiz kadarıyla bu ajanın fasiyal sinir hasarında rejenerasyonu artırmasını ve sinir ileti fonksiyonunu iyileştirmesini kanıtlayan ilk çalışmadır.

Travmatik fasiyal sinir yaralanmalarında sinir iyileşmesi üzerindeki etkileri yapılan deneysel çalışmalarda araştırılan ajanlardan biri de E vitamini'dir. E vitamini yağda eriyen güçlü bir antioksidan ajandır. Serbest radikalleri tutar ve oksidatif stres ve lipid peroksidasyonuna karşı hücreleri korur. α - tokoferol güçlü E vitamini aktivitesi gösterir ve ilaç olarak da bu türev kullanılır. Taşkale ve ark. [144] yaptığı çalışmada E vitamininin sinir iyileşmesi üzerine olumlu etkisinin olduğu, kortikosteroidlerin bu etkiyi artırdığı gözlenmiştir. Bu çalışmada E vitamini ve E vitamini+steroid tedavi gruplarının uyarılma eşikleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmış ve aynı zamanda E vitamini tedavi grubunun uyarılma eşiği E vitamini+steroid grubuna göre yüksek olarak izlenmiştir [144]. Bizim çalışmamızda ise Picroside II hem kontrol grubu ile hem de steroid tedavi grubu ile ayrı ayrı karşılaştırılmış ve aynı zamanda da Picroside II+steroid tedavi grubunun etkinliği değerlendirilmiştir (Tablo 4). Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda Picroside II ve Metilprednizolon+Picroside II grubu ile kontrol grup arasında uyarılma eşik ortalamalarında anlamlı farklılık saptanmasının yanı sıra Metilprednizolon grubu ile Picroside II grupları arasında anlamlı farklılığın saptanmaması Picroside II ajanının fasiyal sinir hasarı tedavisinde steroidler kadar etkili olduğunun göstergesidir.

Fasiyal sinir yaralanmasından sonra nöroprotektif etkisi gösterilen diğer bir ajan da coenzyme Q10 (Co Q10)'dur. Co Q10 serbest radikalleri tutucu ve antioksidan etkisi olduğu gösterilmiştir. Yıldırım ve ark. yaptığı deneysel çalışmada Co Q10'nun enflamasyon bulgularını ve dejenerasyonu azalttığı tespit edilmiştir [145]. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda Picoside II hem kontrol grubu ile, hem de fasiyal sinir hasarında en sık kullanılan ve etkinliği kanıtlanmış ajanlar olan steroidlerle karşılaştırılmıştır.

Sürmelioglu ve ark. Yaptıkları çalışmada fasiyal sinir hasarından sonra agmatin-sulfatın rejenerasyon üzerine etkisini değerlendirmişler. Çalışmada, 30 adet erkek Wistar albino sıçan bir kontrol grubu, sahte bir tedavi grubu, bir çalışma kontrol grubu, bir anastomoz grubu ve bir anastomoz artı agmatin sülfat tedavi grubu olmakla 5 gruba ayrılmıştır. Tedavi sonrası yapılan histolojik ve elektron mikroskopik incelemede, en iyi rejenerasyon bulguları agmatin sülfat tedavi grubunda görülmüştür. Agmatin grubu ile diğerleri arasında ortalama akson sayısı ($p < 0.004$) ve çapları ($p < 0.004$) arasında anlamlı fark tespit edilmiştir [146].

Son yıllarda yapılan prelinik çalışmalarla Picrorhiza kurroa bitkisinden alınan Picoside II'nin nöroprotektif etkinliği tespit edilmiştir [131]. Picrorhiza kurroa, Ayurvedik tıp sisteminde tanınmış bir bitkidir ve geleneksel olarak karaciğer ve üst solunum yolları hastalıklarını tedavi etmek için kullanılmıştır. Kutkin, Picrorhiza kurroa'nın aktif bileşenidir ve kutkosid ve iridoid glikozidler olan Picoside I, II ve III'ten oluşur. Picoside II oksijen anyonlarının üretimini ve serbest radikalleri inhibe eder, enflamatuvar sitokinleri baskılayarak antienflamatuvar etki gösterir. Picoside II'nin antioksidan etkisinin, süperoksit dismutaz, metal iyonu şelatörleri ve ksantin oksidaz inhibitörleri ile benzer olduğu gösterilmiştir[147].

Wang Y. ve ark. tarafından gerçekleştirilen deneysel çalışmada farklı nedenlere bağlı oluşturdukları beyin hasarı modellerinde 20 mg/kg dozda verilen Picoside II'nin enflamatuvar sitokinleri baskılayarak ve oksidan stresi azaltarak belirgin nöroprotektif etki gösterdiği kanıtlanmıştır. Bu çalışma ile

Picroside II'nin geniş bir farmakolojik etki yelpazesine sahip olduğu ve beyin dokusundaki iskemi ve reperfüzyon hasarını iyileştirdiği tespit edilmiştir.

Travmatik, iskemik ve enfeksiyöz nedenli yaralanmalarda apoptoz ile ilişkili proteinler, Caspase-3 ve akut enflamasyonlu sitokinlerin (IL-1 β , IL-6 ve TNF- α) ekspresyonunun Picroside II'den sonra önemli ölçüde hafifletildiği gözlenmiştir[132].

Wang T. ve ark. yaptığı çalışmada ise Picroside II'nin nöronal apoptoza karşı koruyucu etkileri ve sıçanlarda serebral iskemik hasarın takip ettiği morfoloji değişiklikler araştırılmıştır. 60 Wistar sıçanında orta serebral arter oklüzyonunu (MCAO) sağlamak için bir monofilament iplik yerleştirilerek fokal serebral iskemik model oluşturulmuş ve intraperitoneal Picroside II enjeksiyonu (20 mg / kg) uygulanmıştır. Nörobevistik işlevler modifiye nörolojik şiddet skoru (mNSS) testi ile değerlendirilmiştir.

Sonuçlar, picroside II'nin apoptozu azalttığını, nöronların morfolojisini ve ultrastrüktürünü geliştirdiğini ve bu etkilerin serebral iskemi ile sıçanların nöro-davranış özelliklerini düzelttiğini ortaya koymuştur [133].

Travmatik fasiyal paralizi medikal tedavisinde kullanılmak üzere farklı ilaçlarla araştırmalar yapılsa da, şimdiye kadar en sık kullanılan tedavi yöntemi kortikosteroid tedavisidir. Kortikosteroidlerin fasiyal sinir etrafındaki ödemi ve sinir üzerindeki kompresyonu azaltarak antienflamatuar etki gösterdiği öne sürülmektedir. Ayrıca kortikosteroidler vazodilatasyonu, hücre migrasyonunu, fagositozu ve fibrin birikimini süprese eder [148].

Travmaya bağlı oluşan sinir hasarında kısa süreli iskemi ve mekanik etki nedeniyle demiyelinizasyon, aksonal dejenerasyon ve organellerde yapısal değişiklikler oluşmaktadır. Lipit içeriğinden zengin sinir dokusu miyelin kılıf lamellerinde travma sonrası ortaya çıkan oksidatif ajanlar lipit peroksidasyonuna ve sonuç olarak da sinir lifi yapılarının bozulmasına neden olmaktadır. Sinir yaralanmasını takiben travma bölgesine makrofajların göç etmesi ile başlayan enflamatuar reaksiyonların bazen skar doku oluşumunu tetiklediği ve sinir rejenerasyonuna zarar verdiği bilinmektedir [149, 150].

Sinir hasarının olduğu bir bölgede skar oluşumu aksonal rejenerasyona mekanik bir engel oluşturabilir ve bu açıdan skar önleyici bir ajanın uygulanmasının sinir rejenerasyonunu artırdığı bildirilmiştir [151].

Kortikosteroidler sinir hasarını en aza indirecek güçlü bir anti-enflamatuar etkiye sahiptir [152]. Bell paralizi tedavisinde kortikosteroidler kullanılsa da, travmatik fasiyal paralizde etkinlikleri tartışmalıdır. Bu, Bell paralizi ve travmatik fasiyal paralizinin farklı patofizyolojik mekanizmalara dayanması ile açıklanmaktadır. Roh ve arkadaşları yaptıkları çalışmada parotis cerrahisi sonrası oluşan fasiyal paralizde prednizolonun iyileşme sürecinde etkisiz olduğunu göstermişlerdir [153].

Biz çalışmamızda fasiyal sinir iyileşmesini değerlendirmek için NIM-3 cihazı ile elde ettiğimiz sinir uyarılma eşiklerini karşılaştırdık. Travmatize edilen sinirde uyarılma eşiğinin normal sinire göre arttığını ve sinir iyileşmesinin başlaması ile fasiyal sinir fonksiyonlarının düzeldiğini ve uyarılma eşiklerinin azaldığını tespit ettik. Çalışmamızda Picroside II ve Metilprednizolonun travmatik fasiyal paralizi tedavisinde etkinliklerini karşılaştırarak Picroside II'nin en az Metilprednizolon kadar sinir iyileşmesi üzerine olumlu etki gösterdiğini tespit ettik.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmada travmatik fasiyal paralizi tedavisinde Picroside II'nin etkili olup olmadığını teyit etmek ve eğer etkiliyse Metilprednizolonla karşılaştırmada ne kadar etkili olduğu değerlendirildi.

2. Travmatik fasiyal paralizi modelinde Picroside II tedavisi ile travmadan sonra yükselmiş olan sinir uyarılma eşiklerinin kontrol gruba göre anlamlı olarak azaldığı görüldü ($p<0,05$).

3. Travmatik fasiyal paralizi tedavisinde en sık kullanılan ajan olan Metilprednizolon tedavi grubunda kontrol grubuna göre uyarılma eşik ortalamalarında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$).

4. Metilprednizolon grubu ile Picroside II grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Bu, Picroside II'nin nöral iyileşmeye Metilprednizolon kadar olumlu etkisini düşündüren anlamlı sonuçlara işaret etmekte idi.

5. Şiddetli ve uzun süreli yüz felci ve yüz ifadesi kaybı bir sosyal handikap ve ciddi, estetik, psikolojik ve ekonomik zorluklar nedeniyle önemli ölçüde hayat kalitesinde bozulmaya neden olmaktadır. Bu nedenle travmatik periferik fasiyal paralizilerin iyileşmesinde sinir iyileşmesini arttıran yeni tedavi alternatiflerinin ortaya konulmasına ihtiyaç vardır. Yaptığımız deneysel çalışmada travmatik fasiyal sinir paralizilerinde Picroside II'nin sinir rejenerasyonunu arttırdığını tespit ettik. İnsanlarda meydana gelen travmatik fasiyal sinir paralizilerinin tedavisinde kullanılabilmesi için, ileri düzeyde çalışmaların yapılmasının gerekli olduğuna inanmaktayız.

6. Steroidlere alternatif olarak yeni bir tedavi yönteminin bulunması kortikosteroid grubunun yan etkileri ve kontraendikasyonlarından kaçınmaya ışık tutacaktır.

7. Literatürde Picroside II'nin fasiyal paralizi üzerindeki etkisinin araştırıldığı herhangi bir çalışma yok. Bizim çalışmamız Picroside II'nin fasiyal paralizi üzerine etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Bu yönüyle bundan sonraki çalışmalar için yol gösterici bir özellik taşımakta.



7. KAYNAKLAR

1. Singh, H., J. Sharma, and J. Pippal, *Evaluation and treatment options of post traumatic facial nerve palsy*. J Otol Rhinol, 2016. **5**(3).
2. Keki E, Turel M. S, F.U., Nootan Kumar Sharma, Joy Verghese, Sanjeev Desai *Post Traumatic Facial Paralysis Treatment Options and Strategies*. . Indian Journal of Neurotrauma (IJNT) 2005. **Vol. 2**: p. pp. 33-34.
3. Meyer, T.A., *Traumatic/Iatrogenic Facial Nerve Paralysis, Medical and Surgical Management*, in *Encyclopedia of Otolaryngology, Head and Neck Surgery*. 2013, Springer. p. 2892-2899.
4. Nager, G.T. and B. Proctor, *The facial canal: normal anatomy, variations and anomalies. II. Anatomical variations and anomalies involving the facial canal*. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl, 1982. **97**: p. 45-61.
5. Paparella, M.M. and D.A. Shumrick, *Otolaryngology*, vol. 3. WB Saunders Co, 1973.
6. Bouras, T., G. Stranjalis, and D.E. Sakas, *Traumatic midbrain hematoma in a patient presenting with an isolated palsy of voluntary facial movements. Case report*. J Neurosurg, 2007. **107**(1): p. 158-60.
7. Al Tawil, K., et al., *Traumatic facial nerve palsy in newborns: is it always iatrogenic?* Am J Perinatol, 2010. **27**(9): p. 711-3.
8. Luntz, M., S. Malatskey, and J. Braun, *The anatomic relationship between the second genu of the facial nerve and the incus: a high-resolution computed tomography study*. Otology & Neurotology, 2000. **21**(5): p. 686-689.
9. E., P., *The natural history of Bell's palsy*. Am J Otol., 1982 **4** (2): p. 107-11.
10. Hauser, W., et al. *Incidence and prognosis of Bell's palsy in the population of Rochester, Minnesota*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1971.
11. Taverner, D., F. Kemble, and S.B. Cohen, *Prognosis and treatment of idiopathic facial (Bell's) palsy*. Br Med J, 1967. **4**(5579): p. 581-2.

12. Adour KK, B.F., Hilsinger RL Jr, Kahn ZM, Sheldon MI., *The true nature of Bell's palsy: analysis of 1,000 consecutive patients*. . Laryngoscope, 1978. **88**: p. 787-801.
13. Jonsson L, A.G., Thomander L *Elevated serum interferon levels in patients with Bell's palsy*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1989. **115**: p. 37.
14. F. Tovi, P.H., J. Sidi, I. Sarov, B. Sarov, *Epidemiological aspects of idiopathic peripheral facial palsy*. European Journal of Epidemiology, 1986. **2** (3): p. 228–232|.
15. Fisch U, F.H., *On the pathogenesis of Bell's palsy*. Acta Otolaryngol (Stockh), 1983(95): p. 532.
16. Schaitkin, B.M., M. May, and S. Klein, *Topognostic, otovestibular, and electrical testing: diagnosis and prognosis*. The facial nerve. Thieme, New York, 2000: p. 213-230.
17. Gontier J, F.U., *Schirmer's test: its normal values and clinical significance*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 1976. **38**(1): p. 1-10.
18. MAGIELSKI JE, B.I., *Submaxillary salivary flow: a test of chorda tympani nerve function as an aid in diagnosis and prognosis of facial nerve paralysis*. Laryngoscope. 1770-89., 1958. **68**(10): p. 1770-89.
19. Gantz BJ, G.A., Fisch U., *Intraoperative evoked electromyography in Bell's palsy*. Am J Otolaryngol., 1982 **3**(4): p. 273-8.
20. Cummings, C.W.e.a., *Management of Temporal Bone Trauma*. Sixth Edition Review ed. Brodie H A, Wilkerson B J, Cummings Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Elsevier, California LA.
21. Gantz B, G.A., Holliday M, et al., *Electroneurographic evaluation of the facial nerve. Method and technical problems*. Ann Otol Rhinol Laryngol. **93**(4, Pt 1) p. 394–398
22. May M, H.J., 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. 1770-89., 1971 **81**(6): p. 931-8.
23. Manni JJ, S.E., *Diagnostic methods in facial nerve pathology*. Adv Otorhinolaryngol., 1984(34:): p. 202-13.

24. Gantz B, G.A., Holliday M, et al. , *Electroneurographic evaluation of the facial nerve. Method and technical problems.* . Ann Otol Rhinol Laryngol. , 1984. **93**(4): p. 394–398
25. Sittel C, S.E., *Prognostic value of electromyography in acute peripheral facial nerve palsy.* Otol Neurotol., 2001 **22** (1): p. 100-4.
26. Jóri J, S.L., Kiss JG, Tóth F., *The prognostic value of facial nerve conduction velocity in patients with Bell's palsy.* Clin Otolaryngol Allied Sci. , 1998. **23**(6): p. 520-3.
27. Nowak DA, L.S., Topka H., *Diagnostic relevance of transcranial magnetic and electric stimulation of the facial nerve in the management of facial palsy.* Clin Neurophysiol., 2005. **116**(9): p. 2051-7.
28. Engström M, e.a., *Facial nerve enhancement in Bell's palsy demonstrated by different gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging techniques.* . Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993(119): p. 221.
29. Maiman, D.J., et al., *Nonoperative management of traumatic facial nerve palsy.* J Trauma, 1985. **25**(7): p. 644-8.
30. McKennan KX, C.R., *Facial paralysis in temporal bone trauma.* Am J Otol. Mar, 1992 **13**(2): p. 167-72.
31. Adour KK, B.D., Wingerd J., *Bell palsy. Dilemma of diabetes mellitus.* Arch Otolaryngol. , 1974. **99**(2): p. 114-7.
32. Devriese PP, M.W., *The natural history of facial paralysis in herpes zoster.* Clin Otolaryngol Allied Sci., 1988. **13**(4): p. 289-98.
33. Burke BL, S.R., Beard OW, Wood JS, Cain TD, Marmer DJ., *Immune responses to varicella-zoster in the aged.* Arch Intern Med. , 1982. **142**(2): p. 291-3.
34. Robillard RB, e.a., *Ramsay Hunt facial paralysis: clinical analyses of 185 patients.* Otolaryngol Head Neck Surg, 1986.(95.): p. 292-7.
35. Marsh RJ, F.F., McGill JI., *Herpetic corneal epithelial disease.* Arch Ophthalmol. , 1976 **94**(11): p. 1899-1902.
36. KK., A., *Current concepts in neurology: diagnosis and management of facial paralysis.* N Engl J Med. , 1982 **307**(6): p. 348-51.

37. Reuler JB, C.M., *Herpes zoster: epidemiology, clinical features, and management*. South Med J. , 1984. **77**(9): p. 1149-56.
38. Adour KK, S.M., Hilsinger RL Jr., *Vestibular vertigo. A form of polyneuritis?* JAMA. , 1981 **246**(14): p. 1564-7.
39. Keczk K, B.A., *Do corticosteroids prevent post-herpetic neuralgia?* Br J Dermatol., 1980. **102**(5): p. 551-5.
40. Adour KK, H.D., *Current medical treatment for facial palsy*. Am J Otol. , 1984. **5**(6): p. 499-502.
41. McHugh HE, S.K., Levitt MN., *Facial paralysis and muscle agenesis in the newborn*. Arch Otolaryngol. , 1969 **89**(1): p. 131-43.
42. May M, F.T., Blumenthal F, Curtin H., *Facial paralysis in children: differential diagnosis*. Otolaryngol Head Neck Surg., 1981. **89**(5): p. 841-8.
43. Jr., H.W., *Some observations on facial paresis in the newborn infant: etiology and incidence*. Pediatrics. , 1951. **8**(4): p. 494-7.
44. Smith JD, C.R., Harker LA., *Facial paralysis in the newborn*. Otolaryngol Head Neck Surg. , 1981 **89**(6): p. 1021-4.
45. Jenkins HA, H.J., Coker NJ., *Bell's palsy in children. Cases of progressive facial nerve degeneration*. Ann Otol Rhinol Laryngol., 1985 **94**(4): p.:331-6.
46. Byerly KA, P.R., *Cranial nerve abnormalities in CHARGE association*. Am J Med Genet. , 1993. **45**(6): p. 751-7.
47. Manning JJ, A.K., *Facial paralysis in children*. Pediatrics. , 1972. **49**(1): p. 102-9.
48. CA., P., *Idiopathic facial nerve palsy in children and the effect of treatment with steroids*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. , 1987. **13**(3): p. 257-64.
49. D., T., *The prognosis and treatment of spontaneous facial palsy*. Proc R Soc Med ;, 1959. **52**: p. 1077-80.
50. Inamura, H., et al., *Facial nerve palsy in children: clinical aspects of diagnosis and treatment*. Acta Otolaryngol Suppl, 1994. **511**: p. 150-2.
51. Alberti, P.W. and E. Biagioni, *Facial paralysis in children. A review of 150 cases*. Laryngoscope, 1972. **82**(6): p. 1013-20.

52. Cawthorne, T. and D.R. Haynes, *Facial palsy*. Br Med J, 1956. **2**(5003): p. 1197-200.
53. DeSanto, L.W. and H.A. Schubert, *Bell's palsy: ten cases in a family*. Arch Otolaryngol, 1969. **89**(5): p. 700-2.
54. Samuel, J., *Familial Bell's palsy*. J Laryngol Otol, 1984. **98**(10): p. 977-9.
55. Amit, R., *Familial juvenile onset of Bell's palsy*. Eur J Pediatr, 1987. **146**(6): p. 608-9.
56. Yanagihara, N., et al., *Bell's palsy. Nonrecurrent v recurrent and unilateral v bilateral*. Arch Otolaryngol, 1984. **110**(6): p. 374-7.
57. May M, K.S., Taylor FH "Indications for surgery for Bell's palsy.". Am J Otol. , 1984. **5**(6): p. 503–12.
58. Sherwen, P.J. and N.C. Thong, *Bilateral facial nerve palsy: a case study and literature review*. J Otolaryngol, 1987. **16**(1): p. 28-33.
59. McGovern, F.H., *BILATERAL BELL'S PALSY*. Laryngoscope, 1965. **75**: p. 1070-80.
60. Friedman, J.H., Y. Challenor, and J.C. Brust, *Bilateral facial palsy associated with Stevens-Johnson syndrome*. Neurology, 1979. **29**(9 Pt 1): p. 1304-6.
61. Keane, J.R., *Bilateral seventh nerve palsy: analysis of 43 cases and review of the literature*. Neurology, 1994. **44**(7): p. 1198-202.
62. Bonfiglio, R.G. and R.L. Suechting, *INFECTIOUS MONONUCLEOSIS AND FACIAL DIPLEGIA*. Wis Med J, 1964. **63**: p. 126-7.
63. Schuring, A. and W.H. Saunders, *FACIAL DIPLEGIA, A VIRAL DISEASE?* Arch Otolaryngol, 1964. **80**: p. 103-5.
64. Hattori, T. and R.E. Schlagenhauff, *Bilateral facial palsy. Occurrence with diabetes mellitus*. N Y State J Med, 1977. **77**(9): p. 1492-4.
65. Ramsey, K.L. and L.G. Kaseff, *Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of bilateral facial paralysis*. Am J Otol, 1993. **14**(6): p. 605-9.
66. Gruber, B., et al., *Prostate cancer presenting as facial paralysis*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1989. **100**(4): p. 333-8.

67. Fisch, U., *Facial paralysis in fractures of the petrous bone*. Laryngoscope, 1974. **84**(12): p. 2141-54.
68. Grobman, L.R., A. Pollak, and U. Fisch, *Entrapment injury of the facial nerve resulting from longitudinal fracture of the temporal bone*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1989. **101**(3): p. 404-8.
69. McKennan, K.X. and R.A. Chole, *Facial paralysis in temporal bone trauma*. Am J Otol, 1992. **13**(2): p. 167-72.
70. Adegbite, A.B., M.I. Khan, and L. Tan, *Predicting recovery of facial nerve function following injury from a basilar skull fracture*. J Neurosurg, 1991. **75**(5): p. 759-62.
71. U., F., *Prognostic value of electrical tests in acute facial paralysis*. Am J Otol. , 1984 **5**(6): p. 494-8.
72. Fisch U, M.D., *Microsurgery of the Skull Base*. 1988, New York: Thieme.
73. Chang, C.Y. and S.P. Cass, *Management of facial nerve injury due to temporal bone trauma*. Am J Otol, 1999. **20**(1): p. 96-114.
74. Telischi, F.F. and M.L. Patete, *Blast injuries to the facial nerve*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1994. **111**(4): p. 446-9.
75. Jones, R.M., et al., *Temporal lobe injury in temporal bone fractures*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2000. **126**(2): p. 131-5.
76. Falco, N.A. and E. Eriksson, *Idiopathic facial palsy in pregnancy and the puerperium*. Surg Gynecol Obstet, 1989. **169**(4): p. 337-40.
77. Gillman, G.S., et al., *Bell's palsy in pregnancy: a study of recovery outcomes*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2002. **126**(1): p. 26-30.
78. O, H., *Melkersson-Rosenthal syndrome*. . Handbook of Clinical Neurology. 1970, New York: Elsevier.
79. Greene, R.M. and R.S. Rogers, 3rd, *Melkersson-Rosenthal syndrome: a review of 36 patients*. J Am Acad Dermatol, 1989. **21**(6): p. 1263-70.
80. Elias, M.K., F.J. Mateen, and C.R. Weiler, *The Melkersson-Rosenthal syndrome: a retrospective study of biopsied cases*. J Neurol, 2013. **260**(1): p. 138-43.

81. Graham MD, K.J., *Total facial nerve decompression for recurrent facial paralysis: an update*. Otolaryngol Head Neck Surg., 1989 **101**(4): p. 442-4.
82. Ho, D.D., et al., *Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome*. N Engl J Med, 1985. **313**(24): p. 1493-7.
83. Riancho, J., et al., *Clinical spectrum of peripheral facial paralysis in HIV-infected patients according to HIV status*. Int J STD AIDS, 2013. **24**(1): p. 39-41.
84. Caruso, V.G., *Facial paralysis from Lyme disease*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1985. **93**(4): p. 550-3.
85. Steere, A.C., et al., *Treatment of the early manifestations of Lyme disease*. Ann Intern Med, 1983. **99**(1): p. 22-6.
86. Huppertz, H.I., et al., *Incidence of Lyme borreliosis in the Wurzburg region of Germany*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1999. **18**(10): p. 697-703.
87. Stanek, G., et al., *Lyme borreliosis*. Lancet, 2012. **379**(9814): p. 461-73.
88. Gallagher, P.G., *Facial nerve paralysis and Kawasaki disease*. Rev Infect Dis, 1990. **12**(3): p. 403-5.
89. Hattori, T., et al., *Facial palsy in Kawasaki disease. Report of two cases and a review*. Eur J Pediatr, 1987. **146**(6): p. 601-2.
90. Kleiman, M.B. and M.H. Passo, *Incomplete Kawasaki disease with facial nerve paralysis and coronary artery involvement*. Pediatr Infect Dis J, 1988. **7**(4): p. 301-2.
91. Kocabas A, e.a., *Facial nerve palsy in Kawasaki disease*. Indian J Pediatr, 2014.(81): p. 86–88.
92. Delaney, P., *Neurologic manifestations in sarcoidosis: review of the literature, with a report of 23 cases*. Ann Intern Med, 1977. **87**(3): p. 336-45.

93. Weiss, J.A., *Sarcoidosis in otolaryngology. Report of eleven cases. Evaluation of blind biopsy as a diagnostic aid.* Laryngoscope, 1960. **70**: p. 1351-98.
94. Cohen JP, L.L., Hammerschlag PE *Reversible facial paralysis in sarcoidosis. Confirmation by serum angiotensin-converting enzyme assay.* Arch Otolaryngol, 1983(109): p. 832.
95. Takahashi, H., et al., *Analysis of fifty cases of facial palsy due to otitis media.* Arch Otorhinolaryngol, 1985. **241**(2): p. 163-8.
96. Djeriç, D., *Neuropathy of the facial nerve in chronic otitis media without associated facial paralysis. A human temporal bone study.* Eur Arch Otorhinolaryngol, 1990. **247**(4): p. 232-6.
97. Yetiser, S., F. Tosun, and M. Kazkayasi, *Facial nerve paralysis due to chronic otitis media.* Otol Neurotol, 2002. **23**(4): p. 580-8.
98. Woodhead, C.J., *Recurrent facial palsy at high altitude.* J Laryngol Otol, 1988. **102**(8): p. 718-9.
99. Silverstein, H., *Facial paralysis associated with air flight.* Am J Otol, 1986. **7**(5): p. 394-5.
100. Becker, G.D., *Recurrent alternobaric facial paralysis resulting from scuba diving.* Laryngoscope, 1983. **93**(5): p. 596-8.
101. Kiwak, K.J. and S.E. Levine, *Benign intracranial hypertension and facial diplegia.* Arch Neurol, 1984. **41**(7): p. 787-8.
102. Adour, K., J. Wingerd, and H.E. Doty, *Prevalence of concurrent diabetes mellitus and idiopathic facial paralysis (Bell's palsy).* Diabetes, 1975. **24**(5): p. 449-51.
103. FD., L., *Facial paralysis of traumatic origin: Prevention and treatment.* Otolaryngology. 1992, Philadelphia: Harper and Row.
104. Wong BJ, C.R., *Nerve wound healing. An overview.* . Otolaryngol Clin North Am J Otol. **28**: p. 881-895.
105. Ridet JL, M.S., Privat A, Gage FH., *Reactive astrocytes: cellular and molecular cues to biological function.* Trends Neurosci, 1997. **20**: p. 570-577.

106. Asbury AK, J.P., *Pathology of peripheral nerve*. . 1978: Philadelphia WB Saunders,.
107. B., G., *The nerve cell body response to axotomy*. . Exp Neurol, 1975. **48**: p. 32-38.
108. Povlishock JT, C.C., *The pathobiology of traumatically induced axonal injury in animals and humans: a review of current thoughts*. . J Neurotrauma, 1995. **12**: p. 555-564.
109. Freed WJ, d.M.L., Wyatt RJ. , *Promoting functional plasticity in the damaged nervous system*. . Science, 1985. **227**: p. 1544-1552.
110. Wood RL, K.K., Thompson AD, Rigby MN, Boatright GD, Pitt WG, Roeder BL, Steffensen SC, Cook AD., *Baseline effects of lysophosphatidylcholine and nerve growth factor in a rat model of sciatic nerve regeneration after crush injury*. Neural Regen Res., 2018 May. **13**(5): p. 846-853.
111. Lagalla, G., et al., *Influence of early high-dose steroid treatment on Bell's palsy evolution*. Neurological Sciences, 2002. **23**(3): p. 107-112.
112. Alexander, T.H., et al., *Safety of high-dose corticosteroids for the treatment of autoimmune inner ear disease*. Otology & Neurotology, 2009. **30**(4): p. 443-448.
113. Nadel, D., *The use of systemic steroids in otolaryngology*. ENT: Ear, Nose & Throat Journal, 1996. **75**(8): p. 502-510.
114. Keh, D. and C.L. Sprung, *Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: an evidence-based review*. Critical care medicine, 2004. **32**(11): p. S527-S523.
115. Urrutia, J., M. Carmona, and J. Briceno, *Do corticosteroids affect lumbar spinal fusion? A rabbit model using high-dose methylprednisolone*. Journal of Orthopaedic Science, 2011. **16**(4): p. 439-442.
116. Steinsapir, K.D., *Treatment of traumatic optic neuropathy with high-dose corticosteroid*. Journal of neuro-ophthalmology, 2006. **26**(1): p. 65-67.

117. Rosenfeld, R.M., et al., *Clinical practice guideline: otitis media with effusion*. Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2004. **130**(5): p. S95-S118.
118. Masferrer, J.L., et al., *In vivo glucocorticoids regulate cyclooxygenase-2 but not cyclooxygenase-1 in peritoneal macrophages*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1994. **270**(3): p. 1340-1344.
119. Newton, R., et al., *Cytokine induction of cytosolic phospholipase A2 and cyclooxygenase-2 mRNA is suppressed by glucocorticoids in human epithelial cells*. Life sciences, 1996. **60**(1): p. 67-78.
120. Melcangi, R.C., et al., *Peripheral nerves: a target for the action of neuroactive steroids*. Brain Research Reviews, 2005. **48**(2): p. 328-338.
121. Al-Bishri, A., et al., *Systemic betamethasone accelerates functional recovery after a crush injury to rat sciatic nerve*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2005. **63**(7): p. 973-977.
122. Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Vol. Cilt I,. 2007.
123. de Courten-Myers, G.M., et al., *Efficacious experimental stroke treatment with high-dose methylprednisolone*. Stroke, 1994. **25**(2): p. 487-492.
124. Atal CK, S.M., Kaul A, Khajuria A., *Immunomodulating agents of plant origin. I: preliminary screening*. J Ethnopharmacol 1986. **18**: p. 133-141.
125. BP., S., *Plant profile: Kutki (Picrorhiza scrophulariiflora)*. . Himalayan Bioresources, 2000. **4**.
126. Weinges, K., P. Kloss, and W.D. Henkels, *Natural products from medicinal plants. XVII. Picroside-II, a new 6-vanilloyl-catapol from Picrorhiza kurroa Royle and Benth*. Justus Liebigs Annalen der Chemie, 1972. **759**: p. 173-182.
127. Stuppner, H., *New Cucurbitacin Glycosides from Picrorhiza kurroa*. Planta Medica, 1990. **56**(06): p. 551-552.

128. Simons, J.M., et al., *Metabolic activation of natural phenols into selective oxidative burst agonists by activated human neutrophils*. Free Radical Biology and Medicine, 1990. **8**(3): p. 251-258.
129. Chander R, K.N., Dhawan BN. , *Effect of picroliv on glutathione metabolism in liver and brain of Mastomys natalensis infected with Plasmodium berghei*. Indian J Exp Biol 1992. **30**: p. 711-714.
130. Huang Y, Z.M., Li C, Chen Y, Fang W, Xu G, Shi X., *Picroside II protects against sepsis via suppressing inflammation in mice*. Am J Transl Res. , 2016 Dec 15. **8**(12): p. 5519-5531.
131. Wang Y, F.W., Wu L, Yao X, Wu S, Wang J, Xu Z, Tian F, He Z, Dong B., *Neuroprotective effect of picroside II in brain injury in mice*. Am J Transl Res., 2016 Dec **8**(12):: p. 5532-5544.
132. Wang Y, F.W., Wu L, Yao X, Wu S, Wang J, Xu Z, Tian F, He Z, Dong B., *Neuroprotective effect of picroside II in brain injury in mice*. Am J Transl Res., 2016 Dec **8**(12): p. 5532-5544.
133. Wang T, Z.L., Guo Y, Zhang M, Pei H., *Picroside II Inhibits Neuronal Apoptosis and Improves the Morphology and Structure of Brain Tissue following Cerebral Ischemic Injury in Rats*. PLoS One., 2015 Apr 30.
134. Piao, X., et al., *Picroside II Shows Protective Functions for Severe Acute Pancreatitis in Rats by Preventing NF-kappaB-Dependent Autophagy*. Oxid Med Cell Longev, 2017. **2017**: p. 7085709.
135. Kilic, Y., et al., *Effect of picroside II on hind limb ischemia reperfusion injury in rats*. Drug Des Devel Ther, 2017. **11**: p. 1917-1925.
136. Li, P., et al., *Potentiation of nerve growth factor-action by picrosides I and II, natural iridoids, in PC12D cells*. Eur J Pharmacol, 2000. **406**(2): p. 203-8.
137. Dorsch, W. and H. Wagner, *New antiasthmatic drugs from traditional medicine?* International Archives of Allergy and Immunology, 1991. **94**(1-4): p. 262-265.
138. May M, P.M., Shumrick DA Philadelphia, WB Saunders Co., *Facial Nerve Paralysis*. Otolaryngology. 1991.

139. Hato N, N.J., Hakuba N, Gyo K, Yanagihara N. , *Facial nerve decompression surgery in patients with temporal bone trauma: analysis of 66 cases*. J Trauma. p. 1789 –1793.
140. Kahraman E, Y.S., Özdağ F. , *Ratlarda travmatik fasiyal sinir hasarı modelinde elektrofizyolojik- histopatolojik değişimin analizi*. Türk Otolarengol Arşivi 2008;. **46**: : p. 166-170. .
141. Salomone R, J.A., Nascimento SBD, Lezirovitz K, Hojaij FC, Costa HJZR, Bento RF., *Polyethylene glycol fusion associated with antioxidants: A new promise in the treatment of traumatic facial paralysis*. . J. Head Neck., 2018 Jul;. **40(7)**: p. 1489-1497.
142. Moattari M, M.F., Kouchesfahani HM, Kaka G, Sadraie SH, Naghdi M, Mansouri K., *Curcumin and Biodegradable Membrane Promote Nerve Regeneration and Functional Recovery After Sciatic Nerve Transection in Adult Rats*. Ann Plast Surg. , 2018 Jul
143. Olakowska E, M.W., Właszczuk A, Woszczycka-Korczyńska I, Lewin-Kowalik J., *The neuroprotective effect of N-acetylcysteine in spinal cord-injured rats*. Adv Clin Exp Med. , 2017 Dec. **26(9)**:: p. 1329-1334.
144. Taskale, P. and I. Topaloglu, *[The healing effects of vitamin E with corticosteroid and vitamin E alone on nerve healing in rats with traumatic facial palsy]*. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg, 2010. **20(5)**: p. 255-9.
145. Yildirim G, K.T., Berkiten G, Saltürk Z, Sünnetçi G, Öztürkçü Y, Uyar Y, Kamali G., *The effect of coenzyme Q10 on the regeneration of crushed facial nerve*. J Craniofac Surg., 2015 Jan;. **26(1)**: p. 277-80.
146. Surmelioglu O, S.L., Ozdemir S, Tarkan O, Dagkiran M, Surmelioglu N, Tuncer U, Polat S., *Effects of agmatine sulphate on facial nerve injuries*. J Laryngol Otol., 2017 Mar; **131(3)**: p. 221-226. .
147. Ganeshkumar Y1, R.A., Veeresham C1., *Picroside I and Picroside II from Tissue Cultures of Picrorhiza kurroa*. Pharmacognosy Res., 2017 Dec;. **9(Suppl 1)**:: p. S53-S56.
148. Roob G, F.F., Hartung HP. , *Peripheral Facial Palsy: Etiology, Diagnosis and Treatment*. Eur Neurol, 1999; **41**: p. 3-9.

149. Kazuho H, M.K., *Myelin phagocytosis by macrophages and nonmacrophages during wallerian degeneration*. . Microscopy Research and Technique 2002; **57**: p. 541-547.
150. Stoll G, M.H., *Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: basic insights*. Brain Pathology, 1999; **9**: p. 313-325. .
151. Atkins S, S.K., Loescher AR, Boissonade FM, Ferguson MWJ, Robinson PP. , *The effect of antibodies to TGF- β 1 and TGF- β 2 at a site of sciatic nerve repair*. J Peripheral Nervous System, 2006. **11**:: p. 286-293.
152. Madhok VB, G.I., Daly F, Somasundara D, Sullivan M, Gammie F, Sullivan F., *Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis)*. Cochrane Database Syst Rev., 2016 Jul 18.
153. Roh JL, P.C., *A prospective, randomized trial for use of prednisolone in patients with facial nerve paralysis after parotidectomy*. The American J of Surg., 2008; . **196**:: p. 746-750.