

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI SERVİS ŐEFLİĐİ

FLUOKSETİN İLE ETKİLENEN BEYİN KAYNAKLI
NÖROTROPİK FAKTÖRÜN FASİYAL SİNİR İYİLEŞMESİNE
OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

(DENEYSEL ÇALIŞMA)

KBB
UZMANLIK TEZİ
Mustafa GÜNEŞ
Hv.Tbp.Yzb.

İSTANBUL
2010

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI SERVİS ŐEFLİĐİ

FLUOKSETİN İLE ETKİLENEN BEYİN KAYNAKLI
NÖROTROPİK FAKTÖRÜN FASİYAL SİNİR İYİLEŞMESİNE
OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

(DENEYSEL ÇALIŞMA)

Mustafa GÜNEŞ

Hv.Tbp.Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Haydarpaşa Eğitim Hastanesi KBB Servis őefliđinin Öngördüğü

TIPTA UZMANLIK TEZİ

olarak hazırlanmıőtır.

TEZ DANIŞMANI
Hakan CİNCİK
Doç. J. Tbp. Yb.

İSTANBUL
2010

GATA Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına:

“Fluoksetin ile etkilenen beyin kaynaklı nörotropik faktörün fasiyal sinir iyileşmesine olan etkisinin araştırılması ” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Kulak Burun Boğaz Anabilim/Bilim Dalında uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: Doç.J.Tbp.Yb. Hakan CINCIK.....()

Üye : Prof.Tbp.Alb. Atila GÜNGÖR.....()

Üye : Prof.Hv.Tbp.Alb. Mustafa GEREK.....()

Üye : Doç.J.Tbp.Yb. Hakan CINCIK.....()

Üye : Doç.Tbp.Yb. Timur AKÇAM.....()

Üye : Prof.Tbp.Alb. Güner DAĞLI.....()

Üye : (Yd.) Yrd.Doç.Dz.Tbp.Bnb. İ. Engin ÇEKİN.....()

Üye : (Yd.) Doç.Tbp.Alb. Haluk DUMAN.....()

ONAY:

Hv.Tbp.Yzb. Mustafa GÜNEŞ'in 01/02/2010 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Mehmet Zeki BAYRAKTAR
Prof.Tbp.Tümgeneral
GATA K. Bil.Yrd.
Askeri Tıp Fak. Dekanı ve
Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

Bu tez konusu, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi K.lığının 06-11-2008 tarih ve KBB Srv: 0530-325-08 sayılı yazılı emriyle verilmiştir.

Bu tez çalışmasında antidepresan olarak kullanılan fluoksetinin fasiyal sinir yaralanması oluşturulan ratlarda serum beyin kaynaklı nörotropik faktör (BDNF) seviyesine etkisinin araştırılması ve sinir iyileşmesine etkisinin elektromiyografik (EMG) olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Asistanlığım ilk yıllarında beni sonsuz deneyimiyle eğiten, çalışma disiplini konusunda yol gösteren sayın hocam Prof. Dr. Hasan CANDAN'a minnet ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, tüm tecrübelerini aktaran ve eğiten, mesleki ve insani yönlerini her zaman örnek alacağım Sayın Hocam Prof. Dr. Atila GÜNGÖR'e minnet ve şükranlarımı sunarım

Asistanlığım boyunca her zaman beni yönlendiren, becerilerimin gelişmesini sağlayan, eğitimimde sonsuz çabası ve katkısı bulunan ve tez danışmanım olan Sayın Hocam Doç. Dr. Hakan CİNCİK'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Eğitimim sürecinde bilgi ve becerilerini tümüyle paylaşan, aynı zamanda sabır ve tüm içtenlikleriyle bana abilik yapan Sayın Yrd. Doç. Dr. İ. Engin ÇEKİN ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Salim DOĞRU'ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın EMG aşamasında desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Fatih ÖZDAĞ ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet Güney ŞENOL'a, tezimin istatistiksel analizlerini gerçekleştiren istatistik uzmanı Özlem KÖKSAL'a ve yardımlarından dolayı Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma laboratuvarında görevli Vet. Hekim Dilek ÖZBEYLİ'ye çok teşekkür ederim.

Dört yıl boyunca beraber çalıştığım, bu süre boyunca gösterdikleri anlayış, fedakarlık, özveri ve arkadaşlıkları için başta asistan arkadaşlarım olmak üzere kliniğimizin tüm hemşire, odyometrist, hastabakıcı ve personeline ayrı ayrı teşekkür ederim.

ÖZET

Fluoksetin ile etkilenen beyin kaynaklı nörotropik faktörün fasiyal sinir iyileşmesine olan etkisinin araştırılması

Beyin kaynaklı nörotropik faktör (BDNF) sinir yaralanması iyileşmesini hızlandıran önemli bir nörotrofik faktördür. Birçok çalışmada antidepresan tedavinin BDNF seviyesini artırdığı gösterilmiştir. Çalışmamızda ratlarda deneysel fasiyal sinir ezilme yaralanması modeli oluşturuldu ve Serum BDNF seviyesi ve fasiyal sinir iyileşmesine fluoksetin tedavisinin etkisi EMG ile araştırıldı.

Çalışmada 38 rat kullanıldı. 6 rattan oluşan Grup E'ye herhangi bir hasar ve tedavi uygulanmadı. Geri kalan ratlar her biri 8'er rattan oluşmak üzere dört gruba ayrıldı. Geçici fasiyal sinir ezilme yaralanması Grup A, B, C ve D'deki ratlara uygulandı. Fasiyal sinir trunkusu standart vasküler klemple 40 dakika süreyle ezilerek geçici olarak hasarlandı. Grup C, D ve E'ye herhangi bir ilaç uygulanmadı. Grup A'ya 7 gün, Grup B'ye ise 28 gün süreyle intraperitoneal 1 mg/kg/gün dozunda fluoksetin enjekte edildi. Grup A ve C 7. günde, Grup B ve D ise 28. günlerde fasiyal sinirlerin EMG değerlendirilmesi yapıldı. Grupların latans ve amplitüdlere birbiriyle kıyaslandı. Ayrıca BDNF seviyesi ölçümü için tüm gruplardan serum örnekleri alındı. Veriler *Kolmogorov-Smirnov* testi ve *Mann Whitney U* testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Fasiyal sinir yaralanması yapılan gruplarla (Grup A, B, C, D) yapılmayan kontrol grubu (Grup E) kıyaslandığında, serum BDNF seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme, yaklaşık 1/3 oranında, görüldü. Fluoksetin tedavisi sonrası Grup A (7 gün) ve B (28 gün)'deki ratların serumlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde BDNF seviyesinde yükselme gözlenmedi. Fluoksetin, Grup B'nin EMG çalışmasında latans değerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilemedi, ama ortalama latans değerini kısalttı. Grup B ile Grup A, C'nin amplitüd değerleri kıyaslandığında, Grup B'de amplitüd değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı gözlemlendi ve bu grubun amplitüd değerleri, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmayacak kadar, kontrol grubuna (Grup E) yakındır.

Ancak daha yüksek dozlardaki fluoksetinin ratlarda sinir iyileşmesi ve toksisitesi üzerine etkilerini değerlendirmek için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler : Fluoksetin, BDNF, EMG, Fasiyal, Rat

Yazar Adı : Dr. Mustafa GÜNEŞ

Danışman : Doç. J. Tbp. Yb. Hakan CİNCİK

SUMMARY

Investigation of the effects of Brain-derived neurotrophic factor after fluoxetine treatment on facial nerve healing

BDNF, an important neurotrophic factor, accelerates healing of the nerve injury. Many studies have been showed antidepressant treatment induces BDNF levels. In our study, an experimental facial nerve crush injury in rats model was created, and effect of fluoxetine treatment on serum BDNF level and on facial nerve healing were investigated by EMG.

38 rats were allocated for this study. Group E consisted of six rats, that did not have any injury or treatment. Rest of the rats were divided into four groups as each group had 8 rats. Temporary facial nerve crush injury was performed in Group A, B, C and D. Trunk of the facial nerve was temporarily injured by crushing with the standard vascular clamp for 40 minutes. Groups C, D and E were not treated with any drug. Fluoxetine (at a dose of 1 mg/ kg/ day) was injected intraperitoneally for 7 days in Group A, for 28 days in Group B. EMG evaluation of facial nerve was performed at 7th day in Groups A and C, at 28th day in Group B and D. Latencies and amplitudes of the groups were compared with each other. In addition, serum samples were taken from the groups for the measurement of BDNF level. The data were evaluated by using *Kolmogorov-Smirnov* test and *Mann Whitney U* tests.

When BDNF levels were compared between rats with facial nerve injury (Group A, B, C, D) and rats with no injury (Group E), statistically significant decrease of serum BDNF levels was noted, approximately 1 / 3 ratio. Statistical significantly increase of BDNF level was not seen in rat's serum after fluoxetine treatment in Group A (7 days) and B (28 days). Fluoxetine did not effect statistical significantly latans value in EMG study of group B, but it shortened the average latans value in EMG study of same group. When amplitude values compared between in Group B and in Group A, C, statistical significantly increase of amplitude values was seen in group B and also this group's amplitude values were very close to the control group's (Group E) that was seen no statistically significant difference between them.

However, new researchs are needed to evaluate effect of higher doses of fluoxetine on nerve healing and its toxicity on rats.

Keywords : Fluoxetin, BDNF, EMG, Facial, Rat

Author : Mustafa GÜNEŞ M.D.

Counsellor : Hakan CINCIK M.D. Asistant Professor M.D.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Fasiyal Sinirin Embriyolojisi	3
2.2. Fasiyal Sinirin Anatomisi	4
2.3. Rat Fasiyal Sinirinin Anatomisi	13
2.4. Periferik Sinir Histolojisi	17
2.5. Fasiyal Sinir Paralizilerinin Histopatolojik ve Klinik Sınıflandırılması	19
2.6. Fasiyal Sinir Paralizilerinin Etyolojisi	21
2.7. Travmatik Fasiyal Paraliziler	23
2.8. Fasiyal Sinir Paralizilerinde Kullanılan Elektrofizyolojik Testler	24
2.9. Fasiyal Sinir Paralizilerinde Kullanılan Topografik Testler	29
2.10. Nörotrofinler ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)	30
2.11. Fluoksetin	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Anestezi	34
3.2. İlacın Hazırlanması ve Uygulama Yöntemi	35
3.3. Cerrahi işlem	35

3.4. Elektromiyografi (EMG).....	40
3.5. Serum Örneklerinin İncelenmesi	42
3.6. İstatistiksel Yöntem	44
4. BULGULAR	45
4.1. Serum BDNF Düzeyine Ait Bulgular.....	45
4.2. EMG Bulguları	47
5. TARTIŞMA	52
SONUÇ.....	66
KAYNAKLAR	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

FS	: Fasiyal sinir
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotropik Faktör
NGF	: Nerve Growth Factor
NT-3	: Nörotrofin-3
NT-4	: Nörotrofin-4
NT-5	: Nörotrofin-5
NT-6	: Nörotrofin-6
FK506	: Tacrolimus
DKY	: Dış Kulak Yolu
n.	: nervus
r.	: ramus
m.	: musculus
SKM	: Sternokleidomastoideus
EJV	: Eksternal juguler ven
mm	: Milimetre
nm	: nanometre
ng	: nanogram
ml	: mililitre
mA	: miliamper
mV	: mikrovolt
msn	: milisaniye
MÜP	: Motor ünit potansiyeli
MST	: Maksimal stimulasyon testi
ENoG	: Elektronörografi
NET	: Sinir eksitabilite testi
EMG	: Elektromiyografi
BKAP	: Birleşik kas aksiyon potansiyeli
DAP	: Duyusal aksiyon potansiyeli
ELISA	: Enzim Konjuge İmmunosorbant Yöntemi
HB	: House Brackmann
MRG	: Manyetik rezonans Görüntüleme
GSP	: Greater Süperfisial Petrozal Sinir
BAD	: <i>BCL-2 associated death promoter</i>
CREB	: cAMP Cevap Elementi Bağlayıcı Protein ((<i>cAMP response element binding</i>))
BCL	: <i>B-cell lymphoma</i>
MAPK	: Mitojen aktive edici protein kinaz
SSRI	: Seçici Serotonin Geri-alım İnhibitörleri
Trk	: Tirozinkinaz
NE	: Nöroepinefrin
5-HT	: 5-Hidroksitriptofan
SPSS	: <i>Statistical Package for Social Sciences</i>
$\bar{x}$	: Aritmetik ortalama
Ss	: Standart Sapma
ASY	: Ateşli silah yaralanmaları
SNRI	: Serotonin-Nöradrenalin Geri-alım İnhibitörü
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
KBB	: Kulak Burun Boğaz
MAO	: Monoamin oksidaz
HSV	: Herpes simpleks virüsü
HBO	: Hiperbarik oksijen

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1 Fasiyal sinirin supranükleer seyri	5
2.2 Fasiyal sinir dallanmasının şematik çizimi	6
2.3 Fasiyal sinirin segmental anatomisi	7
2.4 Fasiyal sinirin meatal bölümdeki komşulukları	9
2.5 Meatal bölümün anatomisi.	9
2.6 Fasiyal sinirin timpanik ve mastoid segmentleri	10
2.7 Fasiyal sinirin ekstraporal dallanma şekilleri	13
2.8 Rat fasiyal sinirinin anatomisi	14
2.9 Rat fasiyal sinirinin periferik dalları	15
2.10 Fasiyal sinir hasarının sınıflandırılması	20
2.11 EnoG'da elektrodların yerleştirilmesi	27
2.12 Blink refleksi	28
2.13 Topografik testler için şematik anatomi	29
2.14 LY94939 ve Fluoksetin (LY110140)'in biyokimyasal yapıları	32
3.1 İnsizyon öncesi ratın traşlanmış sağ tarafının görünümü	35
3.2 Operasyonda kullanılan cerrahi set.	36
3.3 Parotis bezi fasiyal sinir ve dallarını örtmektedir	36
3.4 Fasiyal sinir trunkusunun stilomastoid foramen'den çıktığı yer görülmektedir	37
3.5 Fasiyal sinir trunkusu ve dalları	38
3.6 Vasküler klempler.	38
3.7 Fasiyal sinirin vasküler klemple ezilerek travmatize edilmesi	39
3.8 Sütürasyon sonrası görünüm	39
3.9 EMG cihazı (Medelec, Syngery, London, UK)	40
3.10 EMG işlemi sırasında kullanılan elektrodlar. Uyarıcı (kanca) elektrod GATA Haydarpaşa Biyomedikal Servisi tarafından yapılmıştır	41
3.11 Ratlarda yapılan EMG işlemi	41
3.12 Uyarıcı elektrod tarafından fasiyal trunkusun uyarılması	42
3.13 Birleşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP)	42
3.14 Serum BDNF düzeyinin belirlenmesi için rat kalbinden kan alınması	43

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1 House-Brackmann fasiyal paralizi derecelendirme sistemi (1985).....	21
2.2 Periferik fasiyal paralizi nedenleri.....	22
2.3 Topografik Testler.....	30
2.4 Nörotrofik faktörlerin sınıflaması (Korsching (1993) ve Arumae ve ark. (1997)).	31
3.1 Çalışma Planı	34
4.1 BDNF Elisa kitinin standart eğrisi ve standart konsantrasyonları (USCN Life Science Inc)	45
4.2 Ratların serumlarındaki BDNF konsantrasyonları (ng/ml).....	46
4.3 Ratların serumlarındaki BDNF konsantrasyonlarının (ng/ml) dağılımları.	46
4.4 Ratların serumlarındaki BDNF konsantrasyonlarının karşılaştırılması.	47
4.5 Ratların fasiyal sinir EMG'lerinin latans değerleri (msn).	48
4.6 Ratların latans değeri (msn) dağılımları.	48
4.7 Ratların latans değerlerinin karşılaştırılması.....	49
4.8 Ratların amplitüd değerleri (mV).	49
4.9 Ratların amplitüd değerlerinin (mV) dağılımları.	50
4.10 Ratların amplitüd değerlerinin karşılaştırılması.....	51

GİRİŞ

İnsanların yüz ifadesi, onların fiziksel ve kalıtsal özellikleri ile birlikte duygularını yansıtır. Kimliğin belirlenmesinde, kişinin çevre ile olan ilişkilerinde önemli olan yüz mimikleri, yüz kaslarının tonusu ve hareketi fasiyal sinir (FS) tarafından kontrol edilir. Bilindiği gibi FS, motor fonksiyonunun yanı sıra duysal, tat ve parasempatik fonksiyonları da içeren karmaşık bir yapıya sahiptir. Bu işlevlerinden dolayı, FS etkilendiğinde hastalarda gerek fonksiyonel ve gerekse ruhsal pekçok problem meydana gelmektedir (1, 2). Fasiyal paralizi, yedinci kafa çifti olan FS'nin etkilenecek motor inervasyon yapamaz duruma gelmesidir (3). Periferik fasiyal paralizinin nedenleri arasında ilk sırayı Bell paralizi almaktadır (4). Etiyolojisi belirlenebilen diğer en sık neden ise travmalardır (5).

FS yaralanması ciddi sağlık sorunlarından birisidir. Sinir yaralanması sonrasında iyileşmeyi hızlandırmak için birçok yöntem kullanılmıştır. Bunlardan bazıları; gangliosidler, hormonlar, elektromanyetik alan çalışmaları (6, 7), hiperbarik oksijen tedavisi (8), kortikosteroidler (9) ve FK506'dır (takrolimus) (10).

Sinir iyileşmesini hızlandıran bir diğer faktör ise nörotropik faktörlerdir. Beyin Kaynaklı Nörotropik Faktör (BDNF); sinir yaralanmasıyla serum seviyesi artan, nöronlar için güçlü ve etkili nörotropik bir faktördür (11). BDNF; sinir büyüme faktörü (Nerve Growth Factor-NGF) ve Nörotrofin 3-4-5-6 (NT-3/4/5/6) gibi nörotrofinler grubunda yer alır ve primer olarak motor nöronlar üzerine etkilidir (12). Deneysel çalışmalarda dışarıdan uygulanan BDNF'nin aksonal rejenerasyonu artırdığı tespit edilmiştir (12, 13).

Nörotrofik faktörlerin lokal veya sistemik uygulanması nöron ölümünü azalttığı gibi aksonal büyümeyi de artırır. Ancak bu faktörlerin toksisitesi, karsinojenik, teratojenik etkileri, uygulama dozları ve uygun veriliş yolu kesin olarak henüz bilinmediğinden kullanılmamaktadırlar (12).

Birçok çalışmada depresif hastalarda serum BDNF seviyesinin düşük olduğu ve antidepresanların BDNF seviyesini yükselttiği saptanmıştır (14, 15, 16).

Sinir yaralanması sonrası iyileşmeyi artırmak için pahalı ve zor temin edilen BDNF'yi dışarıdan vermek yerine; ucuz ve kolay temin edilen ve günümüzde sıkça kullanılan antidepresanları (örneğin fluoksetin) kullanarak BDNF seviyesini artırmak bir seçenek olabilir. Bu amaçla sinir iyileşmesini hızlandırmak için, daha önce kullanılmamış, ancak insan çalışmalarında BDNF seviyesini artırdığı gösterilmiş olan antidepresanları kullanarak hem hastayı rahatlatmak hem de BDNF düzeyini artırmak istedik ve dolayısıyla sinir iyileşmesini hızlandırmayı planladık (14, 15). Antidepresanların idyopatik (Bell paralizi), iyatrojenik ve travmatik fasiyal paralizilerin tedavisinde veya diğer tüm periferik sinir yaralanmalarında ek tedavi amacıyla kullanılabileceğini ummaktayız.

GENEL BİLGİLER

2.1 Fasiyal Sinirin Embriyolojisi

Embriyonel hayatın ilk üç ayı içerisinde FS'nin normal seyri, dallanması, kendi arasındaki ve diğer sinirlerle olan bağlantıları oluşur (17). Ancak FS'nin tam olarak gelişmesi doğumdan sonraki ilk dört yıl içerisinde gerçekleşir (18). Embriyolojik olarak ikinci brankiyal arkten gelişir (19). FS'ye ilişkin ilk doku gebeliğin ilk üç haftasında ortaya çıkar. Nöral krest rombensefalonun arka ve yanında hücre topluluğu olarak belirir ve otik kapsülün ön kısmında yer alır. Bu hücrelerden aynı zamanda VIII. kraniyal sinir de (vestibülokoklear sinir) kaynak alır. Bu nedenle bu hücre grubu *akustikofasiyal premordium* olarak adlandırılır. (20). FS akustikofasiyal premordiumun dış tarafında yer alır ve ektodermin kalınlaşmış kısmı ("*placode*") ile yakın ilişkidir. Embriyo 32 günlük olduğunda genikulat ganglion ve korda timpani belirir, ikinci faringeal arkın mezenkiminde sonlanır. Bu mezenkim kalınlaşarak FS'nin ana trunkusunu oluşturur (21). Beşinci hafta sonunda akustikofasiyal primordiuma yakın kısımda, fasiyal ve akustik parçalar iki ayrı parça olarak belirginleşir. Bu sırada FS'nin motor nükleusu da tanınmaya başlar. Nükleus iki parçaya ayrılır: Arkada kalan küçük parça aksesuar sinirin nükleusunu meydana getirirken, önde kalan büyük parça ise FS'nin esas motor çekirdeğini oluşturacaktır. VI. ve VII kraniyal sinir nükleusları birbirleri ile çok yakın ilişkidir. Mezensefalonun gelişmesi ile VI. sinir çekirdeği yukarı doğru yer değiştirir ve FS çekirdeğinden ayrılır. FS lifleri VI. sinir çekirdeğinin etrafından dolaşır, buna FS'nin internal genusu yani "iç dirseği" adı verilmektedir (22). Gebeliğin 7. haftasında FS kökleri ve genikulat ganglion belirgin hale geçer. Nervus (n) intermedius beyin sapını FS ve VIII. sinir arasından terk eden FS'nin duysal parçasını oluşturur (23). Gerek n. intermedius ve gerekse ganglion FS'nin motor liflerinden ayrı ve bağımsızdır (22). Embriyo 44 günlük olduğunda oluşan koklea spiralleri, stapes kası ve Reichart kıkırdağına bağlı olarak korda timpaninin seyri de değişip, konkav bir hal alır. Embriyo 48 günlük olduğunda ise stapes ve stapes kası, FS'nin horizontal parçasının ön ve altına doğru yer değiştirir. FS'nin en ön tarafta petrozal siniri

verir ve posterior auriküler dal da ortaya çıkar (2). FS, 6. haftadan itibaren genikulat gangliondan arkaya doğru kıvrılır. Kısa bir horizontal yol aldıktan sonra vertikal duruma gelir ve ikinci brankiyal arka ulaşır. FS'nin seyri 8. hafta sonunda, kıkırdak otik kapsül oluşup da kemikleşmeye başladıktan sonra son şeklini alır (2).

Fasiyal sinirin intratemporal dallarının embriyolojik gelişimi:

Embriyolojik olarak temporal kemik içinde FS'nin verdiği ilk dal olan korda timpani gebeliğin 5. haftasında birinci faringeal cebin önünde belirir. V. kraniyal sinirin lingual dalı ile 7. haftanın sonunda birleşirler. Stapes kası ve kasa giden FS dalı 8. hafta sonunda belirginleşir. Bu sırada petrozal sinir de oluşmaya başlar ve FS ile timpanik pleksus arasında ince liflerle bağlantılar kurulur. N.vagus'un auriküler dalı, IX. sinirin dalları ve FS'nin dalları anastomoz yaparak dış kulak yolunun (DKY) duyusunun alınmasını sağlarlar (23).

Fasiyal sinirin ekstratemporal dallarının embriyolojik gelişimi:

FS temporal kemik dışında dallanmaya, temporal kemiğe en yakın olan dalları vererek başlar. Önce postauriküler, ardından digastrik dalı verir. Bundan sonra 8. haftada FS'nin yüz kaslarına doğru geliştiği temporofasiyal ve servikofasiyal dalları verdiği görülür. FS 12. haftanın sonunda gelişimini tamamlar (22).

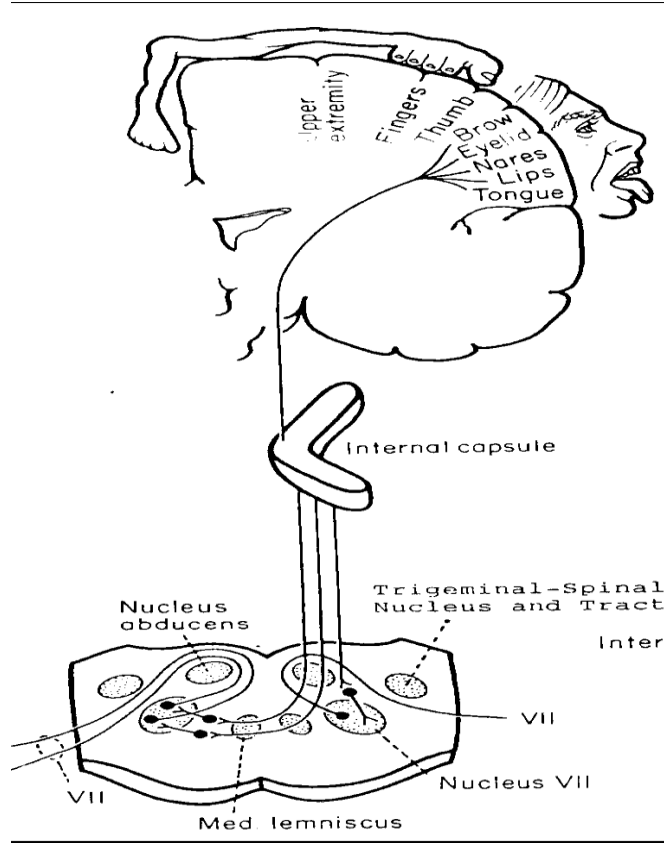
Fasiyal sinirin doğumdan sonraki gelişimi:

Doğumda mastoid kemik henüz gelişmemiştir ve timpanik halka dardır. FS mastoidden çıkışta hemen deri altında bulunur. Bu durum 2–4 yaşa kadar devam eder (24). Çocuklarda başlangıçta miyelin liflerin sayısı azdır. Yaş ile miyelinli sinir liflerinin sayısı artar. Bu durum 40 yaşına kadar devam eder ve 40 yaşından sonra da tersine miyelinsiz sinir lifleri giderek artmaya başlar (2).

2.2 Fasiyal Sinirin Anatomisi

FS; motor, parasempatik ve sensitif lifleri içeren bir kraniyal sinirdir. Supranükleer segment korteksten pontaki fasiyal nükleuslara kadar olan kısımdır. Yüzün üst kısmının lifleri her iki taraftaki nükleusa, alt kısmının lifleri ise

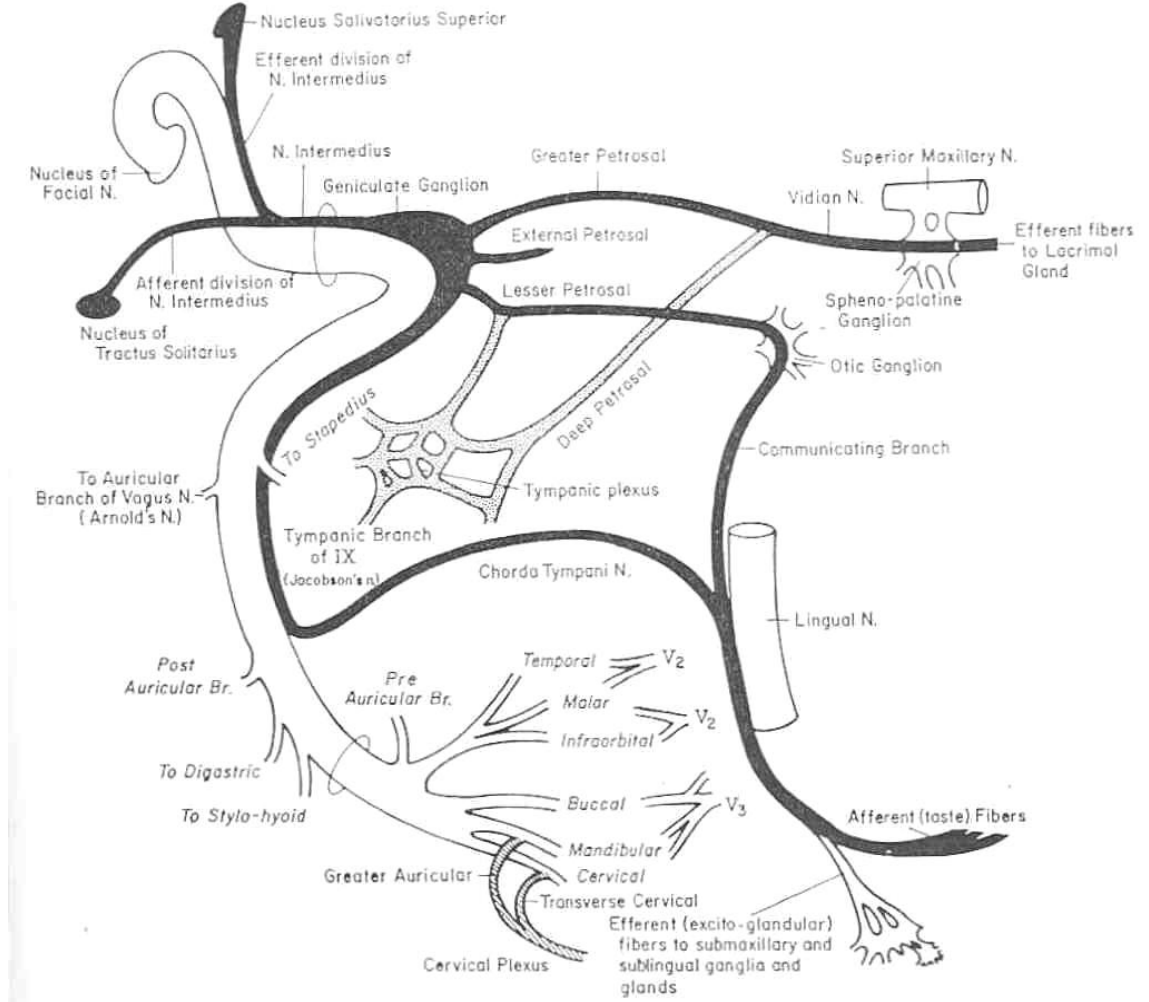
sadece ipsilateral nükleuslara gider (2). Bu durum FS lezyonlarında santral periferik ayrımında önemlidir (Şekil 2.1) .



Şekil 2.1 Fasiyal sinirin supranükleer seyri (2).

FS'nin motor ve sensöriyal (N. İntermedius) olmak üzere iki ana dalı vardır. Somatomotor liflerin çıkış merkezi olan nukleus nervi fasiyalis ve parasempatik liflerin çıkış merkezi olan nukleus salivatoriyus üst ponsta bulunurlar. Nukleus salivatoriyus süperiordan çıkan preganglioner parasempatik liflerin bir bölümü n. petrozus major aracılığıyla ganglion pterigopalatinum'a diğer bölümü ise korda timpani ve n. lingualis aracılığıyla submandibular ganglion'a

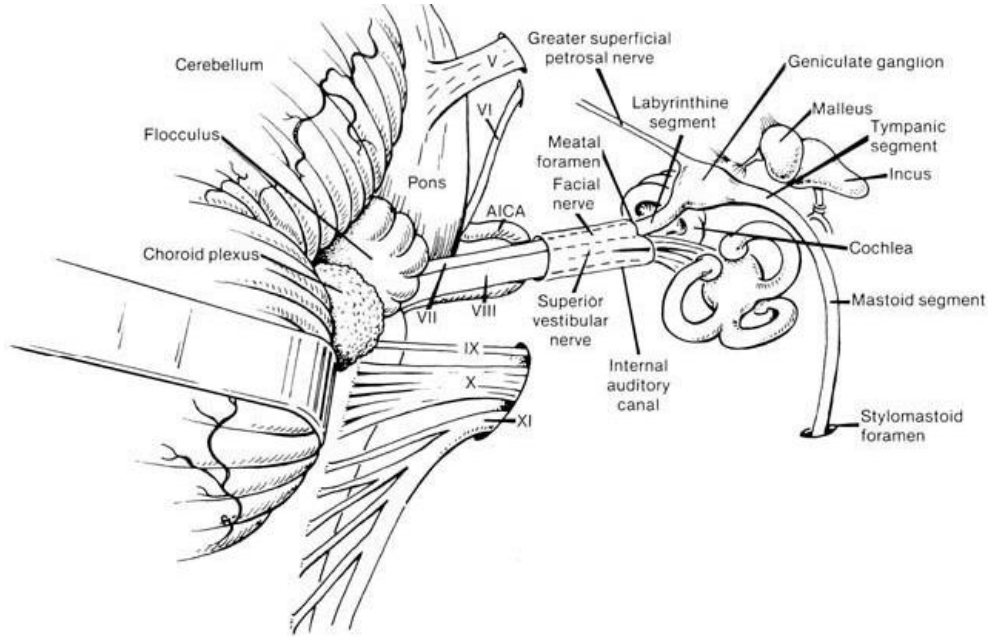
gider. Somatomotor lifleri 2. brankiyal arkdan gelişen tüm kasları inerve eder (25).



Şekil 2.2 Fasiyal sinir dallanmasının şematik çizimi (26).

Sensitif lifler ganglion genikuliden başlar. Özel visseral afferent lifler dilin 2/3 ön kısmının tat duyusunu beyne iletir ve medulla oblongatada nukleus solitarus'un üst bölümünde sonlanır. İnnerve ettiği kaslardan gelen proprioseptif lifler ise nukleus mezensefalikus nervi trigeminiye gider. FS'nin sensitif liflerinin oluşturduğu sensitif köke n. intermedius denir. Genikulat gangliondaki unipolar

nöronların santral uzantılarının oluşturduğu n. intermedius, FS'den meatus akustikus internus içinde ayrılır; bulbusa doğru ilerler genikulinin tat lifleri içeren periferik dalları korda timpani ve n. petrosus major içindedir. Çok az sayıda olan genel somatik afferent lifleri kulak arkası derisinden ve DKY mukozasından gelen sensitif duyuları iletir. Ayrıca preganglioner parasempatik lifler sensoriyal kök içinde yer alırlar (Şekil 2.2) (25, 26).



Şekil 2.3 Fasiyal sinirin segmental anatomisi (27).

FS seyri boyunca çeşitli bölümlere ayrılarak incelenir. Bunlar;

1. İntrakraniyal (pontin) bölüm

2. Meatal bölüm

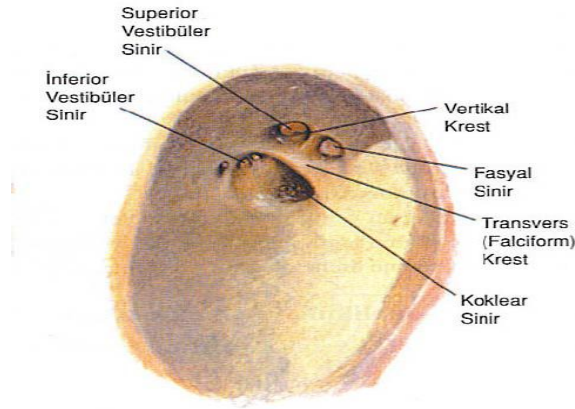
3. İntratemporal bölüm

- Labirentin segment
- Timpanik segment
- Mastoid segment
 - N. petrosus major
 - N. stapedius
 - Korda timpani

4. Ekstratemporal bölüm

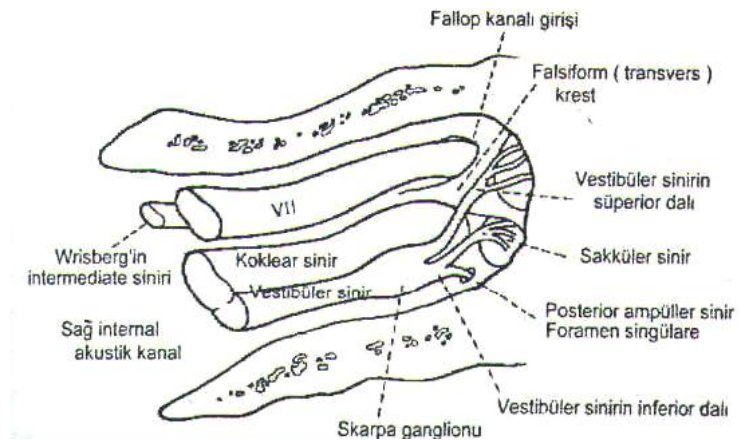
- N. Auricularis Posterior
- ramus stilohyoideus, ramus digastrikus
- Uç dallar (temporofasiyal ve servikofasiyal) : Temporal, Zigomatik, Bukkal, Marjinal mandibuler, Servikal dallar

İntrakraniyal (pontin) bölüm: Yaklaşık 23–24 mm uzunluğundadır. VII. kraniyal sinirin ponstaki başlangıç noktasından iç kulak kanalına kadar uzanır (Şekil 2.3). FS, N. Intermedius (*Wrisberg* siniri), VIII. sinir ve iç kulak yoluna giden damarların hepsine “Akustikofasiyal pedikül” denir. Bu pedikülün ponstan çıktıktan sonraki seyri şöyledir: Altında posteroinferior serebellar arter, sinüs petrosus inferior ile alt ve dışında IX, X, XI. sinirler bulunur. Üstünde tentorium serebelli ve bunun yapışma çizgisi boyunca sinüs petrosus süperior ile arka kısmında serebellum ile komşudur. Ön ve dış kısmında ise endolenfatik kesenin yerleştiği fossa ve bunun dibinde endolenfatik kanal ve fossanın biraz üstünde ise fossa subarkuata bulunmaktadır (2).



Şekil 2.4 Fasiyal sinirin meatal bölümdeki komşulukları (28).

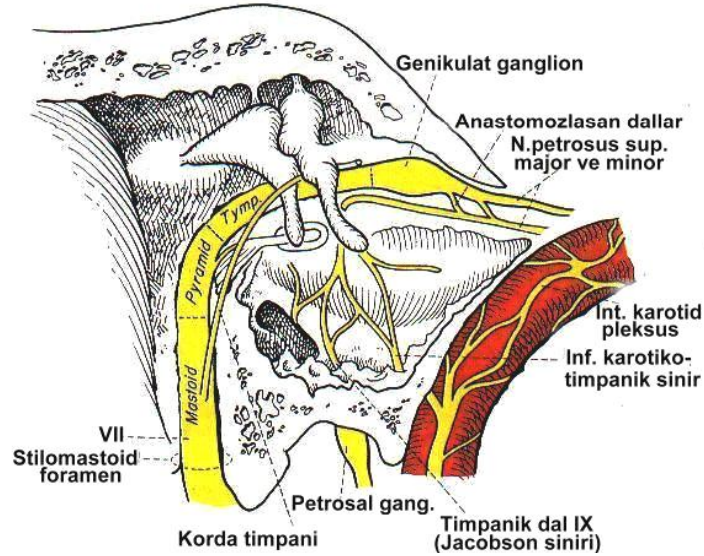
Meatal bölüm: 6–8 mm uzunluğundadır. İç kulak yolu dibinde bulunan transvers bir kret burayı üst ve alt olarak ayırır. Bunun üzerinde bulunan vertikal kret ise fasiyal ve süperior vestibüler siniri ayırır. N. intermedius siniri iç kulak kanalı girişine kadar FS'ye paralel olarak ilerler. Fundusta FS ile birleşir. FS burada öne ve yukarı doğru seyrederek VIII. Sinir pedikülünün içkulak yolu girişine yaklaşıncaya N. Kohlearis ve N. Vestibularis birbirinden ayrılır, vestibuler sinir daha sonra süperior ve inferior olarak ayrılır (2). Süperior vestibuler sinir arka üst, inferior vestibuler sinir ise arka alt kısımdan temporal kemiğe girer. Buna göre FS ön üst, kohlear sinir ise ön alt kısımda yer alır (Şekil 2.4 ve 2.5).



Şekil 2.5 Meatal bölümün anatomisi (2).

Labirentin segment: 2–6 mm uzunluğundadır. Öne, dışarı ve yukarı doğru seyreder. İç kulak kanalının fundusundan genikulat gangliona kadar uzanır. Burada 1. dirseği yapar. Posterolaterale bakan dar bir açı yapar (2). FS bu seyri sırasında altta kohleanın 1. turu üzerine oturur, arkasında kendisine paralel süperior semisirküler kanalın üst kısmı vardır. Üst yüzünde kalınlığı sinirin yüzeye yaklaşması nedeniyle gittikçe azalan bir kemik tabakası vardır (2) (Şekil 2.3).

Timpanik segment: 10–12 mm uzunluğundadır. Arkaya, dışı birazda aşağıya doğru keskin bir dönüş yapar buradaki açı 75 derecedir. Genikulat gangliondan FS'in 2. dirseğine kadar uzanır. Bu segment horizontal düzlemle 17 derecelik bir açı yapar. Bazı kaynaklarda ikinci dirsek piramidal segment olarak da sınıflandırılır (Şekil 2.6). Bu segmentte FS orta kulağın medial duvarında seyreder. Prosessus kohleariformisin 1–2 mm üst-iç tarafından geçer. Seyrine devam ederek oval pencerenin arka-üstünden ilerler ve 2. dirseğe gelir. Lateral semisirküler kanalın 2 mm antero-inferiorundan geçer ve 2. dirseği yapar bu dönüş 2–6 mm uzunluğunda olup burada 95–125 derecelik bir açı yapar (2).



Şekil 2.6 Fasiyal sinirin timpanik ve mastoid segmentleri (28)

Mastoid segment: 15–20 mm uzunluğundadır. İkinci dirsekten stilomastoid foramen'e kadar uzanır. Sinir seviye olarak petroskuamöz suture göre daima iç ve alttadır. Bu nedenle mastoidektomide bu seviyenin altına inilmedikçe FS'yi zedeleme olanağı yoktur. Fasiyal kanal digastrik sırtın 4–6 mm anteromedialinden geçer (2).

FS, fasiyal kanal içinde n. petrozus süperfisiyalis major, n. stapedius ve korda timpaniyi; foramen stilomastoideumdan çıktıktan sonra n. aurikularis posterior, ramus (r.) stilohiyoideus ve ramus digastrikusu verir. Ayrıca n. glossofaringeus, n. vagus, n. trigeminus ile birleştirici dalları vardır. Yüz bölgesinde dağılan dalları plexus interparotideustan çıkan r. temporales, r. zigomatikus, r. bukkales, r. lingualis, r. marginalis mandibula ve r. kollidir (25).

N. petrozus major: Ganglion genikuliden çıkar. Yumuşak damak mukozasında dağılan tat liflerinden oluşmuştur. Fakat ganglion pterigopalatinuma giden preganglioner parasempatik lifleri de içerir (25).

N. petrozus major petröz piramidin ön yüzünde hiatus kanalis fasiyalis denilen yarıktan geçerek kemiği terk eder. Sulkus nervi petrozus majoriste seyreder. Foramen laserum içinde a. karotis interna çevresinde yer alan sempatik sinir ağından (plexus karotikus internus) gelen n. petrozus profundus ile birleşir, iki sinirin birleşmesiyle oluşan yeni sinire n. kanalis pterigoidei (*vidii*) radiks fasiyalis denir. Bu sinir kanalis pterigoideustan geçerek ganglion pterigopalatinumda sonlanır. Ganglion genikuliden ayrılan küçük bir dal petrozus minora katılarak ganglion otikuma gider (25).

N. stapedius: Cavum timpaninin arka duvarı üzerinde FS'den ayrılır. Küçük kanal içinden geçerek musculus (m) stapediusta dağılır (25).

Korda timpani: Foramen stilomastoideumun hemen üstünde FS'den ayrılır. Kanalikulus korda timpani içinde kavum timpaniye gelir. Membrana timpaninin iç yüzünde mukoza altında manibrium mallei ile krus longus inkudis arasından geçer. Tekrar temporal kemik içinde seyreder. Fissura petrotimpanika (Glasser yarığı) ile kafatasından çıkar. Öne ve aşağıya doğru uzanarak n. lingualis ile birleşir. Korda timpani preganglioner parasempatik lifler ile dilin 2/3 ön

bölümünden tat duyusunu nakleden afferent lifleri ihtiva eder. Parasempatik lifler ganglion submandibulareye gider (25).

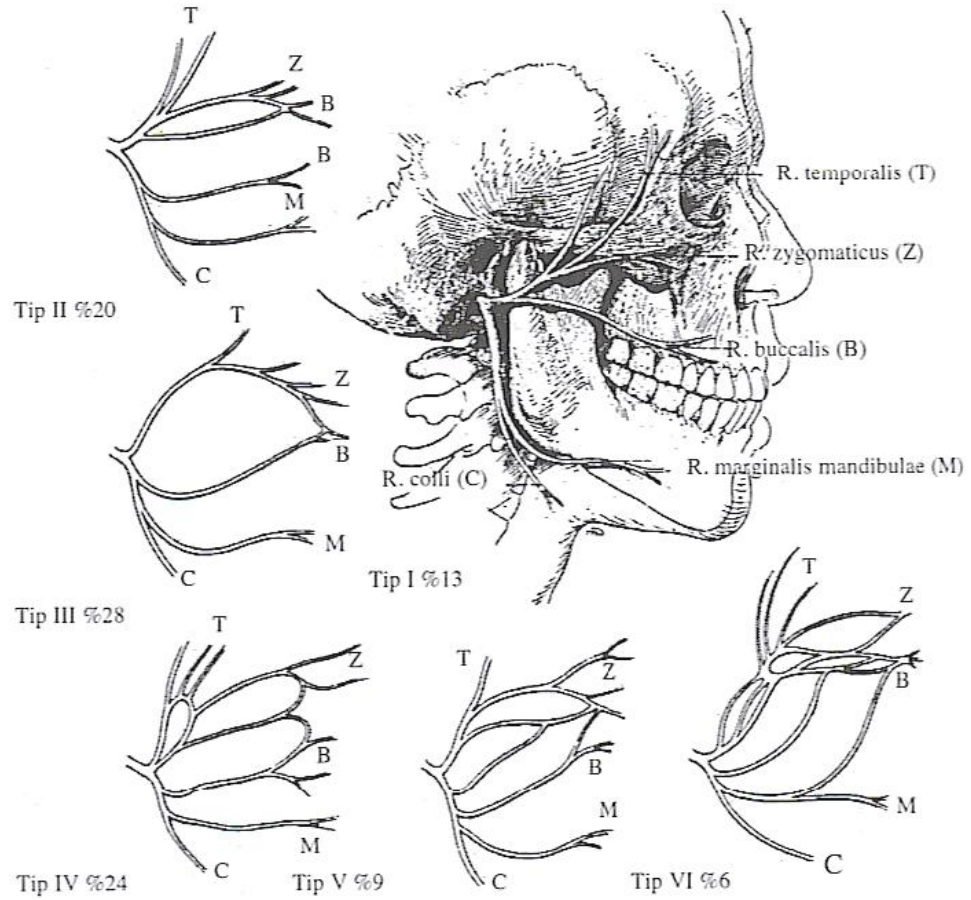
Ekstratemporal bölüm: Temporal kemikten çıktıktan sonraki kısmıdır.

N. Aurikularis Posterior: For. stilomastoideumdan çıktıktan sonra FS'den ayrılan ilk daldır. DKY ile prosessus mastoideus arasında yukarı doğru yükselirken ramus aurikularis ve ramus oksipitalis'e ayrılır. Kulak dış kaslarında ve m. oksipitofrontalisin venter oksipitalisinde dağılır (25).

FS'in diğer dalları r. stilohyoideus ve r. digastrikus aynı isimli kaslara (m. stilohyoideus, m. digastrikusun arka karnına) gider; FS trunkusu temporofasiyal ve servikofasiyal olmak üzere iki ana dala ayrılır.

Fasiyal sinir trunkusundan ayrılan uç dallar:

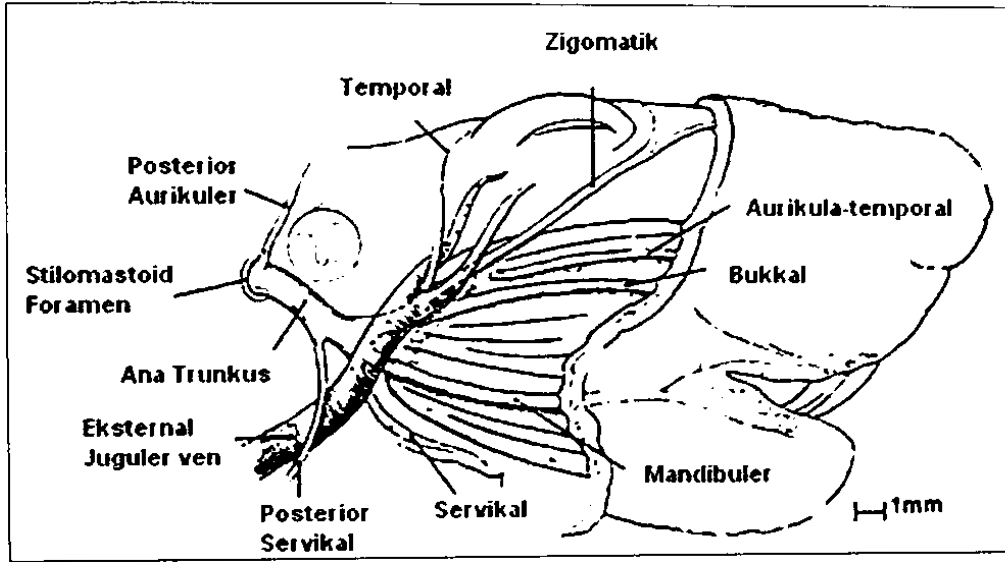
- 1. Temporal dal:** m. aurikularis anterior ve süperior, m. frontalis ve m. korrugatoru besler.
- 2. Zigomatik dal:** m. orbikularis okuliye gider bir kısım lifleride bukkal dala karışır.
- 3. Bukkal dal:** Hem temporofasiyal hemde servikofasiyal daldan lif alır. Yüzün orta kısmının kaslarını, m. proserus, m. orbikularis okuli, m. zigomatikus, m. levator anguli oris, m. levator labii süperioris, m. buksinator, m. nazalis, m. depressör septiye motor dallar verir.
- 4. Marginal mandibuler dal:** m. depressör anguli oris, m. orbikularis oris, m. depressör labii inferioris, m. mentalis ve m. rizoriusu inerve eder.
- 5. Servikal dal:** Platizmayı inerve eder (29) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7 Fasiyal sinirin ekstraportal dallanma şekilleri (2)

2.3. Rat Fasiyal Sinirinin Anatomisi

Rat FS, DKY'nin arka-üstünde, kafatasının lateral kısmında bulunan stilomastoid foramen'den çıkar. Posterior aurikuler dal, foramenden çıktıktan sonra üst kısımdan ayrılır. FS trunkusu, proksimalde posterior aurikuler dal, distalde ise periferik dallanma yaptığı bölge ile sınırlandırılır (Şekil 2.8).



Şekil 2.8 Rat fasiyal sinirinin anatomisi (11).

Sinir, DKY'nin kartilaj kısmının arka yüzü ile ilişkili olan servikofasiyal (postaurikuler) kası ikiye böldüğü yerde kolaylıkla bulunabilir. Sinir burada periferik dallara ayrılmadan önce yaklaşık 75–80 derecelik bir dönüş yapar. Sinir trapezius kası ile DKY arasından ön- alt yönde ilerler. Sinirin ilk 2 mm'lik kısmı trapezius kasının servikal başı ile örtülüdür ve kafatası ile ilişkili olan bu kasın lateral sınırındaki tendonuna yapılan insizyonla iyi bir görüş elde edilebilir.

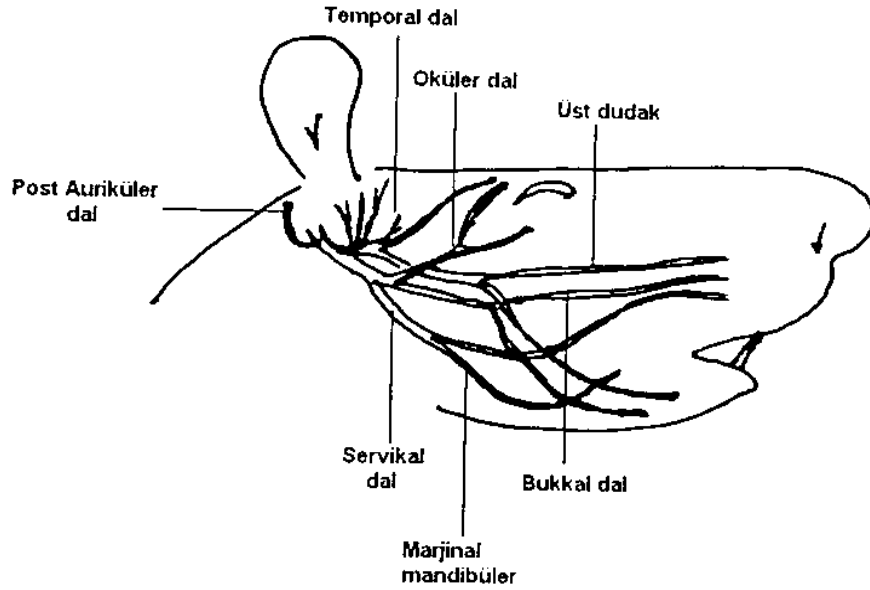
Sternokleidomastoideus (SKM) kası, sinirin arkasında iken digastrik kasın arka karnı sinirin aşağısında kalır. Oksipital ve post-aurikuler arterin ortak trunkusu; sinirin pinnaya doğru giden FS trunkusunun orta bölümünün aşağısından geçer.

FS trunkusunun toplam uzunluğu 6 mm'dir. Mikroskop kullanılmaksızın tamamıyla diseke edilip, görünür hale getirilebilir. Bu nedenle sinirin uzunluğu, elektrod yerleştirilmesi, insizyon veya uç-uca anastomoz için yeterlidir.

FS stilomastoid foramenden çıktıktan sonra 6 mm kadar ilerler ve 6 adet periferik dala ayrılır (Şekil 2.9). Dallanma parotis bezinin altında meydana gelir ve bez çıkarılmadan sinirin devamlılığının izlenmesi zordur. Parotis bezinin vasküler pedikülü arka- üst kısmındadır. Sinir parotis bezinin içinde değil, hemen

altından geçer. Bu yüzden sinir kolaylıkla diseke edilebilir. Aynı zamanda temporo-fasiyal ve serviko-fasiyal dallanmalar tanımlanmıştır (30,31). Sinir yaklaşık 1–2 mm'lik bir mesafeden sonra ana dallarına ayrılır.

Eksternal Juguler Ven (EJV), genelde posterior servikal dal hariç, bütün periferik dalların lateralinden geçer. Postreior servikal dal ise EJV'nin lateralinden geçer. EJV, sinirin dallarının üstünden geçtikten sonra dallara ayrılır, verdiği dallardan internal maksiler ven ve maseterik ven, FS'in temporal ve zigomatik dallarının medialinden geçer. EJV; FS görüşünün artırılması için diseke veya koagüle edilebilir ve bundan sonra vertebrobaziller sistem devreye girer. Ratların internal juguler veni yoktur, bu yüzden EJV ve dalları başın ana venöz drenajını sağlar (27). Ratlarda bu venler diseke edilip, mobilize edilebilir, bağlanabilir veya koagüle edilip, sinirin dallandığı bölgeye rahatlıkla ulaşılabilir.



Şekil 2.9 Rat fasiyal sinirinin periferik dalları (11).

Periferik Dallar

Bütün periferik dallar fasiyal kasların üzerinde uzanırlar, bu nedenle kolaylıkla belirlenebilirler. Diğer taraftan bütün dallar, fasiyal kasların süperfisiyal

fasiyasının altında uzanırlar, bundan dolayı cilt insizyonu ve flep elevasyonu esnasında hasarlanabilirler.

1. Posterior aurikuler dal:

FS stilomastoid foramenden çıktıktan hemen sonra ayrılır ve posterior aurikuler kas yapısına ulaşır. Bu kas insanlardakinden farklı olarak rudimenter yapıda değildir.

2. Posterior servikal dal:

Küçük olan posterior servikal dal, periferik dallanmadaki ilk parçadır ve EJV'nin lateralinden geçen tek daldır.

3. Servikal dal:

En postero-inferiordaki daldır ve EJV altından geçer. Mandibuler daldan ayrılır ve maseter kasın içinden geçmez (30, 31).

4. Mandibuler dal:

FS'nin en belirgin dalıdır. Maseter kasın alt santral bölümünden geçerken kolaylıkla tespit edilebilir. Makroskopik olarak, periferik dallanmadan önce mandibuler dal 10–12 mm uzanır. Mandibuler dalın periferik lifleri her iki alt ve üst dudağa ulaşır.

5. Bukkal dal:

Maseter ve temporal kas arasındaki olukta ilerler. Sinir, burna doğru gözün altından geçer ve periferik olarak dallarını her iki alt ve üst dudağa gönderir.

Trigeminal sinirin aurikulotemporal dalı, mandibulanın posterior sınırı etrafından ve dallanmanın 2–4 mm distalindeki bukkal dalın ayrıldığı yerden geçer. Bu sinir, FS'yi yakından takip eder, diseksiyonu mikroskopla yapılabilir. Trigeminal sinirin periferik lifleri kulak kepçesi önündeki cilde gider.

6. Temporal ve Zigomatik Dallar:

Bu dallar FS trunkusunun dallanmasından sonra veya bukkal daldan ayrılabilir. Kısa ve kompleks dallanma yapısına sahiptir. Bunların görünür hale getirilmesi zordur, çünkü lokalizasyonları nedeniyle göze yakındırlar ve EJV'nin periferik dalları ile sarılırlar. Bu nedenle deneysel manüplasyonlara uygun değildirler.

2.4. Periferik Sinir Histolojisi

Periferik sinirde, anatomik olarak farklı yapılarda sinirin fonksiyonuna ve biyomekaniğine destek olan üç ayrı bağ dokusu bulunur. Bunlar epinöryum, perinöryum ve endonöryumdur. Epinöryum gevşek areolar bağ dokudan oluşmuştur. İçindeki kollajen lifler sinir boyunca ilerler ve bunlar yaklaşık olarak 80 nm çapındadırlar. Epinöryumdaki kollajen lifler perinöryum ve endonöryumdakinden daha kalındır. Periferik sinirin kalınlığı arttıkça epinöryumun da kalınlığı artar. Epinöryumun içinde önemli hücresel, vasküler ve lenfatik yapılar vardır. Bu yapılar, sinirin travmaya olan cevabını etkiler. Sinir üzerinde yapılan basıların etkisi epinöryum içindeki yağ hücreleri tarafından azaltılır (32). Perinöryum, sinir liflerini sararak onları fasiküller haline sokan bağ doku kılıfıdır. Bu bağ doku içinde yaklaşık 15 tabaka halinde düzleşmiş poligonal hücreler bulunur. Bu hücreler bir bazal lamina ile birbirlerine bağlanırlar. Bu bazal laminanın diabetes mellitusda ve yaşlılıkta kalınlaştığı saptanmıştır (32). Perinöral hücreler özelleşmiş fibroblastlardır. Perinöryumda kollajen lifleri boyunca uzanırlar ve bunlar yaklaşık olarak 65 nm kalınlığındadırlar. Perinöryumun dış tabakasında yüksek oranda endositotik veziküller bulunur. Bunlar içeriye doğru inildikçe azalır, iç tabakada ise "*tight junction*"lı hücreler bulunur (33). Perinöryumun morfolojik özellikleri değerlendirilecek olursa, perinöryumun semielastik ve semigeçirgen olduğu görülebilir (34). Normalde burada, diğer dokulardan daha yüksek oranda intersellüler basınç görülür. Bu basınç nedeni ile normal durumlarda bile perinöryum üzerinde bir gerginlik vardır. Bu basınca endonöral sıvı basıncı adı verilir (33). Herhangi bir şekilde perinöryum hasarı oluştuğunda, bu basınç nedeni ile sinir lifleri bu defekten dışarı herniye olur ve iskemiye bağlı olarak demiyelinizasyon oluşur. Perinöryum uzun aksta da bir gerginliğe sahiptir. Bu durum sinir kesilerinin cerrahisini daha da zorlaştırır. Sinirler lezyon olmaksızın %10'u kadar gerdirilebilirler (35). Periferik sinirde en içteki bağ doku tabakasına endonöryum denir. Bu yapı tüm aksonu sarar. İçinde kollajen lifleri ve yoğun bağ doku elemanları vardır. Bu histolojik özellikleri ile sinir liflerine destek olur ve sinir liflerini dış etkilere

korur. Endonöryumdaki kollajen liflerinin endonöral fibroblastlardan çok Schwann hücreleri tarafından yapıldığını gösteren bir takım bulgular da vardır (36). Endonöryumdaki hücrelerin sinir fonksiyonuna önemli katkıları vardır. Bu hücrelerden en önemlisi endonöral hücrelerin yaklaşık %90'nını oluşturan Schwann hücreleridir (37). Periferik sinirdeki her akson Schwann hücresi tarafından sarılmıştır. Bu hücreler miyelin sentezi yaparak aksonları kaplarlar. Yapılan miyelinizasyon ile sinir lifleri yalıtkan hale gelir, böylece iletim kapasitesi artar. Miyelin kılıfta yaklaşık olarak her iki Schwann hücresi arasında bir mikrometre kadar bir açıklık bulunur.

Burası ekstrasellüler ortamdaki sıvıya karşı uyarılabilir bölgelerdir ve Ranvier düğümü olarak bilinirler. Schwann hücreleri etrafında bir bazal lamina bulunur. Bu yapı Schwann hücrelerini fibroblastlar, makrofajlar ve mast hücrelerinden ayıran temel yapıdır. Oluşan iskemiler sırasında Schwann hücreleri dejenere olabilir fakat bazal laminalar korunur. Sinir lifinin büyümesi sırasında bazal lamina yol gösterici rolü üstlenir ve sinir lifinin distalde hedef akson lifini bulmasını sağlar. Distalde oluşan dejenerasyon Wallerian dejenerasyonu olarak bilinir ve ilk olarak Augustus Volney Waller tarafından bildirilmiştir (33). Schwann hücreleri, endonöryumdaki iskemiyeye en hassas hücrelerdir. Bu hücrelerin iskemiyeye, mekanik basıya veya toksik etkenlere maruz kalması aksonların demiyelinize olmasına neden olur. Bu durumda yaygın bir hasar oluşarak sinir iletimi tam durabileceği gibi, sadece fokal Schwann hücre harabiyeti de görülebilir. Demiyelinize akson daha sonra Schwann hücreleri tarafından tekrar miyelinize edilir. Bu durum histolojik olarak, normal görülen akson üzerinde çok ince miyelin görülmesi ile anlaşılır. Ayrıca sinir iyileşmesini değerlendirmek amacıyla da çeşitli sınıflamalar yapılmıştır. “*British Medical Research Council*” ‘e ait, sinir iyileşmesini değerlendiren sınıflama bunun en önemli örneklerindendir (38).

2.5. Fasiyal Sinir Paralizilerinin Histopatolojik ve Klinik Sınıflandırılması

A. Histopatolojik Sınıflama:

1. Seddon Sınıflaması

PFP'de sinirde meydana gelen histopatolojik değişiklikler üç kategoriye ayrılarak incelenir (26,39):

a- Nöropraksi: Paralizinin en hafif şeklidir. Sinire bası sonucu akım geçici ve reversibl olarak bloke olmuştur. Sinirin akson yapısında bozukluk yoktur. Bası ortadan kalkarsa sinir tekrar sekelsiz olarak 2–4 hafta içinde tam olarak iyileşir (39).

b- Aksonotomezis: Baskı, travma veya viral enfeksiyonlar sonucu sinir etrafında oluşan bası aksoplazma iletimini tamamen bloke eder. Bası ortadan kalkmazsa akson ölür ancak endonörium sağlamdır. Aksonda Wallerian dejenerasyon başlar. Bası ortadan kalkarsa akson endonöral tüpün içini doldurarak kendini onarabilir ve kaslara ulaşabilir. Aksonotomeziste 1–2 ay içinde tam iyileşme mümkündür, lezyon yerinden distale doğru günde 1 mm'lik rejenerasyon olmaktadır (39).

c- Nörotemezis: Hem akson hem de endonörium hasar görmüştür. Travma veya lezyona bağlı olarak doğrudan nörotemezis meydana gelebileceği gibi, aksonotomezis nedeni ortadan kalkmamışsa da nörotemezis meydana gelebilir. Distalden proksimale doğru Wallerian dejenerasyonu olur. Dejenerasyon devam ederken aynı zamanda rejenerasyonda başlar. Yeni oluşan aksonların, kesi öncesinde uyardıkları kas grupları dışındaki tubuluslara ilerlemesi ile farklı kas gruplarının bir arada hareketli hali (sinkinezi) ortaya çıkar (39).

2. Sunderland Sınıflaması

Sunderland periferik sinirde meydana gelen hasarı 5 dereceye ayırmıştır (39) (Şekil 2.10).

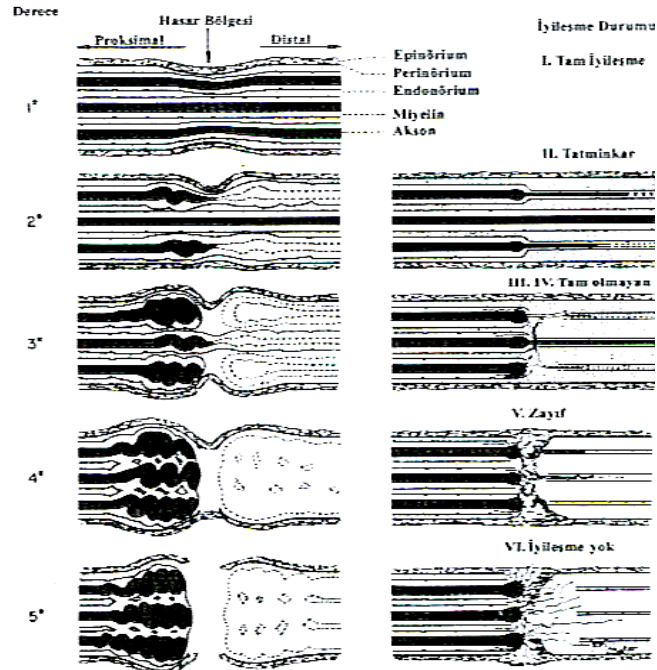
1. derece: Nöropraksiye uymaktadır. Fizyolojik bir nöral blok vardır, lezyonun distalindeki sinir elektrik akımı ile uyarıldığında kas hareketi oluşur.

2. derece: Aksonotemezise uymaktadır. Akson kaybı söz konusudur ancak endonöryum sağlamdır. Bası kalkarsa 3 hafta- 2 ay içerisinde düzelir.

3. derece: Basının devam etmesi halinde nörotemezis gelişir. Endonöral kayıp vardır, spontan iyileşme 2- 4 ay da olur. Sinkinezi oluşabilir.

4. derece: Akson, endonöryum ve perinöryumda hasar vardır. Elektriki uyarı ile kaslardan yanıt alınmaz.

5. derece: Epinöryum da zarar görmüştür, yani tam kesi oluşmuştur. Spontan iyileşme mümkün değildir, cerrahi olarak tamir şarttır.



Şekil 2.10 Fasiyal sinir hasarının sınıflandırılması (40)

B. Klinik Sınıflama

House –Brackmann FS evreleme sistemi (39); tablo 2.1’de verilmiştir.

Tablo 2.1 House-Brackmann fasiyal paralizi derecelendirme sistemi (1985).

Disfonksiyon derecesi	Paralizinin derecesi (Grade)	Tanım
Normal	I	<i>Bütün yüz bölgelerinde normal, simetrik fonksiyon</i>
Hafif disfonksiyon	II	<i>Sadece dikkatli inceleme ile farkedilebilen hafif kas zayıflığı</i> Minimal efor ile gözünü tamamen kapatabilir. Maksimal efor ile gülümseme sırasında hafif asimetri. Güçlkle farkedilebilen sinkinezi bulunabilir. Sinkinezi veya spazm yoktur.
Orta derecede disfonksiyon	III	<i>Belirgin kas zayıflığı</i> Kaşını kaldıramayabilir. Maksimal efor ile gözünü tam kapatabilir. Maksimal efor ile ağız köşesinde asimetrik hareket vardır. Belirgin, ancak fonksiyon bozukluğu yaratmayan sinkinezi veya kas spazmları bulunabilir.
Orta-Şiddetli disfonksiyon	IV	<i>Belirgin ve çehre bozukluğuna neden olan kas zayıflığı</i> Kaşını kaldıramaz. Maksimal efor ile gözünü tam kapatamaz. Maksimal efor ile ağız köşesinde asimetrik hareket vardır. Şiddetli sinkinezi veya kas spazmları bulunabilir.
Şiddetli disfonksiyon	V	<i>Zorlukla farkedilebilen hareket</i> Göz kapağında çok zayıf hareket vardır, ancak gözünü kapatamaz. Ağız köşesinde çok zayıf hareket vardır. Sinkinezi, kontraktür veya spazm yoktur.
Komplet paralizi	VI	Yüzde hareket yoktur ve istirahat halinde tonus kaybolmuştur. Sinkinezi, kontraktür veya spazm yoktur.

2.6. Fasiyal Sinir Paralizilerinin Etyolojisi

FS seyri boyunca kaza sonucu veya iyatrojenik olarak travmalara maruz kalabilir. İdyopatik fasiyal paralizilerden (Bell paralizi) sonra en sık sebep travmatik nedenli fasiyal paralizilerdir (41).

Periferik fasiyal paralizi yapan birçok sebep vardır. Bu sebeplerden bazıları hayatı tehdit edebilmektedir. Vakaların büyük bir kısmında da belirgin bir

sebepe bulunmamakta ve bunlar İdyopatik grupta incelenen Bell paralizisi olarak kabul edilmektedir.

May ve Shambaugh (1991), 1900–1990 yılları arasındaki literatürleri tarayarak 90 yıllık süre içinde yayınlanan periferik fasiyal paralizi nedenlerini saptamışlardır (42). Bu nedenler Tablo 2.2’de verilmiştir.

Tablo 2.2 Periferik fasiyal paralizi nedenleri.

1. Doğumsal	Doğum kanalında sıkışma, forsepsle doğum, Miyotonik distrofiya, Moebius sendromu
2. Travmatik	Yüz yaralanmaları, kafa tabanı kırıkları, delici orta kulak yaralanmaları, barotravma, yıldırım çarpması
3. Nörolojik	Opercular sendrom, Millard Gubler sendromu
4. Enfektif	Otitis eksterna, otitis media, mastoiditis, çiçek hastalığı, Ramsey-Hunt sendromu, ensefalit, poliomiyelit, kabakulak, enfeksiyöz mononükleoz, lepra, sıtma, sifiliz, koksaki virus hastalıkları, skleroma, tüberküloz, botulizm, akut hemorajik konjunktivit (enterovirüs 70 hastalığı), mukormikozis, Lyme hastalığı, kedi tırmığı hastalığı, AIDS
5. Metabolik	Diabetes mellitus, hipertiroidi, gebelik, hipertansiyon, akut porfiriya, A vitamini eksikliği
6. Neoplastik	Parotisin benign ve malign tümörleri, 7. ve 8. kranial sinir tümörleri, Nörofibromatozis tip 2, glomus jugulare, lösemi, menenjioma, hemanjioblastoma, orta kulak hemanjiomaları, dış kulak yolu hidroadenom, sarkomlar, karsinomlar (metastatik veya infiltratif), teratomlar, Hand Schüller Christian hastalığı, fibröz displazi, anormal sigmoid sinüs, internal karotis arter anevrizması
7. Toksik	Talidomid, etilen glikol, alkolizm, arsenik zehirlenmesi, tetanoz, difteri, karbon monoksit zehirlenmesi
8. İyatrojenik	Mandibuler blok anestezisi, antitetanoz serumu, kuduz aşısı, parotis cerrahisi, Mastoid cerrahisi, orta ve arka fossa cerrahisi, adenoidektomi ve tonsillektomi sonrası, dental yaralanma
9. İdyopatik	Bell paralizisi, Melkerson Rosenthal sendromu, herediter hipertrofik nöropati, otoimmün sendrom, amiloidoz, temporal arterit, trombositik trombositopenik purpura, periarteritis nodosa, Guillain Barre sendromu, Sarkoidoz, Multiple skleroz, Miyastenia gravis, osteopetrozis

2.7. Travmatik Fasiyal Paraliziler

Fasiyal paralizi yapan sebepler arasında, Bell paralizisinden sonra ikinci sırada travmatik fasiyal paraliziler gelmektedir. Travmatik fasiyal paralizilerin en sık nedeni trafik kazaları, düşme ve darp sonucunda gelişen temporal kemik kırıklarıdır. Travma sonucu sinir, intrakraniyal, intratemporal ve ekstratemporal bölgelerden birinde etkilenebilir. Kaza sonucu meydana gelen fasiyal paraliziler üç grupta incelenebilir.

- Kafa travmalarına bağlı fasiyal paraliziler
- Ateşli silah yaralanmasına sonucu fasiyal paraliziler
- Parotis bölgesinin penetran travması sonucu oluşan fasiyal paraliziler

Trafik kazalarının gün geçtikçe artması, kafa travmalarının sıklığını artırmaktadır. Kafa travmalarına bağlı fasiyal paralizilerin sıklığı, literatüre göre %2–3 arasında değişmektedir. N. olfaktorius hariç tutulursa (%6) kafa travmalarında en çok yaralanan sinir FS'dir (39).

Temporal kemik kırıklarını, petroz parçasının uzun eksenine göre; longitudinal (uzunlamasına), transvers (diklemesine) ve ikisinin bir arada olduğu mikst kırıklar olarak üç başlıkta toplayabiliriz. Uzunlamasına kırıklarda %20 oranında fasiyal paralizi ortaya çıkmaktadır. Diklemesine kırıklarda bu oran %50 civarında olup transvers kırıklarda total işitme kaybı riski yüksektir. Uzunlamasına kırıklarda fasiyal paralizi büyük oranda hematoma, ödem, gerilme ve sivri kemik parçalarının basısı gibi sekonder olaylara bağlı olduğu halde, diklemesine kırıklarda bunlara ilaveten sinir kopmaları da vardır. Uzunlamasına kırıklarda sinir daha çok genikülat ganglion bölgesinde etkilendiği halde, diklemesine kırıklarda bu alana timpanik segment bölgesi de ilave olur.

İyatrojenik travmaya bağlı fasiyal sinir paralizileri: Bazı cerrahi girişimler sırasında, FS yaralanabilir. Bu cerrahi girişimlerden bazıları; kulak cerrahisi (timpanoplasti, radikal mastoidektomi, mastoid obliterasyon, modifiye radikal mastoidektomi, stapedektomi, endolenfatik kese ve vestibüler sinire yönelik girişimler gibi timpano-mastoid cerrahiler), akustik tümör cerrahisi (arka ve orta kraniyal fossaya yönelik ameliyatlara) ve parotidektomilerdir.

Posterior fossa meningiomları, temporal kemik kanserleri, glomus tümörleri ve özellikle malign parotis tümörlerinin cerrahi tedavisine bağlı olarak fasiyal paraliziler oluşabilir.

İyatrojenik FS paralizileri nadir olarak görülmesine rağmen hem hasta hem de cerrah için kötü bir durumdur ve insidansı %1 olarak rapor edilmiştir (43). FS anatomik varyasyonlarında iyatrojenik hasar oluşma riski yüksektir. En sık gözlenen varyasyon dehisanslar olup, sıklıkla oval pencere üzerindeki timpanik segmentte gözlenmektedir. Paralizi sonrası en kısa sürede reeksplorasyon gereklidir. Postoperatif fasiyal paralizi erken ve geç dönemde ortaya çıkabilmektedir. Nielsen ve ark. (43) mastoid cerrahi sırasındaki iyatrojenik fasiyal paralizi insidansını %1,7 olarak rapor etmişlerdir. FS'nin intratemporal bölümünün iyatrojenik hasarlarının tedavisi sebebe bağlıdır. Sinirin kesilmek zorunda kalındığı fasiyal nörinom gibi durumlarda mümkünse uç-uca anastomoz, değilse greft ile onarım yapılmalıdır.

Eğer FS'de hasar %30'dan fazla ise debride edilmeli ve reanastomoz yapılmalıdır (44). Bu işlem yapılırken gerginlik oluşmamalı ve yeniden yönlendirme denenmelidir. Fisch (45), risk altındaki hastalarda travmalardan sakınmak için monitörizasyon kullanımını önermiştir. Literatürde iyatrojenik FS yaralanmalarının nedenleri arasında en sık timpanomastoid cerrahi bildirilmektedir. House ve ark. (46) tarafından House Ear Clinic'te yapılan bir çalışmada 22 hastada postoperatif fasiyal paralizi oluşma nedeninin en sık mastoidektomi ve /veya timpanoplasti cerrahisine bağlı olduğu bildirilmiştir.

2.8. Fasiyal Sinir Paralizilerinde Kullanılan Elektrofizyolojik Testler

Periferik FS paralizilerinde bazı liflerde sadece iletim bloğu varken, bazılarında ise endonöryum, perinöryum ya da epinöryum da hasar vardır. Elektrofizyolojik testler basit ileti bloğu ile Wallerian dejenerasyonunu ayırt etmekte kullanılabilir ama aksonotemezisi ile nörotemezisi ayırt edemezler, ancak yavaş ilerleyen dejenerasyon daha çok aksonotemezisi gösterirken, hızlı

ilerleyen dejenerasyon nöroteziz ile birlikte. Elektrofizyolojik testler daha çok prognoz belirleme ve tedavi seçiminde faydalıdır (29,39).

a. Sinir iletim hızının ölçülmesi: “Sinir latans testi” olarak da adlandırılır. FS stilomastoid forameninden çıktıktan sonra herhangi bir noktada elektriki olarak uyarılmakta ve kas grubunda kasılma oluşana kadar geçen süre milisaniye (msn) olarak ölçülmektedir. Sağlam tarafla karşılaştırıldığında aralarında 4 msn’den fazla fark varsa anormal kabul edilir (39).

b. Sinir uyarılabilirlik testi (Nerve excitability test-NET): En basit ve en sık kullanılan testtir. İlk 3–4 günden sonra anlamlı sonuçlar verir. Uyarıcı elektrod stilomastoid foramen üzerindeki cilde, diğer bir elektrod da ön kola konulur. Önce normal taraftan başlanarak 0,3 ms süreyle elektrikselsel uyarı verilir. Uyarı şiddeti yüzde fark edilir kasılma oluşturana kadar artırılır. Yüzde uyarım oluşturan en düşük akım şiddeti kaydedilir. Aynı işlemler paralizili taraf içinde yapılır. Her iki tarafın eşik değerleri arasında 3,5 mAmp ‘den fazla fark olması %80–85 kötü prognozu gösterir. Parsiyel paralizilerde faydalı değildir, tam paralizilerde kullanılmalıdır. Çünkü fasiyal paralizisi sadece nöropraksiye bağlıysa sağlam taraf ile arasında fark ortaya çıkmaz (39). NET’in dezavantajları; subjektif bir test olması, bilateral paralizilerde kullanılamaması, geniş miyelinli lifleri uyarması, küçük ve miyelinsiz lifleri uyarmaması, 2.– 3. haftadan sonra tam dejenerasyon gelişmiş olgularda kullanılamamasıdır.

c. Maksimal stimülasyon testi (MST): NET’in maksimum uyarıcı kullanılarak yapılan şeklidir. Elektrodlar NET’teki gibi aynı yerlere yerleştirilir. Bu testin amacı hem düşük şiddette uyarılan miyelinli lifleri hem de yüksek şiddette uyarılan miyelinsiz lifleri birlikte uyarmaktır. Her iki taraf karşılaştırılarak, dejenere aksonların oranı subjektif olarak %0, %25, %50, %75 ve %100 şeklinde ifade edilir. Test paralizinin başlangıcından itibaren 3., 5., 7., 10. ve 14. günlerde yapılır ve iyileşme varsa kayıt edilir, yoksa testten vazgeçilir (26). NET’e göre prognoz ve tedavi açısından MST daha güvenilir. İlk 3–4 gün ve 2.-3. haftadan sonra faydalı değildir. Dezavantajı; subjektif olması ve test sırasında hastanın ağrı duymasıdır (39).

d. Elektromiyografi (EMG): EMG fasiyal paralizilerde Weddell ve ark. (1944) tarafından kullanılmıştır. EMG kasların elektrik uyarılara karşı yanıtlarını ölçmek için kullanılır. Bunun için bir iğne kasa saplanır ve elektriksel uyarılarla meydana gelen yanıt kaydedilir. EMG sırasında hastaya ayrıca istemli hareketler yaptırılır ve meydana gelen yanıtlar saptanır. EMG’de elde edilen yanıtta şunlar araştırılır:

- Normal istirahat potansiyelleri
- İstemli motor ünit potansiyelleri (MÜP)
- Fibrilasyon potansiyelleri
- Polifazik reinnervasyon potansiyelleri

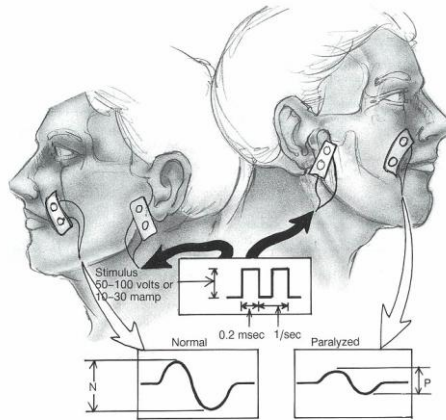
İstirahat halindeki kasta hiçbir motor aktivite saptanmaz; aynı şey fibroze uğramış kaslar içinde geçerlidir. Normal istemli hareketlerin yapılması sırasında difazik ya da trifazik dalgalar görülür; bunların amplitüdları 50–1500 mikrovolt (mV) arasında değişmektedir. Fibrilasyon potansiyelleri ise düşük amplitüdü (10–200 mV) MÜP’dir. Bu potansiyeller, denerve olmuş tek bir kas lifinden kaynaklanan istemsiz ve gözle fark edilmeyen kontraksiyonları göstermektedir. Polifazik MÜP rejenerasyon sırasında ortaya çıkan potansiyellerdir. Denerve kasın tekrar impuls almaya başladığını gösterir (39).

EMG’nin fasiyal paralizili hastaları değerlendirmedeki rolü sınırlıdır. Bunun sebebi ise aksonal dejenerasyonun göstergesi olarak kabul edilen fibrilasyon potansiyellerinin 14 günden önce ortaya çıkmamasıdır. Buna rağmen ilk 3 veya 4 günde istemli MÜP olması iyi prognoz lehinedir. Granger’in (47) yaptığı çalışmada MÜP’ün olmaması veya sadece tek bir kas lifinde ortaya çıkması kötü prognozu gösterirken, 4–5 adet kas lifinde olması iyi prognozu gösterir. Doksan hastalık çalışmasında ilk günlerde MÜP’ü çıkan hastaların %79’unda tama yakın iyileşme gözlenmiştir. Travmatik fasiyal paralizide istemli MÜP’ün görülmesi sinirin intakt olduğunu düşündürür. Ağır dejenerasyon olan olgularda eksitabilite kaybolduktan sonra elektriksel uyarı testlerinin faydası olmaz. Bu dönem 21. günden sonra başlar. EMG’de 14 ve 21. günler arasında dejenerasyonun bulgusu olan fibrilasyon potansiyelleri görülmeye başlar. MST, ENoG ve NET’in

yapılamadığı 3. haftadan sonra aksonal dejenerasyon, EMG'de ortaya çıkan fibrilasyon potansiyelleri ile takip edilebilir. EMG'de prognozun diğer bir göstergesi ise 4–6. haftadan sonra ortaya çıkan ve rejenerasyonun göstergesi olan polifazik MÜP'leridir. Bu iyileşme döneminin başladığını gösterir (48, 49, 50). Denervasyon sırasında EMG' de şunlar görülür:

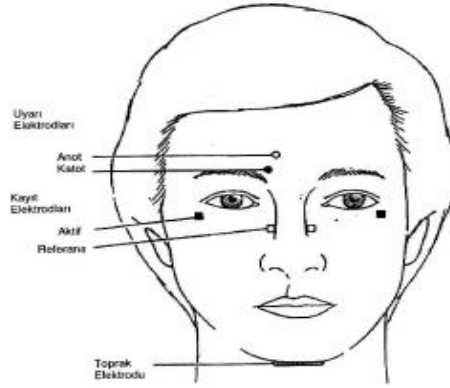
- Elektrod giriş aktivitesinin artması
- Relaksasyon sırasında spontan aktivite
- Tek MÜP'de amplitüd süre ve şekil bozuklukları,
- MÜP sayısında azalma,
- İstemli kasılma sırasında MÜP amplitüdünde değişiklik.

e. Elektronöronografi (ENoG): FS, stilomastoid foramen üzerinden transkütan olarak bipolar bir elektrod ile uyarılır. Her iki taraftaki maksimal uyarı cevapları nazolabial sulkusa yerleştirilen ikinci bir bipolar elektrod ile elektriksel olarak kaydedilir (Şekil 2.11). Kaydedilen interpik amplitüd latansları sağlam motor akson varlığı ile doğru orantılıdır. Sağlam taraf amplitüdları ile karşılaştırılarak paralizinin olduğu taraftaki fonksiyon gören sağlam akson düzeyi saptanır. Akut fasiyal paralizilerin erken teşhisinde ve dekompresyon ameliyatı kararında önemlidir. Klinik olarak yüz hareketleri henüz normal iken ENoG bulguları ile sinir tutulumu gösterilebilmektedir (49, 51, 52, 53).



Şekil 2.11 EnoG'da elektrodların yerleştirilmesi (11).

f. Göz kırpma refleksi (Blink refleksi): İlk defa 1952 yılında Kugelberg tarafından gösterilen bu refleksin aferentini trigeminal sinirin supraorbital dalı, eferentini ise FS'nin frontal dalı oluşturur. Polisinaptik bir reflekstir. Erken yanıtı R1, geç yanıtı R2 olarak adlandırılır. Supraorbital sinir uyarıldığında R2 iki taraflı, R1 ise sadece ipsilateral tarafta görülür.



Şekil 2.12 Blink refleksi (11).

Refleks tek taraf supraorbital sinir uyarılarak her iki taraf orbikularis okuliden kayıt alma esasına dayanır (Şekil 2.12). İpsilateral R1, ipsi ve kontralateral R2 latanslarına bakılır. İnfraorbital ve mental sinirin uyarılmasıyla da göz kırpma refleksinin elde edilebildiği bildirilmiştir. Bu teknik bize trigeminal ve/veya FS'e ait bir lezyonun lokalizasyonunda yardımcı olur. Normal kişilerde R1 latansı 8–14 msn arasındadır, iki taraf arasındaki fark 1,2 msn'den fazla olmamalıdır. R2 latansı 23–44 msn arasındadır, iki taraf arasındaki farkın 5 msn'yi geçmemesi gerekir. Blink refleksi, özellikle fasiyal diskinezi ve hemifasiyal spazmı olan hastalarda faydalı bir yöntemdir.

g. Antidromik potansiyeller: Bir motor sinirin uyarıldığı noktadan hem kas lifine doğru (ortodromik), hem de sinir hücresine doğru (antidromik) ileti olması esasına dayanan son yıllarda üzerinde çalışılan bir yöntemdir. Bu teknikle fasiyal dejenerasyonun 48–72 saatten önce saptanabileceği düşünülmektedir (39).

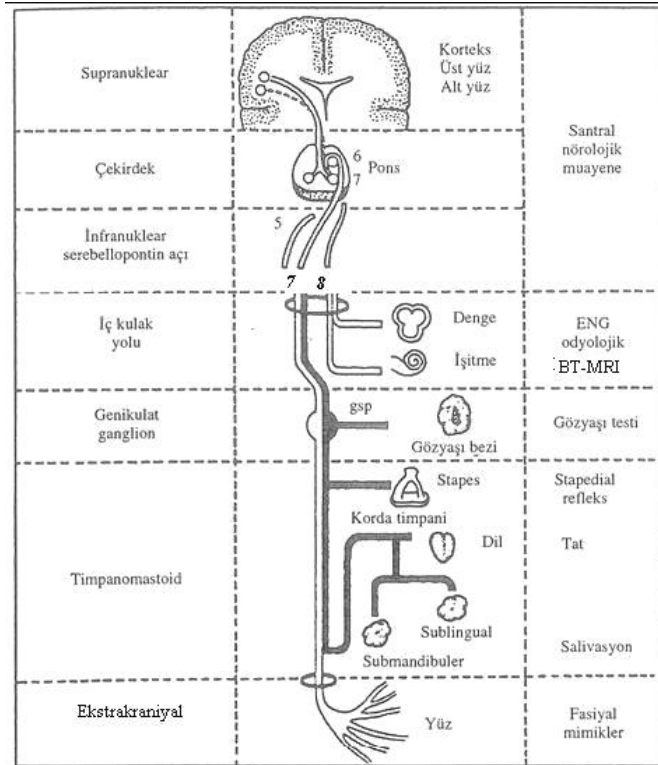
h. Manyetik Stimülasyon: FS'de lezyonun proksimalini bir manyetik alan oluşturarak stimüle etmeyi amaçlayan yeni bir testtir. Lezyonun proksimali

uyarılarak kasa yerleştirilen yüzeyel elektrodlarla kayıt yapılır. Bu yöntemle, sinir ağrı ya da rahatsızlık hissi verilmeden maksimum uyarılabilir (39).

ı. **Uyarılmış akselerometre:** ENoG'a benzer bir testtir, farkı mimik kasları üzerine sensör yerleştirilerek, elde edilen potansiyelleri akselerometreye aktarmak ve sonucu dijital olarak okumaktır.

2.9. Fasiyal Sinir Paralizilerinde Kullanılan Topografik Testler (Tablo 2.3)

Fasiyal paralizilerde, lezyonun nerede olduğunun tespit edilmesi etyoloji ve tedavi açısından önemlidir. Topografik testler bu amaçla kullanılmaktadır ancak yeterince güvenilir testler değildir (39). Topografik testlerin temeli, temporal kemik içindeki dalların fonksiyonlarının ayrı ayrı değerlendirilmesidir (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Topografik testler için şematik anatomi (40).

(ENG: elektronörografi, BT: Bilgisayarlı Tomografi, MRI: Manyetik rezonans Görüntüleme, GSP: Greater Süperfişyal Petrozsal Sinir)

Tablo 2.3 Topografik Testler (39).

Schirmer Testi	N. Petrozus superfisiyalis majorun fonksiyonunu ölçer. Ganglion genikuli ve proksimalindeki hasarlarda gözyaşı salgısında azalma olur. Her iki alt fornixe kağıt şeritler konulur, 3 dakika beklenir, eğer iki kağıttaki ıslaklıklar arasında % 30'dan fazla fark varsa anormal kabul edilir.
Tükürük Testi	Her iki Wharton kanalına kateter yerleştirilir. Asetik asit veya sitrik asitle tükürük salgısı uyarılır. Eğer aralarında % 25'ten fazla fark varsa anlamlı kabul edilir.
Tat Testi	Acı, ekşi, tatlı ve tuzlu maddeler dilin her iki tarafına konarak korda timpani hakkında bilgi edinilir ancak dilin 2/3 ön kısmına her iki taraftan lifler geldiği için güvenilirliği düşüktür.
Stapes Refleks Testi	Test yapılan kulakta orta kulak fonksiyonlarının normal olması gerekir. Stapes kas refleksine bakılır. Kolay uygulanmasından dolayı oldukça çok tercih edilmektedir. Yalancı negatiflik oranı yüksektir. Kısmi paralizilerde %69, tam paralizilerde %84 oranında stapes refleksi saptanamaz (39).

2.10. Nörotrofinler ve Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF)

Nörotrofinler, nöral plastisite açısından önemli hücre içi faktörlerdir. Birçok nörotrofin bilinmektedir. Nörotrofik faktörlerin en çok bilinen, en eskisi olan ve ilk olarak 1950'li yıllarda Washigton Üniversitesinde görevli Dr. Rita Levi Montalcini ve Viktor Hamburg tarafından izole edilen *Nerve Growth Factor* (NGF)'dür (54). Daha sonra NG-3, NG-4 ve BDNF bulunmuştur. Birbirine benzer sinyaller oluşturan nörotrofik faktörler; Korsching (1993) (55) ve Arumae ve ark. (1997) (56) tarafından sınıflandırılarak 5 grupta toplanmıştır (Tablo 2.4).

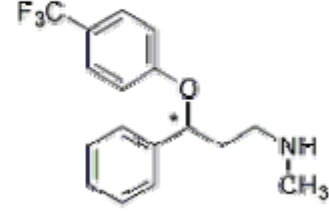
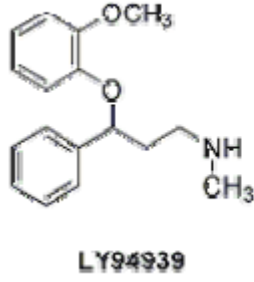
Tablo 2.4 Nörotrofik faktörlerin sınıflaması (Korsching (1993) ve Arumae ve ark. (1997)(55, 56).

1. Nörotrofinler	• Sinir büyüme faktörü (NGF) • Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (BDNF) • Nörotrofin 3 (NT-3) • Nörotrofin 4-5 (NT-4/5) • Nörotrofin 6 (NT-6)
2. Nöropoietinler	• Silier nörotrofik faktör (CNTF) • Lösemi inhibitör faktör (LIF) • İnsülin benzeri büyüme faktörü 1-2 (IGF-1, IGF-2)
3. Transforme edici büyüme faktörü	• Transforme edici büyüme faktörü α (TGF α) • Transforme edici büyüme faktörü β 1-3 (TGF β 1, TGF β 2, TGF β 3) • Glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) • Nörturin (NTN) • Persefin (PSP)
4. Fibroblast büyüme faktörleri	• Asidik fibroblast büyüme faktörü (FGF-1) • Bazik fibroblast büyüme faktörü (FGF-2) • Fibroblast büyüme faktörü-5 (FGF-5)
5. Diğer faktörler	• Platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) • Kök hücre faktörü (SCF)

Nörotrofinler MSS'de hücre ölümünün programlanmasında ve yürütülmesinde görev alırlar. Nörotrofin seviyelerinde çeşitli iç ve dış nedenlere bağlı olarak azalma gözleendiğinde, beyinde etkiledikleri nöronların ölümü ile sonuçlanan biyolojik olaylar zinciri tetiklenir (57).

2.11 Fluoksetin

Sinaptik aralıkta serotoninerjik etkinliği artırarak etkili olan Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri (SSRI) depresyon tedavisinde en yaygın kullanılan ilaç grubudur (58). Bunların tarihsel olarak ilk sentezleneni fluoksetindir. Fluoksetin hidroklorür aktif maddesi katı beyaz kristal halde bulunur (59). SSRI'ların ilkidir (Şekil 2.14).



Şekil 2.14 LY94939 ve Fluoksetin (LY110140)'in biyokimyasal yapıları (60).

Farmakokinetik özellikleri

Fluoksetin, oral yoldan verilen tek bir 40 mg'lık dozdan 6–8 saat sonra 15–55 ng/ml'lik en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşır. Oral yoldan emilimi tamdır. Biyoyararlanımı %90 oranındadır. Büyük oranda ilk geçiş metabolizmasına uğrar (59). In vitro koşullarda, fluoksetin %94,5 oranında albumine ve insan serum proteinlerine bağlanır. Karaciğerde yoğun olarak metabolize edilerek aktif metaboliti olan norfluoksetin ve diğer tanımlanmamış metabolitlerine dönüşür. Vücuttan başlıca atılım yolu hepatik metabolizmadır. Ağır böbrek işlev bozukluğu olmadıkça böbrek hastalıkları farmakokinetiğini etkilemez. Fluoksetinin yarılanma süresi akut uygulamada 1–3 gün, kronik uygulamada 4–6 gündür. Aktif metaboliti olan norfluoksetinin yarılanma süresi ise akut ve kronik uygulamada 4–16 gündür. Uzun yarılanma süresi nedeniyle, kararlı kan düzeylerine haftalarca süren kullanımdan sonra ulaşılmaktadır. Günde 40 mg dozunda 30 gün süreyle kullanıldığında, fluoksetin plazma konsantrasyonunun 91–302 ng/ml, norfluoksetinin plazma konsantrasyonunun ise 72–258 ng/ml arasında olduğu gözlenmiştir. Sinirlilik, anksiyete, cinsel fonksiyon bozukluğu, ajitasyon, anoreksi gibi yan etkileri görülebilmektedir (61).

Antidepresan etkisinin yanı sıra obsesif-kompulsif bozukluk, bulimiya nervoza ve premenstrual disforik bozukluğun tedavisinde de kullanılır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulunun 05.11.2008 tarih ve 116 numaralı onayı alınarak, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Ayrıca GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Epidemiyolojik Çalışma Grubunun 15.10.2009 tarih ve 75 nolu proje onayı da alındı.

Denek hayvanı olarak Wistar cinsi 250–300 gr (ortalama 275 gr) ağırlığında 3–6 aylık erkek ratlar kullanıldı. Isısı 20–22° C’de tutulan, günde iki defa temizliği yapılan, 12 saat karanlık/aydınlık döngüsüne uygun, kapalı hayvan barınağında bakılan ratlar dörder deneklik kafeslerde tutuldu. Hazır rat yemi ve çeşme suyu verilerek beslendi.

Çalışmada 38 rat kullanıldı. FS diseksiyonu için tüm ratların sağ tarafı kullanıldı. Sonuçların etkilenmemesi için EMG öncesi yapılan anestezide intramuskuler 150 mg/kg ketamin (*Ketalar®* 50 mg/ml 10 cc flakon, Pfizer, Türkiye) uygulandı. EMG ile FS fonksiyonları değerlendirildikten sonra serum BDNF düzeyleri için kanları alındı. Beş grup oluşturuldu (Tablo 3.1):

Grup A: FS diseke edildikten sonra trunkusa standart vasküler klemp ile sinir hasarı yapıldı. Yedi gün süreyle özel olarak hazırlanan Fluoksetin (*Prozac®* 20 mg kapsül, Lilly İlaç Tic. Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye) solüsyonu 1 mg/kg/gün tek dozda intraperitoneal uygulandıktan sonra EMG yapıldı ve BDNF düzeyine bakılması için serumları alındı.

Grup B: FS diseksiyonu ardından trunkusa standart vasküler klemp ile sinir hasarı yapıldı. Yirmisekiz gün süreyle Fluoksetin solüsyonu 1mg/kg/gün tek dozda intraperitoneal uygulandıktan sonra EMG yapıldı ve BDNF düzeyine bakılması için serumları alındı.

Grup C: Birinci pozitif kontrol grubu olarak planlandı. FS diseksiyonu ardından trunkusa standart vasküler klemp ile sinir hasarı yapıldı. İlaç verilmedi, yedinci gün EMG yapıldı ve BDNF düzeyine bakılması için serumları alındı.

Grup D: İkinci pozitif kontrol grubu olarak planlandı. FS diseksiyonu sonrası trunkusa standart vasküler klemple sinir hasarı yapıldı. İlaç verilmedi, yirmisekizinci gün EMG yapıldı ve BDNF düzeyine bakılması için serumları alındı.

Grup E: Negatif kontrol grubu olarak planlandı. FS diseksiyonu sonrası EMG yapıldı. BDNF düzeyi tespiti için serumları alındı.

Tablo 3.1. Çalışma planı.

Gruplar		N	FS'nin ezilmesi	Fluoksetin 1mg/kg/gün, intraperitoneal	Çalışma süresi	Yapılan işlemler
ÇALIŞMA	A	8	+	+	7 gün	EMG+Serum BDNF düzeyi
	B	8	+	+	28 gün	EMG+Serum BDNF düzeyi
POZİTİF KONTROL	C	8	+	-	7 gün	EMG+Serum BDNF düzeyi
	D	8	+	-	28 gün	EMG+Serum BDNF düzeyi
NEGATİF KONTROL	E	6	-	-	-	EMG+Serum BDNF düzeyi

N: fare sayısı

Çalışma gruplarıyla (Grup A ve B) pozitif (Grup C ve D) ve negatif kontrol gruplarının (Grup E) serum BDNF düzeyleri ve sinir EMG değerleri karşılaştırıldı.

3.1. Anestezi

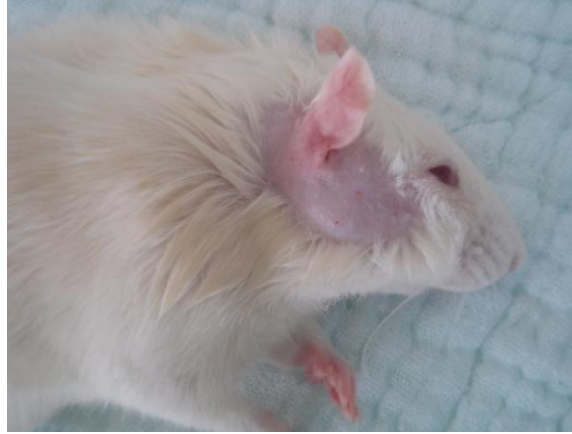
Anestezi için intramuskuler 150 mg/kg ketamin (*Ketalar*® 50 mg/ml 10 cc flakon, Pfizer, Türkiye) ile 30–45 dakikalık derin anestezi sağlandı. Anestezi derinliği kornea refleksi ve ekstremitte çekme yanıtı ile kontrol edildi. EMG öncesi yapılan anestezide intramuskuler 150 mg/kg ketamin uygulandı.

3.2. İlacın Hazırlanması ve Uygulama Yöntemi

Fluoksetin uygulamasından hemen önce Fluoksetin (*Prozac®* 20 mg kapsül, Lilly İlaç Tic. Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye) 100 cc'lik steril sıcak serum fizyolojikle sulandırılarak %20'lik solüsyon haline getirildi. Solüsyon her gün taze olarak hazırlandı. 1 mg/kg dozu aşmayacak şekilde yaklaşık 1,25 cc enjektöre çekildi ve bu miktar SF ile 3 cc'ye tamamlanarak saat 12:00'da 30 saniye içinde intraperitoneal olarak enjekte edildi (62).

3.3. Cerrahi işlem

Anestezi derinliği kornea refleksi ve ekstremiteler çekme yanıtı ile kontrol edildikten sonra yüzün sağ tarafı kulak arkasına kadar traş edildi (Şekil 3.1).



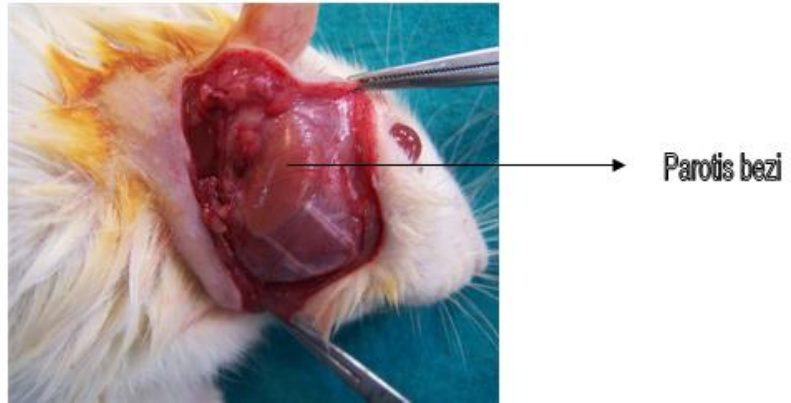
Şekil 3.1 İnsizyon öncesi ratın traşlanmış sağ tarafının görünümü

Povidon-iodin (*Poviodeks®* 1000 ml antiseptik solüsyon, KİM-PA, İstanbul, Türkiye) ile silindikten sonra steril örtüyle kapatıldı. Sinir iletiminin etkilenmemesi için lokal anestezik madde kullanılmadı. Cerrahi işlemler mikrocerrahi seti ile yapıldı (Şekil 3.2).



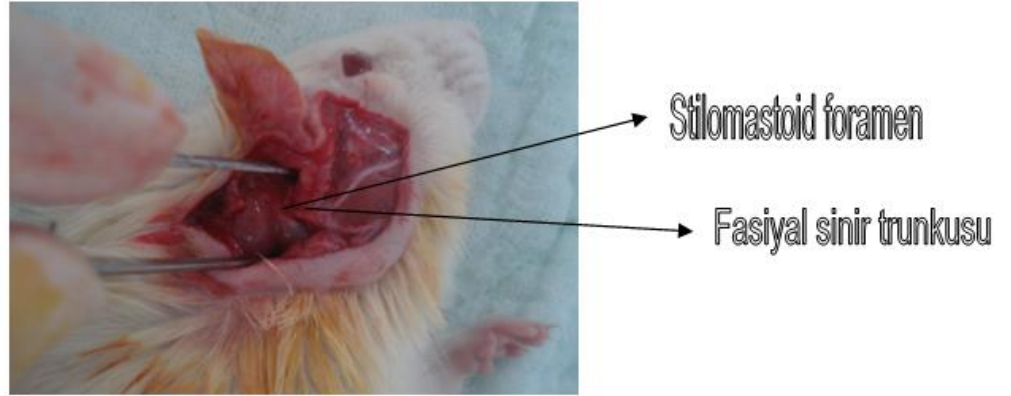
Şekil 3.2 Operasyonda kullanılan cerrahi set.

FS'ye ulaşmak için postauriküler bölgeden başlayarak ağız köşesine kadar uzanan cilt insizyonu yapıldı (Şekil 3.1). İnsizyon için mikrocerrahi makas ya da 15 numara bistüri kullanıldı. Cilt flebi kaldırılarak FS'nin dalları görünür hale getirildi. FS dallarının yüzeysel fasyanın altında ve yüz kaslarının üstünde uzandığı ve kolaylıkla takip edildiği gözlemlendi. Periferik dallanmanın ortaya konması için parotis bezi çıkarıldı (Şekil 3.3).



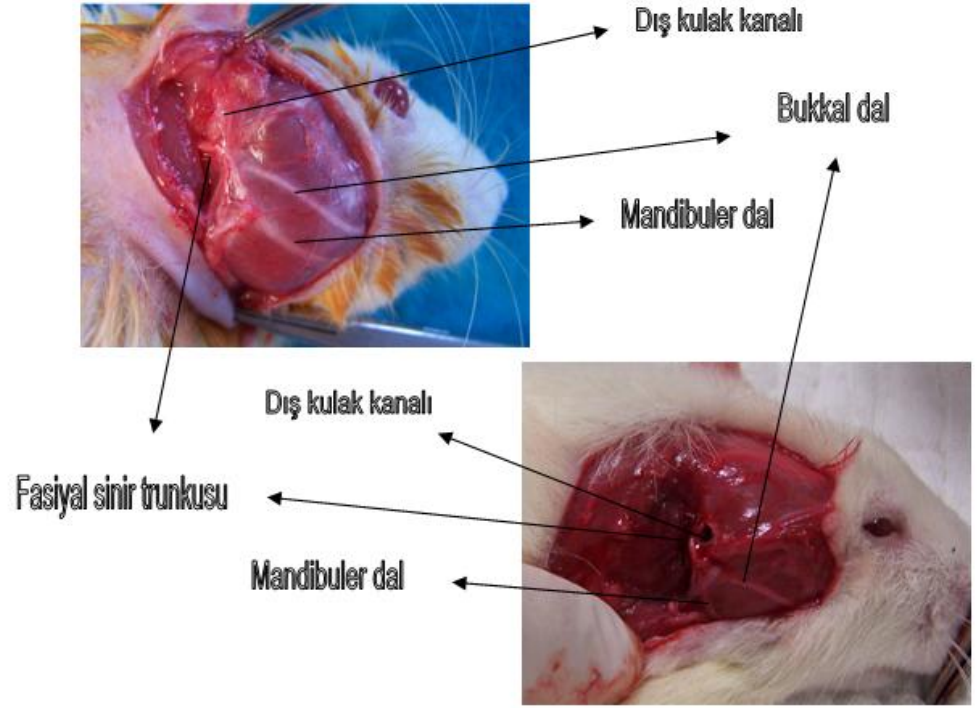
Şekil 3.3 Parotis bezi fasiyal sinir ve dallarını örtmektedir.

Sinir, insanlardan farklı olarak bezin içinden değil de mediyalinden geçtiğinden kolaylıkla diseke edildi. Sinir dalları proksimale doğru takip edilerek FS'ye ulaşıldı (Şekil 3.4). Sinirin DKY arka-üstünde kafatasının lateral kısmında bulunan stilomastoid foramenden çıktığı ve dallanma öncesi yaklaşık 80 derecelik dönüş yaptığı gözlemlendi (Şekil 3.4).



Şekil 3.4 Fasiyal sinir trunkusunun stilomastoid foramenden çıktığı yer görülmektedir.

FS trunkusunun 2 mm'lik kısmının trapezius kasının servikal başı ile örtülü olduğu gözlemlendi, kafatası ile ilişkili olan bu kasın lateral sınırındaki tendonu kesilerek yana çekildi ve geniş bir görüş açısı elde edildi (Şekil 3.5).



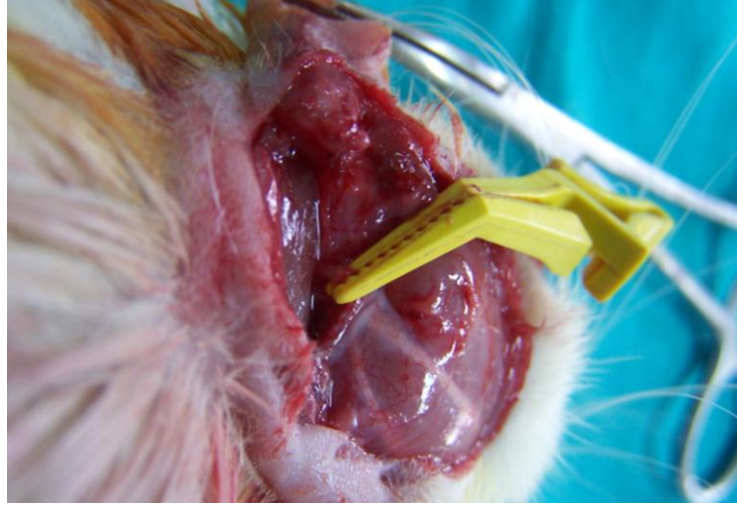
Şekil 3.5 Fasiyal sinir trunkusu ve dalları.

FS trunkusu DKY ve altındaki kas dokusundan foramene kadar iyice diseke edildi. Travma oluşturulurken sinir dokusu üzerinde eşit boyda ve eşit bası etkisi yaratması için aynı tür vasküler klemler kullanıldı (Şekil 3.6).



Şekil 3.6 Vasküler klemler

Vasküler klempler dallanmanın proksimalinde sinirin trunkusuna gelecek şekilde yerleştirildi (Şekil 3.7).



Şekil 3.7 Fasiyal sinirin vasküler klemple ezilerek travmatize edilmesi.

Sinir bütünlüğünü bozmadan aynı tür vasküler klemple 40 dakikalık bası etkisi yaratılarak geçici travmatik yaralanma modeli oluşturuldu. Dikiş için 4/0 ipek kullanıldı (Şekil 3.8). Hiçbir deneğe profilaktik antibiyotik uygulanmadı. Uyandırıldıktan sonra ratların sağ yüz yarımalarında total fasiyal paralizinin geliştiği gözlemlendi.



Şekil 3.8 Sütürasyon sonrası görünüm.

3.4. Elektromiyografi (EMG)

Ratlarda akut ezilme sonrası FS lezyonlarının ve fluoksetinin etkisinin elektrofizyolojik değerlendirmesi 7. ve 28. günlerde yapıldı. Fasiyal sinir EMG'leri Hastanemiz Nöroloji Kliniğinin Nörofizyoloji Laboratuvarındaki EMG cihazı (Medelec, Syngery, London, UK) ile yapıldı (Şekil 3.9).

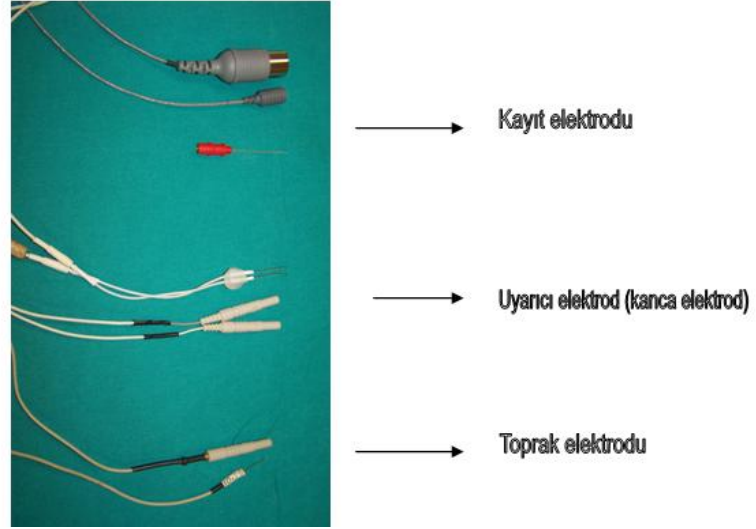


Şekil 3.9 EMG cihazı (Medelec, Syngery, London, UK)

EMG işleminin öncesinde de tüm ratlara intramusküler anestezi uygulandı (150 mg/kg ketamin (*Ketalar*® 50 mg/ml 10 cc flakon, Pfizer). Daha önce hasarlanan taraf tıraşlanıp, povidon-iodin ile silindikten sonra steril örtüyle kapatıldı. Önceki insizyon skarı üzerinden girilerek FS dalları ve trunkusu ortaya kondu.

EMG işleminin sırasında çene kası içine kayıt elektrodu (Medtronic, 20x0,45mm'lik konsantrik iğne elektrodu, Katolog no: 9013-L-0512) ve SKM kası içine toprak elektrodu amaçlı monopolar iğne elektrodu (Medtronic, 35x0,7 mm'lik konsantrik iğne elektrodu Katolog no: 9013-L-0611) yerleştirdi. GATA

Haydarpaşa Biyomedikal Servisi tarafından ucu kanca şeklinde özel uyarıcı elektrod yapıldı (Şekil 3.10).



Şekil 3.10 EMG işlemi sırasında kullanılan elektrodlar. Uyarıcı (kanca) elektrod GATA Haydarpaşa Biyomedikal Servisi tarafından yapılmıştır.

EMG işlemi sırasında uyarım için FS trunkusu diseke edilerek çevre dokulardan serbestleştirildi. Özel hazırlanmış uyarıcı elektrodla trunkus askıya alınarak çevre dokuların uyarı iletimi etkisi ortadan kaldırıldı (Şekil 3.11 ve 3.12).

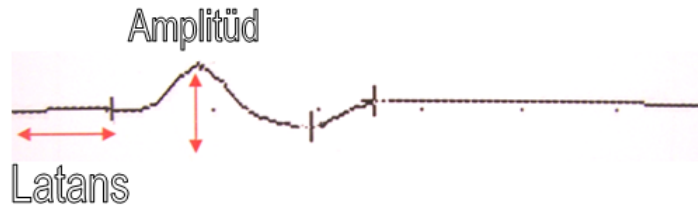


Şekil 3.11 Ratlarda yapılan EMG işlemi.



Şekil 3.12 Uyarıcı elektrod tarafından fasiyal trunkusun uyarılması.

Uyarı için 0,1 msn süreli kare elektrik puls kullanıldı. Uyarı şiddeti 0 mA düzeyinden başlanarak basamak basamak artırıldı. Eşik "*uyarılabilirlik seviyesi*" olarak 50 mV luk potansiyelin görülmesi kabul edildi. Daha sonra uyarı şiddeti artırılarak çene kasından elde edilen birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdün en fazla yükseldiği sınıra kadar çıkıldı ve çalışma için sınırdaki gözlenen BKAP amplitüdü kullanıldı. Amplitüd ölçümleri tepeden tepeye yapıldı. Latans ölçümü için potansiyelin izoelektrik hattan ilk ayrıldığı nokta seçildi. Latans ölçümünde uyarı noktası ile kayıt noktası arası 30 mm olarak sabit tutuldu (Şekil 3.13).

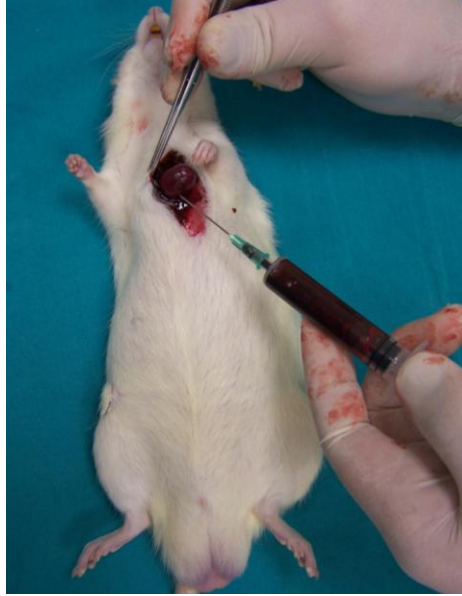


Şekil 3.13 Birleşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP) (11).

3.5 Serum Örneklerinin İncelenmesi

FS'deki travmanın oluşturduğu nöral hasarın ve fluoksetinin oluşturduğu BDNF değişikliklerinin değerlendirilebilmesi için, 7. ve 28. günde EMG yapıp,

tüm ratların kanları alındı ve öldürüldü. Bu işlem için torakotomi yapılarak kalbe ulaşıldı ve direkt olarak enjektör ile kan alındı (Şekil 3.14).



Şekil 3.14 Serum BDNF düzeyinin belirlenmesi için rat kalbinden kan alınması

Alınan kanlar 3000 devirde 10 dakika santrifüj işleminden sonra serumları elde edildi. Her bir rat için serumlar 2'şer adet epandorf tüpüne yerleştirilip eksi 70 derecede saklandı. Çalışma için serumlar derin dondurucudan çıkarılıp, oda ısısında çözülmesi beklendi. Çalışma için immünolojik mediatör olarak "Rat Brain Derived Neutrophic Factor (BDNF) için ELİSA kiti" (USCN Life Science Inc., WUHAN, ÇİN, katalog no: E0011 Ra) kullanılarak serum BDNF düzeyleri tespit edildi.

Rat BDNF ELİSA kitinin analitik duyarlığı ve ölçüm limitleri:

Duyarlık : 0.031 ng/mL.

Ölçüm aralığı : 0.156- 10 ng/mL.

Çarpaz reaksiyon : Herhangi bir çarpaz reaksiyon belirtilmemiştir.

3.6 İstatistiksel Yöntem

Araştırmada anket uygulaması ile elde edilen ham bilgilerin veri haline dönüştürülmesi ve analizi için SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) for Windows 15.0 istatistik yazılım paket programı kullanılmıştır. Verilerin analizi yapılırken tanımlayıcı istatistiklerden aritmetik ortalama ($\bar{x}$), standart sapma (SS), güven aralıkları, minimum ve maksimum kullanıldı.

Araştırma verilerinin normal dağılıma uygunluğu *Kolmogorov-Smirnov* testi ve grafiksel gösterimlerle bakılmıştır. Veriler normal dağılıma uygunluk göstermediği için araştırmanın sonucunda elde edilen veriler *Mann Whitney U* test kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

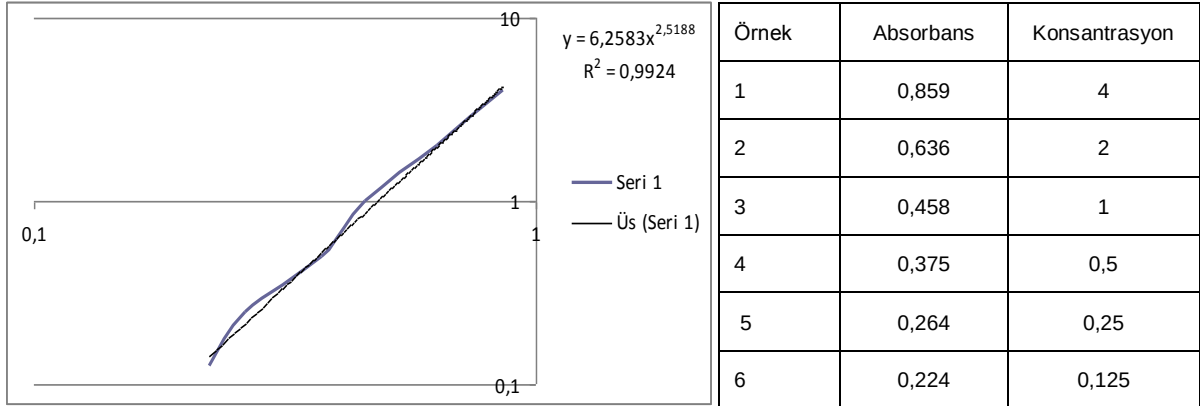
BULGULAR

Çalışmamızda C ve D gruplarından birer adet olmak üzere 2 rat operasyon sonrası öldüğü için çalışma dışı bırakıldı. Grup A'dan 8 rat, Grup B'den 8 rat, Grup C'den 7 rat, Grup D'den 7 rat ve Grup E'den 6 rat olarak çalışma tamamlandı.

4.1 Serum BDNF Düzeyine Ait Bulgular

Çalışmada ratlardan alınan serum örnekleri ELİSA yöntemi ile immünolojik olarak incelendi. Serumları hemolizli olduğu için E grubundan 2 rat çalışma dışı bırakıldı. Grup A'da 8 rat, Grup B'de 8 rat, Grup C'de 7 rat, Grup D'de 7 rat ve Grup E'de 4 rat olarak çalışıldı. Absorbans ve konsantrasyon arası regresyon analizi yapıldı. Sonuçta doğru denklemi $y = 6,258 x^{2,5188}$ ve belirleme katsayısı (R^2) 0,9924 olarak bulundu. Bu absorbans ile konsantrasyon arasındaki uyumun %99 olduğunun göstergesidir. Altı örneğe ait absorbans ve konsantrasyon değerleri ve standart eğri grafiği Tablo 4.1'dedir.

Tablo 4.1 Rat BDNF Elisa kitinin standart eğrisi ve standart konsantrasyonları.
(USCN Life Science Inc)



Serum BDNF konsantrasyonları en yüksek değeri 3,814 ng/ml ile E grubunda elde edildi. En düşük BDNF değeri olan 0,164 ng/ml ise B grubunda gözlemlendi. Lezyon oluşturulan ratların serumlarındaki BDNF konsantrasyonları (ng/ml) Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Ratların serumlarındaki BDNF konsantrasyonları (ng/ml).

	Grup A	Grup B	Grup C	Grup D	Grup E
1. Rat	0,317	0,935	1,044	0,767	2,651
2. Rat	0,886	1,186	0,288	0,372	3,814
3. Rat	0,190	0,756	0,317	0,621	1,647
4. Rat	0,352	0,864	0,368	0,681	1,095
5. Rat	0,218	0,397	0,698	0,458	
6. Rat	1,244	0,533	1,165	0,291	
7. Rat	0,970	0,164	1,126	1,682	
8. Rat	1,886	0,878			
Ortalamalar	0,76±0,60	0,72±0,33	0,72±0,40	0,69±0,47	2,30±1,20

E grubunun serum BDNF konsantrasyonu ortalaması diğer grupların ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p_{E-C}=0,02$; $p_{E-A}=0,03$; $p_{E-D}=0,02$; $p_{E-B}=0,01$) Ratların serumlarındaki BDNF konsantrasyonlarının (ng/ml) dağılımı Tablo 4.3'dedir.

Tablo 4.3 Ratların serumlarındaki BDNF konsantrasyonlarının (ng/ml) dağılımı.

	N	Ort. + SS	% 95 Güven Aralığı		Min.	Mak.
			Alt Sınır	Üst Sınır		
Grup A	8	0,76 ± 0,60	0,25	1,26	0,19	1,89
Grup B	8	0,72 ± 0,33	0,44	0,99	0,16	1,19
Grup C	7	0,72 ± 0,40	0,35	1,08	0,29	1,17
Grup D	7	0,69 ± 0,47	0,26	1,13	0,29	1,68
Grup E	4	2,30 ± 1,20	0,40	4,21	1,10	3,81

A grubunun serum BDNF ortalaması kontrol grubu olan C grubunun ortalamasına göre yüksek bulundu, ama bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p_{C-A}=0,77$). B grubunun ortalaması da kontrol grubu olan D grubunun ortalamasına göre yüksek bulundu ama bu bulgu da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p_{D-B}=0,48$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Ratların serumlarındaki BDNF konsantrasyonlarının karşılaştırılması.

	<i>Grup B</i>	<i>Grup C</i>	<i>Grup D</i>	<i>Grup E</i>
Grup A	0,92	0,77	0,91	0,03*
Grup B	-	0,91	0,48	0,01*
Grup C		-	0,95	0,02*
Grup D			-	0,02*

(* : İstatistiksel olarak anlamlı, $p<0,05$)

4.2 EMG Bulguları

Grupların elektrofizyolojik olarak değerlendirilmesinde latans (msn) ve amplitüd (mV) değerleri ölçüldü. A grubundan 2 ratın elektrofizyolojik ölçümlerinde anlamlı yanıt elde edilemedi. Grup A'da 6 rat, Grup B'de 8 rat, Grup C'de 7 rat, Grup D'de 7 rat ve Grup E'de 6 rat olarak çalışıldı.

Latans değerleri

Akut travmatik geçici lezyon oluşturulan ratların latans ölçümlerinde en yüksek değer 4,15 msn ile grup D'de, en düşük değer 1,05 msn ile Grup E'de elde edildi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Ratların fasiyal sinir EMG'lerinin latans değerleri (msn).

	<i>Grup A</i>	<i>Grup B</i>	<i>Grup C</i>	<i>Grup D</i>	<i>Grup E</i>
1. Rat	3,45	1,45	1,65	2,05	1,50
2. Rat	2,60	1,90	1,60	1,70	1,30
3. Rat	2,00	1,65	1,70	1,80	1,25
4. Rat	1,90	1,75	2,35	2,00	1,40
5. Rat	1,70	1,75	1,85	4,15	1,05
6. Rat	1,35	1,75	1,20	1,85	1,50
7. Rat		1,55	2,55	1,30	
8. Rat		1,45			
Ortalamalar	2,17±0,75	1,66±0,16	1,84±0,46	2,12±0,93	1,17±0,36

Latans değerlerinin tanımlayıcı istatistiksel dağılımları Tablo 4.6'dadır.

Tablo 4.6 Ratların latans değeri (msn) dağılımları.

	<i>N</i>	<i>Ort. + SS</i>	<i>% 95 Güven Aralığı</i>		<i>Min.</i>	<i>Mak.</i>
			<i>Alt Sınır</i>	<i>Üst Sınır</i>		
Grup A	6	2,17 ± 0,75	1,38	2,95	1,35	3,45
Grup B	8	1,66 ± 0,16	1,52	1,79	1,45	1,90
Grup C	7	1,84 ± 0,46	1,41	2,27	1,20	2,55
Grup D	7	2,12 ± 0,93	1,26	2,98	1,30	4,15
Grup E	6	1,17 ± 0,36	0,79	1,54	1,05	1,5

Latans ölçümlerinde E grubunun ortalaması diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısa bulundu (sırası ile $p_{E-C}=0,02$; $p_{E-A}=0,01$; $p_{E-D}=0,01$; $p_{E-B}=0,004$).

A grubunun ortalaması C grubunun ortalamasına göre uzun bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p_{C-A}=0,28$).

B grubunun ortalaması da D grubunun ortalamasına göre kısa bulundu ancak bu da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p_{D-B}=0,10$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Ratların latans değerlerinin karşılaştırılması.

	Grup B	Grup C	Grup D	Grup E
Grup A	0,14	0,28	0,77	0,01*
Grup B		0,52	0,10	0,004*
Grup C			0,48	0,02*
Grup D				0,01*

(* : İstatistiksel olarak anlamlı, $p<0,05$)

Amplitüd Değerleri

Amplitüd ölçümleri yapıldı. Amplitüd ölçümünde en yüksek değer 7,80 mV ile Grup E'dedir. En düşük değer 0,10 mV ile Grup A'dedir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Ratların amplitüd değerleri (mV).

	Grup A	Grup B	Grup C	Grup D	Grup E
1. Rat	0,40	1,70	0,60	2,40	2,80
2. Rat	0,10	1,00	1,30	0,70	3,60
3. Rat	0,40	1,20	0,80	0,70	3,20
4. Rat	0,20	4,10	0,20	0,60	3,00
5. Rat	1,00	1,00	0,30	0,60	7,80
6. Rat	2,00	1,40	0,60	1,20	4,30
7. Rat		5,20	0,20	2,80	
8. Rat		3,10			
Ortalamalar	0,68±0,72	2,34±1,61	0,57±0,39	1,29±0,93	4,12±1,88

Ratların EMG amplitüdlerinin tanımlayıcı istatistiksel dağılımları Tablo 4.9'da verildi.

Tablo 4. 9 Ratların amplitüd değerlerinin (mV) dağılımları.

	<i>N</i>	<i>Ort. + SS</i>	<i>% 95 Güven Aralığı</i>		<i>Min.</i>	<i>Mak.</i>
			<i>Alt Sınır</i>	<i>Üst Sınır</i>		
Grup A	6	0,68 ± 0,72	-0,07	1,44	0,10	2,00
Grup B	8	2,34 ± 1,61	1,00	3,68	1,00	5,20
Grup C	7	0,57 ± 0,39	0,21	0,94	0,20	1,30
Grup D	7	1,29 ± 0,93	0,43	2,14	0,60	2,80
Grup E	6	4,12 ± 1,88	2,14	6,09	2,8	7,8

Amplitüd değerlerine göre E grubunun ortalaması A, C ve D grubunun ortalamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırası ile $p_{E-A}=0,003$; $p_{E-C}=0,002$; $p_{E-D}=0,003$). E grubunun ortalaması B grubunun ortalamasına göre yüksek, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p_{E-B}=0,09$) (Tablo 4.10).

A grubunun ortalaması C grubunun ortalamasından, B grubunun ortalaması D grubunun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı olmasa da büyük bulundu ($p_{C-A}=0,89$, $p_{D-B}=0,07$).

B grubunun ortalaması C ve A grubunun ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı büyük bulunmuştur (sırası ile $p_{C-B}=0,003$ $p_{A-B}=0,02$).

Yedinci (Grup C ve A) ve 28. inci günler (Grup D ve B) arasında ise zamana bağlı amplitüd değerlerinde belirgin düzelme gözlemlendi.

Tablo 4.10 Ratların amplitüd değerlerinin karşılaştırılması.

	<i>Grup B</i>	<i>Grup C</i>	<i>Grup D</i>	<i>Grup E</i>
<i>Grup A</i>	0,02*	0,89	0,09	0,003*
<i>Grup B</i>		0,003*	0,07	0,09
<i>Grup C</i>			0,08	0,002*
<i>Grup D</i>				0,003*

(* : İstatistiksel olarak anlamlı, $p<0,05$)

TARTIŞMA

Fasiyal paralizi, yedinci (fasiyal sinir) kafa çiftinin motor inervasyonunu yapamaz duruma gelmesidir (3). Kimliğin belirlenmesinde, kişinin çevre ile olan ilişkilerinde önemli görevi olan yüz mimiklerinin etkilenmesi, fonksiyonel ve ruhsal pek çok probleme neden olmaktadır (1, 2). Bu nedenle tedavisi çok önemlidir.

İdyopatik fasiyal paralizilerden sonra en sık görülen paralizi sebebi travmatik nedenli fasiyal paralizilerdir (41,42). Kafa travmalarına bağlı fasiyal paralizilerin sıklığı literatüre göre %2–3 arasında değişmektedir. N.olfactoryus hariç tutulursa (%6) kafa travmalarında en çok yaralanan sinir de FS'dir (39). Travma sonucu FS'in intrakraniyal, intratemporal ya da ekstratemporal bölgelerinden biri etkilenebilir. Travmatik fasiyal paralizilerin en sık nedeni trafik kazaları, ateşli silah yaralanmaları (ASY), düşme ve darp sonucunda gelişen temporal kemik kırıklarıdır. Temporal kemik kırıkları tüm kraniyum kırıklarının %21'ini oluşturur (63). Kraniyum ve temporal kemiğin ASY'leri de fasiyal paraliziyle ilişkilidir. Haberkamp ve ark. temporal kemik ASY'li 12 olgunun %75'inde fasiyal paralizi tespit etmiştir (64) .

Travmaya uğrayan FS hemen tedavi edilmedir. Aksi takdirde denervasyon süresi arttıkça kaslarda fibrozis ve atrofi gelişir (65). Ratlar üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada denervasyon sonrası hemen anastomoz yapılanlar ile 4 hafta sonra anastomoz yapılanlarda belirli aralıklarla kas biyopsisi yapılmış ve sonuçta geç cerrahi uygulananlarda geri dönüşsüz patolojiler saptanmış, acil cerrahinin aksonal rejenerasyonu kolaylaştırdığı tespit edilmiştir (66).

Rat FS'si deneysel çalışmalar için uygun bir modeldir. Herhangi bir büyütme gerek kalmadan sinir diseke edilebilmekte ve kolaylıkla bulunmaktadır. Bu gibi avantajlar nedeniyle çalışmamızda rat FS'si tercih edildi. FS dalları cilde yapılan insizyonla hemen görülür ve takip edilebilir. Rat FS'sinin dallanma bölgesinin tam olarak diseke edilebilmesi için büyük olan parotis bezleri çıkarılmalıdır. Sinir parotis bezinin içinden değil de altından geçer. Sinir

kalvaryumdan çıktıktan sonra trunkus DKY'den dallanma yaptığı bölgeye kadar takip edilebilmektedir. Trunkusun kalın ve ortalama 5 mm uzunluğunda olması, mandibuler ve bukkal dallarının çok uzun olması deneysel çalışmalar için uygundur.

Ratlardaki fasiyal sinirin dallanma şekli de insanlarınkine benzemektedir. Mandibuler ve bukkal dalların uyarılması ile her iki üst ve alt dudakta kas aksiyon potansiyelleri alınmaktadır. Ayrıca yüzün orta ve alt bölümleri arasında çarpaz inervasyon vardır ve bunlar sinirin diseksiyonu aşamasında rahatça izlenebilmektedir. Mattox ve Felix çalışmalarında trunkus ve büyük dalların aksonları sayılmış ve trunkusun histolojik olarak monofasiküler olduğu gösterilmiştir (67). İnsanlardakinin tersine sinirin perinöral bağ dokusu ile fasiküllere bölünmesi, makroskopik olarak dallanmanın izlenebildiği yere kadar ortaya çıkmamaktadır. İnsanlar ve ratlar arasında fasiyal sinir rejenerasyonu arasındaki fark rejenere olan aksonların yanlış yöneliminin daha az olmasıdır.

Periferik sinir yaralanması sonrasında iyileşmeyi hızlandırmak için birçok ilaç ve yöntem kullanılmıştır. Bunlardan bazıları; gangliosidler, hormonlar, elektromanyetik alan çalışmaları (6,7), hiperbarik oksijen tedavisi (8), kortikosteroidler (9) ve FK506 (takrolimus)'dır (10).

Periferik fasiyal paralizde tedavi yönteminin seçiminde etyolojik faktörler önemli olup, medikal ve cerrahi tedavisi bulunmaktadır. Peitersen ve ark. (68) 25 yıl boyunca 2570 periferik fasiyal paralizili hastaları takip etmiş, hastaların %85'inde sadece gözlemlerle muskuler fonksiyonun geri döndüğü tespit edilmiştir. Medikal tedavide en sık kullanılan ilaç grubu steroidlerdir. Antienflamatuvar ve ödem çözücü özelliklerinden dolayı steroidler tercih edilmektedir. Önerilen doz 1mg/kg/gün prednizolon olarak başlayıp giderek azaltılarak kesilir. Diyabetik hastalarda kan şekeri kontrol edilerek verilmelidir.

Ramsey ve ark. (69) fasiyal paraliziden en geç 7 gün içinde tedaviye başlanan, en az 4 aylık takibi olan ve 400 mg'dan fazla eşit prednizolon verme kriterlerine uyan üç prospektif çalışmanın meta-analizini yapmıştır. Toplam 230 hastanın 106'sına steroid, geri kalan 124'üne ise plasebo ilaç verilmiş, steroid

kullanımının %17 oranında iyileşmede artışa yol açtığı tespit edilmiştir. Ramsey ve ark. ayrıca yukardaki kriterlere uymayan 6 çalışmada da steroid kullanımının istatistiksel olarak anlamlı pozitif tedavi etkilerine sahip olduğunu rapor etmişlerdir.

Bell paralizisinde ve Ramsey-Hunt sendromunda steroid ile beraber asiklovir verilebilir (26,39). Bell paralizi için viral bir etyoloji teorisi ortaya atılmış (70) ve araştırılmıştır (71, 72). En son moleküler biyolojik incelemelerde herpes simpleks virüsünün (HSV) bir etken patojen olarak ortaya çıktığı görülmüştür (73). 1996 yılında Bell paralizili hastaların %79'unun FS endonöral sıvı ve posterior aurikuler kas örneklerinde HSV-1 genleri tespit edilmiştir (74). Bu çalışmada elde edilen kesin kanıtlar HSV'nin genikulat ganglionda reaktivasyonu sonucu Bell paralizisine neden olduğunu göstermektedir.

Adour ve ark. (75) Bell paralizili 99 hastanın 53'üne asiklovirle prednizolon, 46'sına plasebo ile prednizolon tedavisi uygulamış. Prednizonu 400 mg dozunda 10 gün süreyle vermiş, kombine tedavinin kas hareketinin geri dönmesinde ve sinir dejenerasyonunu önlemede daha etkin olduğunu bulmuşlardır.

Kawaguchive ve ark. (76) ise Bell paralizili 150 hastanın 66'sı prednizolon, 84'üne predvizolon ile valasiklovir tedavisi vermişler, iyileşmede anlamlı fark bulamamışlardır.

Antiviral tedavinin erken başlanması önemlidir. Hato ve ark.'ları (77) 3 günden daha erken asiklovir ve prednizolon tedavisi başladıkları Bell paralizili hastalarda, tek başına prednizolon tedavisine başladıklarına göre istatistiksel olarak daha anlamlı iyileşme tespit etmişlerdir.

Medikal tedavide ayrıca nonsteroid antiinflamatuvar, sinir liflerine kan akışını artıran vazodilatatör ve liflerin onarımındaki katkısından dolayı B vitamini de eklenebilir. Gözü korumaya yönelik olarak göz damlaları ve pomadlar kullanılmaktadır. Yüz kaslarında oluşabilecek atrofiyi engellemek için fizik tedavi yöntemleri de uygulanmalıdır.

Medikal tedaviye rağmen düzelmeyen veya sinirde kesi olduğu düşünölen hastalarda cerrahi tedavi uygulanır. Cerrahi tedavi yöntemi olarak; eksplorasyon, dekompresyon, uç uca anastomoz, serbest sinir grefti, lateral sinir anastomozu uygulanmaktadır. Dekompresyon için transmastoid, orta fossa ve translabirentin yaklaşım yolları kullanılmaktadır. Uç uca anastomoz ve serbest sinir greftlemesinde sinirin proksimal ve distal uçları serbestleştirilerek anastomoz perinöryum ve epinöryumda yapılır. Eğer sinir uçları yan yana gelmiyorsa serbest sinir greftleri kullanılır, bu amaçla greft olarak genellikle n.aurikularis magnus ve n.suralis tercih edilir. Lateral anastomoz içinse n.hipoglossus ve n.aksesorius tercih edilir (39).

Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisinin de periferik fasiyal paralizinin tedavisinde yeri vardır. Racic ve ark. (78) 79 Bell paralizili hastanın 42'sine HBO tedavisi, 37'sine steroid tedavisi başlamışlar. Dokuz aylık takip sonunda HBO tedavisi alan grubda % 95.2 tam iyileşme, steroid grubunda ise % 75.7 tam iyileşme gözlenmiş, HBO tedavisi alan grubda tam iyileşme ortalamasının 22 gün, steroid grubunda tam iyileşme ortalamasının 34.4 gün olduğu ve HBO tedavisinin Bell paralizisinin tedavisinde steroid tedavisinden daha etkin olduğu tespit edilmiştir.

Sinir iyileşmesini hızlandıran bir diğer faktör ise nörotropik faktörlerdir. BDNF, sinir yaralanmasıyla serum seviyesi artan, nöronlar için güçlü ve efektif bir nörotropik faktördür (11). Nörotropik faktörlerin lokal veya sistemik uygulanması nöron ölümünü azalttığı gibi aksonal büyümeyi de artırır. Ancak bu faktörlerin toksisitesi, karsinojenik, teratojenik etkileri, uygulama dozları ve uygun uygulama yöntemi henüz kesin olarak bilinmediğinden rutin olarak kullanılmamaktadır (12).

BDNF, travmatik fasiyal paraliziler ve Bell paralizisi gibi idyopatik fasiyal paralizisi tedavisinde steroid, antiviral ve hiperbarik oksijen tedavilerine alternatif değil, yardımcı tedavidir.

Beyindeki nörotrofinlerin en bol bulunanı beyin kaynaklı nörotrofik (BDNF) faktördür (79). BDNF nöronların büyümesinden sorumlu küçük dimerik bir

proteindir. Beyinde yaygın olarak bulunur ve ağırlıklı olarak nöronlarda sentezlenir. En fazla bulunduğu bölge hipokampus ve serebral kortekstir (80). Beynin gelişim döneminde immatür nöronların büyümesini ve farklılaşmasını sağlar. Nöronların yaşamlarının sürdürülmesinde rol oynar (57). Primer olarak motor nöronlar üzerine etkilidir (12). Noradrenerjik ve serotoninerjik nöronların gelişimini destekleyip, onları toksik zedelenmelerden korur. Dendritlerin büyümesi üzerine olumlu etkisiyle nöronal devamlılık ve plastisiteyi düzenler (81). Fare korteksinden elde edilmiş nöron kültürüne BDNF uygulandığında dendrit ve sinapslarda gelişimin arttığı gözlenmiştir (82). Bir başka çalışmada ise fare striatumunda hücrelerin bir grubuna BDNF geni implante edildikten sonra tüm hücrelere nörotoksin uygulanmış, implantasyon yapılan hücrelerde diğer hücrelerin tersine serotonin ve dopamin kaybının gelişmediği gözlenmiştir (83). Bu çalışmalar BDNF'in nöronlar üzerinde koruyucu etkisi olduğu ve nöroplastisite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Deneysel çalışmalarda ise dışarıdan uygulanan BDNF'in aksonal rejenerasyonu artırdığı tespit edilmiştir (12, 13).

BDNF sinaptik protein sentezinin düzenlenmesinde rol alır ve sekretuar mekanizmaları uyarak nörotransmitter salınımını düzenler (84). Bir nöronun yaşamını devam ettirmesi için gerekli olan en önemli şey, o nöronun uyarı alması ve sinaptik işlevlerine devam etmesidir. Uyarı almayan ve işlevleri durmuş nöronlarda apoptoz oluşmaktadır. Aktif nöronlarda ise işlevlere paralel olarak BDNF yapımında ve salınımında artış izlenir (85). Alınan uyarılarla beraber BDNF hem yeni sinaptik oluşumlara yol açmakta, hem de bir proapoptotik protein olan BAD (*BCL-2 associated death promoter*) yapımını engellemektedir. BDNF transkripsiyonunda rol oynayan CREB (*cAMP response element binding*) proteini aynı zamanda anti-apoptotik olan BCL-2 (B-cell lymphoma) seviyesini de artırmaktadır. Nörotrofinler fosfoinositol 3-kinaz/ Akt ve Ras/MAPK (mitojen aktive edici protein kinaz) yolları üzerinden etki oluşturarak nöron apoptozunu düzenlerler. CREB'in Ras/MAPK yolağının reaksiyonlar yoluyla aktive edilmesi, rsk'lar adı verilen CREB kinazlar veya

ribozomal S6 kinazlar tarafından yönetilir. Aktifleşen rsk pro-apopitotik BAD'ın fosforilasyonunu artırmak suretiyle bu proteini inaktive eder. Rsk aynı zamanda Ser 133'teki CREB fosforilasyonunu artırır ve antiapopitotik BCL-2'nin ekspresyonunu artırarak nöronları korur (86).

Serum BDNF miktarının büyük bir kısmı trombositlerde depolanmıştır. Trombositler BDNF'yi üretemezler, dış kaynaklardan elde ederler ve belli bir uyarıyla salarlar (87). Bu sebeble trombositler insan vücudunda tek BDNF taşıma sistemi olarak görülmektedir (88). Santral sinir sistemindeki BDNF konsantrasyonu ile serum BDNF konsantrasyonu arasında sıkı bir ilişki olduğuna dair kanıtlar vardır (89). Halen bu ilişkiyi destekleyen iki hipotez mevcuttur. Birinci hipotez trombositlerdeki BDNF, kan-beyin bariyerini geçerek santral sinir sisteminden geldiğidir (87). Diğer hipotez ise trombositlerden salınabilen BDNF miktarının serumdaki BDNF miktarını yansıttığıdır (90). Yetişer ve Kahraman (11) hem kalıcı hem de geçici sinir yaralanmaları sonrasında, 1. hafta içinde serum BDNF konsantrasyon değerinin travmaya karşı tepkisel yükselme gösterdiğini tespit etmişlerdir.

BDNF üretimi ve sekresyonunun depresyon dışında çeşitli hastalıklarda da değiştiği gözlemlenmiştir. Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda beyindeki BDNF seviyesinin azaldığı tespit edilmiştir (91, 92). Bunun tersine multipl skleroz gibi inflamatuvar hastalıklarda inflamasyon dokusunda BDNF sentezinin arttığı saptanmıştır (93). Artmış BDNF sentezinin inflamatuvar hastalıklarda nöronları koruduğu düşünülmektedir (94). Bununla birlikte inflamasyon dokusundaki BDNF sentezinin artması nöronal hiperaktivasyona yol açabilir ve bu aktivasyon postinflamatuvar ağrı gibi klinik semptomlara yol açabilir (95). Son yıllarda yapılan çalışmalarda depresyonda karakteristik olarak azalmış BDNF seviyesine, çocukluk çağı depresyonu ve şizofreni gibi psikiyatrik bozukluklar kadar akut koroner sendrom ve metabolik sendromda da rastlanmıştır (96).

İnsan yüzünün çevresiyle iletişimde ve günlük hayatındaki önemi düşünüldüğünde, fasiyal sinir paralizi gelişen insanlarda depresyonun ortaya

ıkması kaçınılmazdır ki bu da FS iyileşmesini yavaşlatabilir. Nöronlar için güçlü ve efektif bir nörotrofin olan BDNF'in depresif hastalarda serum seviyesinin düşük olduğu ve antidepresanların BDNF seviyesini yükselttiği saptanmıştır (14, 15, 16).

Sinir yaralanması sonrası iyileşmeyi artırmak için pahalı ve zor temin edilen BDNF'yi dışarıdan vermek yerine, ucuz ve kolayca temin edilen ve günümüzde sıkça kullanılan antidepresanları (Fluoksetin) kullanarak BDNF seviyesinin artırılması bir seçenek olabilir. Konuyu çalışmaya karar verildiğinde PubMed arama motoru “*Fluoxetine, BDNF, EMG, Facial, Rat*” gibi kelimelerle tarandığında antidepresanların fasiyal sinir iyileşmesini hızlandırmak amacıyla kullanıldığı bir çalışmaya rastlanmadı.

Farahani ve ark. (62) fluoksetin kullandıkları ratlarda yara iyileşmesini hızlandırarak ortalama yara uzunluğu ve iyileşme periyodunun kısaldığını tespit etmişlerdir. Bunun üzerine biz de fluoksetinin 7.nci ve 28.nci gün gibi iki farklı süre kullanarak serum BDNF seviyesine ve FS iyileşmesine etkisini elektrofizyolojik ölçümlerle değerlendirmeyi planladık.

Depresyon; yoğun üzüntü, umutsuzluk, karamsarlık, ilgi azalması, zihinsel yavaşlama ve yoğunlaşma kaybı ile karakterize bir hastalıktır (97). Yaşam boyu yaygınlığı %10 olarak bildirilmektedir (98). Beyindeki monoaminlerin (noradrenalin, serotonin) eksikliği sonucu meydana geldiği iddia edilmiştir (99). Beyinde serotonin ve noradrenalinin üretim ve dağılım alanlarında biyokimyasal bozulma sonucu depresyonun çeşitli formları görülür.

Depresif hastaların santral sinir sistemindeki BDNF konsantrasyonu ile serum BDNF konsantrasyonu arasında sıkı bir ilişki olduğuna dair kanıtlar vardır (89,100). BDNF kan-beyin bariyerini geçtiği için serum BDNF seviyeleri beyin BDNF seviyelerini yansıtabilir. Depresif hastalar kontrol bireyleriyle karşılaştırıldığında, major depresif bozuklukta düşük BDNF seviyeleri görülmekte ve buna ek olarak depresyon şiddeti ile serum BDNF seviyeleri arasında ters korelasyon olduğu görülmektedir (101). Tedavi edilen ve ilaç almayan major depresif bozukluğu olan hastaların serum BDNF seviyelerinin

karşılaştırıldığı bir çalışmada, ilaç almayan grupta serum BDNF seviyesinin tedavi edilen grup ve kontrol grubuna nazaran düşük olduğu tespit edilmiştir. Karege ve ark. major depresif bozukluğu olan hastalarda kontrol bireylerine göre serum BDNF seviyesinin düşük olduğunu saptamışlardır (102). Gönül ve ark. (2003), antidepresan tedavisinin serum BDNF seviyeleri üzerindeki etkisini araştırmışlardır (103). Majör depresif bozukluğu olan hastalarda sürdürülen 8 haftalık antidepresan tedavisinin sağlıklı bireylere kıyasla serum BDNF seviyelerini belirgin şekilde artırdığı ve depresyon şiddetinin serum BDNF seviyesi ile ters korelasyonu gösterilmiştir (103) .

Depresyon tedavisinde etkin şekilde kullanılan antidepresanların, beyindeki monoamin eksikliğini önleyerek iyileşme sağladığı düşünülmektedir. Bunlar monoamin yıkan enzim ya da reseptör inhibitörleri ve geri alım engelleyicileri olarak etkilerini gösterirler. Antidepresan ilaçlar içinde en önemli grubu SSRI'lar oluşturmaktadır. Bu grupta, fluoksetin, sertralin, paroksetin, fluvoksamin ve sitalopram yer almaktadır (96, 104).

Antidepresan etkisiyle ilişkili BDNF hipotezi, çeşitli antidepresan ilaçların kronik uygulama sonrası rat hipokampüsünde BDNF ve bunun reseptörü tirozinkinaz B (TrkB) üretimini artırdığı gözleminde kaynaklanmaktadır (105). Antidepresan tedavisi BDNF ekspresyonunu artırır. Çeşitli çalışmalar BDNF'in antidepresan tedavi mekanizmasında merkezi rolü olduğunu desteklemektedir. Birincisi, farklı sınıftan antidepresanların kronik şekilde uygulanması özellikle hipokampüs olmak üzere çeşitli limbik sahalardaki BDNF ekspresyonunu artırır (106, 107, 108). İkincisi, hiçbir zaman antidepresan tedavisi uygulanmamış depresif hastalar, normal kontrollerden ve antidepresan tedavisi alan depresif hastalardan belirgin şekilde düşük serum BDNF seviyelerine sahiptirler (101). Üçüncüsü, rat hipokampüsüne veya orta beyne direkt BDNF uygulanan davranışsal depresyon modellerinde BDNF'nin antidepresan etkiye sahip olduğunun gösterilmesidir (109, 110). Bu bulgular BDNF ekspresyonundaki artışın antidepresan tedaviden kaynaklandığını ve BDNF'nin antidepresan cevap

yaratma yeteneğinin de bulunduğunu desteklemektedir. Aynı zamanda, BDNF'nin hem nöroepinefrin (NE), hem de 5-hidroksitriptofan (5-HT) sistemleri için güçlü bir nörotrofik faktör olduğu bildirilmiştir (111).

Değişik antidepresan ilaçların ratlarda strese bağlı BDNF'deki azalmayı düzelttikleri görülmüştür (107,112). Venlafaksin uygulamasının rat hipokampusünde BDNF seviyelerini artırdığı bildirilmiştir (106). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada venlafaksin tedavisinin depresif hastalarda düşük olan serum BDNF düzeylerini artırdığı bildirilmiştir (113).

Birçok klinik çalışmada da antidepresan ilaçlar ile BDNF arasındaki yakın ilişki desteklenmektedir. Düşük BDNF seviyelerinin majör depresif bozukluk patofizyolojisinde önemli rol oynayabileceği ve antidepresanların depresif hastalarda dolaylı yoldan olsa bile BDNF seviyelerini artırabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmalarda SSRI'lar (fluoksetin gibi), trisiklik antidepresanlar ve monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri gibi antidepresan ajanların depresif hastalarda serum BDNF düzeylerini artırdığı bildirilmiştir (101).

Sinaptik aralıkta serotonerjik etkinliği artırarak etkili olan SSRI'lar, depresyon tedavisinde en yaygın kullanılan ilaç grubudur (58). Bunların tarihsel olarak ilk icat edileni fluoksetindir. Fluoksetin hidroklorürün aktif maddesi katı beyaz kristal halde bulunur (59). Rastgele bulunmuş bir ilaç değildir. Akılcı bir tasarım ile hedeflenerek sentezlenmiştir (59). David Wong 1970 yılında beyindeki serotonin miktarını artıracak bir yöntem olarak serotoninin ortamdaki geri alınımını sağlayan enzimleri seçici olarak engelleyen bir ilaç bulmak için araştırmalar yapar. Mevcut antidepresan ilaçların, hipotermiye neden olması, yeni bir antidepresan ilacın da buna benzer bir özellik göstermesi olasılığını düşündürdüğünden Molloy ve ark. farelerde hipotermi testini kullanarak LY94939 aktif maddesini geliştirirler (60). Bu maddenin aynı zamanda noradrenalinin geri alınımını da inhibe ettiği görülür. Yapısal olarak benzer başka moleküller sentezlenmeye başlanır ve o zamanki kod numarası LY110140 olan ve sonradan fluoksetin ismi verilen molekülün, serotoninin geri alınımını seçici olarak inhibe ettiği belirlenir. Fluoksetin, hipotermi testinde negatif sonuç verir.

Yani hipotermik yan etkisi yoktur. Fluoksetinin 1976 yılında insanlar üzerinde toksikolojik testleri yapılır, 1987 yılında da genel kullanımına başlanır (60).

Yaptığımız literatür çalışmasında öncelikle sık kullanılan ve yan etkileri daha az olan bir antidepresan araştırıldı. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) psikiyatrik bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Son on yıl içinde diğer klasik antidepresanların yerini SSRI'lar almıştır. SSRI'nın güvenli yan etki profiline sahip olduğu bildirilmektedir (114). Fluoksetin bu SSRI grubunun iyi bir prototipi, özgül ve güçlü bir nöronal geri alım engelleyicisidir (115). Fluoksetinin noradrenalin ve dopamin geri alımını etkilememesi, muskarinik, histaminerjik, adrenerjik, serotoninergik reseptörleri trisiklik antidepresanlara göre görece olarak daha az etkilemesi de yan etkilerini azaltmaktadır. Fluoksetinin bulantı, sinirlilik ve uyku bozukluğu dışında diğer yan etkileri az olarak bildirilmektedir (116).

Fluoksetin ayrıca depresyon tedavisinde oldukça sık kullanılan bir antidepresandır. Kullanacağımız ilacın biyoyararlanımının yüksek olması ve uygulanabilirliğinin kolay olması için enjektabl olmasını ve her şeyden de önemlisi Türkiye'de bulunan bir antidepresan olmasını istedik. Ancak Türkiye'de enjektabl antidepresan olmaması nedeniyle çalışmamızda oral fluoksetinin 20 mg'lık kapsül formunu kullanmaya karar verdik. Farahani ve ark. (62) yara iyileşmesiyle ilgili yaptıkları çalışmadakine benzer şekilde fluoksetinin oral formunu her gün yeniden hazırlanan steril sıcak serumla sulandırıp 1 mg/kg/gün dozunda intraperitoneal olarak enjekte ettiler.

Çalışmamızda FS'si ezilen ratların kanları alındı ve serumlarına ayrıldı. Bu serumlardan ELİSA yöntemiyle BDNF çalışıldı. Serum BDNF seviyeleri hasar yapılan dört grupta da negatif kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p_{E-C}=0,02$; $p_{E-A}=0,03$; $p_{E-D}=0,02$; $p_{E-B}=0,01$). FS hasarı sonrası 7.nci ve 28.nci günde fluoksetin uygulanan gruplarda, uygulanmayanlara göre yüksek bulundu, ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p_{C-A}=0,77$; $p_{D-B}=0,48$).

Hem kalıcı, hem de geçici sinir yaralanmaları sonrasında ratlarda 1. hafta içinde serum BDNF konsantrasyon değerinin travmaya karşı tepkisel yükselme gösterdiği ve 1. haftadan 6. aya kadar olan sürede eski seviyesine indiği tespit edilmiştir (11). Biz sinir yaralanması sonrası serum BDNF seviyesinin beklenildiğinin aksine sağlıklı ratlardaki seviyesinin yaklaşık 1/3'ü seviyesine düştüğünü gördük. Bunun fasiyal travma oluşturulan ratlardaki anksiyete veya depresyona bağlı olabileceği düşünüldü.

Demirtaş (117), ratlara SNRI grubu antidepresan olan venlafaksini oral olarak 20 mg/kg dozunda vermiş, serum BDNF düzeyleri yerine rat hipokampusündeki BDNF düzeylerini ölçmüş, sağlıklı rat hipokampusünün BDNF düzeylerini 5.75 ng/ml olarak tespit etmiştir. Dört hafta venlafaksin alan depresyona sokulmuş gruba, ilaç almayan depresyona sokulmuş grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış, ama depresyonu olan grubun BDNF düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bizim negatif kontrol grubumuzda bulduğumuz serum BDNF düzeyleri de (ortalama $2,30 \pm 1,20$ ng/ml) bu sonuçla uyumlu bulundu. Biz 7 ve 28 gün fluoksetin uygulayarak ratlarda istatistiksel olarak anlamlı serum BDNF yükselmesi elde edemedik, ancak ilaç verilen grubun (A ve B grupları) BDNF ortalamaları ilaç verilmeyen pozitif kontrol grubundakinden (C ve D grupları) çok az yüksek bulundu.

Çalışmamızda fluoksetini 1mg/kg/gün tek dozda intraperitoneal olarak enjekte ettik. Antidepresan tedaviyle serum BDNF seviyesinde beklenen yükselmenin olmamasını, fluoksetinin yeterince yüksek dozda verilmemesinden ve/veya oral fluoksetin formunun serum fizyolojikle sulandırılıp, intraperitoneal enjekte edilmesinin biyoyararlanımı olumsuz etkilediğine bağladık. Ancak fluoksetinin yara iyileşmesindeki etkisi incelenmek üzere yapılan bir çalışmada Farahani ve ark. (62) fluoksetini aynı dozda ve aynı yoldan (intraperitoneal) uyguladıklarında ratlarda fluoksetin tedavisinin ortalama yara uzunluğu ve iyileşme periyodunu kısalttığını tespit etmişlerdir. Stres, ratların %48'inde yara iyileşmesini geciktirirken, stres altında fluoksetin verilen ratların %68'inde, hiçbir

stres altında olmayıp da fluoksetin verilen ratların ise %31'inde lineer yara iyileşmesi oranı artmıştır. Stresin nötrofil ve monosit infiltrasyonunu azaltıcı, fibroblastların organizasyonunu bozucu ve neovaskülarizasyonu geciktirici etkilerinin tamamını fluoksetinin başarıyla önlediğini tespit etmişlerdir.

Travma sonrası sinir üzerindeki hasarın derecesi, uygun tedavinin belirlenmesi, hastanın iyileşmesi ve prognozun doğru saptanması için, elektrofizyolojik testlere ihtiyaç vardır. Bu nedenle elektriksel uyarı testleri klinisyenlerce sıklıkla kullanılmaktadır. En sık kullanılan testler sinir uyarılabilirlik testi (NET), elektronöronografi (ENoG) ve elektromiyografidir (EMG). EMG tam sinir kesisi olan olgularda ve deneyimli klinisyenlerce yapıldığında oldukça faydalıdır. EMG'nin travma sonrası 3 günden daha kısa sürede olan akut fasiyal paralizilerin değerlendirilmesinde rolü olmayabilir. EMG'de kullanılan kayıt elektrodu kasın içine yerleştirilir. Eğer aksonal hasar son 10 gün içinde ortaya çıkmışsa, istirahat halindeki kasda aksiyon potansiyelleri görülür. Eğer tam aksonal hasar meydana gelirse kasda herhangi bir aksiyon ve MÜP'ü oluşmayacaktır. Eğer parsiyal bir hasar oluşmuşsa EMG'de bazı MÜP'leri görülür ve bu da reinnervasyon lehine düşünülebilir. EMG özellikle cerrah reinnervasyon düşündüğü zaman önemlidir (67) .

FS lifinde ileti bloğu geliştiğinde hastada klinik olarak fasiyal paraliği görülür. Fakat sinir lezyon distaline yapılan elektriksel uyarıyla uyarılabilir. EMG ile bu uyarıya cevap değerlendirilmektedir. Sinir uyarılmasının ileri derecede azaldığı durumlarda istemli kas hareketlerinin EMG ile saptanması iyi prognoz işaretidir.

Sinir hasarının yaygınlığının tespitinde, sinir iletim çalışmaları ve iğne EMG birlikte kullanılmalıdır. Kısmi sinir yaralanmalarında iğne EMG'de az sayıda fibrilasyon ve pozitif keskin dalga izlenir, sıklıkla polifazi oranında artma ile birlikte belirgin sayıda MÜP'e rastlanır. Motor ileti hızı yavaşlar, BKAP amplitüdü düşer ve yine duyuşal sinir iletim hızı ve duyuşal aksiyon potansiyeli (DAP) amplitüdü azalır (118) . Sinir yaralanmasıyla EMG'de latans süreleri uzar,

amplitüd değerleri ise küçülür. İyileşme döneminde ise latans süresi kısalmışken, amplitüd değeri de büyür.

Akut FS ezilmesi oluşturup fluoksetin uyguladığımız ve uygulamadığımız gruplara yaptığımız elektrofizyolojik ölçümlerle latans (msn) ve amplitüd (mV) değerlerini kıyasladık. Latans ölçümlerinde uyarı noktası ile kayıt noktası arası 30 mm olacak şekilde bütün ratlarda sabit tutuldu ve latans ölçümleri için potansiyelin izoelektrik hattın ilk ayrıldığı nokta seçildi.

FS hasarı olan tüm gruplarda negatif kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı latans süreleri uzamıştır ($p_{E-C}=0,02$; $p_{E-A}=0,01$; $p_{E-D}=0,01$; $p_{E-B}=0,004$). Bunun sebebi, geçici hasar sonrası sinir üzerinde oluşan ödemdir. Birinci haftadan itibaren travma ve buna bağlı gelişen ödemle sinir aksonunda ve miyelin kılıfında hasar oluşmaktadır. Miyelin yapımındaki azalma kendini EMG’de latans değerinin uzaması ile göstermektedir.

Fluoksetin ise 7 gün gibi sürede latans süresini etkilemezken, 28 gün kullanımda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da latans süresini kısaltmıştır. Bu bulgu da fluoksetinin 28 gün gibi uzun dönemde latans süresini kısaltarak, sinir iyileşmesinde olumlu etkisini desteklemektedir. Latans değerlerinin normal değerlere gelebilmesi için daha uzun ve belki de daha yüksek dozda fluoksetin kullanımına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Yetişer ve Kahraman çalışmalarında, FS’si ezilen ve ilaç uygulanmayan ratlarda, latans değerleri açısından elektrofizyolojik düzelmeyi 1. hafta ile 1. ay arasında tespit edilmiş ve daha sonraki 3. ve 6. aylarda ise anlamlı bir düzelmenin olmadığı rapor edilmiştir. Bu nedenle cerrahi planlanıyorsa, bunun için en ideal zamanının elektrofizyolojik olarak sinir üzerindeki ödemin gerilediği 1. ay olduğunu söylemişlerdir (11) .

FS hasarı sonrası, 28 günlük fluoksetin verilen grup hariç diğer tüm gruplarda negatif kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı amplitüd değerinde düşme tespit edilmiştir ($p_{E-A}=0,003$; $p_{E-C}=0,002$; $p_{E-D}=0,003$). Bunun nedeni fluoksetinin sinir iyileşmesindeki olumlu etkisini 28 günden sonra ortaya çıkarmasına bağlanabilir. Ayrıca FS hasarı sonrası 28 gün fluoksetin uygulanan

grupta amplitüd değeri, ilaç uygulanmayıp sadece FS hasarı yapılan 7 günlük gruptaki amplitüd değerine göre istatistiksel olarak anlamlı artmıştır ($p_{C-B} = 0,003$). Aynı zamanda 28 gün fluoksetin uygulanan grupta amplitüd değeri, 7 günlük ilaç uygulanan ve FS hasarı yapılan gruptaki amplitüd değerine göre istatistiksel olarak anlamlı artmıştır ($p_{A-B} = 0,02$). Bu farkın nedeni fluoksetinin, serum BDNF seviyesini yükseltmese bile yara iyileşmesinde (62) olduğu gibi sinir iyileşmesine de katkıda bulunarak amplitüd değerini yükseltmiş olabileceğidir. Fluoksetinin 28 gün uygulandığı grupta amplitüd değeri, ilaç uygulanmayan 28 günlük gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artmıştır. Aynı şekilde 7 gün fluoksetin uygulanan grupta amplitüd değeri de ilaç uygulanmayan 7 günlük gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlarda fluoksetinin sinir iyileşmesinde olumlu etkileri olduğunu göstermektedir. Ancak bu konuda ileri çalışmalara gerek vardır.

SONUÇ

Çalışmamızda fluoksetinin deneysel FS yaralanması yapılan ratlarda serum BDNF seviyesine ve EMG kullanılarak sinir iyileşmesine etkisi değerlendirildi. Sonuç olarak;

- FS yaralanması sonrası serum BDNF seviyesi hiçbirşey yapılmayan (E grubu) kontrol grubu ratlara göre yaklaşık 1/3 oranında istatistiksel olarak anlamlı azalmaktadır.
- Fluoksetinin 1 mg/kg dozda intraperitoneal yolla verilmesi serum BDNF seviyesini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseltmemiştir.
- Fluoksetin, sinir iyileşmesinde latanslarda istatistiksel anlamlı fark oluşturacak kadar etkilememiş, ancak ortalama değer olarak 28. gündeki latanslarda kısalma sağlanmıştır.
- Fluoksetin, 28 gün kullanıldığı taktirde amplitüd değerini, 7 günlük gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak artırmakta ve hiçbirşey yapılmayan kontrol grubuna (E grubu) istatistiksel anlamlı fark olmayacak kadar yaklaştırmaktadır.

Bu bulgular ile FS yaralanması sonrası serum BDNF seviyesinin azaldığı, istatistiksel olarak fluoksetinin BDNF seviyesini artırmasa da ortalama değeri biraz yükselttiği ve EMG’de amplitüd değerlerini düzelttiği gözlemlendi.

Fluoksetinin fasiyal sinir iyileşmesindeki etkilerinin daha iyi değerlendirilebilmesi için ilacın değişik verilme yollarının kullanıldığı, daha yüksek dozların kullanıldığı, kullanım süresinin daha uzun olduğu ve buna bağlı oluşan yan etkileri inceleyen geniş ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ancak çalışmamızda fluoksetinin fasiyal sinir yaralanması iyileşmesine etkilerini inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle önem arz ettiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Proctor B, Nager GT. The facial canal: Normal anatomy, variations and anomalies. I. Normal anatomy of the facial canal. Ann Otol Rhinol Laryngol; 97 (Suppl): 33–44, 1982.
2. Akyıldız N. Fasiyal sinir klinik ve cerrahi anatomisi. Akyıldız N (ed). Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Cilt 2,; 215-253, 2002.
3. Nager GT, Proctor B. The facial canal: normal anatomy, variations and anomalies. II. Anatomical variations and anomalies involving the facial canal. Ann Otol Rhinol Laryngol; 97 (Suppl): 45–61, 1982.
4. May M, Klein SR. Differential diagnosis of facial nerve palsy. Otolaryngol Clin North Am; 24: 613–645, 1991.
5. Roob G, Fazekas F, Hartung HP. Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment. Eur Neurol; 41: 3–9, 1999.
6. Lundborg G. Nerve injury and repair. Edinburg: Churchill Livingstone,; 1-22, 1988.
7. Longo FM, Yang T, Hamilton S, et al. Electromagnetic fields influence NGF activity and levels following sciatic nerve transection. J Neurosci Res; 55: 230–7, 1999.
8. Haapaniemi T, Nylander G, Kanje M, Dahlin L. Hyperbaric oxygen treatment enhances regeneration of the rat sciatic nerve. Exp Neurol; 149: 433–8, 1998.
9. Becker KW, Kienecker EW, Andrea I. Effect of locally applied corticoids on the morphology of peripheral nerves following neurotmesis and microsurgical suture. Neurochirurgia; 30: 161–167, 1987.

10. Gold BG, Katoh K, Storn- Dickerson T. The immunosuppressant FK506 increases the rate of axonal regeneration in rat sciatic nerve. *J Neurosci*; 15: 7509–16, 1995.
11. Yetişer S, Kahraman E. An analysis of time-dependent changes of neurotrophic factors (BDNF, CNTF) in traumatic facial nerve injury of a nerve-cut and nerve-crush model in rats. *Otol Neurotol*; 29 (3): 392–6, 2008.
12. Avcı G, Akan M, Yıldırım S, Akoz T. Sinir onarımı ve greftleme (literatürün gözden geçirilmesi) *T Klin Tıp Bilimleri*; 22: 428–437, 2002.
13. Lundborg G. A 25-Year Perspective of Peripheral Nerve Surgery: Evolving Neuroscientific Concepts and Clinical Significance. *J Hand Surg*; 25 (3): 391–414, 2000.
14. Huang TL, Lee CT, Liu YL. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in patients with major depression: effects of antidepressants. *J Psychiatr Res*; 42 (7): 521–5, 2008.
15. Yoshimura R, Mitoma M, Sugita A, Hori H, Okamoto T, Umene W, Ueda N, Nakamura J. Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30; (5): 1034–7, 2007.
16. Lee HY, Kim YK. Plasma brain-derived neurotrophic factor as a peripheral marker for the action mechanism of antidepressants. *Neuropsychobiology*; 57(4): 194–9, 2008.
17. Sataloff RT, Selber JC. Phylogeny and embryology of the facial nerve and related structures. Part I: Phylogeny. *Ear Nose Throat J*; 82: 704–712, 2003.
18. Weiglein AH. Postnatal development of the facial canal. An investigation based on cadaver dissections and computed tomography. *Surg Radiol Anat*; 18: 115–123, 1996.

19. Sataloff RT. Embryology of the facial nerve and its clinical applications. *Laryngoscope*; 100: 969–984, 1990.
20. Sataloff RT, Selber JC. Phylogeny and embryology of the facial nerve and related structures. Part II: Embryology. *Ear Nose Throat J*; 82: 764–774, 2003.
21. Gasser RF, Shigihara S, Shimada K. Three-dimensional development of the facial nerve path through the ear region in human embryos. *Ann Otol Rhinol Laryngol*; 103: 395–403, 1994.
22. Farrior JB, Santini H. Facial nerve identification in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 93: 173–176, 1985.
23. Eshraghi AA, Buchman CA, Telischi FF. Sensory auricular branch of the facial nerve. *Otol Neurotol*; 23: 393–396, 2002.
24. Gillman GS, Schaitkin BM, May M, Klein SR. Bell's palsy in pregnancy: a study of recovery outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 126: 26–30, 2002.
25. Çimen A. Systema nervosum periferikum. Çimen A (ed). *Anatomi*. Uludağ Üniversitesi Yayınevi, Bursa; 634–636, 1994.
26. Lee KJ, Facial Nerve Paralysis. *Essential Otolaryngology Head & Neck Surgery*. 7. edition. Connecticut, Appleton & Lange; 171–94, 1999.
27. Mattox DE. Clinical disorders of the facial nerve in *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE eds. Second Edition, Mosby Year Book, St Louis, 1993 P: 3217–29
28. Erkan ZA. Travmatik fasiyal paralizide cerrahi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. KBB Kliniği, Uzmanlık Tezi İzmir, 2006.
29. Çakır N. Kranial sinirler. Çakır N (ed). *Otolaringoloji, Baş ve Boyun Cerrahisi*, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 430–437, 1999.
30. Greenece EC. *Anatomy of the rat*. (Reprint of Transactions of the American Philosophical Society, Vol 27). New York: Hafner Publishing Co, 1955.

31. Hebel R, Stromberg MW. Anatomy of the laboratory rat. Baltimore: Williams & Wilkins Co, 1976.
32. Johnson PC, Brendel K, Meezan E. Human diabetic perineurial cell basement membrane thickening. *Lab Invest*; 44: 265–270, 1981
33. Myers RR. Anatomy and microanatomy of peripheral nerve. *Neurosurg Clin N Am*; 2: 1–20, 1991.
34. Crescitelli F. Nerve sheath as a barrier to the action of certain substances. *Am J Physiol*; 166: 229–240, 1951.
35. Haftek J. Stretch injury of peripheral nerve. Acute effects of stretching on rabbit nerve. *J Bone Joint Surg Br*; 52: 354–365, 1970.
36. Yoshimura M, Amaya S, Tyujo M. Experimental studies on the traction injury of peripheral nerves. *Neuro Orthop*; 7: 1–7, 1989.
37. Asbury AK, Johnson PC. Pathology of peripheral nerve. *Major Probl Pathol*; 9: 1311, 1978.
38. Powell HC, Myers RR. Pathology of experimental nerve compression. *Lab Invest*; 55: 91–100, 1986.
39. Akyıldız N. Periferik fasiyal paralizileri. Akyıldız N (ed). *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Cilt 2*; 261–328, 2002.
40. May M. Facial Nerve Paralysis. In Paparella MM, Shumrick DA. (eds): *Otolaryngology. Philadelphia, WB Saunders Co.*; s. 1097–1136, 1991
41. May M. Trauma to the facial nerve. In May M: *The Facial Nerve. New York Thieme*; 192–224, 1986.
42. May M, Shambaugh GE. Facial Nerve Paralysis. In Paparella MM, Shumrick DA. (eds): *Otolaryngology. Philadelphia, WB Saunders Co.*, p: 1097-1136, 1991.

43. Nielsen ELK, Wormald J. Facial nerve palsy in mastoid surgery. *Journal Laryngol Otol*; 111: 113–116, 1997.
44. Gren JD, Shelton C, Brackmann DE. Surgical management of iatrogenic facial nerve injuries. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 111: 606–610, 1994.
45. Fisch U. Total facial nerve decompression and electroneuronography. in Silverstein H, Norrell H. *Neurological Surgery of the Ear*. Birmingham, AL: Aesculapius Publishing Co.; 21-33, 1977.
46. House JW. Iatrogenic facial paralysis. *ENTJ*; 75: 220–221, 1996.
47. Granger CV. Prognosis in Bell's palsy. *Arch Phys Med Rehabil*; 57 (1): 33–5, 1976.
48. Akı S, Ozaras N, Uysal H. Sinir ve kasın elektriksel özellikleri, Polinoropatiler. *Elektrodiyagnoz*. Akyuz G, Ozaras N, Gunduz H, Ofoğlu D (eds.). 1. Baskı, Güneş Kitapevi, Ankara, s: 33–127, 2003.
49. Kartush JM, Lilly DJ, Kemink JL. Facial electroneurography. Clinical and experimental investigations. *Otolaryngol Head Neck Surg*; 93: 516–523, 1985.
50. May M, Blumenthal F, Klein SR. Acute Bell's palsy: Prognostic value of evoked electromyography, maximal stimulation and other electrical tests. *Am J Otol*; 5 (1): 1–7, 1983.
51. Eavey RD, Herrmann BS, Joseph JM, Thornton AR. Clinical experience with electroneurography in the pediatric patient. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 115 (5): 600–7, 1989.
52. Fisch U. Prognostic value of electrical tests in acute facial paralysis. *Am J Otol*; 5 (6): 494–8, 1984.
53. Raslan WF, Wiet R, Zeale DL. A statistical study of ENoG test error. *Laryngoscope*. 98 (8 Pt 1): 891–3, 1988.

54. Levi-montalcini R, Hamburger V. Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *J Exp Zool*; 116 (2): 321–61, 1951.
55. Korsching S. The neurotrophic factor concept: a reexamination. *J Neurosci*; 13 (7): 2739–48, 1993.
56. Arumäe U, Sariola H, Haltia M. Apoptosis during development of the nervous system and in degenerative diseases *Duodecim*; 113 (16): 1590–6, 1997.
57. Stahl SM. Temel Psikofarmakoloji. 2. baskı FSH matbaacılık, İstanbul S: 27–34, 2003.
58. Vaswani M, Linda FK, Ramesh S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 27(1): 85–102, 2003.
59. Benfield P, Heel RC, Lewis SP. Fluoxetine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. *Drugs*; 41: 225–53, 1991.
60. Stokes PE, Holtz A. Fluoxetine tenth anniversary update. *Clin Ther*; 19: 1135- 250, 1997.
61. Battal S, Çetin M. Depresyonun ilaçlarla tedavisinde temel ilkeler, *Klin Psikofarm Bül*; 8 (4): 202–214, 1998.
62. Farahani RM, Sadr K, Rad JS, Mesgari M. Fluoxetine enhances cutaneous wound healing in chronically stressed Wistar rats. *Adv Skin Wound Care*; 20 (3): 157–65, 2007.
63. Jennett B, Teasdale G, Fry J, Braakman R, Minderhoud J, Heiden J, Kurze T. Treatment for severe head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 43 (4): 289–95, 1980.
64. Haberkamp TJ, McFadden E, Khafagy Y, Harvey SA. Gunshot injuries of the temporal bone. *Laryngoscope*; 105 (10): 1053–7, 1995.

65. Schwarting S, Schroder M, Stennert E, Goebel HH. Morphology of denervated human facial muscles. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*; 46 (5): 248-56, 1984.
66. Constantinidis J, Akbarian A, Steinhart H, Iro H, Mautes A. Effects of immediate and delayed facial-facial nerve suture on rat facial muscle. *Acta Otolaryngol*; 123 (8): 998–1003, 2003.
67. Mattox DE, Felix H. Surgical anatomy of the rat facial nerve. *Am J Otol*; 8 (1): 43–7, 1987.
68. Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl*; (549): 4–30, 2002.
69. Ramsey MJ, DerSimonian R, Holtel MR, Burgess LP. Corticosteroid treatment for idiopathic facial nerve paralysis: a meta-analysis. *Laryngoscope*; 110 (3 Pt 1): 335–41, 2000.
70. McCormick DP. Herpes-simplex virus as cause of Bell's palsy. *Lancet*; 1: 937–9, 1972.
71. Nakamura K, Yanagihara N. Neutralization antibody to herpes simplex virus type 1 in Bell's palsy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*; 97: 18–21, 1988.
72. Spruance SL. Bell palsy and herpes simplex virus. *Ann Intern Med*; 124: 1045–6, 1994.
73. Furuta Y, Fukuda S, Chida E. Reactivation of herpes simplex virus type 1 in patients with Bell's palsy. *J Med Virol*; 54: 162–6, 1998.
74. Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y. Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneural fluid and muscle. *Ann Intern Med*; 124: 27–30, 1996.
75. Adour KK, Ruboyianes JM, Von Doersten PG, Byl FM, Trent CS, Quesenberry CP Jr, Hitchcock T. Bell's palsy treatment with acyclovir and

prednisone compared with prednisone alone: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol*; 105 (5): 371–8, 1996.

76. Kawaguchi K, Inamura H, Abe Y, Kosu H, Takashita E, Muraki Y, Matsuzaki Y, Nishimura H, Ishikawa H, Fukao A, Hongo S, Aoyagi M. Reactivation of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus and therapeutic effects of combination therapy with prednisolone and valacyclovir in patients with Bell's palsy. *Laryngoscope*; 117 (1): 147–56, 2007.

77. Hato N, Matsumoto S, Kasaki H, Takahashi H, Wakisaka H, Honda N, Gyo K, Murakami S, Yanagihara N. Efficacy of early treatment of Bell's palsy with oral acyclovir and prednisolone. *Otol Neurotol*; 24 (6): 948–51, 2003.

78. Racic G, Denoble PJ, Sprem N, Bojic L, Bota B. Hyperbaric oxygen as a therapy of Bell's palsy. *Undersea Hyperb Med*; 24 (1): 35–8, 1997.

79. D'Sa C, Duman RS. Antidepressants and neuroplasticity. *Bipolar Disord*; 4: 183–194, 2002.

80. Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J, Barok YA. Regional distribution of brain derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J* 9 (8): 2459–2464, 1990.

81. Horch HW. Local effects of BDNF on dendritic growth. *Rev. Neuroscience* 15 (2): 117–129, 2004.

82. Palizvan MR, Sohya K. Brain derived neurotrophic factor increases inhibitory synapses, revealed in solitary neurons cultured from rat visual cortex. *Neuroscience* 126 (4): 955–966, 2004.

83. Frechilla D, Insausti R. Implanted BDNF- producing fibroblasts prevent neurotoxin- induced serotonergic denervation in the rat striatum. *Brain Res Mol Brain Res* 76 (2): 306–314, 2000.

84. Coffey ET, Akerman KE, Courtney MJ. Brain derived neurotrophic factor induced a rapid up regulation of synaptophysin and tau proteins via the

neurotrophin receptor TrkB in rat cerebellar granule cells. *Neurosci. Lett.* 227 (3): 177–180, 1997.

85. Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature* 407 (6805): 802–809, 2000.

86. Bonni A, Brunet A, West AE, Datta SR, Takasu MA, Greenberg ME. Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription – dependent and independent mechanism. *Science* 286 (5443): 1358–1362, 1999.

87. Lommatzsh M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, Virchow JC. The impact of age, weith and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobio. Aging* 26 (1): 115- 123, 2005.

88. Fujimura H, Altar CA, Chen R, Nakamura T, Nakahashi T, Kambayashi J, Sun B, Tandon NN. Brain derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb. Haemost.* 87 (4): 728–734, 2002.

89. Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal development neurotrophic factor in rat brain and platelets. *Neurosci. Lett.* 328 (3): 261–264, 2002.

90. Karege F, Bandolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain derived neurotrophic factor levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry* 57 (9): 1068–1072, 2005.

91. Connor B, Young D, Yan Q, Faull RL, Synek B, Dragunow M. Brain derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer’s disease. *Brain Res Mol Brain Res*; 49 (1–2): 71- 81, 1997.

92. Howels DW, Porritt M, Wong JY, Batchelor PE, Kalnins R, Hughes AJ, Donan GA. Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson’s diseases substantia nigra. *Exp Neurol* 166 (1): 127–135, 2000.

93. Gielen A, Khademi M, Muhallab S, Olsson T, Piehl F. Increased brain derived neurotrophic factor expression in white blood cells of relapsing- remitting multiple sclerosis patients. *Scand J Immunol* 57 (5): 493–497, 2003.
94. Hohlfeld R, Kerschensteiner M, Stadelmann C, Lassmann H, Wekerle H. The neuroprotective effect of inflammation: Implications for the therapy of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 107 (2): 161–166, 2006.
95. Mannion RJ, Costigan M, Decosterd I, Amaya F, Ma QP, Holstege JC, Ji RR, Acheson A, Lindsay RM, Wilkinson GA, Woolf CJ. Neurotrophins; peripherally and centrally acting modulators of tactile stimulus- induced inflammatory pain hypersensitivity. *Proc. Natl Acad Sci USA*, 96(16): 9385–90, 1999.
96. Ziegenhorn AA, Schulte-Herbrüggen O, Danker-Hopfe H, Malbranc M, Hartung HD, Anders D, Lang UE, Steinhagen-Thiessen E, Schaub RT, Hellweg R. Serum nötrophins- A study on the time course and influencing factors in a large old age sample. *Neurobiol Aging*; 28 (9) : 1436–45, 2007.
97. Örsel S. Depresyonda Tedavi: Genel ilkeler ve Kullanılan Antidepresan ilaçlar. *Klin Psikiyatr*; 4: 17–24, 2004.
98. Levinson DF. The genetics of depression: Review *Biol Psychiat*; 60: 84–92, 2006.
99. Kalia M. Neurobiological basis of depression: an update. *Metabolism*; 54: 24–7, 2005.
100. Pan W, Banks WA, Fasold MB, Blunth J, Kasten AJ. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier. *Neuropharmacology*; 37, 1553– 1561, 1998.
101. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koiken K, Komatsu N, Kumakiri C. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol. Psychiatry*; 54, 70–75, 2003.

102. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Psychiatry Res*; 109, 143– 148, 2002.
103. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*; 255(6): 381–6, 2005.
104. Stahl MS. Classical Antidepressants, Serotonin Selective Reuptake Inhibitors, and Noradrenergic Reuptake Inhibitors. *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications*, 2. Baski, Cambridge University Press, s.199–245, 2000.
105. Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci*; 16: 2365–72, 1996.
106. Xu H, Steven Richardson J, Li XM. Dose-related effects of chronic antidepressants on neuroprotective proteins BDNF, Bcl-2 and Cu/Zn-SOD in rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology*; 28: 53–62, 2003.
107. Russo-Neustadt T, Ramirez R, Kesslak JP. Physical activity – antidepressant treatment combinations: impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal model, *Behav. Brain Res.* 120; 87– 95, 2001.
108. Coppel AL, Pei Q, Zetterstrom TS. Bi-phasic change in BDNF gene expression following antidepressant drug treatment. *Neuropharmacology*; 44: 903–10, 2003.
109. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM. Antidepressant- like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), *Pharmacol Biochem Behav* 56; 131–137, 1997
110. Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci*; 22: 3251–61, 2002.

111. Mamounas LA, Blue ME, Siuciak JA, Altar CA. Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain. *J Neurosci*; 15: 7929–39, 1995.
112. Altar CA, Whitehead RE, Chen R, Wortwein G, Madsen TM. Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain. *Biol Psychiatry*; 54: 703–70, 2003.
113. Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 29: 261–265, 2005.
114. Bottlender R, Dobmeier P, Moller HJ. The effect of selective serotonin-reuptake inhibitors in blood coagulation. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 66: 32–35, 1998.
115. Stark P, Fuller RW, Wong DT. The pharmacologic profile of fluoxetine. *J Clin Psychiatry*, 46: 7–13, 1985.
116. Wernicke JF. The side effect profile and safety of fluoxetine. *J Clin Psychiatry*, 46: 59–67, 1985.
117. Demirtaş A. Ratlarda oluşturulan depresyonda Venlafaksin tedavisinin hipokampus beyin Kaynaklı büyüme faktörü üzerine etkisi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Isparta, 2006.
118. Akyüz G. Periferik sinir yaralanmaları, Elektrodiagnoz, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara s: 181–187, 2003.