

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Kamu Hastaneleri Kurumu
Ankara İli 1. Bölge Kamu Hastaneler Birliği
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
KBB ve BBC Kliniği



TAVŞANLARDA FASİAL SİNİRİN TRAVMATİK HASARINDA
REJENERASYON SÜRECİNE TAKROLİMUSUN ETKİSİ.

Dr. K. GÖKÇE TULACI

UZMANLIK TEZİ

Klinik Eğitim Sorumlusu:

Op. Dr. E. Erdal Samim

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Hatice Karadaş

ANKARA 2014

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Kamu Hastaneleri Kurumu
Ankara İli 1. Bölge Kamu Hastaneler Birliği
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
KBB ve BBC Kliniği



TAVŞANLARDA FASİAL SİNİRİN TRAVMATİK HASARINDA
REJENERASYON SÜRECİNE TAKROLİMUSUN ETKİSİ.

Dr. K. GÖKÇE TULACI

UZMANLIK TEZİ

Klinik Eğitim Sorumlusu:

Op. Dr. E. Erdal Samim

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Hatice Karadaş

ANKARA 2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca gösterdikleri destekten dolayı başta eğitim koordinatörümüz Op.Dr.Erdal Samim ve asistanlığımın başlangıcından bitimine kadar her zaman yanımda olup ,mesliğimi öğrenmemin her aşamasında bana yardımcı ,örnek ve destek olan,yetişmemde çok büyük pay sahibi olan Doç.Dr.Hatice Karadaş'a, ihtisasa başladığım hastanedeki hocam Prof.Dr.Ö.Refik Çaylan ve yetiştiğim her iki kliniğin bütün asistan ,başasistan ,uzmanve eğitim görevlilerine içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca, zorlu ihtisas sürecim boyunca desteğini esirgemeyen sevgili eşim ile hayatım boyunca hiçbir özveriden sakınmayarak beni bugünlere getiren sevgili anneme , babama ve kardeşim Gökçer 'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. K.GÖKÇE TULACI

ANKARA - 2014

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER ve FOTOĞRAFLAR DİZİNİ.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Fasial Sinir	2
1.1.1. Fasial Sinirin Embriyolojisi:.....	2
1.1.2. Fasial Sinirin Anatomisi.....	5
1.1.3. Fasial Sinirin Fizyolojisi.....	13
1.1.4. Periferik Sinir Histolojisi.....	14
1.2.Fasiyal Sinir Paralizilerinin Histopatolojik ve Klinik Sınıflandırılması.....	16
1.3.Fasiyal Sinir Paralizilerinin Etyolojisi.....	18
1.4.Sinir Yaralanmalarının Cerrahi Tedavisi.....	21
1.5.Takrolimus	31
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3. BULGULAR.....	36
4. TARTIŞMA.....	44
5. SONUÇ.....	49
6. KAYNAKLAR.....	50

ŞEKİLLER ve FOTOĞRAFLAR DİZİNİ

Şekil 1: Fasiyal sinirin segmental anatomisi

Şekil 2 : Fasiyal sinirin meatal bölümdeki komşulukları

Şekil 3 : Meatal bölümün anatomisi

Şekil 4: Fasiyal sinirin timpanik ve mastoid segmentleri

Şekil 5: Fasiyal sinirin ekstratemporal dallanma şekilleri

Şekil 6: Fasiyal sinir hasarının sınıflandırılması

Şekil 7: Takrolimus'un kimyasal formülü.

Fotoğraf 1:Çalışma grubundan ışık mikroskopik bir görüntü

Fotoğraf 2: Kontrol grubundan ışık mikroskopik bir görüntü

Fotoğraf 3:Çalışma grubundan (EM) fotoğrafı

Fotoğraf 4:Çalışma grubundan (EM) fotoğrafı

Fotoğraf 5:Çalışma grubundan (EM) fotoğrafı

Fotoğraf 6:Kontrol grubundan (EM) fotoğrafı

Fotoğraf 7:Kontrol grubundan (EM) fotoğrafı

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Tablo 1 House-Brackmann fasiyal paralizi derecelendirme sistemi

Tablo 2: Periferik fasiyal paralizi nedenleri.

Tablo 3: Fasiyal paralizi tedavisinde kullanılan cerrahi girişimler

Tablo 4: Deney ve kontrol gruplarına göre akson çapı, myelin kılıf kalınlığı ve total myelinli akson sayılarının dağılımı

Tablo 5: Deney ve kontrol gruplarına göre akson çapı dağılımı

Tablo 6: Deney ve kontrol gruplarına göre myelin kılıf kalınlığı dağılımı

Tablo 7: Deney ve kontrol gruplarına göre total myelinli akson sayısı dağılımı

Tablo 8: Deney ve kontrol gruplarına göre vakuoler dejenerasyon sayısı dağılımı

KISALTMALAR

FS :Fasial sinir

TPFSP :Travmatik periferik fasiyal sinir paralizisi

PFP :(periferik fasial paralizi)

DKY :Dış kulak yolu

EM :Elektron mikroskopu

FKBP :FK506 bağlayıcı protein

1.GİRİŞ

İnsan ilişkilerinde, sürekli göz önünde olması ve ifadenin bir göstergesi olarak kabul edilmesinedeni ile mimikler ve yüzün görünümü çok önemlidir. İnsanların yüz ifadesi, onların fiziksel ve kalımsal 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(1). Bununla birlikte tat alma duyusunun taşınması, yüksek gürültüden iç kulağın korunması gibi diğer bir çok fonksiyonu FS sağlamaktadır (2).

Bilindiği gibi FS mikst bir yapıya sahiptir yani FS; motor, parasempatik ve sensitif lifleri içeren bir kraniyal sinirdirBu çoklu fonksiyonundan dolayı, FS'in etkilendiği durumlarda, hastalarda gerek fonksiyonel, gerekse ruhsal birçok problemler meydana gelebilmektedir (3)Fasiyal paralizi, yedinci kafa çifti olan FS'nin etkilenecek motor inervasyon yapamaz duruma gelmesidir (4). Periferik fasiyal paralizinin nedenleri arasında ilk sırayı Bell paralizisi almaktadır (5). Etyolojisi belirlenebilen diğer en sık neden ise travmalardır (6).

TPFSP, genellikle yüz ve temporal kemik travmaları gibi kafa travmalarından sonra nadiren iatrojenik olarak meydana gelebilmektedir. İatrojenik nedenler arasında timpanoplasti, mastoidektomi , mastoid obliterasyon, stapedektomi, endolenfatik keseye ve vestibüler sinire yönelik girişimler gibi timpano-mastoid cerrahiler, akustik tümör cerrahisi ve parotidektomi gibi girişimler sayılabilir (7). Yüz ve yüz kaslarının insan hayatındaki kozmetik ve fonksiyonel öneminden ve PFP(periferik fasial paralizi)nin insan hayatına fonksiyonel ve ruhsal etkilerinden ötürü TFSP'de komplet kesi veya hasardan şüphe ediliyorsa en kısa zamanda cerrahi olarak tedavi edilmelidir (2). Cerrahi tedavi seçenekleri arasında FS dekompresyonu; uçlan karşılıklı duran sinir kesileri için uç- uca anostomoz, sinir dokusu kayıplarında fasial sinir seyri değiştirilerek karşılıklı getirilen sinir uçlarına uç-uca anostomoz ve aurikularis magnus veya sural sinirden serbest sinir grefli ile onarım bulunmaktadır (8).

TPFSP'de mevcut cerrahi ve medikal tedaviler ile tam olarak sekelsiz iyileşme ihtimali düşüktür (9). Bu sekellerin kişide oluşturacağı fonksiyonel, kozmetik ve ruhsal problemlerin önüne geçilebilmesi için periferik fasial paralizilerin (PFP) iyileşmesinde cerrahi tedaviye ilave olarak sinir iyileşmesini arttıran yeni tedavi çeşitlerinin ortaya konulmasına ihtiyaç vardır(10). Sinir hasarı sonrasında iyileşmeyi hızlandırmak için birçok yöntem kullanılmıştır. Bunlardan bazıları; gangliosidler, hormonlar, elektromanyetik alan çalışmaları (11,12), hiperbarik oksijen tedavisi (13), ve kortikosteroidlerdir (14) .

Nörotrofik ajanlar nöronları destekleyen, büyümeyi stimüle eden, hasarlanmış sinirlerin iyileşmesinin hızlandırıcı ajanlardır(10). Takrolimus FDA onaylı bir immünsüpresan ilaçtır (15). Son yıllarda yapılan çalışmalar takrolimusun nöroprotektan ve nörotrofik özelliklerini ön plana çıkarmaktadırlar(16). Bu bilgi ve araştırmalardan yola çıkarak bu çalışmadaki amacımız TPFSP'de cerrahi tedavi sonrası sinir iyileşmesi üzerine takrolimusun etkinliğini araştırmaktır.

1.1. FASİAL SİNİR

1.1.1. Fasial Sinirin Embriyolojisi

Embriyonel hayatın ilk üç ayı içerisinde FS'nin normal seyri, dallanması, kendi arasındaki ve diğer sinirlerle olan bağlantıları oluşmaktadır (17). Ancak FS'nin tam olarak gelişmesi doğumdan sonraki ilk dört yıl içerisinde gerçekleşmektedir (18). Embriyolojik olarak FS ikinci brankial arkten gelişir (19). FS'e ilişkin ilk doku gebeliğin ilk üç haftasında ortaya çıkar. Embriyonun henüz 3 mm büyüklüğünde olduğu bu zaman diliminde nöral krest rombensefalonun arka ve yanında hücre topluluğu olarak belirlemiştir. Otitik kapsülün ön kısmında yer almaktadır. Bu hücrelerden, aynı zamanda, VIII. kranial sinirde (vestibülokoklear sinir) kaynak alır. Bu nedenle, bu hücre grubu akustikofasial premordium olarak adlandırılır. Akustikofasial premordium dördüncü hafta sonunda belirgin hale gelmektedir (20). FS akustikofasial premordium'un dış tarafında yer almıştır ve ektodermin kalınlaşmış kısmı ile yakın ilişkiindedir. Bu kalınlaşmış ektoderme "placode" adı verilmektedir. Embriyo 32 günlük olduğunda genikulat ganglion ve

korda timpani belirir ve sinirler ikinci faringeal arkın mezenşiminde sonlanır. Mezenşim bu noktada kalınlaşarak FS'nin ana gövdesini oluşturmaya başlar. Mezenşimin ön kısmında ise korda timpani gelişmektedir (21). Akustikofasyal primordiuma yakın kısımda, fasiyal ve akustik parçalar olmak üzere sinirsel dokular iki ayrı parçaya ayrılırlar. Bu bölge beşinci hafta sonunda belirginleşir. Bu zaman diliminde FS'nin motor nükleusu da tanınmaya başlar. Nükleus iki parçaya ayrılır. Küçük ve arkada kalan parça aksesuar sinir nükleusunu meydana getirirken, önde kalan büyük parça ise esas çekirdeği oluşturacaktır. VI. ve VII sinir nükleusları birbirileri ile çok yakın ilişkidir ve ponsta yerleşmişlerdir. Mezensefalunun 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. VI. ve VII. sinir çekirdekleri arasındaki bu yakın ilişki, konjenital Moebius sendromundaki bulgular, bazı akkiz vasküler ve tümöral bozukluklarda karşılaştığımız klinik tabloyu açıklamaktadır (18).

Gebeliğin yedinci haftasında FS kökleri belirgin hale geçer. Bu dönemde genikulat ganglion da belirgin hale gelmiştir. N. intermedius FS' in duyuşal parçasını oluşturur. Beyin sapım FS ve VIII. sinir arasında terk eder (22).

FS'nin iki ayrı fasiküle ayrıldığı ve bunların genikulat ganglionu alttan ve üstten dolaştıkları bilinmektedir. N. intermedius, FS'nin motor liflerinden ayrı ve bağımsızdır. Bu nedenle konjenital FS paralizilerinde, eğer motor nükleus gelişmemiş ise mimik kaslarında hareket görülmez, fakat tat ve gözyaşı gibi fonksiyonlar salim kalabilir. Bu nedenle topografik testler konjenital FS paralizilerinde değer taşımamaktadır (23).

FS genikulat ganglionunun dışından dolaşırken koklea ile yakın ilişkide bulunmaktadır. Embriyo 44 günlük olduğunda ise genikulat ganglion alt tarafında koklea spiralleri belirlemeye başlar. Stapes kası ve Reichart kırırdağı da ortaya çıkar. Bunlara bağılı olarak korda timpaninin seyride değişir ve konkav gidiş döner. Embriyo 48 günlük olduğunda ise koklear kanal spiralleri FS'nin önüne geçer. Stapes ve stapes kası FS'nin derinine doğru belirginleşir. FS'nin horizontal parçasının ön ve altına doğru yer değiştirir. FS' nin en ön tarafında petrozal siniri verir ve posterior auriküler dal ortaya çıkar.

FS'nin temporal kemik içindeki seyri beyinden vertikal bir şekilde ikinci brankial arka ulaşır; fakat 6. haftadan itibaren sinir genikulat gangliyonun arkaya doğru kıvrılır. Kısa bir horizontal yol aldıktan sonra, yeniden vertikal duruma gelir ve ikinci brankial arka ulaşır. FS'nin seyri 8. hafta sonunda membranöz labirent çevresinde kıkırdak otik kapsül oluştuktan sonra son şeklini alır. Çünkü bu devrede membranöz labirent yetişkindeki çaplarına erişmektedir. İki hafta sonra kıkırdak kemikleşmeye başlar ve FS çevresindeki kemik duvar ancak beşinci haftadan sonra oluşur.

FS'nin intratemporal dallarının embriyolojik gelişimi: Embriyolojik olarak temporal kemik içinde FS'nin verdiği ilk dal korda timpanidir. Bunu büyük (majör) petrozal sinir izler. Korda timpani gebeliğin beşinci haftasında birinci faringeal cebin önünde belirir ve beşinci kranial sinirin mandibuler dalı yakınında sonlanır. Bir hafta sonra submandibuler bez ortaya çıkar. Beşinci kranial sinirin lingual dalıda belirginleşir. Lingual sinir ve korda timpani, yedinci haftanın sonunda birbirleriyle birleşirler. Stapes kası ve kasa giden FS dalı sekizinci hafta sonunda belirginleşir. Bu sırada petrozal sinirde oluşmaya başlamıştır ve FS ile timpanik pleksus arasında ince liflerle bağlantılar kurulur. N.vagus'un auriküler dalı, dokuzuncu sinir dalları ve FS'nin dalları anastomoz yaparak Dış kulak yolunun (DKY) hissiyetini sağlarlar. Timpanik pleksustan küçük ve rastgele dallar FS'ye ulaşır. Bu dalların FS'nin viral paralizilerinin nedeni olduğu düşünülmektedir (22). FS ile bazı kranial sinirlerin anastomoz yaptığı ve bu yolla değişik viral enfeksiyonların FS'ye geçtiği ve idiopatik olarak kabul edilen Bell paralizisinin bu şekilde ortaya çıktığı yönünde görüşler vardır (18).

FS'nin ekstratemporal dallarının embriyolojik gelişimi: FS temporal kemik dışında dallanmaya, temporal kemiğe en yakın olan dalları vermekle başlar. Örneğin; önce postauriküler daha sonra da digastrik dalı verir. Dalların meydana gelmesi yedinci hafta içinde olur. Bundan sonra FS'nin yüz kaslarına doğru geliştiği temporofasial ve servikofasial dalları verildiği görülür. Bu gelişme sekizinci haftaya uyar. FS sekizinci haftanın sonunda başlayarak yüzde tam bir dallanma gösterir ve 12. haftanın sonunda gelişmesini tamamlar (18).

FS'nin doğumdan sonraki gelişmesi: Doğumda mastoid henüz gelişmemiştir ve timpanik halka dardır. FS mastoidden çıkışta hemen deri altında bulunur. Bu durum 2-4 yaşa kadar devam eder (24). Ayrıca çocuklarda başlangıçta miyelin liflerin sayısı azdır. Yaş ile miyelinli sinir liflerinin sayısı artar. Bu durum kırk yaşma kadar devam eder ve kırk yaşından sonra da tersine miyelinsiz sinir lifleri giderek atmaya başlar

1.1.2.Fasial Sinirin Anatomisi:

Embriyolojik olarak ikinci yutak kavsine ait olan FS, motor, tat, sensitif ve parasempatik liflerden oluşmuş mikst bir yapı gösterir. Motor liflerin başlangıcı ponda bulunur ve motor nükleus, bir ana çekirdek iki aksesuar çekirdekten oluşmuştur.

Ana motor çekirdek, yukarıda V. sinirinin mastikatör çekirdeği, aşağıda IX. ve X. sinire ait nükleus ambiguus ile birlikte hücresel bir kolon oluşturur. Ana motor çekirdekte fonksiyonel olarak inferior, medial, dorsal, süperior ve ventral olmak üzere beş bölge vardır. Ventral bölge orbiküler ve frontal kasları, korpus trapezideus'un hemen gerisinde yer alan ve akustik uyarımların geldiği intermediyer bölge auriküler kasları, dorsal bölge peribukkal kasları, medial bölgenin büyük kısmı yanak kaslarını inerve eder (25).

Aksesuar motor çekirdekler dorsal ve ventral olmak üzere iki tanedir. Dorsal çekirdeğin, diğastrik adalenin arka karnını inerve ettiği gösterilmiştir. Ventral çekirdek ise ana çekirdeğin medial bölgesi ve olivo-protuberantia ile bağlantılıdır. Bu direk bağlantılar, ventral aksesuar çekirdeğin stapes refleksinde ve ossiküler adaptasyonda rol oynadığını göstermektedir.

Ana motor çekirdeğin orbiküler ve frontal kasları inerve eden ventral bölgesi bilateral kortikal inervasyon, diğer bölümleri kontralateral kortikal inversiyon alır. Bu kortikal bağlantılar dışında, fasikülüs genikulata, eksrapramidal sisteme ait değişik yollar, serebral ve serebellar turunkuslar ile ana motor çekirdek arasında bağlantılar vardır. Bunlar sayesinde sensitif uyarılar fonksiyonel uyum ve diğer serebral motor merkezlerle senkron çalışma olanağı doğar (26).

FS'nin parasempatik lifleri, lakrimo-muko-nazal sistem ve nükleus salivatorius pontis olmak üzere iki bölgeden köken alır. FS'nin eksternal radiküller dalı boyunca yerleşmiş üç vejetatif nükleustan oluşan "lakrimo-muko-nazal sistem"den köken alan parasempatik lifler perifere doğru motor liflerle birlikte giderler. Ganglion genikuli seviyesinde n. petrosus süperfisyalis majör ile FS'den ayrılırlar. Nükleus salivatorius pontis kökenli parasempatik lifler ise n. intermedius içinde perifere doğru yol alırlar ve korda timpani aracılığıyla fasial sinirden ayrılırlar.

Dilin 2/3 ön bölümüne ait tat duyusunu taşıyan lifler korda timpani içerisinde fasial sinire ulaşır ve merkeze doğru ilerler. Bu yolun birinci motor nöronu ganglion genikuli de bulunur. Buradan itibaren n.intermedius içinde ilerleyen tat duyusu lifleri bulbusta ve ponsta traktus solitarius'a katılırlar ve traktus solitarius'ta sonlanırlar. Bu çekirdekten başlayan yol (ikinci nöron) kortikal tat merkezlerine ulaşır (27).

DKY arka duvarı ve yakın timpan zar bölümünün, DKY girişinin, konkanın, tragusun, heliks, antiheliks ve lobülün bir kısmının cildine ait sensitif uyarımları taşıyan lifler ganglion genikuli'de bulunur. N. intermedius ile merkeze doğru ilerleyen bu sensitif lifler bulbusta n. intermedius'a ait desendenan yola katılırlar ve bu yol ile ilgili nükleusta sonlanırlar (28).

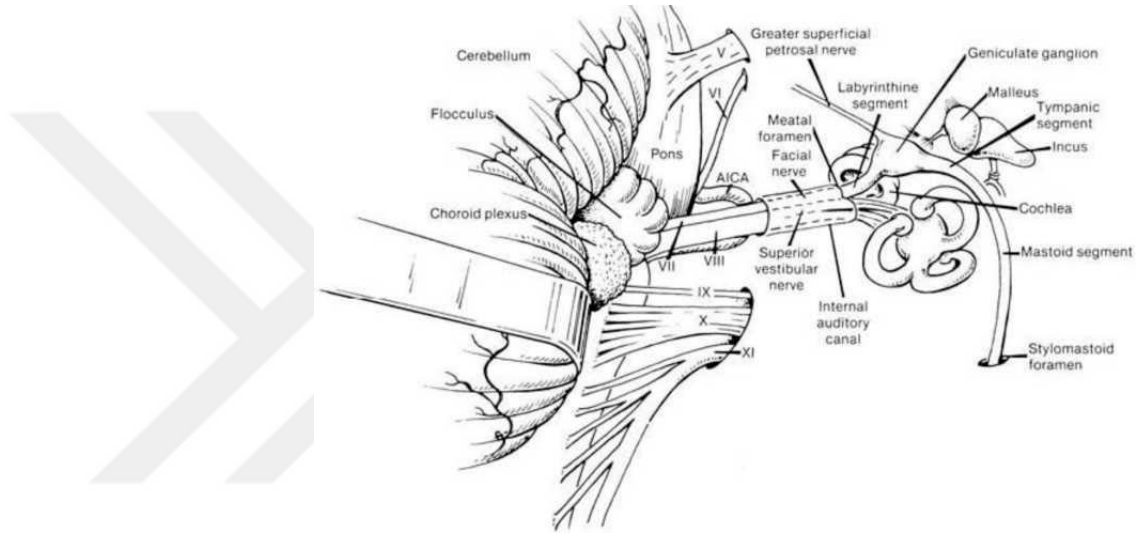
Fasial sinirin sensöriyal dalları üç gruba ayrılır- (25):

1) Özel visseral afferent lifler: Bu lifler, genikülat gangliyonundaki ünipolar nöronlardan çıkarlar. Korda timpani ve lingual sinir yoluyla perifere doğru yol alarak dilin 2/3 ön kısmının tat duyusunu sağlar. Merkeze doğru n. intermedius yoluyla traktus solitarius'a gelir ve nükleus solitarius'ta sonlanır. Genel visseral afferent liflerin genikülat gangliyonunda birinci nöronları bulunur. FS motor dalları ile birlikte perifere doğru uzanarak yüzün derin duyusunu sağlar.

1) Genel visseral efferent lifler: Bunlar parasempatik sekretuar liflerdir. Ponsta fasial nükleusun hemen yanında bulunan süperior ve salivator nükleustan başlarlar. Sekretuar dokulara dağılmadan önce V. kranial sinir dalları ile parasempatik ganglionlarda anastomoz yaparlar. Bazı lifler n. süperfisyalis majör ile sfenopalatin gangliyonuna ulaşır ve buradan lakrimal ve palatin glandlara dağılır.

Liflerin bir kısmı n. petrozis süperfisyalis minör ile otik gangliona gelirler. IX. kranial sinir ile birlikte parotis bezine sekretuar lifler verir. Bir kısım lifler de korda timpani yoluyla submandibüler ve sublingual bezlerin innervasyonunu sağlar.

2) Özel visseral efferent lifler: Bu lifler fasial sinirin motor nükleusundan oijn alırlar. Fasial sinirle, yüz adelerine, skalpa, platismaya, digastrik arka karnına ve stiloid adeleye dağılırlar



Şekil 1. Fasiyal sinirin segmental anatomisi(29).

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. petrozus major
 - N. stapedius

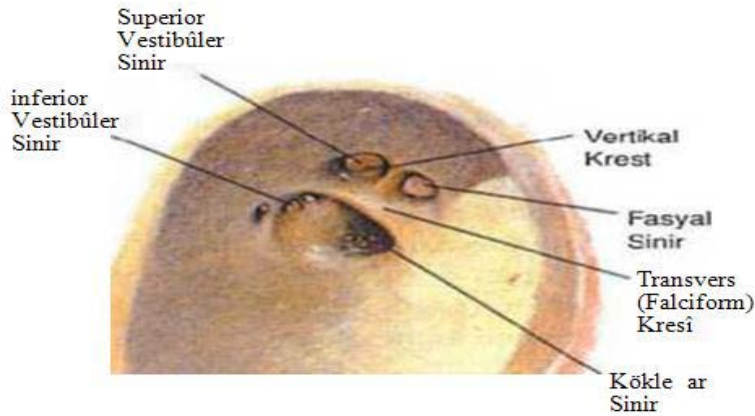
■ Korda timpani

4. Ekstratemporal bölüm

- N. Auricularis Posterior
- Ramus stilochoideus, ramus digastrikus
- Uç dallar (temporofasiyal ve servikofasiyal) : Temporal, Zigomatik,

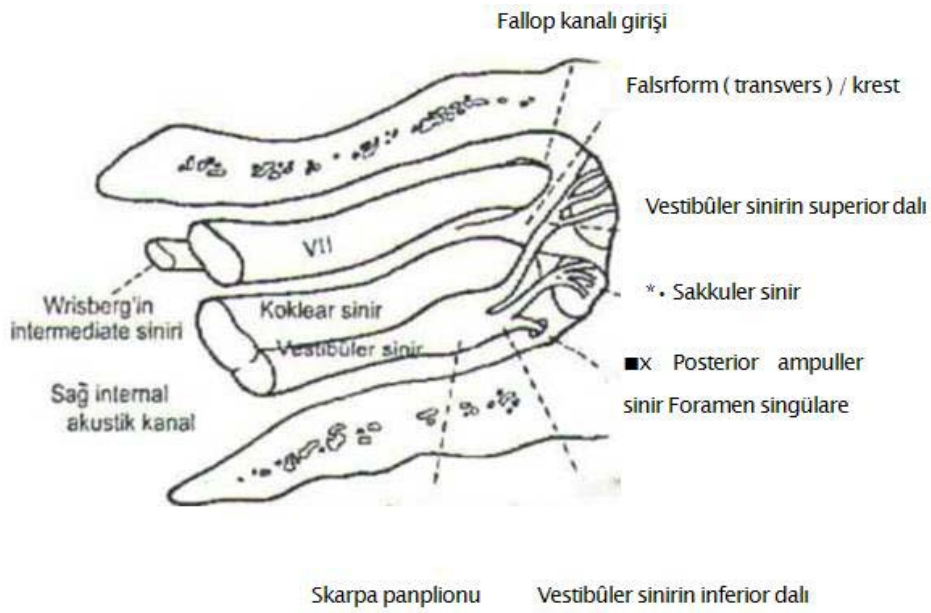
Bukkal, Marjinal mandibuler, Servikal dallar

İntrakraniyal (pontin) bölüm: Yaklaşık 23-24 mm uzunluğundadır. VII. kraniyal sinirin pontadaki başlangıç noktasından iç kulak kanalına kadar uzanır (Şekil 1). FS, N. İntermedius (Wrisbergsiniri), VIII. sinir ve iç kulak yoluna giden damarların hepsine "Akustikofasiyal pedikül" denir. Bu pedikülün ponstan çıktıktan sonraki seyri şöyledir: Altında posteroinferior serebellar arter, sinüs petrozus inferior ile alt ve dışında IX, X, XI. sinirler bulunur. Üstünde tentorium serebelli ve bunun yapışma çizgisi boyunca sinüs petrozus superior 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 (30).



Şekil 2. Fasiyal sinirin meatal bölümdeki komşulukları (31).

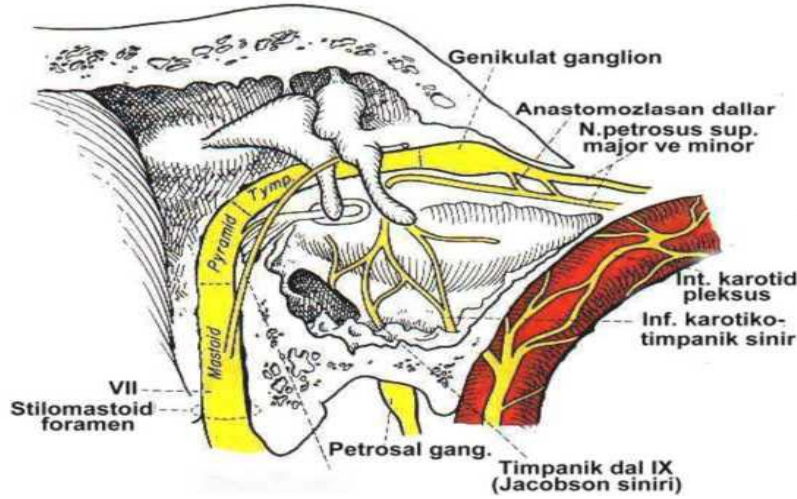
Meatal bölüm: 6-8 mm uzunluğundadır. İç kulak yolu dibinde bulunan transvers bir kret burayı üst ve alt olarak ayırır. Bunun üzerinde bulunan vertikal kret ise fasiyal ve süperior vestibüler siniri ayırır. N. intermedius siniri iç kulak kanalı girişine kadar FS'ye paralel olarak ilerler. Fundusta FS ile birleşir. FS burada öne ve yukarı doğru seyrederek VIII. Sinir pedikülünün içkulak yolu girişine yaklaşınca N. Kohlearis ve N. Vestibularis birbirinden ayrılır, vestibüler sinir daha sonra süperior ve inferior olarak ayrılır (30). Süperior vestibüler sinir arka üst, inferior vestibüler sinir ise arka alt kısımdan temporal kemiğe girer. Buna göre FS ön üst, kohlear sinir ise ön alt kısımda yer alır (Şekil 2 ve 3).



Şekil 3. Meatal bölümün anatomisi (30).

Labirentin segment: 2-6 mm uzunluğundadır. Öne, dışarı ve yukarı doğru seyrederek İç kulak kanalının fundusundan genikulat gangliona kadar uzanır. Burada 1. dirseği yapar. Posterolaterale bakan dar bir açı yapar (30). 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 (30).

Timpanik segment: 10-12 mm uzunluğundadır. Arkaya, dışa birazda aşağıya doğru keskin bir dönüş yapar buradaki açı 75 derecedir. Genikulat gangliondan FS'in 2. dirseğine kadar uzanır. Bu segment horizontal düzlemlle 17 derecelik bir açı yapar. Bazı kaynaklarda ikinci dirsek piramidal segment olarak da sınıflandırılır (Şekil 4). Bu segmentte FS orta kulağın mediyal duvarında seyrederek. Prosesus 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 (30).



Şekil 4.Fasiyal sinirin timpanik ve mastoid segmentleri (31).

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 (30).

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 pleksus interparotideustan çıkan r. temporales, r. zigomatikus, r. bukkales, r. lingualis, r. marginalis mandibula ve r. kollidir (32).

N. petrozus major: Ganglion genikuliden çıkar. Yumuşak damak mukozasında dağılan tat liflerinden oluşmuştur. Fakat ganglion pterigopalatinuma giden preganglioner parasempatik lifleri de içerir (32).

N. petrozus major petröz piramidin ön yüzünde hiatus kanalis fasiyalis denilen yarıktan geçerek kemiği terk eder. Sulkus nervi petrozus majoriste seyredir. Foramen laserum içinde a. karotis interna çevresinde yer alan sempatik sinir ağından (pleksus 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 (32).

N. stapedius: Cavum timpaninin arka duvarı üzerinde FS'den ayrılır. Küçük kanal içinden geçerek musculus (m) stapediusta dağılır (32).

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 seyredir. 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 (32).

Ekstratemporal bölüm: Temporal kemikten çıktıktan sonraki kısımdır.

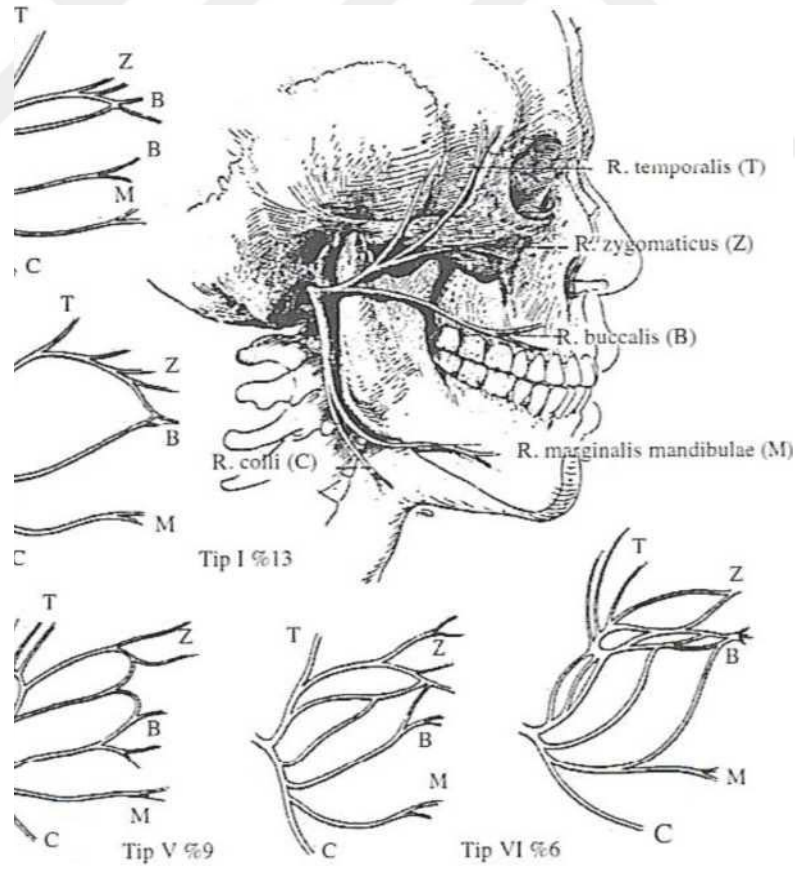
N. Aurikularis Posterior: For. stilomastoideumdan çıktıktan sonra FS'den ayrılan ilk daldır. DKY ile prosessus mastoideus arasında yukarı doğru yükselirken ramus aurikularis ve ramus oksipitalis'e ayrılır. Kulak dış kasların da ve m. oksipitofrontalisin venter oksipitalisinde dağılır (32).

FS'in diğer dalları r. stilohyoideus ve r. digastrikus aynı isimli kaslara (m.

stilohiyoideus, 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 (33) (Şekil 5).



Şekil 5.Fasiyal sinirin ekstraporal dallanma şekilleri (30).

Tavşan Fasial Sinirinin Anatomisi(10):

Tavşan FS'si aurikula anteroinferior kısmından ekstrakranial kısma çıkmaktadır. Aurikula alt kısmında yerleşmiş olan parotis glandının derininde lokalizedir. Parotis glandı tamamen diseke edilirse FS'nin ana trunkusuna ulaşılır. Fasial sinir ana trunkusu yukarıdan aşağı ve içten dışa doğru bir seyir gösterir. FS'den yukarı doğru çıkan dal posteror aurikular sinir adı alır. Daha sonra aşağı ve geriye doğru boyna uzanan bir dal verir ve bu dal n. servikalis adı alır. Fasial sinir yaklaşık 1 cm'lik seyir gösterdikten sonra marjinal mandibular dalı verir. Bu dal aşağı doğru giderek ağız kenarı ve bıyık hareketlerini sağlar. Marjinal mandibular daldan sonraki kısım bukkal dal adı alır. Bukkal dal yaklaşık 2 cm kadar zigomatik adalenin üzerinde seyrederek ve 2 dalcığa ayrılır. Bu dallar dorsal ve ventral bukkal dallardır. Bu dalların terminal kısımları ise anastomoz yapar.

1.1.3.Fasial Sinirin Fizyolojisi

Fasial sinir anatomi ve fizyolojisini bilmek bu sinirin patolojilerini daha iyi anlayabilmemiz için gereklidir. VII. kranial sinir olan fasial sinir yapı olarak motor, sensoriyel ve parasempatik sekretuar lifler içeren bir sinirdir. Yaklaşık 10.000 fibril içerdiği, bunlardan 7000 tanesinin miyelinize ve motor fonksiyon yaptığı, 3000 kadannında miyelinize olmayan fibriller olduğu ve bunların da sensoriyel ve sekretuar görev yaptıkları kabul edilir (2).

Motor lifler başlıca, yüzün mimik kaslarını, boyunda platizma, diyastrik kas arka kamı, postaurikular kas, stylohyoid kas ve stapedial kası innerve etmektedir.

Parasempatik lifler, süperior salivator nukleustan çıkan preganglionik liflerin bir kısmı nervus petrosus süperfisiyalis major olarak, ganglion sfenopalatine gelir. Post ganglionik lifler lakrimal ve palatin bezlere innervasyon sağlar. Diğer bir kısmı ise lesser petrosal sinir olarak otik gangliona gelip sinaps yapar. Buradan IX. kranial sinir lifleri ile birlikte parotis bezine parasempatik lifler şeklinde ulaşırlar. Bu parasempatik liflerin bir kısmı da korda timpani siniri aracılığı ile submandibular gangliona gelip sinaps yaparlar ve post ganglionik lifler, submandibular, sublingual

ve diğ er oral kavite içinde bulunan minör tük rük bezlerine parasempatik innervasyon sağ larlar (34).

Özel sensoriyel (visseral afferent) lifler, dilin 2/3 ön kısmından kaynaklanan tat duyusunu alır. Lingual sinir, korda timpani ve nervus intermedius aracılığı ile traktus solitarius ve nihayet ntikleus solitarius da sonlanırlar.

1.1.4.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 (35). 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 (35). 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 (36). Perinöryumun morfolojik özellikleri değerlendirilecek olursa, perinöryumun semielastik ve semigeçirgen olduğu görülebilir (37). Normalde burada, diğ er 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 (36). Herhangi bir şekilde perinöryum hasarı oluştuğ unda, bu basınç nedeni ile sinir lifleri bu defektten dışarı herniye olur ve iskemiye bağı olarak

demyelinizasyon oluşur. Perinöryum uzun aksta da bir gerginliğe sahiptir. Bu durum sinir kesilerinin cerrahisini daha da zorlaştırır. Sinirler lezyon oluşmaksızın %10'u kadar gerdirilebilirler (38). 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 etkilerden korur. Endonöryumdaki kollajen liflerinin endonöral fibroblastlardan çok Schwann hücreleri tarafından yapıldığını gösteren bir takım bulgular da vardır (39). Endonöryumdaki hücrelerin sinir fonksiyonuna önemli katkıları vardır. Bu hücrelerden en önemlisi endonöral hücrelerin yaklaşık %90'nını oluşturan Schwann hücreleridir (40). 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 (36). Schwann hücreleri, endonöryumdaki iskemiye en hassas hücrelerdir. Bu hücrelerin iskemiye, 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 örneklerindedir (41).

1.2. FASİYAL SİNİR PARALİZİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK VE KLİNİK SINIFLANDIRILMASI

A. Histopatolojik Sınıflama

A.1.Seddon Sınıflaması

PPF'de sinirde meydana gelen histopatolojik değişiklikler üç kategoriye ayrılarak incelenir (42, 43):

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 (43).

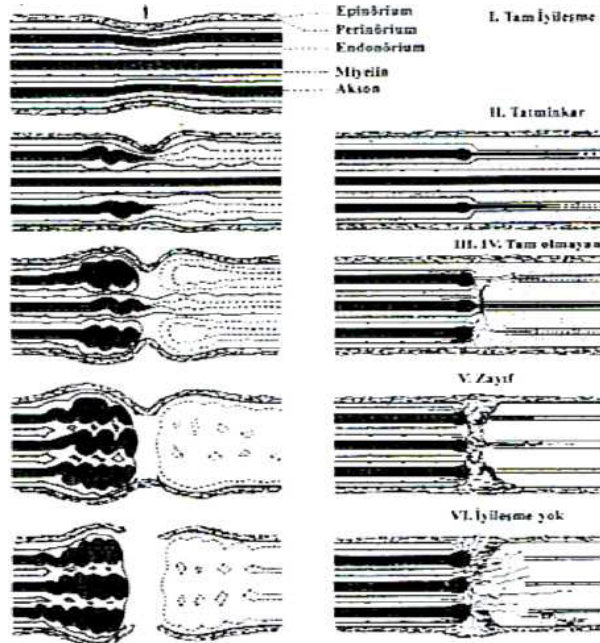
b- Aksonotemezis: Baskı, travma veya viral enfeksiyonlar sonucu sinir etrafında oluşan bası aksoplazma iletimini tamamen bloke eder. Bası ortadan kalkmazsa akson ölür ancak endonörium sağlamdır. Aksonda Wallerian dejenerasyon başlar. Bası ortadan kalkarsa akson endonöral tüpün içini doldurarak kendini onarabilir ve kaslara ulaşabilir. Aksonotemeziste 1-2 ay içinde tam iyileşme mümkündür, lezyon yerinden distale doğru günde 1 mm'lik rejenerasyon olmaktadır (43).

c- Nörotemezis: Hem akson hem de endonörium hasar görmüştür. Travma veya lezyona bağlı olarak doğrudan nörotemezis meydana gelebileceği gibi, aksonotemezis 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 (43).

A.2.Sunderland Sınıflaması

Sunderland periferik sinirde meydana gelen hasarı 5 dereceye ayırmıştır (43) (Şekil 6).

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 nörotezise 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 6. Fasiyal sinir hasarının sınıflandırılması (44).

B. Klinik Sınıflama

House -Brackmann FS evreleme sistemi (43); tablo 1 'de verilmiştir.

Tablo 1. House-Brackmann fasiyal paralizi derecelendirme sistemi (1985).

Disfonksiyon derecesi	Paraliziin derecesi (Grade)	Tanım
Normal	I	<ul style="list-style-type: none">• Bütün yüz bölgelerinde normal, simetrik fonksiyon
Hafif disfonksiyon	II	<ul style="list-style-type: none">• Sadece dikkatli inceleme ile farkedilebilen hafif kas zayıflığı• Minimal efor ile gözünü tamamen kapatabilir. Maksimal efor ile gülümseme sırasında hafif asimetri.• Güçlkle farkedilebilen sinkinezi bulunabilir Sinkinezi veya spazm yoktur.
Orta derecede dis fonksiyon	III	<ul style="list-style-type: none">• Belirgin kas zayıflığı• 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	<ul style="list-style-type: none">• Belirgin re çehre bozukluğuna neden olan kas zayıflığı• 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	<ul style="list-style-type: none">• Zorlukla farkedilebilen hareket• Göz kapağında çok zayıf hareket vardır, ancak gözünü kapatamaz.• Ağız köşesinde çok zayıf hareket vardır. Sinkinezi, kontraktür veya spazm yoktur.
Komplet paralizi	VI	<ul style="list-style-type: none">• Yüzde hareket yoktur ve istirahat halinde tonus kaybolmuştur.• Sinkinezi, kontraktür veya spazm yoktur.

1.3.FASİYAL SİNİR PARALİZİLERİNİN ETYOLOJİSİ:

FS seyri boyunca kaza sonucu veya iyatrojenik olarak travmalara maruz kalabilir. İdyopatik fasiyal paralizilerden (Bell paralizi) sonra en sık sebep travmatik nedenli fasiyal paralizilerdir (45).

Periferik fasiyal paralizi yapan birçok sebep vardır.. Vakaların büyük bir kısmında da belirginbirsebeb 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 (46). Bu nedenler Tablo 2 'de verilmiştir.

Tablo 2. Periferik fasiyal paralizi nedenleri.

1. Doğumsal	Doğum kanalında sıkışma, forsepsle doğum, Miyotonik distrofika, 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, poliomyelit, 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 porfiria, 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, Gullian Barre sendromu, Sarkoidoz, Multiple skleroz, Miyastenia gravis, osteopetrozis

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 (43).

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.

İatrojenik FS paralizileri nadir olarak görülmesine rağmen hem hasta hem de cerrah için kötü bir durumdur ve insidansı %1 olarak rapor edilmiştir (47). 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. (47) mastoid cerrahi sırasındaki iyatrojenik fasiyal paralizi insidansını %1,7 olarak rapor etmişlerdir. FS'nin intratemporal bölümünün iyatrojenik hasarlarının tedavisi sebebe bağlıdır. Sinirin kesilmek zorunda kaldığı 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 (48). Bu işlem yapılırken gerginlik oluşmamalı ve yeniden yönlendirme denenmelidir. Fisch (49), risk altındaki hastalarda travmalardan sakınmak için monitörizasyon kullanımını önermiştir. Literatürde iyatrojenik FS yaralanmalarının nedenleri arasında en sık timpanomastoid cerrahi bildirilmektedir. House ve ark. (50) 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.

1.4.SİNİR YARALANMALARININ CERRAHİ TEDAVİSİ :

Travmatik paralizilerin değerlendirilmesinde anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları çok önemlidir. Paralizin oluş şekli, travma anında mı, yoksa daha sonra mı gelişmiş olduğu tedaviyi planlamada ve hastaya takibinde oldukça yol göstericidir. Travma anında gelişmiş bir paralizide veya kesi düşünülen bir vakada acil cerrahi girişim düşünülmelidir. Travmatik paralizi düşünülen bir

vakada temporal bölgede ve mastoid bölgede bulunan bir ekimotik saha anlamlıdır. Temporal kemiğin radyolojik incelenmesinde, özellikle petröz kemiğe yönelik Towne grafisinde fraktür hattını görmek mümkündür ancak bilgisayarlı tomografi (BT) daha detaylı olarak fraktürü gösterecektir (2).

FS'nin intratemporal ve ekstratemporal seyirindeki kurt ve penetran travmalara eşlik eden inkomplet veya travma anında bulunmayıp zaman içinde yavaş gelişen fasial paralizilerin nedeni sinirde ödem gelişmesine bağlıdır. Bunlarda tedavi Bell paraüsisinde olduğu gibi elektrofizyolojik test sonuçlarına göre planlanmalıdır. Komplet paralizide progresyon gösterip şiddetli sinir dejenerasyonu geliştiği belirlenen hastalarda ve travmayı takiben ani gelişen komplet paralizilerde, hasar bölgesinin cerrahi eksplorasyon endikasyonu vardır.

Cerrahi travmalara bağlı fasial paraliziler en sık serebello-pontin köşe cerrahisinde, iç ve orta kulağa yönelik cerrahi girişimlerde ve parotis bezi cerrahisinde görülür. Cerrah, sinir kesimini operasyon sırasında farkedirse gerekli onanımı da aynı anda yapmalıdır. Cerrahi girişim sonrasında farkedilen inkomplet paralizilerin nedeni sinirin gerilmesi, sıkıştırılması veya vaskülarizasyonunun bozulmasına bağlı gelişen ödemdir. Bu olgularda tedavi Bell paralizisinde olduğu gibi elektrofizyolojik test sonuçlarına göre planlanmalıdır. Cerrahi girişim sonrasında farkedilen komplet paralizilerde cerrahi uygulanan bölgede FS'nin eksplore edilmesi ve tespit edilen lezyona göre onanımın yapılması gerekir.

1.4.1. Travmatik Fasial Paralizin Cerrahi Tedavisinde Kullanılan Teknikler :

IX. ve X. yüzyıllarda Arap doktorlar tarafından periferik sinir tamiri yapıldığı belirtilmiştir. O dönemde periferik sinir cerrahisinin konvülzyonlara yol açacağına inanıldığı da çeşitli kaynaklarda belirtilmiştir (51). İlk cerrahi sinir anastomozu 1872'de Letievan tarafından yapılmıştır (52). Bundan bir yıl sonra da Heuter tarafından epinöral sütürlerle ilk anastomoz yapılmıştır (53). Bu anastomozlar sonrasında enfeksiyonun önlenememesi, o dönemde temel başarısızlık nedeni olmuş ve cerrahi tedavinin gelişmesini önlemiştir. Birinci dünya savaşı

döneminde, sinir yaralanmalarının tedavisinde, sinir mobilizasyonlan, transpozisyonlan ve hatta kemik kısaltma işlemleri denenmiş, fakat sonuçlar pek başarılı olmamıştır.

1964 yılında Edshage (54) epinöral tamirin, sinir uçlarının hatalı olarak karşı karşıya gelmesine neden olduğunu ve fasiküler itilmelerin olduğunu kendi çalışmasında göstermiştir (54). Benzer görüşte olan ve epinöral tamire karşı interfasiküler tamiri savunan Sunderland'm çabalan ise cerrahi mikroskobun kullanılmaya başlanmasına kadar sonuçsuz kalmıştır (55,56).

Fasial paralizi tedavisinde kullanılan cerrahi girişimler tablo 3'de sunulmuştur (2)

Tablo 3. Fasial paralizi tedavisinde kullanılan cerrahi girişimler

1-Fizyolojik işlemler4- Göze yapılan işlemler

- | | |
|---------------------------------|------------------------------|
| -Uç-uca anastomoz | -Altın ağırlık implantasyonu |
| -Greftle onarım | -Spring implantasyonu |
| -Fasyo-fasial greftlerle onanım | -Silastik uygulanması |

2-Dinamik işlemler

- | | | |
|--------------------------------|------------------------------|--------------|
| -Temporal adeletranspozisyonu | -Hipoglosso-fasial anastomoz | -Bick işlemi |
| -Temporal adele transpozisyonu | -Tarsorafi | |

-Masseter adelesinin

transpozisyonu

-|Servikal adele ve sinir transpozisyonu süspansiyonu

5.Diğer cerrahi işlemler

-Platisma rezeksiyonu -

- Burun kanatlarının

3-Statik işlemler

-Palmaris longus kas transplantasyonu -Stapes adele tendon kesilmesi

-Kaş kaldırma

-Lakrimal bezin kısmi kesisi

-Fasya lata askısı

-Digastrik adele transpozisyonu

-Yüz germe işlemleri

-Blefaroplasti

Timpanomastoid cerrahide, FS'nin iatrojenik olarak en sık hasarlandığı yer ikinci dirsek bölgesi ile mastoid segmenttir. Sinir çevresinin %50'den fazlası tahrip olmuş ise zedelenen segment rezeke edilmelidir (57). Bu durum greftlemeden daha iyi sonuç vermektedir (58). Sinir dokusu 1 cm 'den daha az zedelenmişse, sinire yeniden yol oluşturup uç-uca anastomoz yapmak mümkün olabilir.

İntratemoral FS hasarının tedavisi, travmanın sebebi göz ardı edilirse aynıdır. Sinir eksplorasyon sonrası sağlam bulunduysa, dekompresyon edilir ve sinir kılıfı açılır. Sinirde kısmi bir hasar varsa, dekompresyon sırasında sinir kendi haline bırakılır ya da kemik parçacıkları kemik üzerinden çıkartılarak tedavi edilir. İntratemoral FS'deki hasar, gerginlik olmadan uç-uca anastomoz yapılamıyorsa greft tercih edilir (59).

FS eksplorasyonu için opere edilecek hastaya fonksiyonun geri dönüşünün çok uzun süre olabileceği anlatılmalıdır. Kopmamış bir sinirin rejenerasyonu yaklaşık günde 1 mm'dir. Uç-uca anastomoz veya greftleme ile sinirin anastomozu sonucu rejenerasyon süresi tahmin edilemez. Serebellopontin açığı yaralanmasında onanından sonra fonksiyonun geriye dönüşü yaklaşık 15 ayda, genikülat ganglion hasarından sonra 9 ayda, pes anserinusdaki hasardan sonra 4 ayda gerçekleşir. Bunlar ortalama sürelerdir. Hastaya onarım ile muhtemel fonksiyonun geri dönüş arasındaki sürenin değişebilmesi anlatılmalıdır (9).

Sinir anastomozu: FS'nin onanımında aşağıdaki minimal parametreler olmalıdır (59):

1. İpsilateral fasial nükleus yeterli sayıda fonksiyon gören hücreye sahip olmalı,
2. Proksimal sinir segmenti fasial nükleusla bütün olmalı ve aksonal rejenerasyonu desteklemeli,
3. Distal segment fonksiyone kas birimleriyle temas halinde olmalı ve rejenerasyon olan aksolon kabul eden endonöral tüplere sahip olmalıdır.

Sinirde kullanılan sütür materyali 10/0 monofilament yapıda olmalıdır. Eğer sütür mobil bir kısımda yani temporal kemik dışında yapılmışsa silikon bir tüple korunmalıdır. Temporal kemik içinde sinire sütür koymak için iki ucun gergin

olmaması ve birbirine yaklaştırılması gerekir. Bu nedenle FS yolunu değiştirmek düşünülebilir. Ancak bu iş ikinci dirsek hizasında yapılabilir. Bu yolla siniri, orta kulak yolundan doğrudan doğruya stylomastoid foramene doğru geçirmek olanakları düşünülmüştür. Ancak bu işlem pratik bir yöntem değildir (2).

Bugün genellikle FS hasarında sütür ve greft kullanımını aynı sonuçları verdiği için greft kullanılması gittikçe yaygınlaşmaktadır. Sinirin yolunu değiştirmek hemen hemen bırakılmış gibidir. Sadece parotis için düşünülebilir. Sütür koymadan önce sinir uçlarının tazelenmesi gerekebilir. Bu konuda dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır (60):

1. Travma sonucu, sinir liflerinin yansından fazlası sağlam görünüyorsa sadece dekompresyon yapmak ve sinir uçlarının karşı karşıya gelmesini sağlamak yeterlidir.
2. Sinir liflerinin yansından fazlası sağlam olmasına rağmen lezyon yerinde sikatrik dokusu veya nöroma meydana gelmişse, bunların rezeke edilmesi gerekir.
3. Sinirdeki defekt, sinirin yansından fazla ise sinir dokusu kesilerek uç-uca anastomoz veya greft ile onanılır.
4. Sinir görünüşü olarak sağlam görünmesine rağmen atrofik ise atrofik ve sikatriyel bölümünün çıkarılması gerekir. Sinir kesilecekse bunun için keskin mikrobistüriler kullanılır. Kesim yeri tam dik olmalıdır. Sinir liflerinin karşı karşıya gelebilmesi için bu çok önemlidir.
5. Sinir gövdesi için iki veya üç, sinirin distal dalları için bir veya iki sütür kullanılır. Sütür mikroskop altında atılmalı ve her iki ucun birbirine tam karşılıklı uyuşması şarttır.

FS'nin cerrahi tamirinde şunlara dikkat edilmelidir (2):

- Sütür konurken hiçbir şekilde sinir gergin olmamalı ve mutlaka greft aradaki defekten daha uzun seçilmelidir.
- Sinir uçlarının sütür için hazırlarken kesilme yüzünden meydana gelecek travma son derece az olmalıdır. Keskin mikrobistüriler kullanılmalıdır.

- Sütür sayısı olanak verdiği kadar az sayıda olmalıdır.
- Fallop kanalı içinde sinir greftlenirse suture gerek yoktur.
- Epinorium sütür yapılacak yerlerde kesilip çıkarılmalıdır.
- Anastomoz yapılan yerlerde sütür, amniyon, silikon ve kollajen doku ile sarılmalıdır.
- Fasiküler anastomoz sütürlerinde en ince (10/0 monofilament) iplik kullanılmalıdır.

Sinir Greftleri ile Tamir: Sinir greftleri, sinirdeki defekt büyük ise kullanılır, ilk sinir grefti, 1930 yılında Bunnell tarafından kullanıldı. Bugün en sık pleksüs servikalis süperiorun auriküler dalı kullanılmaktadır. 10 cm'den büyük defektlerde ve n. aurikularis majör'ün kullanılmadığı durumlarda n. suralis greft olarak kullanılır (61).

Ayrıca sinirin lif ve kalınlık bakımından FS ile aynı özellikleri göstermesi de bir tercih nedenidir. Sinirin kesilmesi, ameliyat sonrası, alman bölge his kusurlarına neden olabilir. Kullanılan greftin uzunluğu, defektin uzunluğundan en az 4 mm fazla olmalıdır (2).

Fasial sinir ile Diğer Sinirlerin Anastomozları: FS'nin distal ucunun bir başka motor sinirinin proksimal ucu ile anastomoz yapılmasıdır. Bunun endikasyonları, greft ile onanmanın yapılamadığı vakalardır. Çeşitli motor sinirler anastomoz için kullanılır. Ancak en çok kullanılanı hipoglosso-fasial anastomozdur(27). Hipoglosso- fasial sinir anastomozu, diğer kraniyal sinirler paralizik ise tavsiye edilmez. Özellikle X. kraniyal sinir paralizisi olan vakalarda yutma gücü olanlarda veya Von Recklinghausen hastalığı gibi diğer kraniyal sinirlerin paralizik olabileceği vakalarda bu cerrahi yapılmaz (62).

Reanimasyon Teknikleri: FS'si hiçbir cerrahi yöntemle onarılamayan vakalarda ve yüz kaslarında atrofi meydana gelen eski fasial paralizili vakalarda, yüzdeki asimetriyi gidermek amacı ile bazı plastik müdahaleler yapılabilir. Travmanın zamanı, sebebi ve lokalizasyonu ne olursa olsun acil sonuç alınması gereken durumlarda bölgesel reanimasyon teknikleri büyük avantaj sağlar.

Cerrahinin Zamanlanması: Periferik sinir yaralanmalarında, cerrahinin zamanlaması uzun yıllardan beri tartışılmıştır. Sinir yaralanmaları ile ilgili bilgilerin çoğunluğunun dünya savaşları sırasında edinilmiş olması geç dönem cerrahi uygulaması fikrine popülerlik kazandırmıştır. Temiz, keskin ve 24 saatten az olan yaralanmalarda ise primer tamir endikasyonu vardır. Böylelikle normal görünümdeki anatomik yapılar içinde skar dokusu olmadan cerrahi yapmak mümkün olur. Distaldeki deinnerve olan dokunun kısa süre içinde reinnervasyonunun sağlanması acil cerrahi girişiminin önemini artırır. Grabb'in (63) yaptığı araştırmada, primer cerrahinin sekonder cerrahiye üstün olduğu görülmüştür.

Sinir Tamirinde Kullanılan Cerrahi Teknikler

Epinöral tamir: Bu yöntem periferik sinir cerrahisinde uzun yıllardan beri uygulanan ve günümüzde de kullanılan bir tekniktir. Sinirin uçlarının hazırlanması cerrahinin başarısında çok önemlidir. Sinirin her iki ucundan düzgün bir şekilde kesilmesi gerekmektedir. Bu amaçla özel olarak tasarlanmış giyotinler kullanılabilir. Sinir uçları kesilmeden önce, iki adet birbirleri ile 180° açılı işaret sütürü konarak, uçlar tam olarak karşılaştırılmaya çalışılır. Daha sonra 8-0 veya 10-0 naylon sütürle, epinöral tabaka altındaki sinir dokusuna zarar vermeden dikilir. Harris ve Tindall (64) epinöral sütürlerin çok sıkı olmamasını, postoperatif ödem açısından önermektedirler.

Fasiküler Tamir: Fasiküler tamir, mikrocerrahi tekniğin gelişmesi ile ortaya çıkan ve fasikülerin karşı karşıya gelmesini sağlayan sütür tekniğidir. Bu yöntemde sinir uçları disseke edildikten sonra epineurium her iki uçtan birkaç milimetre açılır. Fasiküllerin büyüklükleri ve lokalizasyonları değerlendirilerek, proksimal ve distal fasiküller uç uca getirilir. Motor fasiküller sinir stimülatörü ile araştırılabilir. Bu işlemden sonra her fasikül iki adet 10-0 veya 11-0 sütürle uç uca anastomoz yapılır. Atılan düğümlerin hafif gevşek olması, cerrahinin başarı olmasını sağlar (64).

Sinir Rejenerasyonu

Sinir rejenerasyonunun daha iyi kavranması ve cerrahi tekniklerin ilerlemesine rağmen hasarlı nöronlarda tam bir fonksiyonel düzelme olması çok nadirdir (65). Sadece Amerika Birleşik Devletlerinde yılda yaklaşık 200.000'den

fazla sinir tamiri girişimi yapılmaktadır. (66). Sinir hastalıkları ve yaralanmalarında aksonal yeniden büyümeyi stimule edecek terapötik stratejiler, henüz emekleme çağımdadır.

Schwann hücreleri, sinir rejenerasyonunda önemli bir yer tutarlar. Hem aksonların hedeflerine ulaşmaları için gereken fiziksel uyarılan oluştururlar hem de aksonal gelişmeyi destekleyen ekstraselüler proteinleri sağlarlar. Hasar gören bir sinirde Schwann hücreleri aktive olur, çoğalarak distal segmentte makrofaj aktivitesine yardımcı olurlar. Myelin fagosite edilse de Schwann hücreleri sağlam kalır. Schwann hücrelerinin oluşturduğu tübüller içine doğru akson rejenerasyonu kompleks bir süreçtir. Rejenere olan bir akson distale doğru birden fazla tomurcuk gönderebilir. Bunu hedef organa olan spesifiteye göre oluşan selektif atrofi izler (67, 68).

Kesilen ve rejenere olan proksimal aksonun ucunda oluşan genişlemiş aksonal tomurcuklanmaya büyüme konisi adı verilir. Büyüme konisi, içinde aksonal büyüme ve rejenerasyon için gerekli destek dokulara ulaşacak noritlerden ve bol miktarda aksonal organel ve mikrofilamalardan oluşur. Optimal olarak büyüme konisi, Schwann hücre tüplerine yönelmektedir. Bu süreç pek çok mekanizma tarafından kontrol edilmektedir ve bazal lamina yapılı ile kontakt yönlendirme, nörotropizm-kemotaksis bunlardan bazdandır. Akson distal segmente ulaştıktan sonra perifere doğru büyümeye devam eder ve hedef organa varmasından sonra maturasyon safhası başlar. Proksimalden distale doğru akson çapı artar, myelinizasyon bunu takip eder. Rejenere olmuş bir akson normalden daha küçüktür ve daha ince bir myelin tabakası vardır (69).

Sinir kesisi yada ciddi ezilme yaralanmalarından sonra proksimal ve distal sinir uçlarının primer reanastomozu ile hedef iskelet kasının optimal reinnervasyonu sağlanabilir. Eğer sütür hattında gerginliğe yol açmadan primer onaran yapılamıyorsa interpozisyonel sinir greftleri ile onaran en iyi fonksiyonel sonucu verir. İnterpozisyonel sinir greftleri reinnervasyona üç şekilde yardımcı olur. Öncelikle greftte yer alan endonöral tüpler rejenere olan aksonların defekti geçebileceği bir çatı sağlar. İkinci olarak Schwann hücreleri canlı oldukları sürece aksonal rejenerasyonu uyaran trofik faktörler sağlar. Üçüncü olarak greftteki

Schwann hücreleri rejenere olan sinir liflerinin remyelinizasyonuna yardımcı olur(70).

Sinir tamiri bir hücresele tamir işlemidir. Ampute edilen sinir hücreleri, kesilen kısımların kompanse etmek için yeni yollar oluşturarak aksoplazmik akımların tekrar kazanırlar. Nöronların sayısı artmaz fakat her bir hücrenin tamiri yoğun hücresele proliferasyonun olduğu bir ortamda gerçekleşir. Bir akson kesildiğinde ilgili sinir hücresi karakteristik yapısal ve fonksiyonel değişiklikler geçirir.Grafstein'ın(70) belirttiği gibi ilk olarak Nissl tarafından (1892) gözlenen tipik cevap, hücre gövde hacminde artış, nükleusun periferde deplasmanı ve sitoplazmadan bazofilik materyalin kaybım içerir.

Bir sinir dalı kesildiğinde veya hasarlandığında her iki dalda normal morfoloji ve doku organizasyonunda önemli değişiklikler gerçekleşir. Proksimal dalda aksonlar ona karşılık gelen endoneural tüpü arkasında boş bir silindir olarak bırakarak yukarı doğru az bir mesafe için dejenere olur. Ana Schwann hücreleri ana bazal lamina içinde proliferé olur ve proksimal daldan reinnervasyon için uygun olan distal dejenere sinirlerde uzanan Bungner bandları olarak bilinen hücre kolonlarını oluşturur.

Kesiden sonraki ilk birkaç gün içinde proksimal daldaki miyelinize aksonlar distale ilerleyen çok sayıda aksonal filiz ve ince miyelın kılıf üretir. Periferal sinir tamirininbaşarısı dal aralığından distal dala doğru rejenere olan aksonların yoğunluğu, doğru hedeflere ulaşan bu aksonların popülasyonu ve yaptığı bağlantılarla belirlenir (71).

Son zamanlarda nöroglial hücrelerden olan astrositler ve mikroglia/makrofajlar üzerine dikkatler yoğunlaştırılmıştır. Glial hücre tipleri; hipertrofi, proliferasyon, migrasyon ve farklı morfolojik fenotiplere dönüşüm olmak üzere travmatik yaralanmalara güçlü cevap vermektedirler (72).

Endojen glial hücrelerin ilk yapısal cevapları, lezyon sonrası 5-20 dakika arasında gözlemlenir. Bu aktivasyon dinamik bir süreçtir ve lezyonun epimerkezinden nöropillere yayılır. Lezyondan 2-3 hafta sonra glial reaksiyon pik yapar, fakat belirgin astrositik değişiklikler gibi makrofajlar lezyondan 2 yıl sonrayapılanır (73).

Sinirin yeniden büyümesi spesifik proteinlerin ekspresyonu ile kontrol edilmekte ve aksonal rejenerasyonun stimülasyonunu sağlayan uygun genlerin regülasyonu ile mümkün olabilmektedir. Aksonların yeniden büyümesini sınırlayan önemli ekstresek bir faktör lezyonlu sahada belirgin glial skar oluşmasıdır. Rejenerasyonun olduğu hemen her yerde, rejenere sinir lifleri nöroglial skarda durmakta veya pas geçmektedir. Skar matriksi aksonal büyümenin devam etmesini engeller ve aksonal rejenerasyona karşı mekanik bir bariyer olarak işlev görür.

Akson rejenerasyonunda normal süreçler; hasarlı aksonların yeniden büyümesi (spontan filizlenme), lezyon sahasına geçiş olması, uygun doğrultuda uzama olması, normal hedefin topografik reinnervasyonu ve önceki elektrofizyolojik niteliklerin restorasyonunu içermektedir (74).

Sunderland (75), endoneuriumun sağlam olduğu durumlarda aksonal rejenerasyon fonksiyonunun düzeldiğini buna karşın endoneurium yaralanmaları ile birlikte olan lezyonlarda fonksiyon kaybının düzelmediğini belirtmektedir. Buna karşın, yine aynı hücrelerde, akson rejenerasyonu için çok gerekli olmayan nörofilman yapımında ve nöronal uyarıcı enzim sentezinde belirgin bir düşüş olur (76).

Rejenerasyonun başlangıcında, aksonun ucu endonöral tüp içinde lezyonun olduğu bölgeye doğru ilerler. Proksimalde, aksonal büyümeye ait bulgular 24 saatin sonunda görülmeye başlar. Bu bulguların ortaya çıkışı lezyonun karakterine göre daha da gecikebilir. Travmanın olduğu bölgede, bağ doku yapısının korunmuş olması rejenerasyonu, aksonal büyümeyi hızlandırır. Mira (77), çalışmasında bu gözlemi belirgin bir şekilde vurgulanmıştır.

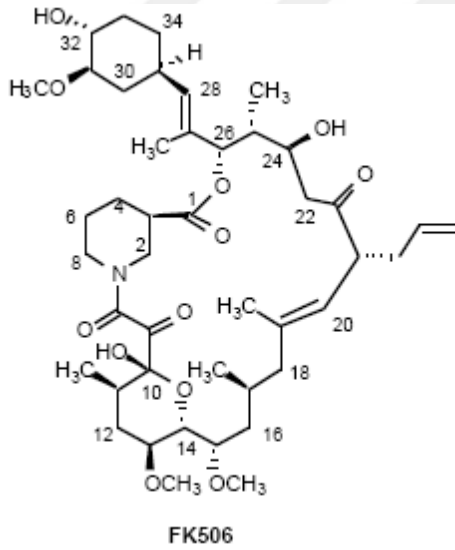
Aksonunun büyümesi ve fonksiyonun düzelmesinde, Schwann hücrelerinin akson etrafında toplanarak miyelin sentezini başlatmaları da rol oynar. Bu yolla, remiyelinizasyon proksimal segmentten distale doğru ilerler. Yeni miyelinin yapımı için, eski miyelin artıkları ve kandan alınan kolesterol molekülleri kullanılır. Yeni miyelin, yaklaşık 7-15 gün içinde yapılır ve aksonal rejenerasyona eşlik eder. İki akson tam olarak kopmuşsa, aralan sinir bağ dokusundan kaynaklanan fibroblastlar, perinöral hücreler, kollajen lifleri ve kapiller damarlarla dolar. Aksonal büyüme

sırasında, kollajen lifleri sinir doğrultusuna paralel dizildikleri için belirgin bir engel teşkil etmezler. Yine akson ucunun, distal aksona ve Schwann hücrelerine olan yönelme eğilimi aksonun rejenerasyonuna yardım eder (75).

1.5.TACROLİMUS :

Tacrolimus (Prograf®) genellikle transplantasyon sonrası tedavide kullanılan 822daltonluk lipofilik makrolid grubu bir antibiyotiktir(78). İlk defa 1984 yılında *Streptomyces tsukubaensis*'in fermantasyon ürünü olarak tespit edilmiştir.

Siklosporin ve Tacrolimus kalsinörin inhibitörleri olarak adlandırılan güçlü immunosupresif ajanlardır (79). Tacrolimus'un kimyasal formülü $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$ 'dur.



Şekil 7. Tacrolimus'un kimyasal formülü.

Tacrolimus'un emilimi büyük ölçüde değişken olduğundan kan konsantrasyonları çeşitlilik gösterebilir ve biyoyararlanımı %5-67 arasında (ortalama %29) değişir. Pediatrik hastalarda klirensi fazla olduğu için dahayüksek dozlar gerekebilir (79,80). Tacrolimus, barsaktan emilimi takiben kana geçtikten sonra

öncelikli olarak albumin gibi plazma proteinlerine bağlanır,eritrositler ve lenfositlerde dağılır. Bu nedenle kan konsantrasyonu plazmadan 10-30kat daha yüksektir. Tacrolimus atılmadan önce neredeyse tamamen metabolize edilir.

Tacrolimus temel olarak CYP3A4 enzim sistemi tarafındanmetabolize edilir. Ana metabolizma yolları demetilasyon ve hidroksilasyondur (81)Ana metabolizma ürünü olan 31-O-demetil-Tacrolimus immunosupresif etkiyesahiptir. İlacın kan dozunun sadece % 1'i böbreklerden, büyük kısmı ve metabolitlerifeçesle atılır (82).

Tacrolimus esas olarak T hücrelerinin aktivasyonu ile etkileşime girerekimmüsupresif etkisini gösterir ve T hücrelerine girdikten sonra FK506 bağlayıcıproteine (FKBP) bağlanır. Bu kompleks kalsinörin fosfatazı inhibe eder. Kalsinörinfosfataz T hücrelerinin nükleer faktörünün aktivasyonunda görev alır. T hücrelerininnükleer faktörü, T hücrelerinden sitokin üretilmesi için gerekli transkripsiyonfaktörüdür ve kalsinörinin Tacrolimus tarafından bloke edilmesi IL-2,-3,-4,-5,İnterferon- γ , TNF- α , Granülosit makrofaj koloni stimülan faktör, IL-2 ve -7 gibi Thücresi kaynaklı sitokinlerin üretiminin tamamen durmasına neden olur (83). CYP3A4 enzimsisteminin aktivitesini azaltan ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, eritromisin,diltiazem, verapamil, danazol, metilprednizolon Tacrolimusun konsantrasyonundaartışa neden olur. Aksine CYP3A4 aktivitesini arttıran fenobarbital, alüminyumhidroksit, deksametazon, rifampin ve sodyum bikarbonat ise Tacrolimuskonsantrasyonunu azaltır (84). Tacrolimus tedavisi alanlarda nefrotoksisite, nörotoksisite, kardiyomiyopati,anemi, kronik diare, diabet, allerjik reaksiyonlar, lenfoproliferatif hastalıklar veenfeksiyonlar bildiilmiştir.

Tacrolimus esas olarak karaciğer ve böbrek gibi solit organtransplantasyonlarında immünosüpresan ajan olarak kullanılmaktadır ve özelliklesteroide dirençli red reaksiyonlarında etkilidir (85). Tacrolimus'un tedaviye dirençliromatoid artritte de etkili olabileceğine dair kanıtlar vardır (83). Atopik dermatitteTacrolimus kremin kullanımı onaylanmıştır (86). Tacrolimus'un fokal ve yayginserebral iskemide nöroprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir (87).

Tacrolimusun periferik sinir hasarlarında akson rejenerasyonunun ve sinir iyileşmesi üzerine olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir (88,89,90).

2.GEREÇ VE YÖNTEM

Denekler :

Çalışma S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneylei Labratuarın 'dan temin edilen 2500-3000 gram ağırlığında 20 adet erkek Yeni Zellanda türü tavşan üzerinde ve S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneylei Yerel Etik Kurulu'ndan izin alınarak gerçekleştirildi. Çalışmada kullanılacak sarf malzemeleri, cerrahi mikroskop ve operasyon seti dışında çalışmacı tarafından temin edildi. Tüm tavşanların fasial fonksiyonları değerlendirildi ve fasial fonksiyonları normal olanlar çalışmaya dahil edildi. Fasial fonksiyonların normal olması kriteri olarak; çiğneme esnasında simetrik bıyık hareketleri, enjektör yardımıyla basmçlı hava üflendiğinde göz kırpma refleksinin olması alındı. Hayvanlar S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneylei Labratuarında özel yemlere ve suya limitsiz olarak ulaşabilecekleri düzeneklerle standart olmak beslendi. Deneklerin her biri ayrı kafese yerleştirildi.

Kullanılan 20 sağlıklı Yeni Zellanda tipi tavşan 10'arlı iki gruba ayrıldı.

Grup 1: Kontrol grubu.: :Fasial sinir anastomozu yapıldıktan sonra hayvanlara hiçbir medikal tedavi uygulanmadı ve hayvanlar 2 ay süresince takip edildi.

Grup 2: Çalışma grubu (tacrolimus uygulanan grup) :. Tavşanın yüzünün sol tarafında, fasial sinir anastomoz yapıldıktan sonra ,cerrahi işlemden 24 saat sonra başlanıp 2 ay boyunca günlük sc 1 mg / kg tacrolimus uygulanan grup

Cerahi İşlem :

20 tavşanın tamamına aynı cerrah tarafından aynı standart cerrahi operasyon yapıldı. Tavşanlar 10 mg/kg xylazine hidroklorid (Rompun, Bayer İlaç, Türkiye) ve 50 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar, Eczacıbaşı İlaç, Türkiye) ile uyutuldu. .Cerrahi işlem tüm hayvanların sol taraflarına uygulandı.Tavşanların fasial sinir trasesine uyan bölgelerindeki ciltleri traş edilip %70 ethanol ve povidon iyod ile

temizlenerek kurutuldu. Prosedür steril şartlarda operasyon mikroskobu yardımı ile yapıldı. Gözün infero posterioru , kulağın anteroinferiorundan başlayıp altından mandibulaya paralel yaklaşık 2 cm uzunluğunda Modifiye Blair İnsizyonu benzeri bir insizyon yapıldı. Cilt, ciltaltı diseke edilerek yüzeysel fasiaya ulaşıldı ve mikroskopik diseksiyon yapılarak fasial sinir trunkusu fasial sinir stimilatörü yardımı ile tanındı ve etraf dokulardan diseke edildi 11 numara keskin bistüri(Aesculape, Almanya) ile kesildi

. Distal ve proksimal uçlar arasında 8-0 monofilaman prolen sütün(Ethicon, Almanya) ile epinöral dokuda 2 adet sütün ile sütünasyon işlemi yapıldı .

Ciltaltı suture edildi ardından cilt 4-0 ipek (Ethicon, Almanya) ile sütünre edilerek kapatıldı. Tavşanlara cerrahi işlemlerden bir saat önce ve cerrahi işlemden bir saat sonra profilaktik 20-40 mg/kg Cefazolin sodyum (Cefozin, Bilim İlaç, Türkiye) yapıldı. Uyandırıldıktan sonra ratların sol yüz yarımalarında total fasiyal paralizinin geliştiği gözlemlendi.Cerrahi işlem sonrasında çalışma grubundaki tavşanlara 1 mg /kg/gün tacrolimus 2 ay boyunca sc uygulandı.. Ve her iki grup ta 2 ay süresince tüm takip edildi.

Spesmenlerin Elde Edilmesi, Hazırlanması ve Değerlendirilmesi :

Tavşanlara postoperatif 8. haftada, intramusküler 10 mg/kg xylazine hidroklorid, 50 mg/kg ketamin hidroklorid yapıldı ve önceki insizyon yerinden cilt insizyonu yapılarak anastomoz bölgesine ulaşıldı. Anastomoz bölgesi sütün yardımı ile tanındı. Çevre dokulardan sinir diseke edilip serbestleştirildikten sonra yaklaşık 1 cm lik sinir dokusu eksize edilerek çıkartıldı.

Alınan doku örnekleri % 2,5'lik gluteraldehit çözeltisi içinde 24 saat süre ile fikse edildi.

Daha sonra örnekler pH'ı 7,4 olan SPB (Sorenson's Phosphate Buffer) tampon çözeltisi ile yıkandı ve daha sonra örnekler %1'lik osmium tetroksit çözeltisi ile post-fiksasyon işlemi uygulandı. Bu işlemi takiben örnekler tekrar SPB tampon çözeltisi ile yıkanarak dehidratasyon aşamasına kadar gelindi. Dehidratasyon işlemi düşükten yükseğe doğru değişen alkol konsantrasyonlarında (% 25, % 50, %

75 ve saf alkol) gerçekleştirildi ve daha sonra örnekler iki kez propilen oksit ile yıkanarak gömme işlemi hazırlık aşamalarına başlandı.

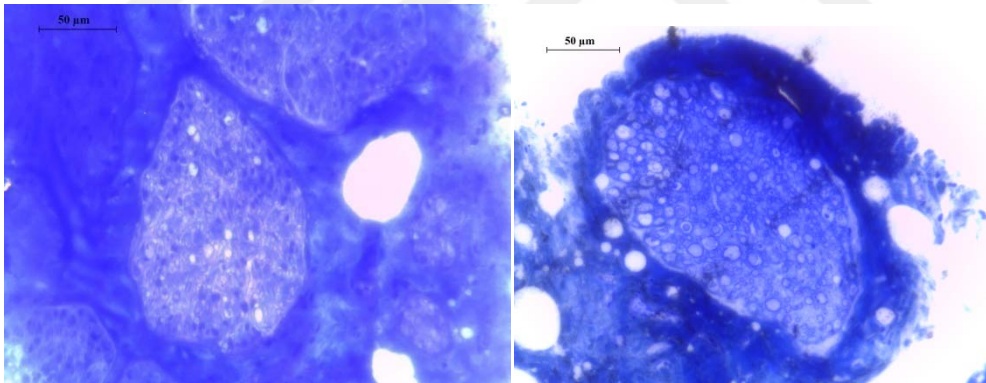
Gömme işlemine hazırlık işleminin ilk aşamasında 1/1 oranında propilen oksit ve epoksi rezingömme materyali karıştırılarak örnekler bu karışımın içerisinde 1 saat süreyle bekletildi ve 1saatin sonunda bu karışımın üzerine aynı miktarda epoksi rezin gömme materyali ilave edilerek karışımın oranı 1/3'e çıkarıldı. Bu işlemi takiben örnekler 1 gece boyunca rotatordabekletildi ve gömme işlemine hazırlık aşaması bu şekilde sonlandı. Bunu takiben epoksi rezingömme materyaline plastik kapsüller kullanılarak gömülen örnekler 48 saat süre ile 60 derecesıcaklıktaki etüvde bekletildi. 48 saatin sonunda örnekler etüvden alındı ve LKB Nova (İsveç)marka ultramikrotom cihazı ile örneklerin yarı ince kesitleri alındı. 2 Mikrometre kalınlıkta olan bu kesitler metilen mavisi ile boyandı ve ışık mikroskop altında incelenerek ince kesitalınacak sahaların tespit edilmesi sağlandı. İnce kesit alınacak sahalar doku yüzeyinintrimlenmesi ile transmisyon elektron mikroskobik kesit alınabilecek doku yüzeyi büyüklüğünde edildi. Bunu takiben, örneklerin yaklaşık 60 nanometre kalınlıkta olan ince kesitleri ayniultramikrotom ile alındı. Alınan ince kesitler üranil asetat ve kurşun sitrat boyları ile çiftkontrastlama yöntemiyle boyandıktan sonra Jeol JEM 1200 EX (Japonya) marka transmisyon elektron mikroskop ile incelendi ve fotoğrafları alındı.

3.BULGULAR

Travmatik fasial paralizi oluşturulup iyileşmenin karşılaştırıldığı çalışma ve kontrol gruplarının elekteron mikroskopik (EM) ve ışık mikroskopik incelemeleri iki grup için ayrı ayrı yapıldı..Hem çalışma hem kontrol grubunun incelemeleri birbirinden bağımsız iki ayrı çalışmacı tarafından değerlendirildi.

EM incelemede grupların ayrı ayrı aksonların myelinizasyonu ,myelin yapısının normal olması, myelinli aksonları çapları, aksonlardaki myelin kılıfın kalınlığı ve vokuolar dejenersyona bakıldı. Işık mikrsokopisinde total myelinli akson sayıları bakıldı.

Işık mikroskopik incelemede histopatolojik olarak myelin kılıf alan akson sayısı (rejenere olan akson sayısı) çalışma grubunda kontrol grubuna göre % 10-15 daha fazla olarak izlendi.

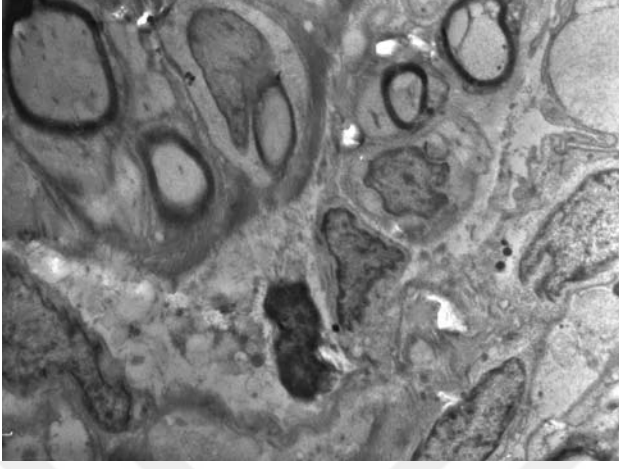


Fotoğraf 1.Çalışma grubundan ışık mikroskopik bir görüntü**Fotoğraf**

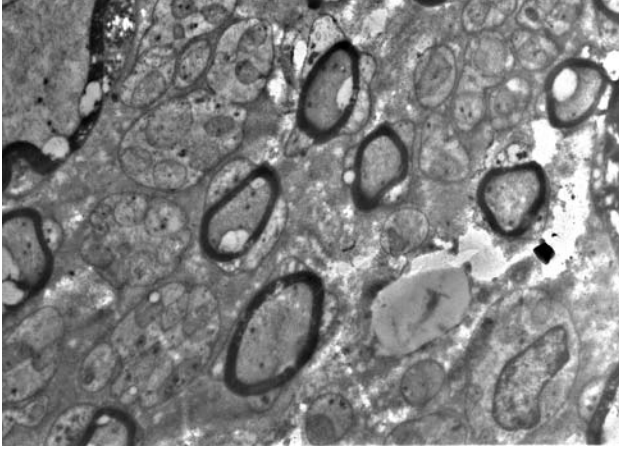
2.Kontrol grubundan ışık mikroskopik bir görüntü

Takrolimus verilen grubun elektron mikroskopi incelemesinde; aksonlarda myelinizasyon oluşumu artmış , endonörinium kalınlaşmış olarak tespit edildi. Myelin yapısı, akson sayıları ve akson sitoplazmaları normal olarak değerlendirildi. Görüntü alınan alanlarda yer yer myelinsiz sinir lifleri de mevcuttu. Ancak myelinsiz sinir lifleri her iki grup için benzer oranlardaydı. Myelinsiz aksonlarda

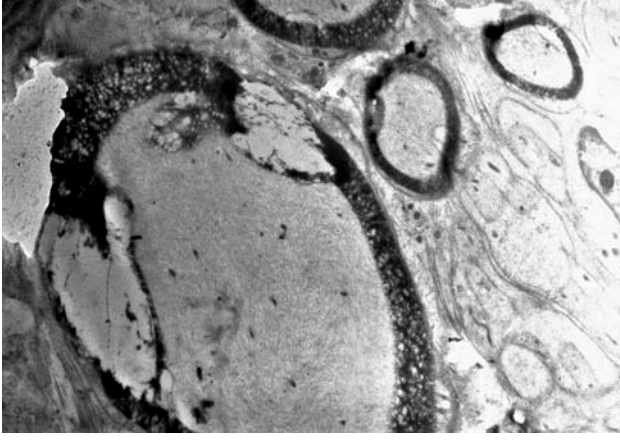
ultrastrüktürel olarak herhangi bir hasar tespit edilmedi. Çalışma grupları Schwann hücrelerindeki artış buradaki rejenerasyonun daha hızlı olduğunu göstermektedir



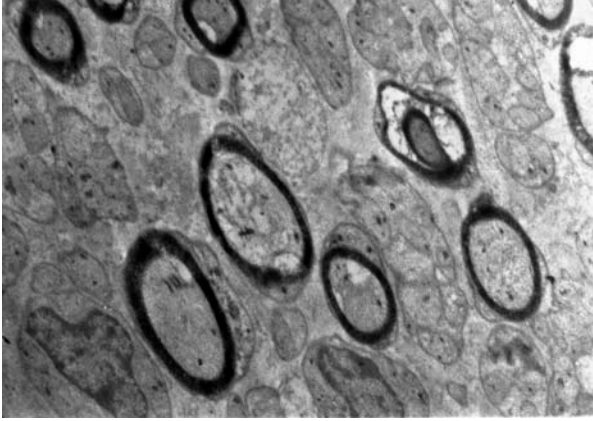
Fotoğraf 3. Çalışma grubundan (EM) fotoğrafı: Schwann hücreleri sayıca çok artmış, rejenerasyon olmuş myelinli aksonlar izleniyor (elektron mikrografın büyütmesi: orijinal magnifikasyon X 3000)



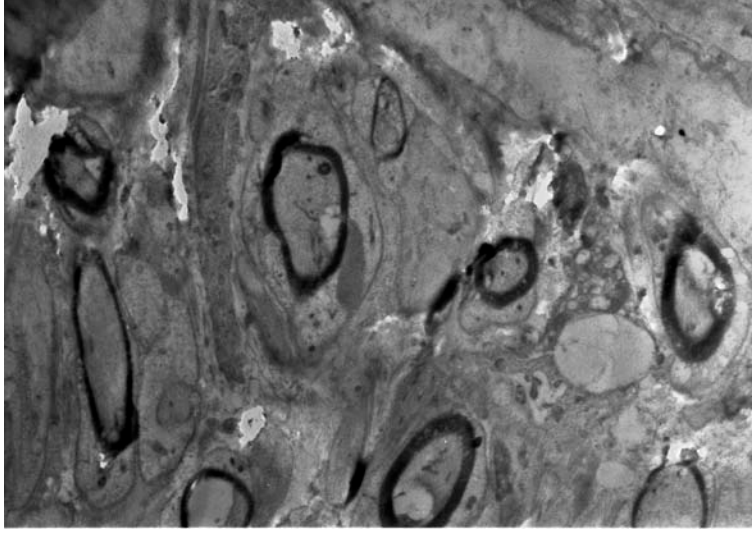
Fotoğraf 4. Çalışma grubundan (EM) fotoğrafı: myelin katmanlarında harabiyet (lameller dejenerasyon) izlenen myelinli aksonlar ve rejenerasyon olmuş myelinli aksonlar izleniyor. Normal myelinsiz aksonlar ve Schwann hücreleri elektron mikrografta ayrıca izlenmektedir. (elektron mikrografın büyütmesi: orijinal magnifikasyon X 3000)



Fotoğraf 5. Çalışma grubundan (EM) fotoğrafı: lameller dejenerasyon gösteren myelinli aksonlar ve bir adet de ultrastrüktürel olarak normal rejenere myelinli akson izleniyor. (elektron mikrografın büyütmesi: orijinal magnifikasyon X 3000)



Fotoğraf 6.Kontrol grubundan (EM) fotoğrafı: ultrastrüktürel olarak normal myelinli aksonlar, normal myelinsiz aksonlar ve sayıca normal Schwann hücreleri izleniyor.(elektron mikrografın büyütmesi: orijinal magnifikasyon X 3000)



Fotoğraf 7.Kontrol grubundan (EM) fotoğrafı: ultrastrüktürel olarak normal myelinli aksonlar ve Schwann hücreleri izleniyor. (elektron mikrografın büyütmesi: orijinal magnifikasyon X 3000)

Tablo 4. Deney ve kontrol gruplarına göre akson çapı, myelin kılıf kalınlığı ve total myelinli akson sayılarının dağılımı

	AKSON ÇAPI		MYELİN KILIF KALINLIĞI		TOTAL MYELİNLİ AKSON SAYISI	
	Ortanca (min;max)	Ortalama ±SD	Ortanca (min;max)	Ortalama ±SD	Ortanca (min;max)	Ortalama ±SD
Deney Grubu (n=10)	5,22 (3,94;7,76)	5,55±1,24	0,83 (0,63;2,33)	1,04±0,51	570 (460;588)	539,40 ±56,58
Kontrol Grubu (n=10)	2,88 (2,73;3,43)	2,96±0,27	0,38 (0,33;0,46)	0,39±0,05	470 (455;490)	472 ±14,37
	p<0,001*		p<0,001*		p=0,027*	

*:Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır

Tablo 4’de deney ve kontrol gruplarına göre akson çapı, myelin kılıf kalınlığı ve total myelinli akson sayılarının dağılımı sunulmuştur.

Deney grubunda akson çapı ortancası 5,22 mikrometre, minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 3,94 ve 7,76 mikrometre iken kontrol grubunda akson çapı ortancası 2,88 mikrometre minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 2,73 ve 3,43 mikrometredir. Deney ve kontrol gruplarına arasında akson çapı büyüklüğüne göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Diğer taraftan deney grubunda myelin kılıf kalınlığı ortancası 0,83 mikrometre, minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 0,63 ve 2,33 mikrometre iken kontrol grubunda myelin kılıf kalınlığı ortancası 0,38 mikrometre, minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 0,33 ve 0,46 mikrometredir. Deney ve kontrol grupları arasında myelin kılıf kalınlığına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Total myelinli akson sayıları incelendiğinde; deney grubunda total myelinli akson sayısı ortancası 570, minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 460 ve 588 iken kontrol grubunda total myelinli akson sayısı ortancası 470, minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 455 ve 490’dır. Deney ve kontrol grupları arasında total myelinli akson sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 5. Deney ve kontrol gruplarına göre akson çapı dağılımı

	AKSON ÇAPI		p*
	Ortanca (min;max)	Ortalama±SD	
DENEY GRUBU (n=10)	5,22 (3,94;7,76)	5,55±1,24	p<0,001
KONTROL GRUBU (n=10)	2,88 (2,73;3,43)	2,96±0,27	

*: Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır

Tablo 5’de deney ve kontrol gruplarına göre akson çapı dağılımı sunulmuştur.

Deney grubunda akson çapı ortancası 5,22 mikrometre, minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 3,94 ve 7,76 mikrometre iken kontrol grubunda akson çapı ortancası 2,88 mikrometre, minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 2,73 ve 3,43 mikrometredir. Deney ve kontrol grupları arasında akson çapı büyüklüğüne göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 6. Deney ve kontrol gruplarına göre myelin kılıf kalınlığı dağılımı

		MYELİN KILIF KALINLIĞI		p*
		Ortanca (min;max)	Ortalama±SD	
DENEY GRUBU	0,83 (0,63;2,33)	1,04±0,51 μm	p<0,001	
(n=10)	μm			
KONTROL GRUBU	0,38 (0,33;0,46)	0,39±0,05 μm		
(n=10)	μm			

*: Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır

Tablo 6’de deney ve kontrol gruplarına göre myelin kılıf kalınlığı dağılımı sunulmuştur.

Deney grubunda myelin kılıf kalınlığı ortancası 0,83 mikrometre, minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 0,63 ve 2,33 mikrometre iken kontrol grubunda myelin kılıf kalınlığı ortancası 0,38 mikrometre, minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 0,33 ve 0,46 mikrometredir. Deney ve kontrol grupları arasında myelin kılıf kalınlığına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo 7. Deney ve kontrol gruplarına göre total myelinli akson sayısı dağılımı

	TOTAL MYELİNLİ AKSON SAYISI		p*
	Ortanca (min;max)	Ortalama±SD	
DENEY GRUBU (n=10)	570 (460;588)	539±56,58	p<0,001
KONTROL GRUBU (n=10)	470 (455;490)	472±14,37	

*: Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır

Tablo 7’te deney ve kontrol gruplarına göre total myelinli akson sayısı dağılımı sunulmuştur.

Deney grubunda total myelinli akson sayısı ortancası 570, minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 460 ve 588 iken kontrol grubunda total myelinli akson sayısı ortancası 470, minimum ve maksimum değerleri sırasıyla 455 ve 490’dır. Deney ve kontrol grupları arasında total myelinli akson sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0,05).

Tablo 8. Deney ve kontrol gruplarına göre vakuoler dejenerasyon sayısı dağılımı

	VAKUOLER DEJENERASYON SAYISI			
	≤1		≥2	
	Sayı	%*	Sayı	%*
DENEY GRUBU (n=10)	8	80	8	20
KONTROL GRUBU (n=10)	2	20	8	80
$\chi^2 = 5,000$ $p = 0,025^*$				

*: Yates düzeltilmeli ki-kare testi uygulanmıştır

Tablo 8'te deney ve kontrol gruplarına göre vakuoler dejenerasyon sayısı dağılımı sunulmuştur.

Deney grubunda 1 ve daha az vakuoler dejenerasyon olan hücre sayısı 8 (%80), 2 ve daha fazla vakuoler dejenerasyon olan hücre sayısı 2 (%20) iken kontrol grubunda 1 ve daha az vakuoler dejenerasyon olan hücre sayısı 2 (%20), 2 ve daha fazla vakuoler dejenerasyon olan hücre sayısı 8 (%80)'dir. Deney ve kontrol grupları arasında vakuoler dejenerasyon sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,05$).



4.TARTIŞMA

Fasiyal paralizi, yedinci (fasiyal sinir) kafa çiftinin motor inervasyonunu yapamaz duruma gelmesidir (4). 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(91). Yüz ve yüz kaslarının insan hayatındaki kozmetik ve fonksiyonel öneminden ve PFP nin insan hayatına fonksiyonel ve ruhsal etkilerinden ötürü fasial paralizinin tedavi edilmesi çok önemlidir.

İdyopatik fasiyal paralizilerden sonra en sık görülen paralizi sebebi travmatik nedenli fasiyal paralizilerdir (46,47. Kafa travmalarına bağlı fasiyal paralizilerin sıklığı literatüre göre %2-3 arasında değişmektedir. N.olfactoryus tan sonra (%6) kafa travmalarında en çok yaralanan sinir de FS'dir (43). 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. TPFSP, genellikle yüz ve temporal kemik travmaları gibi kafa travmalarından sonra meydana gelse de nadiren iatrojenik olarak meydana gelebilmektedir. İatrojenik nedenler arasında timpanoplasti, mastoidektomi , mastoid obliterasyon, stapedektomi, endolenfatik keseye ve vestibüler sinire yönelik girişimler gibi timpano-mastoid cerrahiler, akustik tümör cerrahisi ve parotidektomi gibi girişimler sayılabilir (7). Yüz ve yüz kaslarının insan hayatındaki kozmetik ve fonksiyonel öneminden ve pfp nin insan hayatına fonksiyonel ve ruhsal etkilerinden ötürü TFSP'de komplet kesi veya hasardan şüphe ediliyorsa en kısa zamanda cerrahi olarak tedavi edilmelidir (2). Travmaya uğrayan FS hemen tedavi edilmez. Aksi takdirde denervasyon süresi arttıkça kaslarda fibrozis ve atrofi gelişir (92). 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 (93).Ani

başlayan travmatik komplet fasial paralizilerde hastanın genel durumu uygunsa derhal onanma geçilmelidir. Travmayı takiben ilk 3 gün boyunca, distal FS, elektrik uyarımıyla tanınabilir. Çeşitli nedenlerden dolayı onarım üç gün içinde yapılmadıysa, o zaman teorik olarak en ideal süre 3. haftadır (62).

Travma, cerrahi, malignite, enflamatuar durumlar yada enfeksiyonlar sonucu periferik sinirlerin hasarlanmalarında anatomik, histolojik, patolojik olayların anlaşılması ve tedevide kullanılan cerrahi yöntemlerin gelişmesi ile periferik sinir lezyonlarının ve bunlara bağlı defektiflerin onanmmda büyük ilerleme kaydedilmiştir(10).

Primer sinir tamiri için optimum şartlar sağlansa bile hiçbir zaman yaralanma öncesindeki fonksiyonların %100'ü elde edilememektedir(10). Bugüne kadar primer sinir onarımı için yapılan çok sayıda klinik ve deneysel çalışmada iyileşmeyi arttırmak ve fonksiyonel sonucu iyileştirmek için çok sayıda yöntem denenmiştir

Cerrahi tedavi yöntemi olarak; eksplorasyon, dekompresyon, uç uca anastomoz, serbest sinir grefti, lateral sinir anastomozu uygulanmaktadır(91). Dekompresyon için transmastoid, orta fossa ve translabirentin yaklaşım yolları kullanılmaktadır(91). 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 (43).

Yapılabiliyorsa primer uç-uca anastomoz yapılmalıdır(10). Anastomoz yerinin gergin olmamasına dikkat edilmelidir. Anastomoz yerinin gergin olması iyileşmeyi negatif olarak etkileyebilir(10) .Uc uca anastomozun yapılamadığı durumlardasinir grefti kullanılacaksa anastomoz noktalarının gergin olmaması için; greftin, defektten biraz daha uzun olması gerekir(10). Birçok çalışmada iyi bir anastomoz için sinirin perinöral olarak onaranını, atravmatik nonreaktif sütür mateiyali kullanmayı ve mümkün olan en az sayıda sütür konulması önerilmektedir. Küçük dalların anastomozunda ise tek bir sütürle onarım tavsiye edilmektedir (9tez).

Schwann hücreleri periferik sinir sisteminde büyüme yüzeyi oluşturarak ve büyüme faktörü salgılayarak rejenerasyona destek olurlar (10). Sinir kesisinden sonraki birkaç gün içinde miyelin kırılmaya başlar ve distal kısımda akson dejenerasyonu meydana gelir (94). Schwann hücreleri sinir hasarından sonra rejenerasyonu artırır ve kesilmiş sinirde Schwann hücreleri filizlenerek sinirin yeniden büyümesine kılavuzluk yaparlar (95). Hasara uğrayan sinirde bir yandan yıkım sürerken bir yandan da rejenerasyon faaliyeti başlar.. Akson kesi sahasına doğru Schwann hücrelerini izleyerek yeniden oluşmaya başlar. Sekiz haftalık süre fasial sinirin rejenerasyonu için yeterli süre olarak düşünülebilir(10).Sinirde rejenerasyon tamamlanmazsa hücrelerde atrofi ve daha sonra ölüm meydana gelir (96).

TPFSP'de mevcut cerrahi ve medikal tedaviler ile tam olarak sekelsiz iyileşme ihtimali düşüktür. (9). Bu sekellerin kişide oluşturacağı fonksiyonel, kozmetik ve ruhsal problemlerinin önüne geçilebilmesi için periferik fasial paralizilerin (PFP) iyileşmesinde cerrahi tedaviye ilave olarak sinir iyileşmesini arttıran yeni tedavilerin ortaya konulmasına ihtiyaç vardır(10i). Sinir hasarı sonrasında iyileşmeyi hızlandırmak için birçok yöntem kullanılmıştır. Bunlardan bazıları; gangliosidler, hormonlar, elektromanyetik alan çalışmaları (11,12), hiperbarik oksijen tedavisi (13),ve kortikosteroidlerdir.(14) .

Nörotrofik ajanlar nöronları destekleyen, büyümeyi stimüle eden, hasarlanmış sinirlerin iyileşmesinin hızlandıran ajanlardır(10). Takrolimus FDA onaylı bir immünsüpresan ilaçtır. (15). Son yıllarda yapılan çalışmalar takrolimusun nöroprotektan ve nörotrofik özelliklerini ön plana çıkarmaktadırlar(16).

Tacrolimus esas olarak karaciğer ve böbrek gibi solit organtransplantasyonlarında immünosüpresan ajan olarak kullanılmaktadır ve özellikle steroid dirençli red reaksiyonlarında etkilidir (85). Tacrolimus'un tedaviye dirençli romatoid artrit de etkili olabileceğine dair kanıtlar vardır (83). Atopik dermatitte Tacrolimus kremin kullanımı onaylanmıştır (86) Tacrolimus'un fokal ve yaygın serebral iskemide nöroprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir (87).

Tacrolimusun periferik sinir hasarlarında akson rejenerasyonunun ve sinir iyileşmesi üzerine olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir.(88,89,90)

Rat siyatik sinir iyileşmesi üzerine takrolimusun chitosan guide yoluyla uygulandığı çalışmanın histopatolojik sonuçlarında çeşitli büyüklük ,şekil ve myelin kılıf kalınlığında olan rejenere olmuş aksonların tacrolimus verilen grupta daha iyi iyileşmiş olduğunu göstermiştir..(15)

Ayrıca yine bu çalışmada akson çaplarına bakıldığından takrolimus-chitosan guide grubunda akson çaplarının anlamlı derecede daha büyük olduğu izlenmiştir(15).. Bizim çalışmamızda da çalışma ve kontrol grubundaki sinirlerin akson çapları EM incelemede ölçülmüş ve çalışma grubundaki akson çaplarının anlamlı derecede daha büyük olduğu izlenmiştir. Yine yukarıda bahsedilen çalışmada myelinli akson sayısının da takrolimus-chitosan guide grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

2009 yılında Bin Chen ve ark larının(88) peroneal sinirin uç-uca ve uç-yan anastomozlarında takrolimusun etkisinin araştırıldığı çalımlarında, myelin kılıf kalınlığında ve myelinli akson sayısında takrolimus verilen grubun daha üstün olduğunu bulmuştur. Bizim çalışmamız da da iyileşme parametresi olarak kullanılan total myelinli akson sayısında çalışma grubunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada iyatrojenik olarak hasarlanan tavşan fasial siniri iyileşmesi üzerine bir immünsüpresif aynı zamanda periferik sinir için de nörorejeneratif olan takrolimusun etkii araştırıldı.. Rejenerasyon parametreleri olarak ise perinöryum ile sarılı bir sinir lif demetindeki toplam myelinli akson sayısı, akson çapı ve aksonlardaki myelin kılıf kalınlığı kullanıldı.. Dejenerasyon bulgusu olarak ise vokuolar dejenerasyon kullanıldı.. Çalışmamızda myelinli akson sayısı, myelin kılıf kalınlığı ve myelinli akson çapları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmanın az sayıda olan kısıtlı yönleri söylenmeden önce neden bu çalışmanın yapıldığıbızce neden önemli olduğu açıklanacaktır..

Bu güne kadar takrolimusun nörorejeneratif rolünün hayvan kranial sinir modelinde pub med tarandığında çok çok az sayıda çalışmada çalışıldığını , çalışmaların çok büyük kısmının takrolimusun nörorejeneratif etkisini periferik sinir sistemi üzerine yoğunlaştığı görülmüştür.(90). Fasial sinir üzerine etkisinin araştırıldığı çalışma sayısı ise yok denecek kadar azdır. Olan çalışmalar ise ya fasial sinirin crush injurisi üzerine yada takrolimusun etkisinin izole olarak rejensyon değil de rejensyonla beraber allograf reddini önlemeye yönelik immünsüpresif etkisinin beraber araştırıldığı çalışmalardır. Örnek olarak lee ve ark(97) rat posterior tibial siniri crush injury ile yapılan hasarda takrolimusun iyileşme üzerine fonksiyonel olarak olumlu etkide bulunduğunu göstermiştir. Görüldüğü gibi bu çalışma takrolimusun periferik bir sinir üzerine etkisini göstermiştir. Hemde tam kat kesi ile yapılmamış sadece crush injury ile yapılmış bir hasarı düzeltmiştir. Yine aynı şekilde Just ve ark(98) rat posterior tibial siniri hasarı yapılan ratlarda takrolimusun iyileşme üzerine olumlu etkide bulunduğunu göstermiştir.

Çalışmamız takrolimusun sistemik uygulanmasının sinir rejensyonunu artırdığını göstermiştir. Gold ve ark ,nin(99) çalışmalarında vurgulanana göre sistemik uygulamasının sinir rejensyonunu artırdığı gösterilen ilk ilaç takrolimustur. Çeşitli diğer ajanlar (ör: insülin growth faktör II) ın sinir rejenerasyonunu artırması sinir hasarı bölgesine sürekli direk infüzyonla olmuştur. Diğer bir önemli özellik ise takrolimusta her hangi bir growht –promoting factor ile yapısal olarak ilişkili değildir, yani rejensyonu artırması yeni bir mekanizma üzerinden olmaktadır.(99).Çalışmanın kısıtlayıcı faktörlerinden bir tanesi takrolimusun doz bağılı etkisinin ve standart dozunun belirlenememesidir. Bununla ilgili literatürde çeşitli çalışmalar mevcuttur. Yeh ve ark (90) 2 mg /kg gün , Gold ve ark 1 mg /kg gün (99), Udina ve ark(100) 5 mg /kg gün dozunda kullanmışlardır. Hatta azalan dozlar ve diğer sürelerden veren yayınlar da mevcuttur. Diğer kısıtlayan faktör ise sinir iyileşmesinin fonksiyonel olarak desteklenmemiş olmasıdır.

Sonuç olarak bir değerlendirme yapıldığında :

Yüz ve yüz kaslarının insan hayatındaki kozmetik ve fonksiyonel öneminden ve PFP nin insan hayatına fonksiyonel ve ruhsal etkilerinden ötürü fasial paralizinin tedavi edilmesi çok önemlidir.

Bugüne kadar primer sinir onarımı için yapılan çok sayıda klinik ve deneysel çalışmada iyileşmeyi arttırmak ve fonksiyonel sonucu iyileştirmek için çok sayıda yöntem denenmiştir (85).

Primer sinir tamiri için optimum şartlar sağlansa bile hiçbir zaman yaralanma öncesindeki fonksiyonların %100'ü elde edilememektedir(10).

Oluşacak sekeller kişide fonksiyonel, kozmetik ve ruhsal problemlerin oluşmasına neden olacaktır. Bu nedenle periferik fasial paralizilerin iyileşmesinde cerrahi tedaviye destek olarak sinir iyileşmesini arttıran yeni tedavi alternatiflerin ortaya konulmasına ihtiyaç vardır.

Bu güne kadar takrolimusun nörorejeneratif rolünün hayvan kranial sinir modelinde pub med tarandığında çok çok az sayıda çalışmada çalışıldığını , çalışmaların çok büyük kısmının takrolimusun nörorejeneratif etkisini periferik sinir sisitemi üzerine yoğunlaştığı görülmektedir(90).Fasial sinir üzerine etkisinin araştırıldığı çalışma sayısı ise yok denecek kadar azdır.Bu yapılan çalışmada iatrojenik olarak hasarlanan tavşan fasial siniri iyileşmesi üzerine bir immünsüpresif aynı zamanda periferik sinir için de nörorejeneratif olan takrolimusun etkisi araştırıldı.. Rejenerasyon parametreleri olarak ise perinöryum ile sarılı bir sinir lif demetindeki toplam myelinli akson sayısı, akson çapı ve aksonlardaki myelin kılıf kalınlığını kullanıldı.. Çalışmamızda myelinli akson sayısı, myelin kılıf kalınlığı ve myelinli akson çapları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.. Bu ajanın insanlarda travmatik fasial paralizi tedavisinde kullanılabilmesi ilacın uygulama dozunun değişik miktarlarda kullanıldığı , verilme yönteminin, süresinin ve ilacın yan etkilerinin araştırıldığı yeni çalışmalarla bu konudaki bilgilerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

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) Akyildiz N. Kulak Hastaliklan ve Mikrocerrahisi. Ankara, Bilimsel Tip Yayınevi, 2002; 215-332.
- 3) Proctor B, Nager GT. The facial canal: normal anatomy, variations and anomalies. I. Normal anatomy of the facial canal. Ann Otol Rhinol Laryngol 1982;97:33-44.
- 4) 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.
- 5) May M, Klein SR. Differential diagnosis of facial nerve palsy. Otolaryngol Clin North Am; 24: 613-645, 1991.
- 6) Roob G, Fazekas F, Hartung HP. Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment. Eur Neurol; 41: 3-9, 1999.
- 7) May M. Trauma to the facial nerve. In May M: The Facial Nerve. New York Thieme 1986; 192-224.
- 8) Davis RE, Telischi FF. Traumatic facial nerve injuries: review of diagnosis and treatment. J Craniomaxillofac Trauma 1995;3:30-41.
- 9) Briggs R, Mattox DE. Management of facial nerve in skull base surgery. Otolaryngol Clin North Am 1991;653-657.
- 10) Travmatikfasial sinir paralizlerinde iyileşme üzerine ggf, ngf, metilprednizolon ve n-asetil sistein'in etkileri: deneysel bir hayvan çalışması, Dr. Mücahit Yıldız Elazığ 2004.
- 11) Lundborg G. Nerve injury and repair. Edinburg: Churchill Livingstone,: 1 22, 1988.

- 12) 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.
- 13) Haapaniemi T, Nylander G, Kanje M, Dahlin L. Hyperbaric oxygen treatment enhances regeneration of the rat sciatic nerve. *Exp Neurol*; 149: 433-8, 1998.
- 14) 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
- 15) Immunophilin FK506 loaded in chitosan guide promotes peripheral nerve regeneration Xiaoxia Li • Wei Wang • Guoqiang Wei • Guanxiong Wang • Weiguo Zhang • Xiaojun Ma *Biotechnol Lett* (2010) 32:1333–1337 DOI 10.1007/s10529-010-0287-8
- 16) Gold BG, Katoh K, Storm-Dickerson T (1995) The immunosuppressant FK506 increases the rate of axonal regeneration in rat sciatic nerve. *J Neurosci* 15:7509–7516, Sosa I, Reyes O, Kuffler DP (2005) Immunosuppressants: neuroprotection and promoting neurological recovery following peripheral nerve and spinal cord lesions. *Exp Neurol* 195:7–15.
- 17) Sataloff RT, Selber JC. Phylogeny and embryology of the facial nerve and related structures. Part I: Phylogeny. *ENTJ*. 2003;82:704-712.
- 18) Weiglein AH. Postnatal development of the facial canal. An investigation based on cadaver dissections and computed tomography. *Surg Radiol Anat* 1996;18:115-123.
- 19) Sataloff RT. Embryology of the facial nerve and its clinical applications. *Laryngoscope* 1990;100:969-984.
- 20) Sataloff RT, Selber JC. Phylogeny and embryology of the facial nerve and related structures. Part II: Embryology. *ENTJ*. 2003;82:764 -774.

- 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* 1994;103:395-403.
- 22) Eshraghi AA, Buchman CA, Telischi FF. Sensory auricular branch of the facial nerve. *Otol Neurotol* 2002;23:393-396.
- 23) Farrior JB, Santini H. Facial nerve identification in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985;93:173-176.
- 24) Gillman GS, Schaitkin BM, May M, Klein SR. Bell's palsy in pregnancy: a study of recovery outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:26-30.
- 25) Thomas PK, Ochoa J, Berthold CH, Carlsted T, Comeliuson O. Microscopic anatomy of the peripheral nervous system In Dyck PJ, Thomas PK, *Peripheral Neuropathy*, WB Saunders, Philadelphia, 1993;28-92.
- 26) Terzis JK, Smith KL. Repair and grafting of the peripheral nerve. In McCarthy JG (Ed) *Plastic Surgery*, WB Saunders, Philadelphia, 1990.630-697.
- 27) Jackson CG, von Doersten PG. The facial nerve. Current trends in diagnosis, treatment, and rehabilitation. *Med Clin North Am* 1999;83:179-195.
- 28) Salame K, Ouaknine GE, Arensburg B, Rochkind S. Microsurgical anatomy of the facial nerve trunk. *Clin Anat* 2002;15:93-99.
- 29) 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.
- 30) Akyıldız N. Fasiyal sinir klinik ve cerrahi anatomisi. Akyıldız N (ed). *Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi*. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, Cilt 2,; 215-253, 2002.
- 31) Erkan ZA. Travmatik fasiyal paralizde cerrahi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. KBB Kliniği, Uzmanlık Tezi İzmir, 2006.

- 32) Çimen A. Systema nervosum periferikum.Çimen A (ed). Anatomi. Uludağ Üniversitesi Yayinevi, Bursa; 634-636, 1994.
- 33) Çakır N. Kranial sinirler. Çakır N (ed). Otolaringoloji, Baş ve Boyun Cerrahisi, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 430-437, 1999.
- 34) Ballenger JJ, SnowJB, Jr.Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Şenocak D (Çeviri Editörü). 15. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 2000; 1153-1165.
- 35) Johnson PC, Brendel K, Meezan E. Human diabetic perineurial cell basement membrane thickening. Lab Invest; 44: 265-270, 1981.
- 36) Myers RR. Anatomy and microanatomy of peripheral nerve. Neurosurg Clin N Am; 2: 1-20, 1991.
- 37) Crescitelli F. Nerve sheath as a barrier to the action of certain substances. Am J Physiol; 166: 229-240, 1951.
- 38) Haftek J. Stretch injury of peripheral nerve. Acute effects of stretching on rabbit nerve. J Bone Joint Surg Br; 52: 354-365, 1970.
- 39) Yoshimura M, Amaya S, Tyujo M. Experimental studies on the traction injury of peripheral nerves. Neuro Orthop; 7: 1-7, 1989.
- 40) Asbury AK, Johnson PC. Pathology of peripheral nerve. Major Probl Pathol; 9: 1311, 1978.
- 41) Powell HC, Myers RR. Pathology of experimental nerve compression. Lab Invest; 55: 91-100, 1986.
- 42) Lee KJ, Facial Nerve Paralysis. Essential Otolaryngology Head & Neck Surgery. 7. edition. Connecticut, Appleton & Lange; 171-94, 1999.
- 43) Akyıldız N. Periferik fasiyal paralizileri. Akyıldız N (ed). Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi.Bilimsel Tıp Yayinevi, Ankara, Cilt 2; 261-328, 2002.
- 44) May M. Facial Nerve Paralysis.In Paparella MM, Shumrick DA. (eds): Otolaryngology. Philedelphia, WB Saunders Co.; s. 1097-1136, 1991.

- 45) May M. Trauma to the facial nerve. In May M: The Facial Nerve. New York Thieme; 192-224, 1986.
- 46) May M, Shambaugh GE. Facial Nerve Paralysis. In Paparella MM, Shumrick DA. (eds): Otolaryngology. Philadelphia, WB Saunders Co., p: 1097-1136, 1991.
- 47) Nielsen ELK, Wormald J. Facial nerve palsy in mastoid surgery. Journal Laryngol Otol; 111: 113-116, 1997.
- 48) Gren JD, Shelton C, Brackmann DE. Surgical management of iatrogenic facial nerve injuries. Otolaryngol Head Neck Surg; 111: 606-610, 1994.
- 49) 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.
- 50) House JW. Iatrogenic facial paralysis. ENTJ; 75: 220-221, 1996.
- 51) Brock AJ. Greek Medicine. New York, 1979;5:628-633.
- 52) Haris ME, Tindall SC. Techniques of peripheral nerve repair. Neurosurgery 1991;2:93-104.
- 53) McGillicuddy JE. Techniques of nerve repair, in Wilkins RH, Rengachary SS: neurosurgery, vol. 3, New York McGraw-Hill Book Company, 1985;1871-1881.
- 54) Edshage S. Peripheral nerve suture: a technique for improved intraneural topography. Evaluation of some suture materials. Acta Chir Scand 1964;331:1-104.
- 55) Sunderland S. Funicular suture and funicular exclusion in the repair of severed nerves. Br J Surg 1953;40:580-587.
- 56) Smith JW. Microsurgery of peripheral nerves. Plast Reconstr Surg 1964;8:38-43.
- 57) Gren JD, Shelton C, Brackmann DE. Surgical management of iatrogenic facial nerve injuries. Otolaryngol Head Neck Surg 1994;111:606-610.
- 58) Dew AL, Shelton C. Iatrogenic facial nerve injury: Prevalence and predisposing factors. ENT J. 1996;75:724-732.

- 59) Adkins WY, Osguthorpe DJ. Management of trauma of the facial nerve. *Otolaryngol Clin North Am* 1991 ;24:587-592.
- 60) Eby TL, Poliak A, Fisch U. Intratemporal facial nerve anastomosis: a temporal bone study. *Laryngoscope* 1990;100:623-628.
- 61) Lathrop FD. Facial paralysis of traumatic origin: Prevention and treatment. In English MG(ed): *Otolaryngology, Philadelphia, Harper and Row, 1992;125-157.*
- 62) May M. Surgical rehabilitation of facial palsy: Total approach. In May M *The Facial Nerve. New York Thieme 1986; 248-278.*
- 63) Grabb WC. Median ulnar nerve sutures: an experimental study comparing primary and secondary repair in monkeys. *J Bone Joint Surg*, 1968;50:964-972.
- 64) Haris ME, Tindall SC. Techniques of peripheral nerve repair. *Neurosurgery* 1991;2:102-104.
- 65) Seckel BR. Enhancement of peripheral nerve regeneration. *Muscle Nerve* 1990;13:785-800.
- 66) Archibald P, Salessiotis AN, Winn SR. Basic fibroblast growth factor released from synthetic guidance channels facilitates peripheral nerve regeneration across long nerve gaps. *JNeurosci Res* 1989;23:232-289.
- 67) Wong BJ, Crumley RL. Nerve wound healing. An overview. *Clin North Am* 1995;28:881-895.
- 68) Bunge RP. The role of Schwann cell in trophic support and regeneration. *J Neurol* 1994;242:19-21.
- 69) Dellon AL. Wound healing in nerve. *Clin Plast Surg* 1990;17:545-570.
- 70) Carroll WR. Nerve grafting and neuromuscular transfers. *Otolaryngol Clin North Am* 1994;27:125-138.

- 71) Povlishock JT, Christman CW. The pathobiology of traumatically induced axon injury in animals and humans, a review of current thoughts. *J Neurotrauma* 1995;12:555.
- 72) Ridet JL, Malhotra SK, Privat A, Gage FH. Reactive astrocytes: cellular and molecular cues to biological function. *TINS* 1997;20:570-577.
- 73) Stoll G, Trapp BD, Griffin JW. Macrophage function during Wallerian Degeneration of rat optic nerve, clearance of degenerating myelin. *J Neurosci* 1989;9:2327-2335.
- 74) Freed WJ, de Medinaceli L, Wyatt RJ. Promoting functional plasticity in the damaged nervous system *Science* 1985;227:1544-1552.
- 75) Sunderland S. The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle Nerve* 1990;13:771-784.
- 76) Hoffman PN, Lasek RJ. Axonal transport of the cytoskeleton in regenerating neurons: Constancy and change. *Brain Res* 1980;202:317-333.
- 77) Mira JC. Quantitative studies of the regeneration of rat myelinated nerve fibres: variations in the number and size of regenerating fibres after repeated localised freezings. *J Anat* 1979;129:77-82.
- 78) Hooks MA. Tacrolimus, a new immunosuppressant- A review of the literature. *Ann Pharmacy* 1994;28:501-510.
- 79) Venkataramanan R, Jain A, Warty VW, Abu-Elmaqd K, Furakawa H, Inventerza O, et al. Pharmacokinetics of FK 506 following oral administration: a comparison of FK506 and cyclosporine. *Transplant Proc* 1991; 23: 931-933.
- 80) Jain AB, Fung JJ, Tzakis AG, Venkataramanan R, Abu Elmaqd K, et al. Comparative study of cyclosporine and FK 506 dosage requirements in adult and pediatric orthotopic liver transplant patients. *Transplant Proc* 1991; 23: 2763-2773.

- 81) Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zuckerman S, Warty V, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 404-430.
- 82) Alak AM, Moy S. Biological activity of tacrolimus (FK506) and its metabolites from whole blood of kidney transplant patients. *Transplant Proc* 1997; 29: 2487-2490.
- 83) Miyata S, Ohkuba Y, Mutoh S. A review of the action of tacrolimus (FK506) on experimental models of rheumatoid arthritis. *Inflamm Res* 2005; 54: 1-9.
- 84) Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, Lampen A. Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 813-851.
- 85) Jensik SC. Tacrolimus (FK 506) in kidney transplantation: three-year survival results of the US multicenter, randomized, comparative trial. FK 506 Kidney Transplant Study Group. *Transplant Proc* 1998; 30: 1216-1218.
- 86) Beck LA. The efficacy and safety of tacrolimus ointment: a clinical review. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 165-170.
- 87) Takamatsu H, Tsukada H, Noda A, Kakiuchi T, Nishiyama S, Nishimura S, Umemura K. FK506 attenuates early ischemic neuronal death in a monkey model of stroke. *J Nucl Med* 2001; 42: 1833-1840.
- 88) Promotion of Nerve Regeneration in Peripheral Nerve by Short-Course FK506 after End-to-Side Neurotomy Bin Chen, M.D., Ph.D.,* Youxin Song, M.D., Ph.D.,† and Zhongjun Liu, M.D.*, *Journal of Surgical Research* 152, 303–310 (2009) doi:10.1016/j.jss.2008.03.032.
- 89) FK506 Enhances Regeneration of Axons Across Long Peripheral Nerve Gaps Repaired With Collagen Guides Seeded With Allogeneic Schwann Cells ESTHER UDINA,¹ FRANCISCO J. RODRIGUEZ,¹ ENRIQUE VERDÚ,¹ MONICA ESPEJO,¹ BRUCE G. GOLD,² AND XAVIER NAVARRO¹ *GLIA* 47:120–129 (2004).

- 90) Effect of FK506 on Functional Recovery After Facial Nerve Injury in the Rat Cory Yeh, MD; Daniel Bowers, BS; Tessa A. Hadlock, MD Arch Facial Plast Surg. 2007;9(5):333-339.
- 91) Fluoksetin ile etkilenen beyin kaynaklı nörotropik faktörün fasiyal sinir iyileşmesine olan etkisinin araştırılması KBB UZMANLIK TEZİ Mustafa GÜNEŞ Hv.Tbp.Yzb İstanbul 2010.
- 92) Schwarting S, Schroder M, Stennert E, Goebel HH. Morphology of denervated human facial muscles. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec; 46 (5): 248-56, 1984.
- 93) 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.
- 94) Byers JM, Clark KF, Thompson GC. Effect of pulsed electromagnetic stimulation on facial nerve regeneration. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124:383-389.
- 95) Kass E. Glial cells and Neuronal Injury. Neural Science Lecture 2002;10:617-625.
- 96) Hall SM. The biology of chronically denervated Schwann Cells. Ann NY Acad Sci 1999;883:109-115.
- 97) Muscle Nerve. 2000 Apr;23(4):633-40. FK506 promotes functional recovery in crushed rat sciatic nerve. Lee M1, Doolabh VB, Mackinnon SE, Jost S.
- 98) Jost SC, Doolabh VB, Mackinnon SE, Lee M, Hunter D. Acceleration of peripheral nerve regeneration following FK506 administration. Restor Neurol Neurosci.

99) The Immunosuppressant FK506 Increases the Rate of Axonal Regeneration in Rat Sciatic Nerve Bruce G. Gold, I,² Kiyoshi Katoh,¹ and Toni Storm-Dickerson¹ Center for Research on Occupational and Environmental Toxicology and ²Department of Cell Biology and Anatomy, Oregon Health Sciences University, Portland Oregon 97201-3098 The Journal of Neuroscience, November 1995, 15(11): 7509-7516.

100) Comparison of continuous and discontinuous fk506 administration on autograft or allograft repair of sciatic nerve resection ¹Esther Udina, MD, ¹Bruce G. Gold, PhD, ²and ¹Xavier Navarro, MD, PhD.

101) Neuroplasticity and Regeneration Group, and Department of Cell Biology, Physiology and Immunology, Autonomous University of Barcelona, E-08193 Bellaterra, Spain ²Center for Research on Occupational & Environmental Toxicology, and Department of Cell & Developmental Biology, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, USA Accepted 5 January 2004.