



T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

**FASİAL SİNİR HASARINA KONSANTRE BÜYÜME FAKTÖRÜ
UYGULAMASININ ELEKTROFİZYOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail ÇELİK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Remzi DOĞAN

Mayıs 2023

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

**FASİAL SİNİR HASARINA KONSANTRE BÜYÜME FAKTÖRÜ
UYGULAMASININ ELEKTROFİZYOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail ÇELİK

**Bu tez Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından 20221001 nolu proje ile desteklenmiştir.**

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Remzi DOĞAN

Mayıs 2023

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'nın tıpta uzmanlık öğrencisi İsmail ÇELİK, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Fasial Sinir Hasarına Konsantre Büyüme Faktörü Uygulamasının Elektrofizyolojik ve Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi” başlıklı tezi aşağıda imzaları olan jüri önünde başarılı bulunmuştur.

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Remzi DOĞAN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri: Prof. Dr. Orhan ÖZTURAN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Suat TURGUT

İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Doç. Dr. Remzi DOĞAN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi : ... / ... / 2023

Savunma Tarihi : ... / ... / 2023

BEYAN

Uzmanlık Tezi olarak sunduğum “Fasial Sinir Hasarına Konsantre Büyüme Faktörü Uygulamasının Elektrofizyolojik ve Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Doç. Dr. Remzi DOĞAN‘ın sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. İsmail ÇELİK

Mayıs 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren, ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, asistanı olmaktan büyük onur duyduğum, anabilim dalı başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Orhan Özturan'a,

Birikim ve tecrübelerini her zaman sabır ve içtenlikle aktaran, çalışma disiplini konusunda yol gösteren, her konuda desteğini üzerimde hissettiğim, örnek aldığım, tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Remzi Doğan'a,

Eğitimim boyunca teorik ve pratik anlamda üzerimde emeği olan, öğreten, yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Fadlullah Aksoy'a, Prof. Dr. Sabri Baki Eren'e, Prof. Dr. Selahattin Tuğrul'a, Doç. Dr. Alper Yenigün'e, Doç. Dr. Ömer Faruk Çalım'a ve Doç. Dr. Erol Şentürk'e,

Tez çalışmamın histopatolojik incelemelerini gerçekleştiren Dr. Mehmet Şerif Aydın'a,

Birlikte çalışmaktan dolayı mutluluk duyduğum meslektaşlarım Op.Dr.Abdullah Özdem'e, Op.Dr.Yasin Kulaksız'a, Dr.Nurtaç Dağistanlı'ya, Dr.Ahmet Onur Sütcü'ye, Dr.Emre Polat'a, Dr.Muhammed Furkan Özgan'a, Dr.Ramazan Bahadır Küçük'e, Dr.Muhammed Esat Nursoy'a, Dr.Behlül Güran'a, Dr.Çağrı Yıldız'a ve Dr.Elif Ayşe Aydoğdu'ya,

Kulak Burun Boğaz servisinde, polikliniğinde ve ameliyathanesinde çalışan, bizlere her zaman destek ve yardımcı olan tüm hemşire, sekreter, odyometrist ve personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük katkıyı sağlayan, beni yetiştiren fedakar anneme, babama ve her daim destek olan kardeşlerime,

Sonsuz teşekkür sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. İsmail ÇELİK

İÇİNDEKİLER

BEYAN	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar.....	viii
ŞEKİLLER	ix
GRAFİKLER.....	x
RESİMLER	xi
KISALTMALAR VE SİMGELER	xii
ÖZET	xiii
SUMMARY	xv
1. GİRİŞ.....	17
2. GENEL BİLGİLER.....	19
2.1. FASİAL SİNİR EMBRİYOLOJİSİ	19
2.2. FASİAL SİNİR ANATOMİSİ.....	20
2.2.1. SUPRANÜKLEER BÖLÜM	21
2.2.2. NÜKLEER BÖLÜM	22
2.2.3. İNFRANÜKLEER BÖLÜM.....	22
2.2.4. RAT FASİAL SİNİRİNİN EKSTRATEMPORAL ANATOMİSİ.....	25
2.3. FASİAL SİNİR FİZYOLOJİSİ	27
2.4. FASİAL SİNİR HİSTOLOJİSİ	29
2.5. FASİAL SİNİR PARALİZİLERİ.....	29
2.5.1. ETİYOLOJİ.....	29
2.5.2. HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMASI.....	31
2.5.3. KLİNİK SINIFLAMASI.....	33
2.5.4. TOPOGRAFIK TESTLER	34
2.5.5. ELEKTRODİAGNOSTİK TESTLER.....	36
2.5.6. TEDAVİ.....	38
2.6. SİNİR HASARI DENEYSEL HAYVAN MODELLERİ.....	40
2.7. TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA	41
2.8. KONSANTRE BÜYÜME FAKTÖRÜ	41

3.	GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1.	DENEY HAYVANLARI	43
3.2.	DENEY GRUPLARI VE TEDAVİ	43
3.3.	PRP HAZIRLANIŞI.....	44
3.4.	CGF HAZIRLANIŞI	45
3.5.	ANESTEZİ.....	47
3.6.	CERRAHİ İŞLEM	47
3.7.	DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ.....	52
3.7.1.	ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRME	52
3.7.2.	HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	53
3.8.	İSTATİSTİKSEL ANALİZ	54
4.	BULGULAR.....	55
4.1.	ELEKTROFİZYOLOJİK SONUÇLAR.....	55
4.2.	HİSTOPATOLOJİK SONUÇLAR.....	59
5.	TARTIŞMA.....	66
6.	SONUÇ.....	73
7.	KAYNAKLAR	74

TABLÖLAR

Tablo 1. Periferik fasial sinir paralizi etiyojisi

Tablo 2. Periferik sinir hasar sınıflamalarının karşılaştırılması

Tablo 3. House-Brackmann fasial paralizi sınıflandırma sistemi

Tablo 4. Grup içi uyarı eşiklerinin karşılaştırılması

Tablo 5. Uyarı eşik ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırmaları

Tablo 6. Gruplar arası karşılaştırmalı istatistiksel analiz sonuçları ve istatistiksel anlamlılık değerleri

ŞEKİLLER

Şekil 1. Fasioakustik primordiumum yaklaşık 3.5 haftalık embriyoda görünümü

Şekil 2. Fasial sinir bölümleri

Şekil 3. Fasial sinir meatal bölge komşulukları

Şekil 4. Fasial sinir periferik dallanma şekilleri

Şekil 5. Rat fasial sinirinin periferik dallarının şematize görünümü

Şekil 6. Fasial sinirin intratemporal ve ekstraporal dalları

Şekil 7. Topografik testlerin fasial sinir üzerinde gösterimi

Şekil 8. Sham grubuna ait geçirimli elektron mikroskobu görüntüsü

Şekil 9. Kontrol grubuna ait geçirimli elektron mikroskobu görüntüsü

Şekil 10. Deksametazon grubuna ait geçirimli elektron mikroskobu görüntüsü

Şekil 11. PRP grubuna ait geçirimli elektron mikroskobu görüntüsü

Şekil 12. CGF grubuna ait geçirimli elektron mikroskobu görüntüsü

GRAFİKLER

Grafik 1. Travma öncesi uyarı eşiklerinin gruplar arası karşılaştırılması

Grafik 2. Travma sonrası uyarı eşiklerinin gruplar arası karşılaştırılması

Grafik 3. Tedavi sonrası uyarı eşiklerinin gruplar arası karşılaştırılması

Grafik 4. Gruplara ait kesitlerdeki akson çapı ölçümleri

Grafik 5. Gruplara ait kesitlerdeki miyelin kalınlığı ölçümleri

Grafik 6. Gruplara ait kesitlerdeki aksonların g-oranı ölçümleri

RESİMLER

Resim 1. Trombositten Zengin Plazma(PRP)

Resim 2. Konsantre Büyüme Faktörü(CGF) elde etmek amacıyla santrifüj sonrası oluşan görüntü

Resim 3. Konsantre Büyüme Faktörü

Resim 4. Fasial sinir bukkal dalı

Resim 5. Fasial sinir bukkal dal diseksiyonu

Resim 6. Fasial sinir bukkal dalının prob ile uyarılması

Resim 7. Sinirin prob ile uyarılması sonucu oluşan Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli(CMAP)

Resim 8. Fasial sinir bukkal dalının hasarlanması

Resim 9. Hasarlı bukkal dal bölgesine PRP uygulaması

Resim 10. Hasarlı bukkal dal bölgesine CGF uygulaması

Resim 11. Eksize edilen fasial sinir segmenti

KISALTMALAR VE SİMGELER

CGF	Konsantre Büyüme Faktörü
PRP	Trombositten Zengin Plazma
CMAP	Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli
MÜP	Motor Ünite Potansiyelleri
AAO-HNSF	Amerikan Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Akademisi
AAN	Amerikan Nöroloji Akademisi
LLLT	Düşük Seviyeli Lazer Tedavisi
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
TGF- β1	Transforme Edici Büyüme Faktörü- β 1
b-FGF	Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
BMP	Kemik Morfogenetik Proteinleri
ml	Mililitre
mA	Miliamper

ÖZET

FASİAL SİNİR HASARINA KONSANTRE BÜYÜME FAKTÖRÜ UYGULAMASININ ELEKTROFİZYOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı sıçanlarda fasial sinir ezilme yaralanması modelinde konsantre büyüme faktörünün(CGF) sinir rejenerasyonu üzerindeki etkisini elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak incelemektir. Aynı zamanda CGF'nin etkisini trombositten zengin plazma(PRP) ve deksametazon tedavisi ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 12 haftalık, ortalama 300-350 gr, 48 adet wistar albino cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar 5 gruba ayrıldı; sham grubu (n=8), kontrol grubu (n=8), deksametazon grubu (n=8), PRP grubu (n=8), CGF grubu (n=8). Toplam 8 adet sıçan PRP ve CGF elde etmek için kullanıldı. Sham grubu dışındaki tüm gruplarda fasial sinirin bukkal dalı 1 dakika boyunca mosquito klemp ile travmatize edildi. Fasial sinir uyarı eşikleri travma öncesi, travma sonrası ve dördüncü haftanın sonunda ölçüldü. Dördüncü haftanın sonunda eksizye edilen hasarlı bölge, elektron mikroskobu altında incelendi. Akson çapı, miyelin kılıf kalınlığı ölçüldü ve g-oranı hesaplandı.

Bulgular: Tüm gruplar arasında tedavi sonrası uyarı eşikleri karşılaştırıldığında sadece CGF grubunda uyarı eşiği diğer gruplardan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0.001$). CGF grubunda akson çapı kontrol, deksametazon ve PRP grubuna göre anlamlı olarak daha kalın bulunmuştur ($p<0.0001$). Kontrol, deksametazon ve PRP grupları arasında akson çapları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tüm gruplar arasında miyelin kılıf kalınlığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. CGF grubunda g-oranı kontrol ($p=0.0047$), deksametazon ($p=0.0011$) ve PRP ($p=0.0024$) grubuna göre anlamlı olarak daha büyük bulunmuştur. Kontrol,

deksametazon ve PRP grupları arasında g-oranı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamız, CGF'in fasial sinir üzerindeki rejenerasyon etkisini histopatolojik ve elektrofizyolojik olarak inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızda CGF'in sinir rejenerasyonu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde iyileşmeye etkisi olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: konsantre büyüme faktörü, trombositten zengin plazma, fasial sinir, deksametazon, sinir iyileşmesi

SUMMARY

ELECTROPHYSIOLOGICAL AND HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION OF CONCENTRATED GROWTH FACTOR ADMINISTRATION TO FACIAL NERVE DAMAGE

Objective: The aim of this study is to investigate electrophysiologically and histopathologically the effect of concentrated growth factor (CGF) on nerve regeneration in a facial nerve crush injury model in rats, as well as to compare the effect of CGF with platelet-rich plasma (PRP) and dexamethasone treatment.

Materials and Methods: 48 Wistar albino rats, which are 12 weeks old and average 300-350 gr, were used in this study. Rats were divided into sham group (n=8), control group (n=8), dexamethasone group (n=8), PRP group (n=8) and CGF group (n=8). Eight rats were used to obtain PRP and CGF. Except for the Sham group in all rats, the buccal branch of the facial nerve was traumatized with a mosquito clamp for 1 minute. Facial nerve stimulation thresholds were measured pre-traumatic, post-traumatic and at the end of the fourth week. At the end of the fourth week, the damaged area was excised and examined under the electron microscope. Diameter of the axon, thickness of the myelin sheath were measured and the g-ratio was calculated.

Results: Comparing the post-treatment thresholds in all groups, the stimulation threshold was found to be significantly lower only in the CGF group than in the other groups ($p < 0.001$). Axon diameter was found to be significantly thicker in the CGF group than in the control, dexamethasone and PRP groups ($p < 0.001$). In terms of axon diameters, there was no significant difference between the control, dexamethasone and PRP groups. Regarding myelin sheath thickness, there was no significant difference between all groups. The g-ratio of the CGF group was found to be significantly higher than in the control ($p = 0.0047$), dexamethasone ($p = 0.0011$) and PRP groups ($p = 0.0024$). There was no significant difference among the control, dexamethasone and PRP groups regarding g-ratio.

Conclusion: This study is the first to examine the regeneration effect of CGF on the facial nerve histopathologically and electrophysiologically. In our study, it was observed that CGF had a significant effect on nerve regeneration.

Keywords: concentrated growth factor, platelet-rich plasma, facial nerve, dexamethasone, nerve healing



1. GİRİŞ

Travmatik fasial sinir yaralanması önemli morbiditeye sahip klinik bir hastalıktır. Travmanın şiddetine bağlı olarak akson hasarından sinir bütünlüğünün bozulmasına kadar sinirin etkilenmesi değişkenlik gösterebilir [1]. Uzun süreli fonksiyonel kayıplara, psikolojik sorunlara, estetik problemlere ve yüksek ekonomik maliyetlere neden olarak ağır bir sosyal yük oluşturabilir [2, 3].

Travmatik fasial paralizi çocuklarda fasial paralizinin en sık, yetişkinlerde ise 2. en sık nedenini oluşturmaktadır [4]. Sinir dokusunun sınırlı rejeneratif kapasitesi ve karmaşık yapısı nedeniyle sinir hasarının yönetilmesinde zorluklar ortaya çıkmaktadır [5]. Cerrahi ve biyolojik yardımlar olmadan sinir dokusunun iyileşme prognozu yavaş ve zayıftır [6]. Bu nedenle birçok araştırmacı sinir rejenerasyonunu arttırmak için daha etkili yöntemler arayışına girmiştir. Bu amaçla takrolimus [7], eritropoetin [8], memantin [9], etanersept [10], oksitosin [11], ginkgo biloba [12], melatonin [13], hiperbarik oksijen [14], lipoik asit [15], N-asetil sistein [16] gibi bir çok ajan denenmiştir.

Periferik sinir yaralanmalarının rejenerasyonu için nörotrofik faktörlere ve schwann hücrelerinin desteğine ihtiyaç vardır [17, 18]. Sitokinler ve kemokinler gibi bir çok biyoaktif molekül sinir rejenerasyonunun koordinasyonunda görev alır [19]. Trombositten zengin plazma (PRP)'daki yüksek trombosit konsantrasyonları, periferik sinir rejenerasyonunda önemli rol oynayan bir çok nörotropik faktör içermektedir [2, 20]. PRP'nin sinir rejenerasyonu üzerine yararlı etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur [21, 22].

Konsantre büyüme faktörü (CGF) üçüncü nesil bir otolog trombosit konsantresidir [23]. Sacco ve arkadaşları tarafından 2006 yılında özel bir santrifüj sistemi kullanılarak ilk kez tanımlanmıştır [23]. Birinci (PRP) ve ikinci (Trombositten Zengin Fibrin) nesil ürünlere kıyasla daha fazla büyüme faktörü, trombosit, lökosit, kök hücre ve daha güçlü bir fibröz ağ yapısı içerir [24]. Bu fibröz ağ yapısı kompleks bir üç boyutlu mimari yapıya sahiptir [23]. Bu mimari yapı sayesinde büyüme

faktörleri proteolizden korunur ve büyüme faktörlerinin fibrin konsantrelerinden sürekli olarak salınması sağlanmış olur [25, 26].

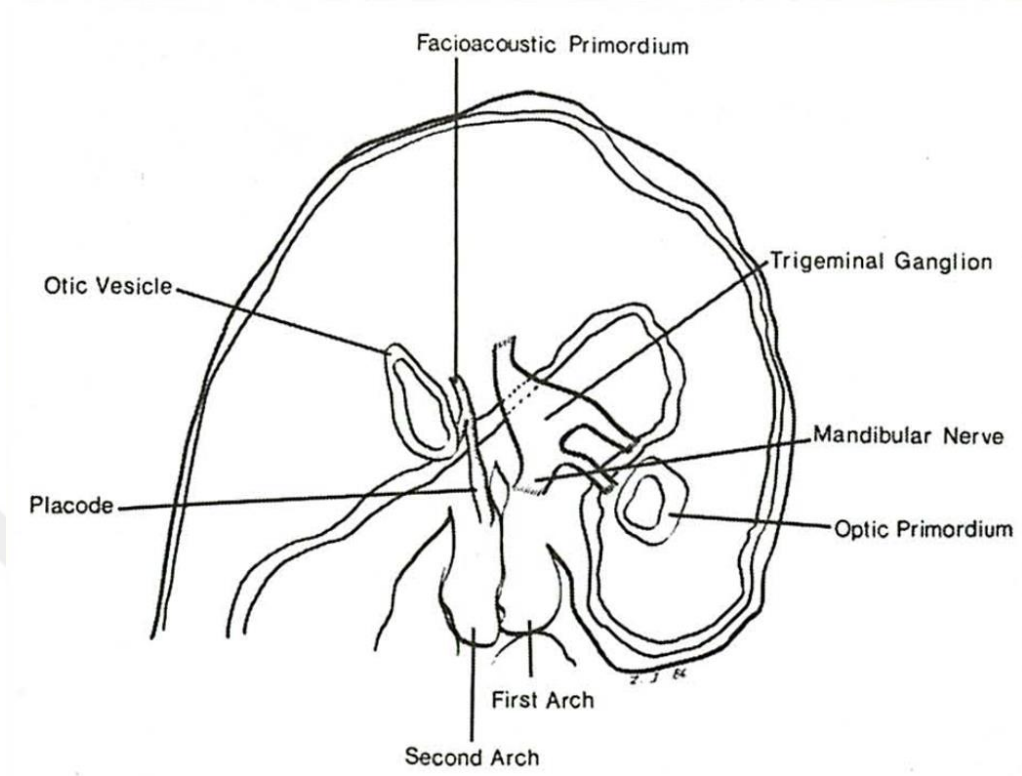
Fasial sinir yaralanmalarının optimal tedavisini sağlayan kesin bir protokol belirlenmemiştir. Bu nedenle, bu klinik sorunun üstesinden gelmek için yeni protokollere artan bir ihtiyaç vardır. Biz de çalışmamızda CGF uygulamasının etkinliğini elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak göstermeyi amaçladık. Aynı zamanda CGF uygulamasının etkinliğini PRP ve deksametazon tedavisi ile karşılaştırdık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. FASİAL SİNİR EMBRİYOLOJİSİ

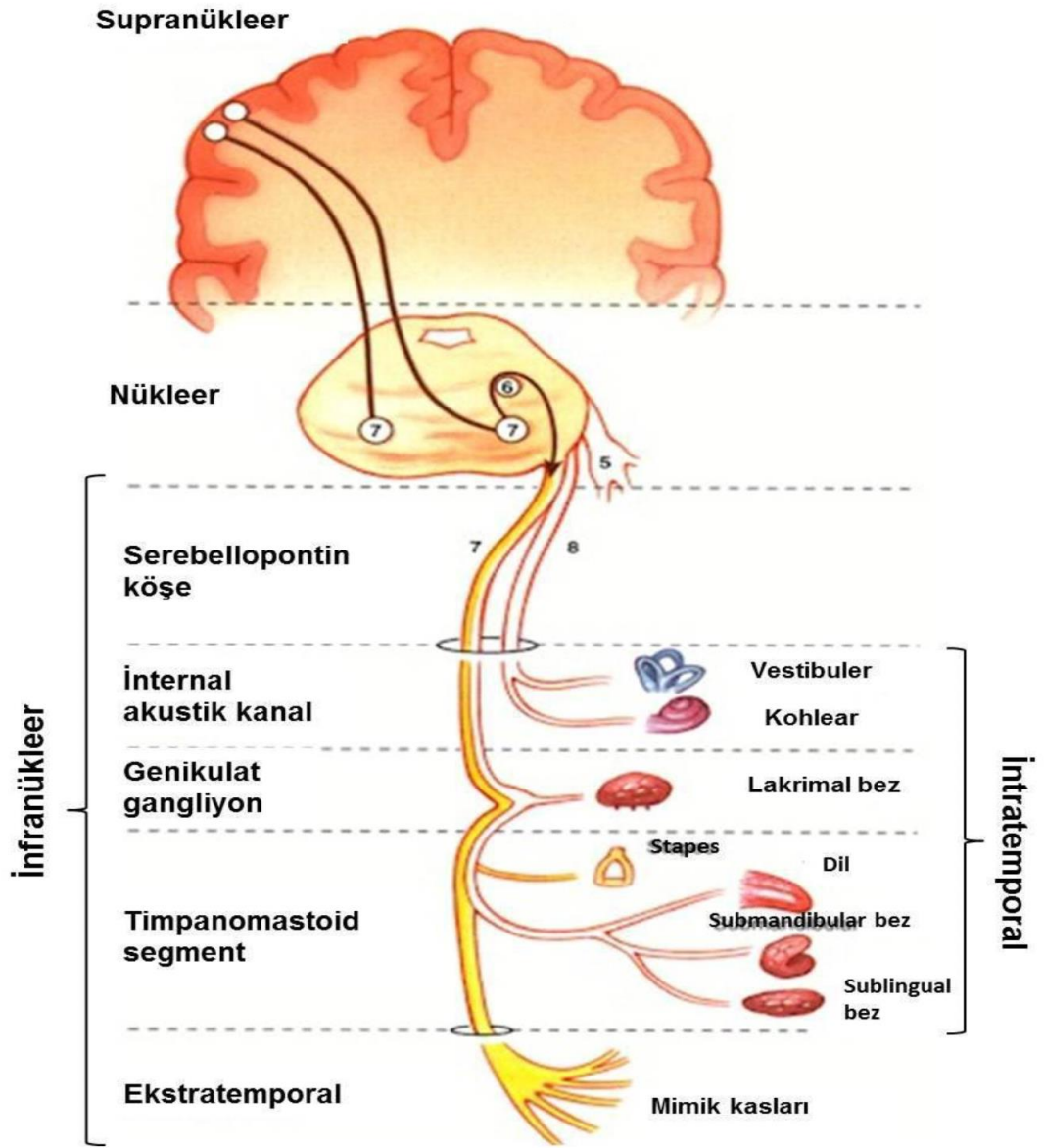
Fasial sinir 2. brankial arkustan kaynaklanmaktadır. Embriyolojik dönemin 3. haftasında ilk defa gözlenirken, otik kapsüle yakın nöral krest hücrelerinden gelişmektedir. Vestibulokohlear sinir de bu hücrelerden geliştiği için buradaki hücre grubu fasioakustik primordium olarak isimlendirilmektedir [27]. Fasioakustik primordium kaudal ana dal ve birinci mandibuler arkusa giren rostral duyuşal dala ayrılır. Altıncı haftada duyuşal ganglionlar (genikulat ganglion dahil) tanımlanabilir duruma gelir, fasial sinirin vestibulokohlear sinirden ayrımı yapılabilir ve nervus intermedius tanımlanabilir. Fasial sinirin periferik motor dalları, sekizinci haftada ikinci brankial arkusun kas gruplarının gelişmesiyle belirginleşir. Eş zamanlı olarak fasial sinirin yatay ve dikey kısımları dış kulak yolu kanalının ön tarafından geçer ve ayrılmaya başlar. Sekizinci haftadan sonra periferik fasial sinirin özgün dallanması ve yüz ifadesini oluşturan kasların gelişimi devam etmektedir. Onaltıncı haftaya kadar tüm bağlantılar kurulmuş olur, fakat fasial sinir hala dış kulak yolu kanalının ön kısmında ve yüzeyel seyretmektedir. Fasial sinir otuzuncu haftada, olması gereken yer olan stilomastoid forameninden çıkar. Mastoid tip gelişimi 1 ile 3 yaş arasında tamamlandığı için bu süreç içerisinde fasial sinir yüzeyel seyretmektedir [28].



Şekil 1: Fasioakustik primordiumum yaklaşık 3.5 haftalık embriyoda görünümü [29]

2.2. FASİAL SİNİR ANATOMİSİ

Fasial sinir supranükleer, nükleer ve infranükleer olmak üzere klinik olarak 3 bölümde incelenir. Beyin korteksi ile pontaki çekirdekler arasındaki kısım supranükleer bölümü oluşturur. Pontaki çekirdek hücre grubu nükleer bölümü oluşturur. Nükleer bölümden en uç dallarına kadar olan kısım ise infranükleer bölümü oluşturur [30].



Şekil2: Fasial sinir bölümleri

2.2.1. SUPRANÜKLEER BÖLÜM

Piramidal yolun kortikobüller lifleri tarafından oluşturulan, beyin korteksinden beyin sapına uzanan santral sinir sistemi bölümüne verilen isimdir. Üst yüz yarımına giden kortikobüller lifler iki kez çaprazlaşırken, alt yüz yarımına giden

lifler bir kez çaprazlaşır. Bunun sonucu olarak santral nedenli fasial paralizilerde sadece alt yüz yarımının etkilenmesi beklenmektedir [31].

2.2.2.NÜKLEER BÖLÜM

Motor, duysal ve sekretomotor nükleusların bir arada bulunduğu beyin sapındaki kısım nükleer bölüm olarak isimlendirilmektedir. Motor nükleustan çıkan 7000 civarındaki sinir lifi altıncı kranial sinir nükleusunun çevresini dolanıp beyin sapını terketmektedir. Sekretomotor fonksiyonları düzenlemek için superior salivator nükleustan çıkan sinir lifleri nervus intermedius içerisinde beyin sapından ayrılmaktadır. Kulak çevresinin genel duyusunu ve dil kaynaklı özel tat duyusunu taşıyan lifler nervus intermedius içerisinde ilerleyerek beyin sapındaki duyu çekirdeklerine ulaşır [28, 30].

2.2.3.İNFANÜKLEER BÖLÜM

Fasial sinirin beyni pontobulbar oluktan terkettiği kısım ile en uç dalları arasındaki kısım infranükleer bölüm olarak isimlendirilmektedir. Bu bölümde sinir üç parçada incelenmektedir [32, 33]

2.2.3.1.İNTRAKRANİAL

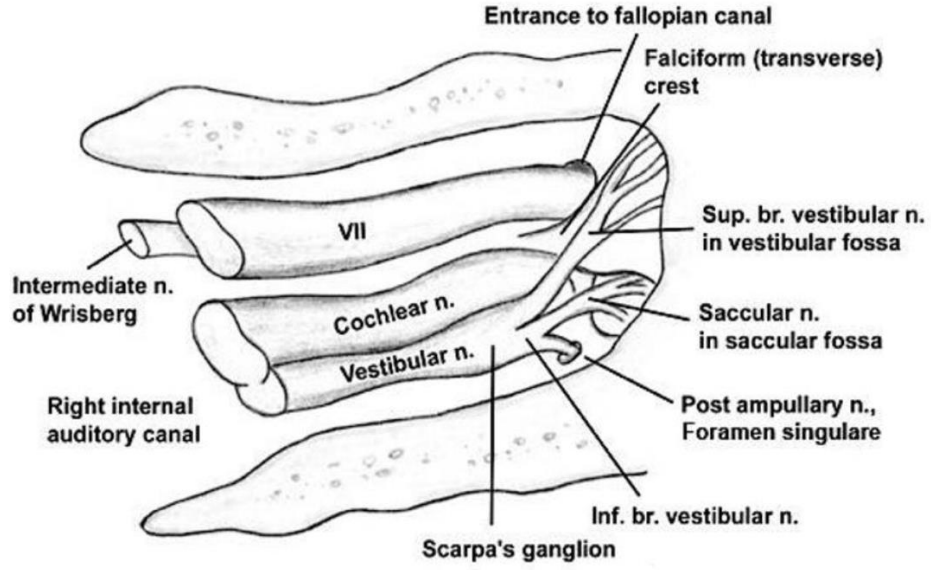
Fasial sinirin beyin sapını terkettiği oluktan, internal akustik kanalın girişine kadar olan yaklaşık 22-24 mm uzunluğundaki kısmıdır. Fasial sinirin bu kısmı posterior fossada yer almaktadır. Bu nedenle serebellopontin köşe tümörü cerrahisinde hasarlanmaması için çok dikkatli çalışılmalıdır. Fasial sinir bu bölümde nervus intermedius, nervus vestibulokohlearis ve arteria labirinti ile birlikte seyretmektedir. Bu yapı akustikofasial pedikül olarak adlandırılmaktadır. Pedikül seyri esnasında tentorium serebelli, serebellum, 9-10-11. kranial sinirler gibi önemli yapılara komşuluk etmektedir [30, 33].

2.2.3.2.İNTRATEMPORAL

Meatal:

Fasial sinirin internal akustik kanal içerisindeki seyreden kısmıdır. Sinire vestibulokohlear sinir ve nervus intermedius da eşlik etmektedir. Sekiz ile 11 mm arasında uzunluğa sahiptir. Kanalin iç kulak tarafındaki açıklığı fundus olarak

isimlendirilmektedir. Periostun kalınlaşarak oluşturduğu vertikal (Bill's bar) ve transvers (crista falsiformis) krestler ile kanal dört parçaya ayrılmaktadır. Anterosuperior kısımda fasial sinir ve nervus intermedius yer alır. Anteroinferior kısımda kohlear sinir, posterosuperior kısımda superior vestibüler sinir ve posteroinferior kısımda inferior vestibüler sinir yer almaktadır [30, 32].



Şekil 3: Fasial sinir meatal bölge komşulukları [31]

Labirentin:

Fallop kanal başlangıcından genikulat gangliona kadar olan bölümdür. 3 ile 5 mm arasında uzunluğa, distal ucu 0.68 mm çapa sahiptir. Bu değerlerle kanalın en kısa ve dar bölümünü oluşturur. Fasial sinirin parasempatik işlevlerinin sağlanmasında görev alan nervus petrosus superfisialis majör genikulat ganglionda ayrılır. Bu dal sinirin verdiği ilk daldır. Genikulat ganglion seviyesinde sinir 75 derecelik açıyla posterolaterale dönerek birinci dirseğini yapar [30, 34].

Timpanik:

Fasial sinirin orta kulaktaki birinci ve ikinci dirsek arasındaki kalan bölümüdür. On ile 12 mm arasında uzunluğa sahiptir. Kokeiform proçes orta kulak cerrahileri esnasında fallop kanalının yerini gösteren önemli yapılardan birisidir. Sinir stapes tabanının posterosuperiorundan, lateral semisirküler kanalın 2mm

anteroinferiorundan geçerek piramidal proçesden hemen sonra 95 ile 125 derece arasında değişen bir açıyla ikinci dirseğini yapar [30, 35].

Mastoid:

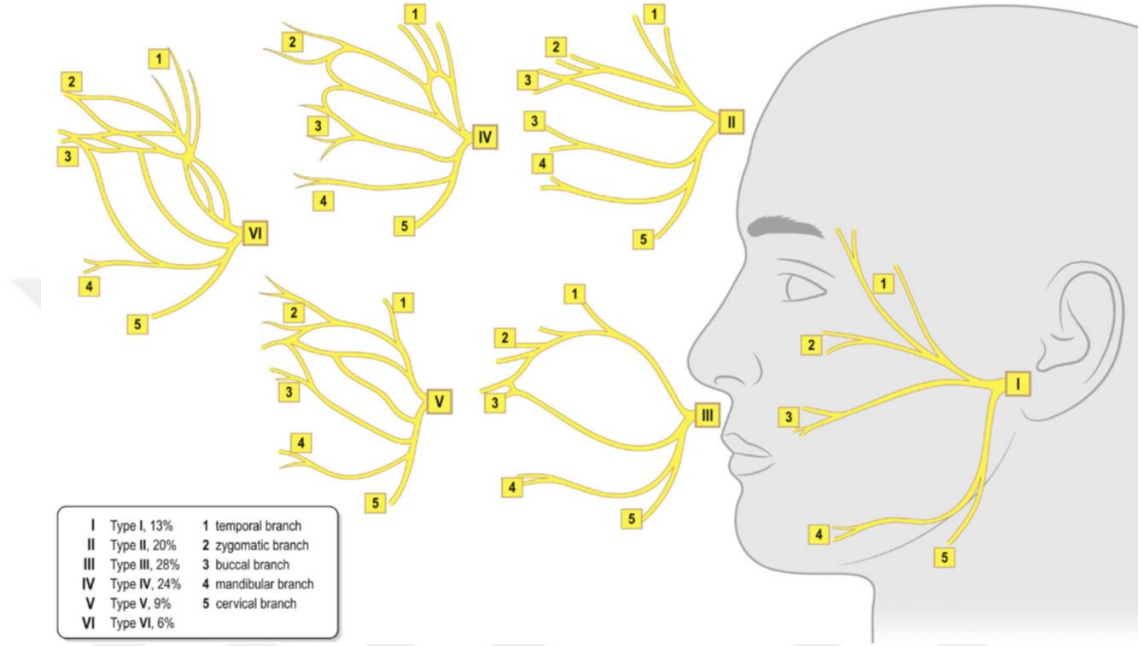
İkinci dirsek ile stilomastoid foramen arasındaki bu bölüm, 13 ile 14 mm arasında değişen uzunluğuyla temporal kemik içerisindeki fasial sinirin en uzun bölümüdür. Sinir bu bölümde vertikal olarak seyretmektedir. Bu bölümde sinirin verdiği ilk dal nervus stapediustur. Eminentia piramidalis çevresinde ayrılarak stapes kasının innervasyonunu kontrol etmektedir. Daha sonra korda timpani nervus intermediusun son dalı olarak ayrılır. Timpanik kavite içerisindeki korda timpani, malleus ve inkus arasından devam ederek kaviteden petrotimpanik yarıktan ayrılmaktadır. Posterior auriküler kasın innervasyonunu sağlayan posterior auriküler dal, fasial sinirin bu bölümde verdiği son daldır [30, 32, 36].

2.2.3.3.EKSTRATEMPORAL

Fasial sinir mastoid tipin medialinde, stilomastoid foramenden çıkarak temporal kemiği terketmektedir. Mastoid tip gelişimini 1 ile 3 yaş arasında tamamlamaktadır. Bu gelişim tamamlanana kadar sinir yüzeysel seyretmektedir. Gelişimin tamamlanmasıyla fasial sinir derinleşmektedir. Erişkin yaşta bu derinliğin 5 cm e kadar olabileceği gösterilmiştir. Fasial sinir stilomastoid foramenden çıkmasının hemen akabinde üç tane motor dal vermektedir. Bu dalları digastrik kasın posterior karnı, stilohiyoid kas ve posterior auriküler kas oluşturur. Daha sonra anteriora doğru ilerleyerek parotis bezinin içerisine girer. Fasial sinir parotis bezini yüzeysel ve derin lob olmak üzere iki parçaya bölmektedir. Parotis bezi cerrahisi esnasında sinirin hasarlanmadan bulunabilmesi için dış kulak yolu kartilajı, mastoid tip ve digastrik kasın arka karnının üst tarafı cerraha yol gösteren önemli yapılardır [34, 36].

Sinir parotis bezi içerisinde temporofasial ve servikofasial olmak üzere iki dala ayrılmaktadır. Bukkal, zigomatik ve temporal dallar temporofasial daldan ayrılmaktadır. Marjinal manbibuler ve servikal dallar servikofasial daldan ayrılmaktadır. Kaz ayağı(pes anserinus) şeklinde dallanma gösteren bu dallar, yüzün

mimik kaslarına ve boyun bölgesine dağılmaktadır. Bu dallanma şekli çeşitli varyasyonlar gösterdiği için sınıflandırılmıştır [37, 38].



Şekil 4: Fasial sinir periferik dallanma şekilleri [39]

2.2.4. RAT FASIAL SİNİRİNİN EKSTRATEMPORAL ANATOMİSİ

Foramen stilomastoideumu terkeden fasial sinir aurikularis posterior dalını vererek daha distal kısımda uç dallarına ayrılır. Ana trunkus uç dallarına ayrılmadan önce 75 ile 80 derece arasında bir açı yapıp trapezius kası ve dış kulak yolu arasından ilerleyerek anterioinferiora doğru bir seyir izler. Ana trunkus uzunluğu 4 ile 6 mm arasındadır ve kolayca diseke edilebilir [40, 41].

Fasial sinir ana trunkusu altı tane periferik dala ayrılarak seyrini devam ettirir. Ratlarda fasial sinir ana trunkusu ve dalları insanların aksine parotis bezinin medialinde bulunur. Fasial sinirin tüm periferik dallarını görebilmek için parotis bezinin diseke edilmeden posterosuperior yönde ekarte edilmesi yeterlidir [40, 41].

RAT FASİAL SİNİRİNİN PERİFERİK DALLANMASI

Cilt, cilt altı kesisi ve parotis bezi ekarte edilerek bütün periferik dallar kolaylıkla ulaşılabilir hale gelir. Fasial sinirin bütün dalları parotis bezinin medial kısmında, kas dokusunun yüzeyel bölgesinde yer alır.

Posterior auriküler dal:

Fasial sinirin ekstratemporal bölgede verdiği ilk daldır. Postauriküler kasın uyarılmasında görevlidir.

Posterior servikal dal:

İnce bir yapısı bulunmaktadır. Eksternal juguler venin lateral kısmında ilerlemesiyle diğer dallardan farklıdır.

Servikal dal:

En posteroinferiordaki daldır.

Marjinal mandibuler dal:

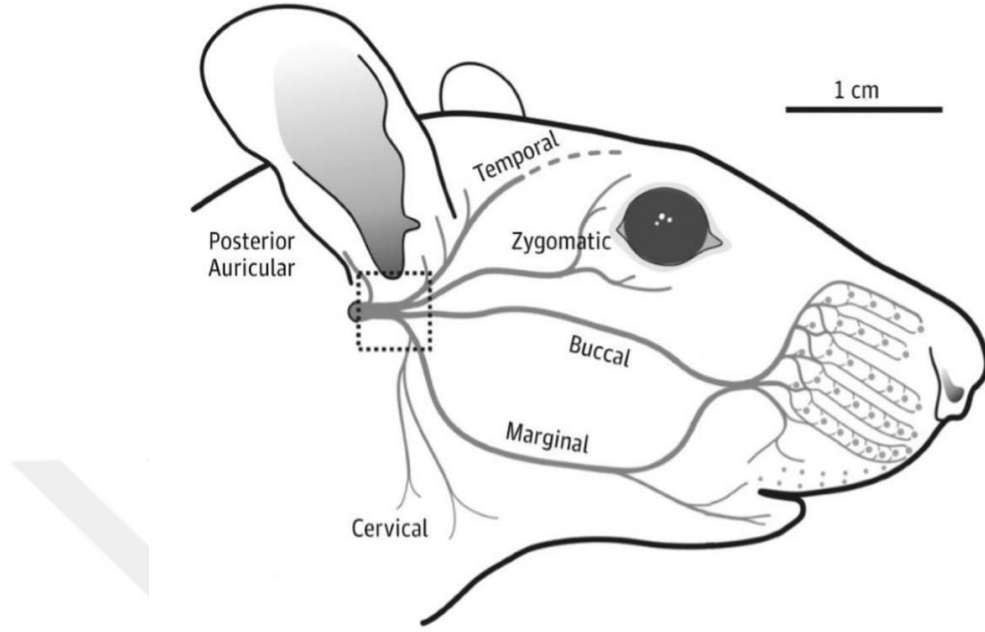
Masseter kasının yüzeyelinde 10 ile 12 mm arasında seyir göstererek alt ve üst dudağa dallar verir. Fasial sinirin ratlardaki en belirgin periferik dalıdır.

Bukkal dal:

Temporal kas ile masseter kas arasındaki olukta yer alır. Sinirin çapı marjinal mandibuler dalın çapına yakın olduğu için seyri esnasında kolaylıkla tanınır.

Temporozigomatik dal:

İnce yapısı, kısa ve karmaşık dallanması, eksternal juguler vene ve göze yakın komşuluk göstermesi nedenleriyle deneysel çalışmalarda kullanılması zordur [40, 42].



Şekil 5: Rat fasial sinirinin periferik dallarının şematize görünümü [43]

2.3. FASİAL SİNİR FİZYOLOJİSİ

Fasial sinir motor, duysal ve parasempatik fonksiyonları olan, içerisinde 10.000 kadar sinir lifi içeren kompleks yapıda bir sinirdir. İçerdiği liflerin %70'ini miyelinize motor lifler oluştururken kalan %30'luk kısmı miyelinsiz duysal ve parasempatik lifler oluşturmaktadır [44].

Fasial sinir nöron liflerine göre 4 grubu ayrılmaktadır.

Genel somatik afferent lifler:

Timpanik membranın posterioru, dış kulak yolu arka duvarı ve kavum konkanın ağrı, ısı, dokunma duysunu taşıyan liflerdir. Genikulat ganglion ve nervus intermedius aracılığıyla ponsa ulaşan lifler buradan postsentral girusa ulaşarak sonlanır [45].

Genel visseral efferent lifler:

Sekretuar dokulara giden parasempatik liflerdir. Trigeminal sinir lifleriyle parasempatik ganglionlarda anastomoz yapmaktadır. Nervus petrosus superfisialis majör ilk olarak sfenopalatin gangliona gitmekte, daha sonra lakrimal ve palatin

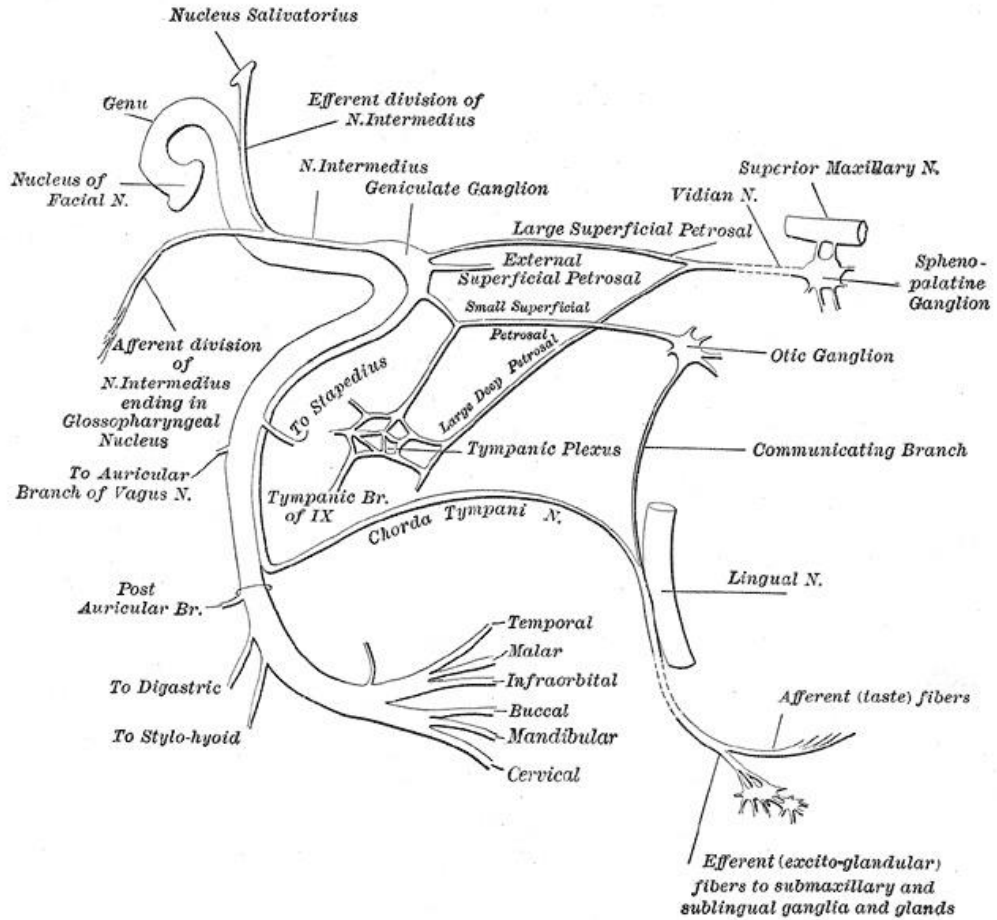
glandlara ulaşmaktadır. Nervus petrosus superficialis minör ilk olarak otik gangliona gitmekte, burdan parotis bezine ulaşan lifler vermektedir. Sublingual ve submandibuler bezlerin uyarılması ise korda timpani aracılığıyla olmaktadır [46].

Özel visseral afferent lifler:

Genikulat ganglion seviyesinde ayrılan ünipolar nöronların oluşturduğu liflerdir. Korda timpani ve lingual sinir yardımıyla dilin ön 2/3 lük kısmının tat duyusunu taşımaktadırlar [46].

Özel visseral efferent lifler:

Fasial sinirin motor liflerini oluşturmaktadır. Yüzün mimik kasları, postauriküler kas, plastisma, digastrik kas arka karnı, stilohipoid kas ve stapedial kasın uyarılmasında görev almaktadır [47].



Şekil 6: Fasial sinirin intratemporal ve ekstratemporal dalları [48]

2.4. FASIAL SİNİR HİSTOLOJİSİ

Fasial siniri nükleusu ponsta yer alan, uyardığı endorganlara giden nöron gruplarının aksonal uzantıları oluşturur. Aksonların ihtiyaçlarını hücre çekirdeği karşılamaktadır. Aksonlar schwann hücrelerinin ürettiği miyelin kılıf ile sarıdır. Ranvier boğumları, iki schwann hücresi arasında yer alır ve miyelin bulundurmaz. Aksoplazma, sitoplazmanın karşılığı olarak aksonların içerisinde bulunur. Aksonal transportta önemli olan nörofilament ve mikrotübül yapıları aksoplazma içerisinde yer alır. Akson canlılığını aksoplazma sayesinde sürdürmektedir [30].

Miyelin kılıf çapı, miyelin kılıf uzunluğu, akson çapı ve ranvier boğumları arasındaki uzaklık sinir iletim hızını etkileyen önemli özelliklerdir. İnsanlarda fasial sinirin akson çapı 3 ile 20 mikron arasında, miyelin kılıf uzunluğu ise 0,1 ile 1,8 mm arasında değişkenlik göstermektedir. Fasial sinirde iletim şekli, ranvier boğumları arasında sıçrayarak gerçekleşerek, normalden daha hızlı bir şekilde olur [49].

Fasial sinir sirküler olarak üç katmanla çevrilmiştir. Epinörium en dış katman olup perinöriumun çevresini sarmaktadır. Epinörium içerisinde sinirin lenfatik ve vasküler sistemi bulunmaktadır. Perinörium sinirin difüzyon yoluyla beslenmesinden ve sağlamlığından sorumludur. Fasial sinir çevresinde enfeksiyon varlığından şüpheleniliyorsa, siniri korumak için bir bariyer vazifesi gören epinörium katmanı açılmamalıdır. Endonörium ise sinir liflerini tek tek saran en iç kısımdaki katmandır. Periferik sinir sistemindeki her bir sinir lifi ekstrasellüler matriks (tip4 kollajenden zengin) ile çevrilidir. Ekstrasellüler matriksi de çevreleyen dış kısmında schwann hücresi bulunmaktadır [50].

2.5. FASIAL SİNİR PARALİZİLERİ

2.5.1. ETİYOLOJİ

Fasial sinir kanal içerisinde, kıvrımlı bir seyir göstermektedir. Bu seyir esnasında çeşitli nedenlere bağlı olarak hasarlanabilmektedir. Akut fasial paralizi en sık görülen akut mononöropatidir. En sık nedenini Bell paralizi oluşturmaktadır [51].

Bell paralizisi bir dışlama tanısıdır. Bell paralizisi tanısı travma, tümörler, konjenital ve sendromik problemler, cerrahi sonrası gelişen paralizi gibi olası tüm nedenler dışlandıktan sonra koyulabilir [52].

May ve Shambaugh'nun yaptığı literatür taramasının sonuçlarına göre periferik fasial paralizi etiolojinin sonuçları tabloda gösterilmiştir (tablo1) [53].

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

Tablo1: Periferik fasial sinir paralizisi etiyojisi [53]

2.5.1.1.TRAVMATİK FASİAL PARALİZİLERİ

Fasial sinir paralizisi hastayı fiziksel ve ruhsal olarak etkileyerek hastanın yaşam kalitesinde olumsuz etki oluşturmaktadır. Fasial sinir paralizilerinin %6-27 'si

travma kaynaklı oluşmaktadır. En yaygın travma nedenleri arasında tümör rezeksiyonları, temporal kemik kırıkları ve fasial sinire penetran travmalar yer alır [54-56].

Fasial sinir travmasının şiddetine göre hastanın kliniği değişkenlik göstermektedir. Temporal kemik kırıkları sıklıkla saatler, günler ve hatta bazen haftalar süren ezilme yaralanmasına neden olmaktadır. Ancak nadiren de olsa travmaya bağlı sinir tam kat kesilerek ani fasial paraliziye neden olabilir [57].

Temporal kemik kırıklarının %80'ini longitudinal kırıklar oluşturmaktadır. Kırık hattı temporal kemiğin petröz apeksine doğru en az dirençli yolu izlediği için otik kapsül nadiren etkilenir. Fasial sinir paralizişi longitudinal temporal kemik kırıklarının %20'sinde görülmektedir. Temporal kemik kırıklarının %20'sini ise transvers kırıklar oluşturmaktadır. Kırık hattı petröz sırtın uzun eksenine dik ve labirent kapsülü boyunca düz olarak uzanmaktadır. Bu kırıklar juguler foramen veya foramen magnum yakınından köken alma eğilimindedir ve orta kranial fossaya uzanırlar. Transvers temporal kemik kırıklarının %50 sinde fasial sinir paralizişi görülmektedir [58].

İyatrojenik yaralanmalar genellikle elektrokoter kullanımına bağlı termal hasar veya ekartasyona bağlı gerim nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Buna ek olarak mastoid kavitenin turlanması esnasında da gerçekleşebilir. Kısmı veya tam kat kesi meydana gelebilir [54].

2.5.2. HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMASI

Histopatolojik sınıflamayı tanımlamak için Seddon ve Sunderland sınıflama sistemleri kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma sistemlerini anlamak için wallerian dejenerasyon kavramını bilmek çok önemlidir. Wallerian dejenerasyonu, hasarlı aksonun rejenerasyonunu tamamlaması için akson ve schwann hücrelerinin parçalanıp çıkarıldığı süreçtir. Bu süreç, hasar bölgesinin hemen proksimalindeki ranvier düğümünde başlar ve distal olarak nöromüsküler kavşağa doğru ilerler, böylelikle hasarlı aksonun günde yaklaşık 1 mm hızla nöromüsküler kavşağa ulaşmasına zemin hazırlanmış olur [59, 60].

Tam kat sinir kesilerinde wallerian dejenerasyonun tamamlanması yaklaşık olarak 72 saat sürmektedir, ancak ezilme yaralanmalarında sürecin tamamlanması için günler veya haftalar gerekebilir. Sinir kesisi yaralanmalarında wallerian dejenerasyonu tamamlandığında sinirin distal parçası uyarılamaz. Uyarı alınamaması hasarlı kısmın tanınmasını ve onarılmasını daha da zor hale getirebilir. Bu nedenle çoğu cerrah tam kat kesi şüphesinin yüksek olduğu durumlarda erken dönemde operasyonu tercih etmektedir [61].

2.5.2.1.SEDDON SINIFLAMASI

Üç alt grupta incelenmektedir [62].

Nöropraksi: Fokal demiyelinizasyona wallerian dejenerasyonun eşlik etmediği basıya bağlı lokal iletim bloğudur. Sinirin tam olarak iyileşmesi beklenmektedir.

Aksonotmezis: Değişken miktarda aksonal hasara wallerian dejenerasyon eşlik etmektedir. Epinörium bütünlüğü bozulmamıştır. Ağır vakalarda sinkinezi meydana gelebilir.

Nörotmezis: Tam kat sinir kesisine wallerian dejenerasyonu eşlik etmektedir. Sinir onarımı yapılmadığı sürece iyileşme beklenmemektedir.

2.5.2.2.SUNDERLAND SINIFLAMASI

Beş alt grupta incelenmektedir [1].

1.Derece: Nöropraksiye eşdeğerdir. Tam iyileşme beklenmektedir.

2.Derece: Endonöriumun sağlam kaldığı ancak wallerian dejenerasyonun meydana geldiği hafif dereceli aksonotmezis ile uyumludur. Tam iyileşme beklenmektedir.

3.Derece: Endonöriumun bozulduğu ve wallerian dejenerasyonun meydana geldiği ancak perinöriumun sağlam kaldığı orta dereceli aksonotmezis ile uyumludur. Hafif ila orta dereceli sinkinezi beklenmektedir.

4.Derece: Endonörrium ve perinörriumun bozulduğu, wallerian dejenerasyonun meydana geldiği, ancak epinörriumun sağlam kaldığı şiddetli aksonotmezis ile uyumludur. Şiddetli sinkinezi beklenmektedir.

5.Derece: Nörotmezise eşdeğerdir. Sinir onarımı yapılmadığı sürece iyileşme beklenmemektedir.

Seddon	Sunderland	Hasar	Spontan İyileşme	Sinir İletim Çalışması	Elektromiyografi
Nöropraksi	1.Derece	Fokal segmental demiyelinizasyon	Var	Proksimalde parsiyel/total iletim bloğu, Distalde 2 hafta sonra bile korunmuş iletim bloğu	Normal morfoloji ve zayıf MUAP alımı
Aksonotmezis	2.Derece	Akson hasarı (endonörrium intakt)	Var, nöropraksiden daha yavaş	Proksimalde parsiyel/total iletim bloğu,	Anormal aktivite
Aksonotmezis	3.Derece	Akson ve endonörrium hasarı (perinörrium intakt)	Olası değil, cerrahi müdahale gerekebilir	Distalde wallerian dejenerasyon başlayana kadar korunmuş iletim bloğu	
Aksonotmezis	4.Derece	Akson, endonörrium ve perinörrium hasarı (epinörrium intakt)	Çok düşük ihtimal, cerrahi müdahale gerekir		
nörotmezis	5.Derece	Total sinir kesisi	Yok, cerrahi müdahale gerekir	Proksimal ve distalde total iletim bloğu	Anormal aktivite

Tablo2: Periferik sinir hasar sınıflamalarının karşılaştırılması [63]

2.5.3. KLİNİK SINIFLAMASI

Bozulmuş fasial sinir fonksiyonunu tanımlamak için Yanagihara, Sunnybrook, Sidney, House-Brackmann gibi birçok farklı sınıflandırma sistemi vardır. Kullanımı basit ve hızlı olması nedeniyle House-Brackmann ölçeği klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır [64].

Disfonksiyon düzeyi	Paralizinin derecesi	Tanım
Normal	Grade I	Bütün yüz bölgelerinde normal, simetrik fonksiyon
Hafif derecede disfonksiyon	Grade II	Dikkatli muayene ile saptanabilen hafif kas zayıflığı Minimal eforla gözü tamamen kapatır, Maksimal eforla gülümsemede hafif asimetri Sinkinezi ve spazm yoktur
Orta derecede disfonksiyon	Grade III	Belirgin kas zayıflığı Kaşını kaldıramayabilir Maksimal efor ile gözünü tam kapatabilir Maksimal efor ile ağız köşesinde asimetrik hareket var Belirgin, ancak fonksiyon bozukluğu yaratmayan sinkinezi veya kas spazmları bulunabilir
Orta-Ağır derecede disfonksiyon	Grade IV	Belirgin ve çehre bozukluğu yapan kas zayıflığı Kaşını kaldıramaz Maksimal efor ile gözünü tam kapatamaz Maksimal efor ile ağız köşesinde asimetri vardır Şiddetli sinkinezi veya kas spazmları bulunabilir
Ağır derecede disfonksiyon	Grade V	Zorlukla fark edilebilen hareket Göz kapağında çok zayıf hareket vardır, ancak gözünü tamamen kapatamaz Ağız köşesinde çok zayıf hareket vardır Sinkinezi, kontraktür veya spazm yoktur
Total paralizi	Grade VI	Yüzde hareket yok ve istirahat tonusu kaybolmuştur. Sinkinezi, kontraktür veya spazm yoktur.

Tablo 3: House-Brackmann fasial paralizi sınıflandırma sistemi [64]

2.5.4. TOPOGRAFİK TESTLER

Topografik testler klinikte nadir olarak kullanılmasına rağmen tarihsel olarak anlamlıdır. Genellikle travma sonrası oluşan fokal lezyonlarda topografik testler güvenle kullanılabilir. Eğer fasial sinirde multipl lezyon varsa topografik testler yalnızca en proksimaldeki lezyon için fikir verebilir. Tüm bunlara rağmen görüntüleme yöntemlerinin iyileşmesi topografik testleri gereksiz kılmaktadır [65].

Schirmer Testi: Lakrimal bezin uyarılmasında görev alan petrosus superfisialis majör sinirini değerlendirmede kullanılan testtir. Schirmer kağıdı göz kapakları arasına sıkıştırılarak beş dakika beklenir. Kağıtların ıslanması arasında

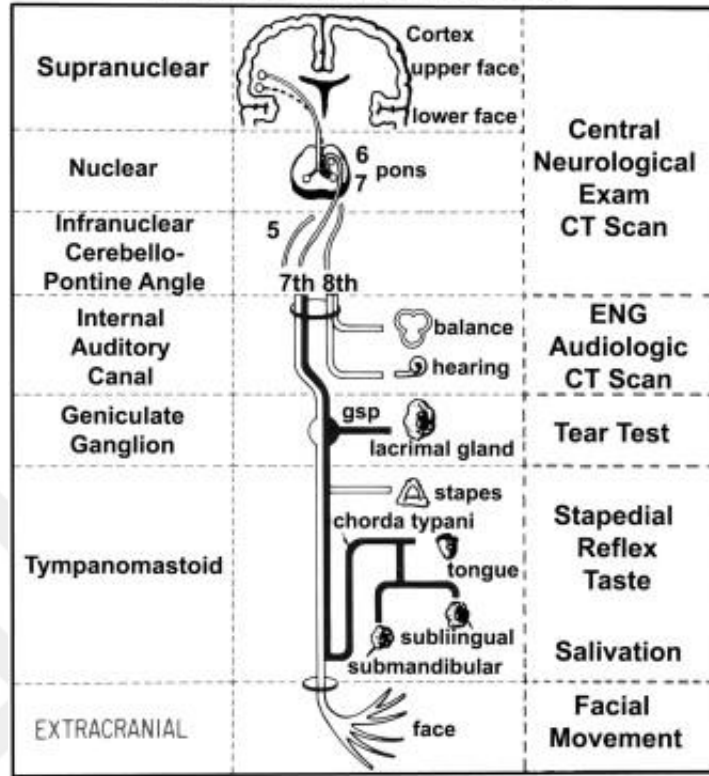
%30'dan fazla fark olması, daha az ıslanan tarafta genikulat ganglionun proksimal kısmının etkilendiğini düşündürür [30].

Stapes Refleksi: Stapes kası fasial sinir ikinci dirseğinin hemen distalinden ayrılan nervus stapedijs ile uyarılmaktadır. Total paralizilerin %84'ünde, kısmi paralizilerin %69'unda stapes refleks arkı çalışmamaktadır. Bu refleks arkını kulağa 90 desibel akustik uyarı verilmesi sonrası stapes kasının iç kulağı olumsuz etkilerden korumak amacıyla kasılması prensibi oluşturur. Refleks arkının çalışmaması ikinci dirseğin proksimal kısmının etkilendiğini düşündürür [66].

Tat Testi: Dilin 2/3 ön kısmından tat duyusunun taşınmasında görev alan korda timpaninin değerlendirildiği testtir. Subjektif olarak olarak acı-tatlı, ekşi-tuzlu uyarıların dilin sağ ve sol kısmına farklı yoğunluklarda uygulanması ile değerlendirilir. Objektif olarak ise dilin sağ ve sol kısımlarına bağlanan elektrotlardan verilen, kademeli olarak artan uyarı ile metalik tatın alındığı eşik değeri hesaplanarak değerlendirilir. Sağ ve sol taraf arasında farklılık olması mastoid segmentte korda timpani dalını veren fasial sinirin, daha proksimal kısmının etkilendiğini düşündürür [31, 67].

Tükürük Akım Testi: Submandibuler bezin uyarılmasında görev alan korda timpaninin değerlendirildiği testtir. Her iki Wharton kanalına tüp yerleştirilerek gelen tükürük miktarı ölçülmektedir. Her iki tüp arasında %25'den daha fazla fark olması mastoid segmentte korda timpani dalını veren fasial sinirin, daha proksimal kısmının etkilendiğini düşündürür. Yine tükürük pH'sinin 6.4 veya üzerinden, 6.1 veya altına düşmesi korda timpani dalının etkilendiğini göstermektedir [31, 68].

Diagram of Facial Nerve Anatomy



Şekil 7: Topografik testlerin fasial sinir üzerinde gösterimi [69]

2.5.5. ELEKTRODİAGNOSTİK TESTLER

Elektrodiagnostik testler topografik testlerle kıyaslandığında daha faydalı bilgiler sağladığı için klinikte daha sık kullanılmaktadır. Bu testler hastalığın seyrini belirlemede ve cerrahi girişim yapılacak hastaların seçilmesinde yardımcı olmaktadır. Elektromiyografi dışındaki testler karşılaştırma için normal bir karşı taraf fasial siniri gerektirmektedir [70].

Sinir Latans Testi: Fasial sinirin ekstratemporal kısmının uyarılması ile kas kasılması arasında geçen sürenin ölçüldüğü testtir. Hasarlı tarafın 4 milisaniyeden daha fazla gecikmesi anlamlı kabul edilmektedir [67].

Sinir Uyarılabilirlik Testi(NET): Fasial sinirdeki dejenerasyonu değerlendirmek için kullanılan testler içerisindeki en basit ve en iyi bilinendir. Stilomastoid foramen yakınında fasial sinirin trunkusu veya periferik dallarına uyarı verilir. Hasarsız taraftan başlanarak 0.3 milisaniye süreyle verilen uyarı, yüzde kasılma olana kadar arttırılarak devam ettirilir. Yüzde kasılmanın meydana geldiği en düşük

akım şiddeti eşik değeri olarak kabul edilir. Hasarlı tarafa da aynı işlem uygulanarak elde edilen eşik değerleri karşılaştırılır. Eşik değerleri arasındaki farkın 3.5 miliamperden fazla olması kötü prognoz göstergesidir [71, 72].

Maksimal Uyarı Testi(MST): Elektrotlar sinir uyarılabilirlik testindeki gibi yerleştirilmektedir. Ancak burada minimal kasılmayı oluşturan eşik değeri değil, maksimal kasılmayı oluşturan akım şiddeti ölçülmektedir. Sağlam taraf %100 kabul edilerek hasarlı kısmın dejenerasyon oranı hesaplanmaktadır. Maksimal kasılmayı elde etmek için verilen akım şiddetinin yüksek olması nedeniyle hastada rahatsızlık hissi oluşturan bir test metodudur [67, 71].

Elektronöronografi(ENoG): Fasial sinir, sinir uyarılabilirlik testinde olduğu gibi stilomastoid forameninde transkutanöz olarak uyarılır. Kayıt elektrotu aynı taraf nazolabial sulkus üzerine yerleştirilir. Maksimal kasılma sağlayan uyarı şiddetinin daha da üzerinde uyarı verilerek motor ünitelerde oluşan bileşik kas aksiyon potansiyeli(CMAP) kaydedilmektedir. Her iki taraf arasındaki ortalama fark %3'e kadar normal kabul edilmektedir. Kayıt edilen CMAP amplitüdü ile sinirdeki dejenerasyon arasında ters orantı bulunmaktadır. Örneğin, hasarlı taraftaki CMAP amplitüdü normal tarafın %10'unu oluşturuyorsa hasarlı taraftaki sinir liflerinin %90'ının dejenerasyon olduğunu düşündürmektedir. ENoG, akson hasarı ve dejenerasyon miktarının erken dönemde saptanmasında en etkili yöntemdir [73-75].

Elektromiyografi(EMG): Elektrotlar yardımıyla uyarılan kasın kasılması sonucu ortaya çıkan aksiyon potansiyellerinin kaydedildiği yöntemdir. Kayıt işlemi istemli kasılma ve istirahat esnasında gerçekleştirilir. Erken dönemde testin gerçekleştirilmesi iki istisnai durum dışında fayda sağlamamaktadır. Birincisi; motor ünite potansiyelleri(MÜP), istemli kas kasılması esnasında ortaya çıkarsa, sinir kesisinin tam kat olmadığını düşündürür. İkincisi; 2.haftada erken dönem istemli kas kasılmalarının gösterilmesi prognuzun iyi olacağını düşündürür [71].

Fasial paraliziyi takiben 3. haftadan sonra en faydalı elektrofizyolojik test EMG'dir. İki-3. hafta arasında yapılan EMG ölçümlerinde denerve olan kas liflerinde fibrilasyon potansiyellerinin görülmesi, wallerian dejenerasyonu göstermektedir.

Düşük fibrilasyon potansiyellerinin olması denerve kas lifi kaynaklı istemsiz ve gözle seçilmeyen kontraksiyonları gösterir [76].

Polifazik MÜP'ler, rejenerasyon esnasında ortaya çıkarak denerve kasın tekrar uyarıldığını göstermektedir. Polifazik MÜP'lerin oluşması iyileşmenin başladığını göstererek, prognozu tayin etmede katkı sağlamaktadır [67, 71].

2.5.6. TEDAVİ

Oral Steroidler: Amerikan Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Akademisi (AAO-HNSF), 16 yaş ve üzerindeki Bell paralizisi vakaları için semptomların başlangıcını takiben ilk 72 saat içerisinde oral steroid başlanmasını önermektedir. Benzer şekilde Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) kılavuzu da steroidlerin fasial paralizinin tamamen iyileşme ihtimalini arttırdığını bildirmektedir. Bell paralizisinde başlangıç olarak 100 mg veya daha yüksek doz prednizolon başlanmasının, 50-60 mg başlangıç dozuna göre iyileşme oranını daha fazla arttırdığı gösterilmiştir [77-79].

Antiviral Tedavi: AAO-HNSF Bell paralizisi için tek başına antiviral tedavi yerine steroidlerle kombine olarak kullanılmasını tavsiye etmektedir [77]. Yapılan bir incelemede kombine tedavinin tek başına steroidlerle karşılaştırıldığında Bell paralizisi sekellerini azalttığı gösterilmiştir [80]. Buna karşılık başka bir incelemede kombine tedavinin tek başına steroidlerle karşılaştırıldığında iyileşme üzerinde çok az bir etkiye sahip olabileceği veya hiç etkisinin olmadığı gösterilmiştir [81]. Tüm görüşler değerlendirildiğinde antiviral tedavinin etkinliği hakkında fikir birliğine varılamamıştır.

Yeni Nesil tedaviler: Nimodipin, nöral hasar sonrası hücrel apoptozu azaltan ve ranvier düğümlerinde aksonal filizlenmeyi destekleyen nöroprotektif etkiye sahip bir kalsiyum kanal blokörüdür. Lin ve arkadaşlarının yaptığı inceleme, nimodipin kullanımının yüz hareketlerinin iyileşme olasılığını arttırdığını göstermiştir [82].

Düşük seviyeli lazer tedavisinin (LLLT) fizyoterapiyle birlikte kullanılması, tek başına fizyoterapi uygulanmasına göre daha etkili bulunmuştur. LLLT; nöronların yenilenmesini ve hasarlı periferik sinirlerin iyileşmesini, arter ve kılcal damarları

genişleterek mikrosirkülasyonu, mitokondri ve hücre zarı üzerindeki fotoresptörleri uyarak hücresel işlev ve hücre proliferasyonunu artırır. Ayrıca proinflatuar sitokinleri azaltarak antiinflamatuvar etki gösterir [83].

İmmünbaskılayıcı bir ilaç olan mikofenolat mofetil, yapılan bir hayvan çalışmasında travmatik sinir paralizisinin tedavisinde etkili bulunmuştur. Steroidlerin kontrendike olduğu seçilmiş vakalarda alternatif bir tedavi yöntemi olarak önerilmiştir [84].

Göz Bakımı: Fasial paralizi sonrası göz kapağının kapatılmaması nedeniyle gözün açıkta kalması hafif kuru göz semptomlarından görmeyi etkileyebilecek korneal skara kadar değişen semptomlara yol açabilir. Tedavide korneayı korumak amacıyla suni göz yaşı değişen sıklıklarda kullanılabilir. Aynı zamanda dış etmenlerden gözü korumak amacıyla göz kapaklarının bantlaması yapılabilir. AAO-HNSF bell paralizisinde göz bakımını önermektedir [77]. Fasial paralizi sonrası lagofaltni tedavisi için altın ağırlık, otojen temporal kas fasyası ve platin uygulamaları bildirilmiştir [85, 86].

Cerrahi Dekompresyon: 1999 yılında Gantz ve arkadaşları ENoG testinde dejenerasyonun %90 dan fazla bulunması halinde genikulat ganglionun medialinde cerrahi dekompresyonun 2 hafta içinde yapılması gerektiğini bildirmişlerdir [87]. Bunun aksine AAO-HNSF kılavuzunda Bell paralizisi nedeniyle cerrahi dekompresyon yapılması yönünde herhangi bir öneride bulunmamıştır [77]. McAllister ve arkadaşlarının yaptığı bir incelemede Bell paralizisi için cerrahi müdahaleyi destekleyen düşük kaliteli ve yetersiz kanıtlar bulunmuştur [88]. Bunun aksine Lee ve arkadaşları, fasial sinir dekompresyonu uygulanan hastaların tam iyileşme oranının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir [89]. Travmatik fasial paralizi için 2 ay içerisindeki cerrahi eksplorasyon kabul edilebilir sonuçlar vermiştir. Cerrahi dekompresyonun ise 2 hafta içerisinde yapılması iyi sonuçlar vermiştir [90].

Fizik Tedavi: AAO-HNSF kılavuzlarında akut hastalık esnasında fizyoterapi özellikle tavsiye edilmemiştir. Bunun dışında ek bir öneride bulunulmamıştır [77]. Teixeira ve arkadaşlarının yaptığı incelemeye göre kanıt kalitesi düşük olarak, yüz

egzersizlerinin akut vakalarda sekelleri azalttığından bahsedilmiştir [91]. Fizik tedavi yöntemleri arasında yüz masajları, yüz hareket egzersizleri, konuşma egzersizleri ve sıcak havlu kompresi gibi çeşitli uygulamalar yer alır.

Kas ve Sinir Transferi: Serbest çalışan kas transferi, uzun süredir var olan fasial paralizili hastaların gülümsemelerinin onarımında kullanılmıştır. Kas transferi için pektoralis minör, serratus anterior, latissimus dorsi, rektus abdominis ve gracilis kullanılabilir. Kullanılacak sinire göre cerrahi planlama tek aşamalı (masseter, spinal aksesuar, hipoglossus gibi aynı taraflı fasial sinirle bağlantısı olmayan kranial sinir ve dalları) veya iki aşamalı olarak planlanabilir. İki aşamalı cerrahilerin birinci aşamasında sinir transferi, ikinci aşamasında kas transferi gerçekleştirilir. Karşılaştırmadaki zorluğa rağmen yapılan incelemeye göre tek aşamalı ameliyatlardan iki aşamalı ameliyatlara göre gülümseme onarımında daha iyi sonuçlar verebileceği gösterilmiştir [92].

Roy ve arkadaşlarının yaptığı incelemede, fasial paralizili hastalarda gracilis kas transferinin oral kommissür hareketini geri kazanmada etkili olduğu gösterilmiştir [93]. Bos ve arkadaşlarının yaptığı incelemede temporal miyoplasti uzatılmasının birden fazla operasyona ihtiyaç duymadan, daha hızlı ve daha az kapsamlı prosedür ile gracilis flep kullanımına benzer sonuçlara sahip olduğunu göstermiştir [94]. Masseter sinir transferinin diseksiyon kolaylığı ve düşük morbidite gibi avantajları mevcuttur. Ancak hastaların sadece %25'inde spontan gülümseme onarımı sağlamaktadır [95].

2.6. SİNİR HASARI DENEYSEL HAYVAN MODELLERİ

Literatürdeki deneysel hayvan çalışmaları incelendiğinde birçok sinir hasarı modeli oluşturulduğu ve bu hasar modelleri arasında karşılaştırmalar yapıldığı görülmüştür [96, 97]. Siyatik sinir ulaşılabilirlik ve değerlendirme açısından daha kolay olması sebebiyle sinir hasarı modellerinde sıklıkla kullanılmıştır [96, 98-100].

Fasial siniri inceleyen deneysel hayvan çalışmalarında sinirin ezilmesi, kesilerek uç uca anostomoz yapılması, kesilerek bir işlem yapılmaması, gerilmesi, segment çıkarılması gibi hasar modelleri oluşturulmuş ve sonrasında iyileşme süreci değerlendirilmiştir [97, 101, 102].

Günlük pratiğimizde karşılaşmış olduğumuz fasial sinir hasarlarının daha çok sinir bütünlüğünün bozulmadığı yaralanmalar olması nedeniyle çalışmamızda sinir hasarı oluştururken ezilme yaralanması modelini kullanmayı tercih ettik.

2.7. TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMA

PRP, tam kanın santrifüj işlemlerinden geçirilerek trombositlen zengin olan plazmanın ayrıştırılmasıyla ortaya çıkarılan bir kan ürünüdür. PRP yara iyileşmesi ve doku onarımında yer alan ve otolog hücre tedavisi olarak kullanılan birçok biyoaktif plazma faktörü ve trombositlerin α -granülünü içerir. Alfa granüller içerisinde trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), transforme edici büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1) ve temel fibroblast büyüme faktörü (b-FGF) gibi anjiogenezi stimüle eden, hücre proliferasyonunu, matürasyonunu ve matris formasyonunu uyaran büyüme faktörlerini içermektedir. Trombosit aktivasyonu, yaralanmada önemli rol oynayan çeşitli trofik faktörleri serbest bırakabilir. Bu faktörler, sinir sisteminde remiyelinizasyon ve rejenerasyonu artırır [103, 104].

PRP'nin sinir rejenerasyonu üzerindeki olumlu etkisini gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Li ve arkadaşlarının sıçanlarda yaptığı fasial sinir ezilme yaralanması modelinde PRP uygulamasının daha hızlı bir iyileşmeye katkı sağladığını göstermişlerdir [105]. Cho ve arkadaşlarının kobaylarda üzerinde yaptığı çalışmada PRP uygulamasının elektrofizyolojik sonuçlar üzerinde anlamlı bir iyileşmeye neden olduğunu göstermişlerdir [21]. Küçük ve arkadaşlarının siyatik sinir kesi modelinde uyguladığı PRP tedavisi elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir [106].

2.8. KONSANTRE BÜYÜME FAKTÖRÜ

CGF; trombositler, lökositler, büyüme faktörleri ve kök hücreler içeren yoğun bir fibrin bloğundan oluşur. Trombosit konsantrasyonlarının üçüncü nesil ürünüdür. Çok büyük bir rejeneratif kapasiteye sahiptir. İlk olarak Sacco ve arkadaşları tarafından 2006 yılında tanımlanmıştır. CGF, özel bir santrifüjleme cihazıyla elde edilir (Medifuge; Silfradent Srl, Sofya, İtalya). CGF değişen santrifüj hızlarında elde edildiğinden birinci ve ikinci nesil ürünlerden daha fazla büyüme faktörü içerir. Güçlü

fibröz ağ yapısı sayesinde uzun süre büyüme faktörü salınımına devam edebilir. CGF içerisinde PDGF, TGF- β 1, b-FGF, VEGF, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), epidermal büyüme faktörü (EGF), kemik morfogenetik proteinleri (BMP) bulunur. CGF bu faktörler yardımıyla hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını, kemotaksisini, vaskülarizasyonunu düzenleyerek defekt onarımı ve rejenerasyonuna katkıda bulunur [107, 108].

Qin ve arkadaşlarının yaptığı in vitro çalışmada CGF'nin schwann hücrelerinin proliferasyonunu ve nörotrofik faktörlerin sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir [109]. Yine aynı çalışmada sıçan siyatik sinir ezilme yaralanması modelinde CGF tedavisi uygulanmıştır. Sıçanların iyileşme sonuçları siyatik fonksiyonel indeks ile değerlendirildiğinde CGF tedavisinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak iyileşme sağladığı görülmüştür. Qin ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada CGF'nin fokal adezyon kinaz yolunun integrin β 1 aracılı aktivasyonu ile schwann hücrelerinin göçünü desteklediği gösterilmiştir [110]. Literatürde CGF'nin fasial sinir üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı sıçanlarda fasial sinir ezilme yaralanması modelinde CGF'nin sinir rejenerasyonu üzerindeki etkisini elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak incelemektir. Aynı zamanda CGF'nin etkisini PRP ve deksametazon tedavisi ile karşılaştırmaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulunun 26.10.2021 tarihli 2021/245 nolu etik kurul onayı ile gerçekleştirildi. Araştırmanın bütçesi Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Destek Biriminden 20221001 numaralı kararla destek alınarak karşılandı.

Araştırmamız, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Deneyden elde edilen doku örnekleri İstanbul Medipol Üniversitesi Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi'nde değerlendirildi.

3.1. DENEY HAYVANLARI

Araştırmamızda, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen, 12 haftalık ve ağırlıkları 300-350 gram olan 48 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanılmıştır.

Araştırma sürecinde sıçanlar 21-22 °C oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık döngüsünün sağlandığı, nem oranı (%50-60 bağıl nem) kontrol edilen odalarda barındırılmıştır. Beslenmeleri ve su alımları serbest bırakılmıştır (ad libitum). Kafeslerin temizliği günlük yapılmıştır.

3.2. DENEY GRUPLARI VE TEDAVİ

Grup 1 (n=8) (sham grubu): Fasial sinir diseksiyonu yapılan, ancak sinire herhangi bir işlem yapılmayan grup

Grup 2 (n=8) (kontrol grubu): Fasial sinir diseksiyonu yapıldı. Sonrasında Fasial sinir 2 mmlik mosquito klemp ile 1 dakika boyunca tek güç kavrama ile kleplendi [111]. Sinir travma öncesi, travma sonrası ve 4. haftanın sonunda değerlendirme parametreleri ile değerlendirildi.

Grup 3 (n=8) (deksametazon grubu): Fasial sinir diseksiyonu yapıldı. Fasial sinir 2 mmlik mosquito klemp ile 1 dakika boyunca tek güç kavrama ile kleplendi [111]. Operasyonun ilk gününden itibaren 7 gün boyunca intraperitoneal

deksametazon(1mg/kg) uygulandı. Sinir travma öncesi, travma sonrası ve 4. haftanın sonunda değerlendirme parametreleri ile değerlendirildi.

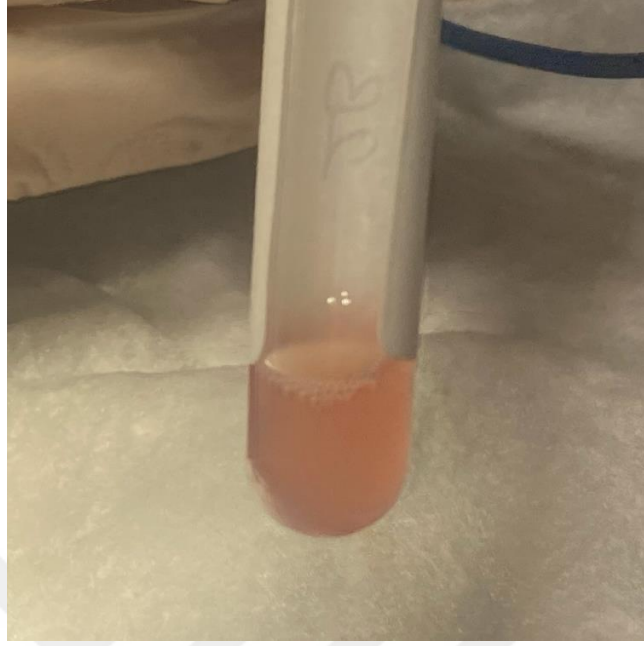
Grup 4 (n=8) (PRP grubu): Fasial sinir diseksiyonu yapıldı. Fasial sinir 2 mmlik mosquito klemp ile 1 dakika boyunca tek güç kavrama ile klemlendi [111]. Klempin açılmasından sonra yara yerine topikal olarak 0.8 ml PRP uygulandı. Sinir travma öncesi, travma sonrası ve 4. haftanın sonunda değerlendirme parametreleri ile değerlendirildi.

Grup 5 (n=8) (CGF grubu): Fasial sinir diseksiyonu yapıldı. Fasial sinir 2 mmlik mosquito klemp ile 1 dakika boyunca tek güç kavrama ile klemlendi [111]. Klempin açılmasından sonra yara yerine 1.2 ml CGF jel tabakası uygulandı. Sinir travma öncesi, travma sonrası ve 4. haftanın sonunda değerlendirme parametreleri ile değerlendirildi.

Grup 6 (n=8) (kan grubu): CGF ve PRP elde etmek için kullanılan gruptur.

3.3. PRP HAZIRLANIŞI

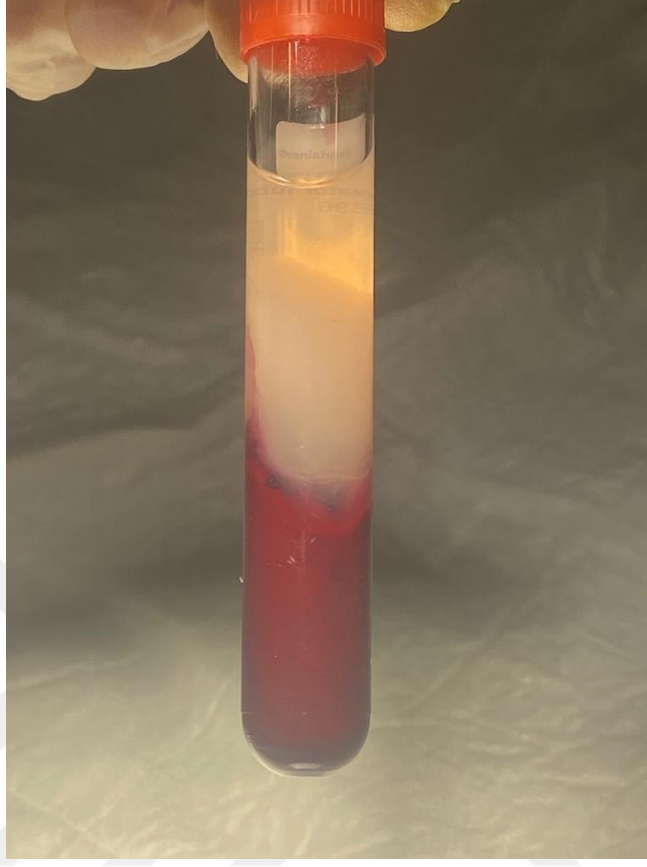
PRP elde etmek için 4 sıçan kullanıldı. Anestezi altında intrakardiyak ponksiyon ile 9 mililitre (ml) kan alınarak sıçanlar sakrifiye edildi. Alınan kan örnekleri antikoagülan (sodyum sitrat) içeren 10 ml'lik tüplere dolduruldu. Trombositleri konsantre edebilmek için iki aşamalı santrifüjleme tekniği kullanıldı. Alınan kan örneği birinci aşamada 1600 devirde 10 dakika süren santrifüjlemede kırmızı kan hücreleri, trombosit ve trombositten fakir plazma olmak üzere 3 katmana ayrıldı. İkinci aşamada sırasıyla üst ve orta katmanı oluşturan trombositten fakir plazma ve trombosit, antikoagülan içermeyen yeni bir tüpe alındı. Bu tüpe 3500 devirde 15 dk boyunca santrifüjleme yapıldı. Santrifüjleme sonucunda trombositlerin alt kısımda konsantre edilmesi sağlanmış oldu. Üst kısımda yer alan trombositten fakir plazmanın üçte ikisi atıldı. Tüm bu işlemlerin sonucunda her bir tüpte yaklaşık 1.5 ml PRP elde edilmiş oldu [112].



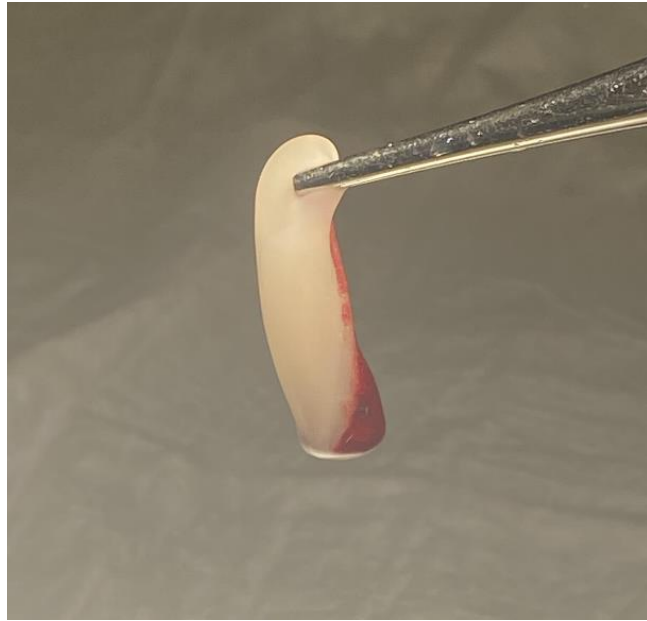
Resim 1: Trombositten Zengin Plazma (PRP)

3.4. CGF HAZIRLANIŞI

CGF elde etmek için 4 sıçan kullanıldı. Anestezi altında intrakardiyak ponksiyon ile 9 ml kan alınarak sıçanlar sakrifiye edildi. Alınan kan örnekleri antikoagülan (sodyum sitrat) içermeyen 10 ml'lik tüplere dolduruldu. Dolumları tamamlanan tüpler bekletilmeksizin özel bir santrifüj cihazında (Medifuge; Silfradent Srl, Sofya, İtalya) 13 dakika boyunca santrifüjlendi. Bu cihaz CGF elde etmek için özel olarak programlanmıştır. Santrifüjlenme işlemi: 2700 devirde 2 dakika, 2400 devirde 4 dakika, 2700 devirde 4 dakika ve 3000 devirde 3 dakika olarak gerçekleştirildi. Farklı hız ve sürelerde santrifüjleme, daha yoğun ve daha büyük büyüme faktörleri içeren fibrin matriksinin elde edilmesini sağlar. Santrifüjlemeden sonra tüpte 3 katman oluştu. Trombositten fakir plazma tüpün üst kısmında, trombositlerin ve konsantre büyüme faktörlerinin hapsoldüğü Fibrin bakımından zengin jel (CGF) orta kısımda ve kırmızı kan hücreleri alt kısımdaydı [113]. CGF jel tabakası travmatize fasial sinir üzerine serilmek üzere yapışık olduğu kırmızı kan hücreleri tabakasından makas yardımıyla ayrıldı. Her bir tüp için ortalama 2.5 ml CGF elde edilmiş oldu.



Resim 2: CGF elde etmek amacıyla santrifüj sonrası oluşan görüntü



Resim 3: Konsantre Büyüme Faktörü (CGF)

3.5. ANESTEZİ

İşlem öncesinde sıçanların bilateral kornea refleksleri kontrol edildi ve normal olduğu görüldü. Ardından genel anestezi için intraperitoneal olarak 50 mg/kg Ketamin HCl ve 10 mg/kg Ksilazin HCl uygulandı. Anestezinin derinliği, ekstremitelerdeki çekme refleksi ve kas tonusu bakılarak kontrol edildi.

3.6. CERRAHİ İŞLEM

Sıçanların kulak önünden bıyık hizasına kadar, sağ yüz yarımı tıraş edildi. Cerrahi alan temizliği povidon iyot ile sağlandı. Fasial sinir bukkal dalının seyrine uyan, kulak alt kısmından ilk bıyık seviyesine uzanan 1.5 cm'lik horizontal bir insizyon yapıldı. Cilt, cilt altı geçilip bukkal dala ulaşıldı (Resim 4). Çevre dokudan dikkatli bir şekilde diseke edilerek serbestleştirildi (Resim 5).

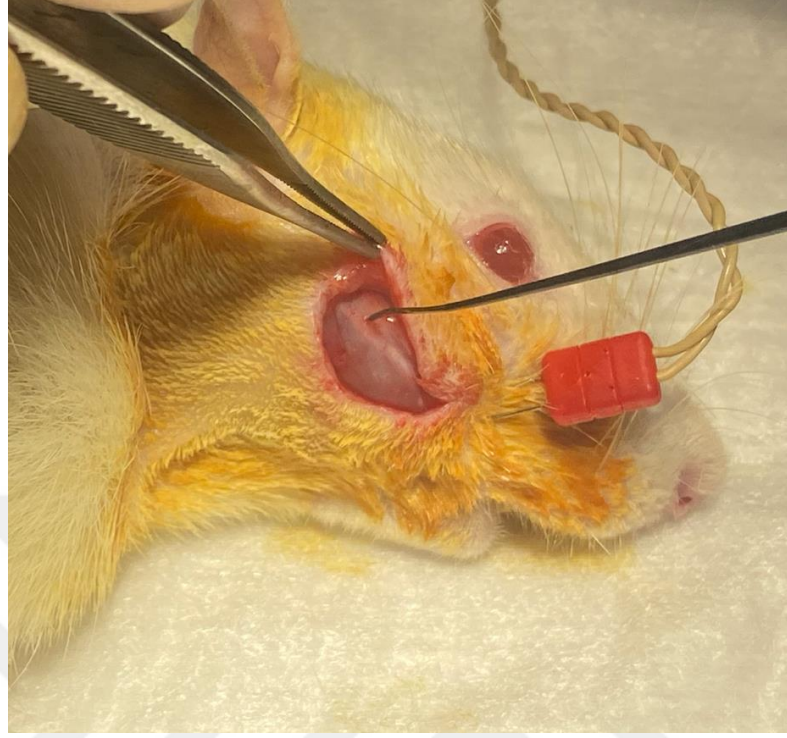


Resim 4: Fasial sinir bukkal dalı

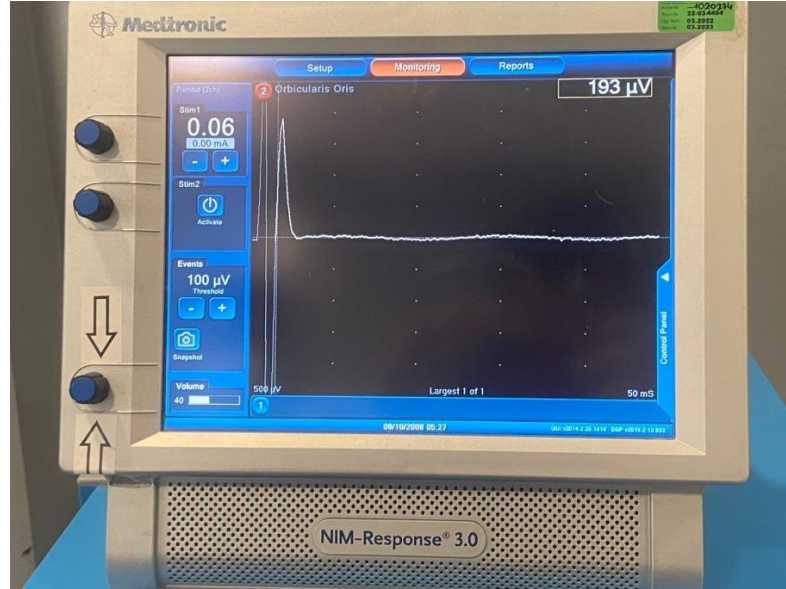


Resim 5: Fasial sinir bukkal dal diseksiyonu

NIM-Response® 3.0 markalı sinir monitörünün elektrotları orbikularis oris kasına ve topraklama için sakral bölgeye yerleştirildi. Stimülatör yardımıyla 0.02 miliamper (mA) akımdan başlanarak fasial sinir bukkal dalının hasarlanacak kısmının proksimalinden uyarılmaya başlandı (Resim 6). Sıçanın yüz kaslarında kasılma oluşturan ve cihazın monitöründe tanımlanabilir CMAP oluşturan seviyeye kadar akım kademeli olarak arttırılarak ulaşılan seviye eşik değer olarak kaydedildi (Resim 7). Tüm gruplar için eşik değer ölçümleri 1'er dakika arayla 3 kez gerçekleştirilip ortalaması alındı.



Resim 6: Fasial sinir bukkal dalının prob ile uyarılması



Resim 7: Sinirin prob ile uyarılması sonucu oluşan CMAP

Ölçümler yapıldıktan sonra sham grubunda fasial sinirin bukkal dalına herhangi bir işlem uygulanmayıp insizyon hattı 5/0 PDS ile suture edildi.

Kontrol grubunda fasial sinirin bukkal dalına 1 dakika boyunca mosquito klemp ile 1. kademedede ezilme yaralanması oluşturuldu (Resim 8). Daha sonra eşik değer ölçümleri gerçekleştirildi. İnsizyon hattı 5/0 PDS ile suture edildi.



Resim 8: Fasial sinir bukkal dalının hasarlanması

Deksametazon grubunda fasial sinirin bukkal dalına 1 dakika boyunca mosquito klemp ile 1. kademedede ezilme yaralanması oluşturuldu. Daha sonra eşik değer ölçümleri gerçekleştirildi. İnsizyon hattı 5/0 PDS ile suture edildi. Operasyon sonrası ilk günden itibaren 7 gün boyunca intraperitoneal olarak deksametazon (1mg/kg) uygulandı.

PRP grubunda fasial sinirin bukkal dalına 1 dakika boyunca mosquito klemp ile 1. kademedede ezilme yaralanması oluşturuldu. Daha sonra eşik değer ölçümleri gerçekleştirildi. İnsizyon hattı 5/0 PDS ile suture edildi. Aynı soydan alınan kandan elde edilen 0.8 ml PRP insizyon hattından uygulandı (Resim 9).



Resim 9: Hasarlı bukkal dal bölgesine PRP uygulaması

CGF grubunda fasial sinirin bukkal dalına 1 dakika boyunca mosquito klemp ile 1. kademedede ezilme yaralanması oluşturuldu. Daha sonra eşik değer ölçümleri gerçekleştirildi. Aynı soydan alınan kandan elde edilen 1.2 ml CGF jeli travma bölgesine serilerek uygulandı (Resim 10). İnsizyon hattı 5/0 PDS ile sütüre edildi ve povidon iyot ile pansumanı yapıldı.



Resim 10: Hasarlı bukkal dal bölgesine CGF uygulaması

Tüm cerrahi işlemler aynı cerrah tarafından gerçekleştirildi. Tüm sıçanların hasar bölgesinin üst kısmındaki yumuşak dokuya hasarlı bölgeyi tanıyabilmek için 6/0 prolene ile sütür atıldı.

3.7. DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

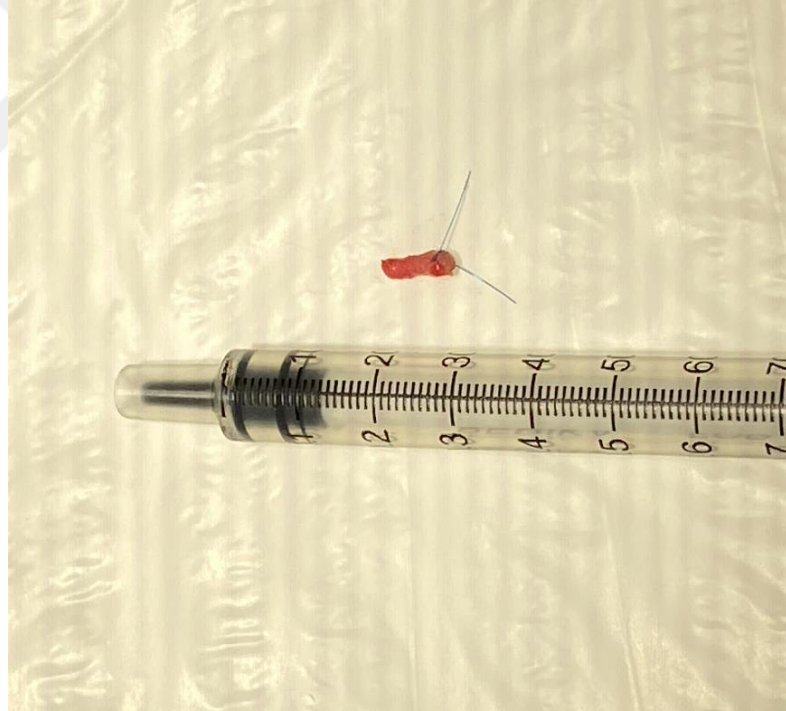
3.7.1. ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Fasial sinirin bukkal dalı travma öncesi, travma sonrası ve 4. haftanın sonunda anestezi altında rejenerasyonun değerlendirilmesi için elektrofizyolojik testler uygulandı. Elektrofizyolojik ölçümler için Sinir Monitörü (Medtronic NIM-Response 3.0 Sistemi) kullanıldı. Sinir monitörünün kas içi iğne elektrotlarından biri orbikularis oris kasına, diğeri topraklama elektrotu olarak sakral bölgeye yerleştirildi. Stimülatör yardımıyla 0.02 mA akımdan başlanarak fasial sinir bukkal dalının hasarlanacak kısmının proksimalinden uyarılmaya başlandı. Sıçanın yüz kaslarında kasılma oluşturan ve cihazın monitöründe tanımlanabilir CMAP oluşturan seviyeye kadar akım kademeli olarak artırılarak ulaşılan seviye eşik değer olarak kaydedildi. Travma

sonrası ve 4. haftanın sonunda da aynı elektrofizyolojik ölçüm gerçekleştirildi. Tüm gruplar için eşik değer ölçümleri 1'er dakika arayla 3 kez gerçekleştirilip ortalaması alındı.

3.7.2. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Sıçanlardan elde edilen, hasarlı bölgedeki sinir dokuları (Resim 11) fosfat tamponlu (pH 7.3) %2,5 gluteraldehit (SigmaAldrich Co.) içeren solüsyonda, oda sıcaklığında, iki saat fikse edildi. %1 osmium tetraoksit ile post-fiksasyonu yapılan dokular alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. Uranil asetat ve kurşun aspartat ile inkübe edildikten sonra yükselen aseton serisinden geçirildi, propilen oksitten geçirilen doku örnekleri Epon812 içerisine gömüldü. Ultramikrotom ile 1000 mikrometre kalınlığında yarı ince kesitler alındı.



Resim 11: Eksize edilen fasial sinir segmenti

Yarı ince kesitler toludin mavisi ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi. Uygun kesitlerin seçimi sonrasında 100 nanometre kalınlıkta ince kesitler alınarak elektron mikroskopunda değerlendirildi (Zeiss Gemini 500). Histomorfometrik analiz yarı ince kesitler üzerinden x1000 büyütmedeki görüntülerde akson çapları, miyelin kılıf kalınlıkları ve bunlardan elde edilen “g-oranları”

hesaplanarak gerçekleştirildi. Her gruptan randomize olarak 200 kadar akson değerlendirildi. Değerlendirmeler sinirlerin transvers kesitleri randomize seçilerek gerçekleştirildi. “g-oranları” akson iç çapının myelinle beraber ölçülen akson kalınlığına bölünmesiyle bulundu. Yapısal ve fonksiyonel olarak optimal “g-oranı” 0.55-0.69 aralığı kabul edildi [114]. Sonuçlar 0-0.49, 0.50-0.54, 0.55-0.69, 0.7-1 aralıklarında sınıflandırılarak değerlendirildi.

3.8. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz, Windows için Statistical Package for the Social Sciences sürüm 28.0 yazılımı (SPSS Inc, Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapıldı. Tüm nicel değişkenler, merkezi konum ölçüleri (yani ortalama ve medyan) ve dağılım ölçüleri (yani standart sapma (SD)) kullanılarak tahmin edildi. Veri normalliği, Kolmogorov-Smirnov normallik testleri kullanılarak kontrol edildi.

Elektrofizyolojik incelemede gruplar arası karşılaştırmada Kruskal-Wallis Varyans Analizi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Post hoc test olarak Tukey HSD testi kullanıldı. $p < 0.005$ anlamlı kabul edildi. Grupların kendi içlerinde (TrÖ, TrS, TdS) karşılaştırılmasında Friedman ANOVA testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Bonferroni düzeltmesi yapıldı. İkili karşılaştırma için Wilcoxon testi kullanıldı grupları. $p < 0,0167$ anlamlılık kabul edildi.

Histopatolojik değerlendirme amacıyla tek yönlü varyans analizi ile akson çapı, miyelin kılıf kalınlığı ve g-oranı sonuçları incelendi. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Posthoc test olarak Dunn-s testi kullanıldı. Bonferroni düzeltmesi yapıldı. $p < 0.005$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. ELEKTROFİZYOLOJİK SONUÇLAR

Grup içi ve gruplar arası tüm karşılaştırmalar tablo-4 ve tablo-5 de gösterilmiştir.

Grup içi travma öncesi ve travma sonrası uyarı eşikleri karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.012$) (Tablo4). Bu sonuç sinir hasarı modelimizin başarı ile uygulandığı ve tüm gruplarda sinir yanıtında anlamlı azalmaya neden olduğunu göstermektedir.

		Uyarı Eşikleri (mA)			İstatistik (p) ^a		
		TrÖ	TrS	TdS	TrÖ-TrS	TrS-TdS	TrÖ-TdS
Grup 1 (CGF)	Ort ± SS	0.06 ± 0.01	0.90 ± 0.17	0.08 ± 0.0	.012	.012	.012
	Ortanca	0.06	0.91	0.08			
	Min-mak	0.04-0.08	0.67-1.10	0.07-0.09			
Grup 2 (PRP)	Ort ± SS	0.06 ± 0.01	0.87 ± 0.14	0.11 ± 0.2	.012	.012	.011
	Ortanca	0.06	0.88.	0.105			
	Min-mak	0.04-0.08	0.63-1.06	0.09-0.18			
Grup 3 (DEK)	Ort ± SS	0.05 ± 0.0	0.99 ± 0.22	0.11 ± 0.01	.012	.011	.011
	Ortanca	0.05	1.04	0.11			
	Min-mak	0.04-0.06	0.66-1.23	0.14-0.10			
Grup 4 (KON)	Ort ± SS	0.06 ± 0.01.	0.86 ± 0.24	0.24 ± 0.053	.012	.011	.012
	Ortanca	0.06.	0.96	0.25			
	Min-mak	0.04-0.07	0.48-1.20	0.15-0.30			
Grup 5 (SHAM)	Ort ± SS	0.06 ± 0.01		0.07 ± 0.03	0.565		
	Ortanca	0.07		0.06			
	Min-mak	0.05-0.08		0.05-0.15			
İstatistik (p)^b		.210	.594	<0.001			

^a Grupların kendi içlerinde (TrÖ, TrS, TdS) karşılaştırılmasında Friedman ANOVA testi kullanıldı. $p < 0.05$ önemli kabul edildi.

Bonferroni düzeltmesi yapıldı. İkili karşılaştırma için Wilcoxon testi kullanıldı grupları. $p < 0,0167$ anlamlılık kabul edildi.

^b Gruplar arası karşılaştırmada Kruskal-Wallis Varyans Analizi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

Post hoc test olarak Tukey HSD testi kullanıldı. $p < 0.005$ anlamlı kabul edildi.

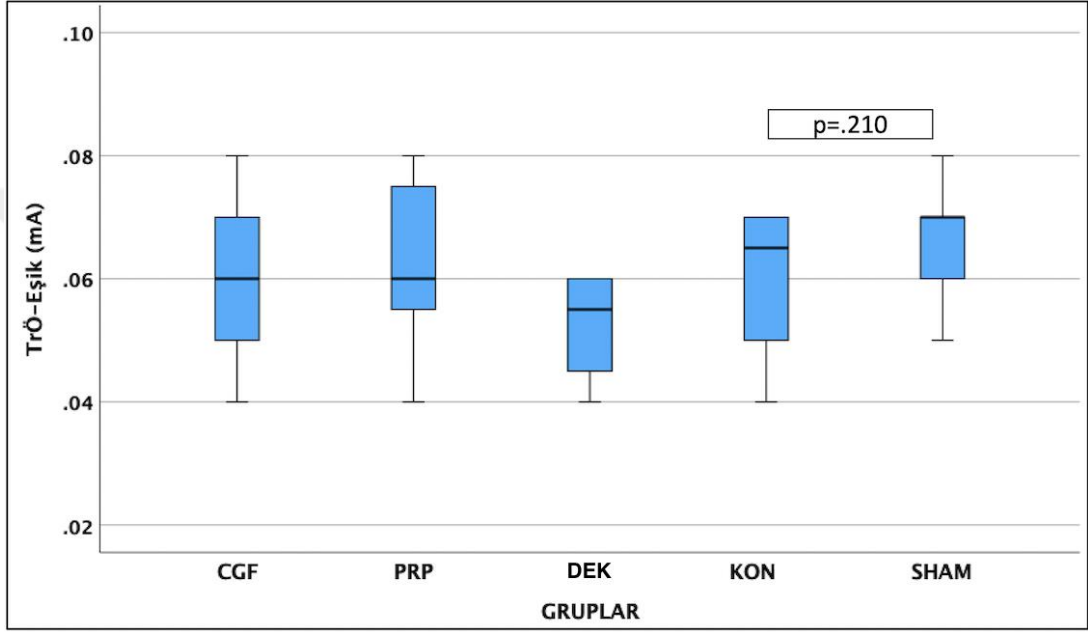
CGF: Konsantre Growth Faktör, PRP: Plateletten Zengin Plazma, DEK: Deksametazon, KON: Kontrol

TrÖ: Travma Öncesi, TrS: Travma Sonrası TdS: Tedavi Sonrası, mA: Mili amper

Tablo 4: Grup içi uyarı eşiklerinin karşılaştırılması

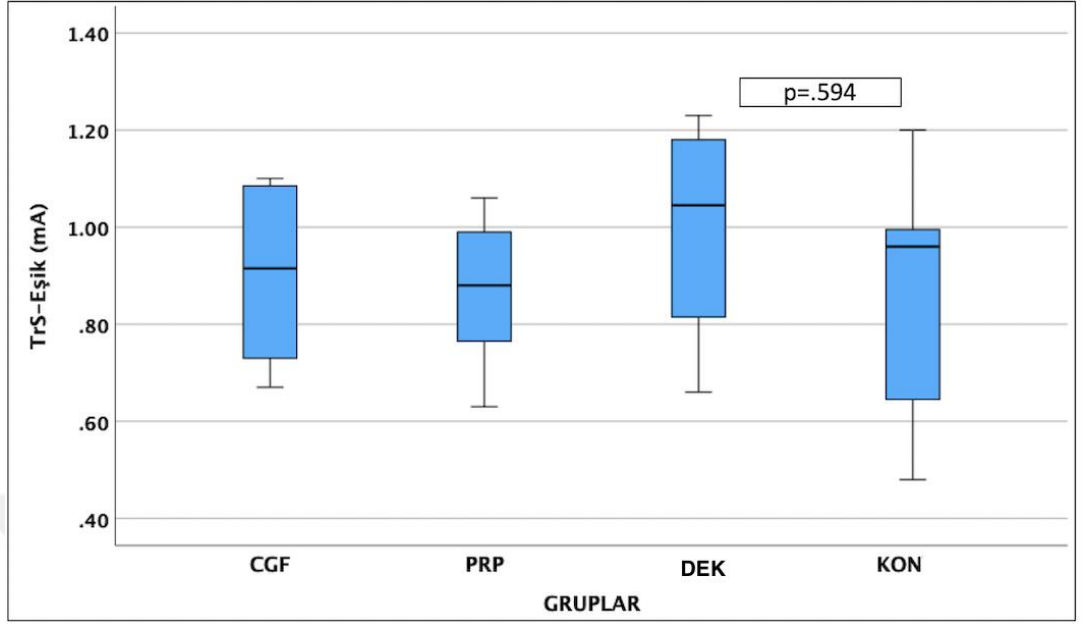
Tüm gruplar arasında travma öncesi uyarı eşikleri birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.210$) (Grafik1). Travma sonrası uyarı eşikleri birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.594$) (Grafik 2). Tedavi sonrası uyarı

eşikleri karşılaştırıldığında sadece CGF grubunda uyarı eşikleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p < 0.001$) (Grafik 3). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da PRP ($p = 0.017$) ve deksametazon ($p = 0.038$) tedavisinin de sinir uyarı eşiklerinde iyileşmeye katkı sağladığı söylenebilir.



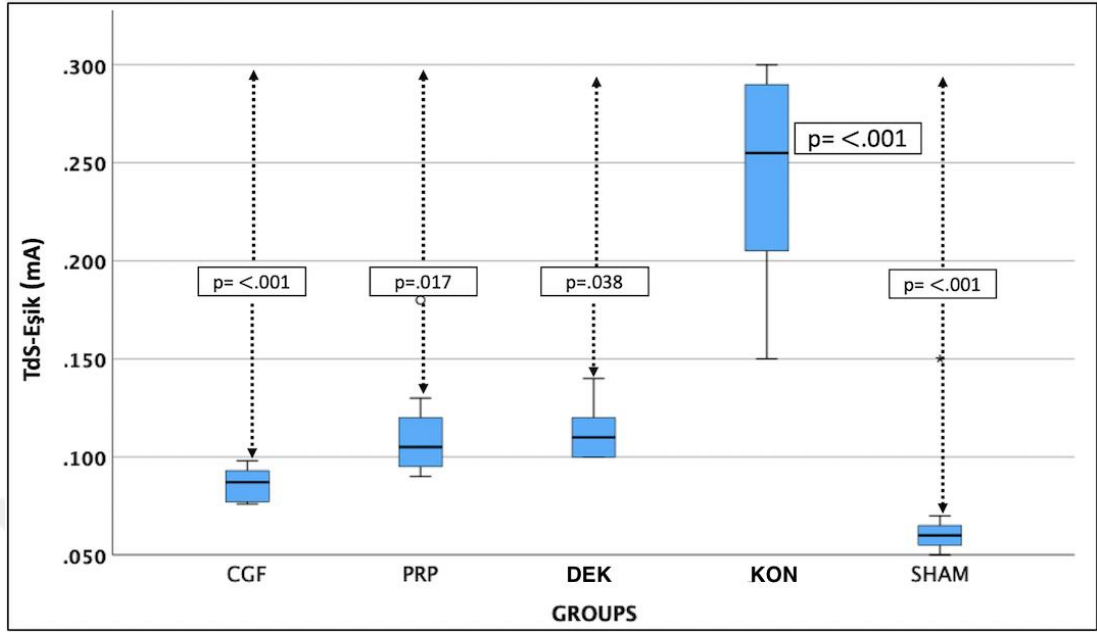
*Gruplar arası karşılaştırmada Kruskal-Wallis Varyans Analizi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Post hoc test olarak Tukey HSD testi kullanıldı. $p < 0.005$ anlamlı kabul edildi. *CGF*: Konsantré Büyüme Faktörü, *PRP*: Trombositten Zengin Plazma, *DEK*: Deksametazon, *KON*: Kontrol, *TrÖ*: Travma Öncesi, *TrS*: Travma Sonrası, *TdS*: Tedavi Sonrası, *mA*: Mili amper

Grafik 1: Travma öncesi uyarı eşiklerinin gruplar arası karşılaştırılması



*Gruplar arası karşılaştırmada Kruskal-Wallis Varyans Analizi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Post hoc test olarak Tukey HSD testi kullanıldı. $p < 0.005$ anlamlı kabul edildi. *CGF*: Konsantre Büyüme Faktörü, *PRP*: Trombositten Zengin Plazma, *DEK*: Dekametazon, *KON*: Kontrol, *TrÖ*: Travma Öncesi, *TrS*: Travma Sonrası, *TdS*: Tedavi Sonrası, *mA*: Mili amper

Grafik 2: Travma sonrası uyarı eşiklerinin gruplar arası karşılaştırılması



* Gruplar arası karşılaştırmada Kruskal-Wallis Varyans Analizi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Post hoc test olarak Tukey HSD testi kullanıldı. $p < 0.005$ anlamlı kabul edildi. *CGF*: Konsantr Büyüme Faktörü, *PRP*: Trombositten Zengin Plazma, *DEK*: Dekametazon, *KON*: Kontrol, *TrÖ*: Travma Öncesi, *TrS*: Travma Sonrası, *TdS*: Tedavi Sonrası, *mA*: Mili amper

Grafik 3: Tedavi sonrası uyarı eşiklerinin gruplar arası karşılaştırılması

Post hoc test*	TrÖ	TrS	TdS
G1-G2	.700	.669	.077
G1-G3	.206	.400	.039
G1-G4	.947	.800	<.001
G1-G5	.276	-	.421
G2-G3	.099	.205	.764
G2-G4	.750	.862	.017
G2-G5	.481	-	.010
G3-G4	.183	.273	.038
G3-G5	.018	-	.005
G4-G5	.306	-	<.001

*Gruplar arası karşılaştırmada Kruskal-Wallis Varyans Analizi kullanıldı.

p <0.05 anlamlı kabul edildi. Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

Post hoc test olarak Tukey HSD testi kullanıldı. p < 0.005 anlamlı kabul edildi.

G1: Group 1 (CGF), G2: Group 2 (PRP), G3: Group 3 (DEK), G4: Group 4 (KON)

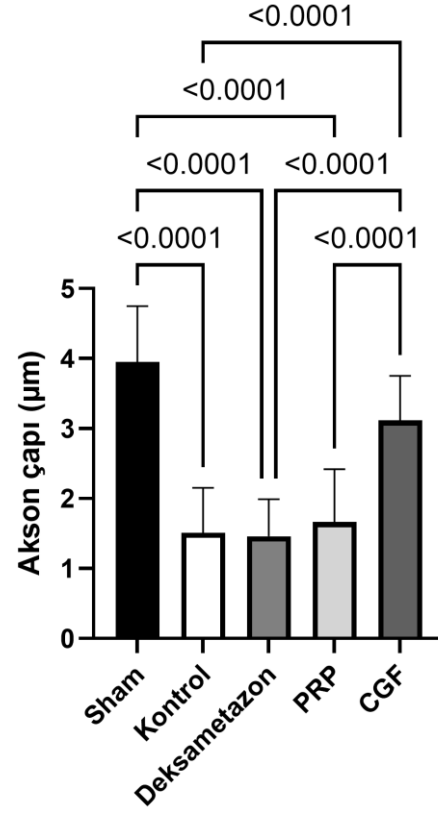
G5: Group 5 (SHAM) TrÖ: Travma Öncesi, TrS: Travma Sonrası TdS: Tedavi Sonrası

Tablo 5: Uyarı eşik ölçümlerinin gruplar arası post hoc karşılaştırmalarının sonuçları

4.2. HİSTOPATOLOJİK SONUÇLAR

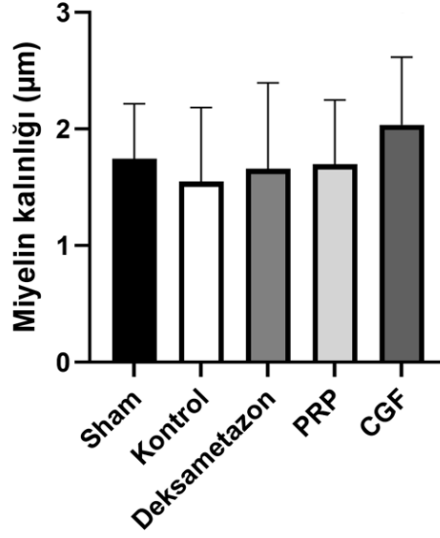
Sinir örneklerinden alınan ince kesitlerin elektron mikroskopik incelemelerinde her bir gruba ait örnekteki akson ve miyelin çapları ve bunlardan elde edilen g-oranları ölçülmüştür.

CGF grubunda akson çapları sham grubundakilere benzer çıkmaktadır (p>0.005). Diğer gruplarda anlamlı bir düşüş gözlenmektedir (Grafik 4).



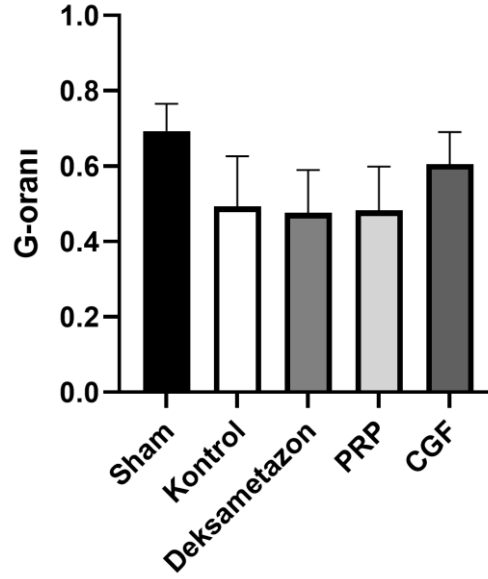
Grafik 4: Gruplara ait kesitlerdeki akson çapı ölçümleri

Gruplar arasında miyelin kalınlıkları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.005$) (Grafik 5).



Grafik 5: Gruplara ait kesitlerdeki miyelin kalınlığı ölçümleri

Akson ve miyelin çaplarından elde edilen, Sham grubunda g-oranı 0,693 iken kontrol grubunda 0,493, Deksametazon grubunda 0,476, PRP grubunda 0,483 ve CGF grubunda 0,605 olarak belirlenmiştir. Bu değerlerdeki değişimlere göre kontrol grubunda hasar bölgesindeki nöronların akson yapısında bozulma ve g-oranında düşüş (kontrol vs Sham) görülmüştür ($p < 0.0001$). Deksametazon ve PRP gruplarında da kontrol grubuna benzer şekilde g-oranı düşük seviyede kalmıştır ($p > 0.9999$). Buna bağlı olarak deksametazon ve PRP uygulamalarının sinir iyileşmesi üzerindeki etkinliği histopatolojik olarak gösterilememiştir. Bunun yanında CGF grubunda ise g-oranı sham grubu ile benzer seviyede idi ($p = 0.0651$) (Sham vs CGF). Buna bağlı olarak CGF uygulamasının travma sonrası sinir rejenerasyonunda etkili olduğu söylenebilir (Grafik 6, Tablo 6).

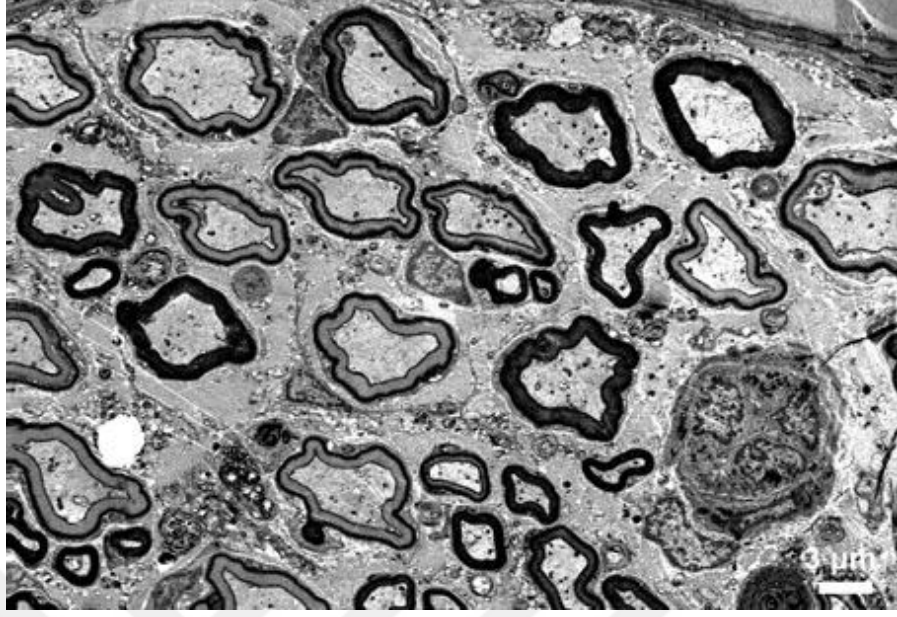


Grafik 6: Gruplara ait kesitlerdeki aksonların g-oranı ölçümleri

Dunn's multiple comparisons test	Mean diff,	rank	Significant?	Summary	Adjusted P Value
Kontrol vs. Sham	-72,0	Yes	****	<0,0001	
Kontrol vs. Dekسامetazon	5,61	No	ns	>0,9999	
Kontrol vs. PRP	3,21	No	ns	>0,9999	
Kontrol vs. CGF	-40,0	Yes	**	0,0047	
Sham vs. Dekسامetazon	77,6	Yes	****	<0,0001	
Sham vs. PRP	75,2	Yes	****	<0,0001	
Sham vs. CGF	32,0	No	ns	0,0651	
Dekسامetazon vs. PRP	-2,39	No	ns	>0,9999	
Dekسامetazon vs. CGF	-45,6	Yes	**	0,0011	
PRP vs. CGF	-43,2	Yes	**	0,0024	

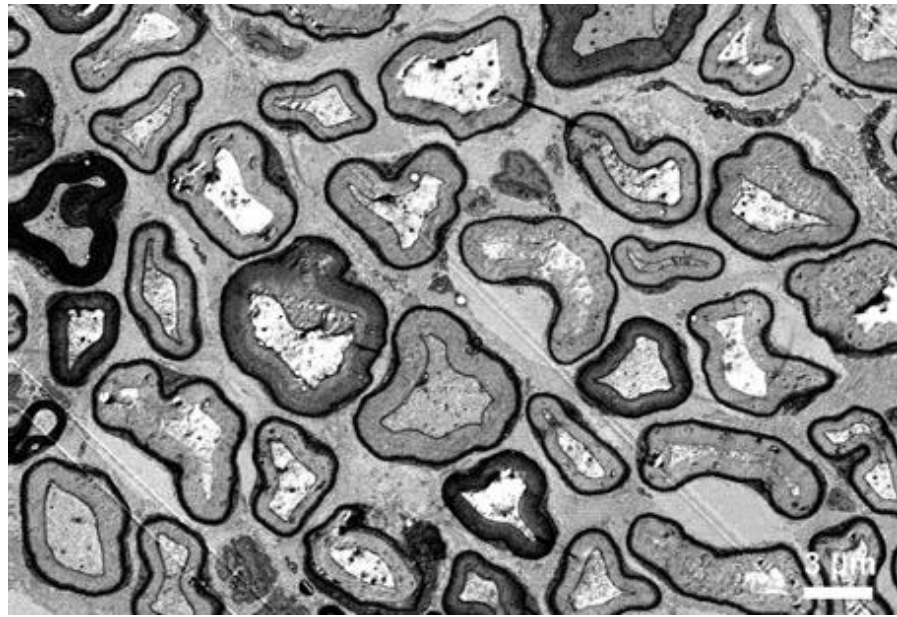
Tablo 6: Gruplar arası karşılaştırmalı istatistiksel analiz sonuçları ve istatistiksel anlamlılık değerleri

Sham grubunda yapılan elektron mikroskopik incelemelerde miyelinli aksonlar, miyelinsiz akson demetleri, aksonlar arası bölgeyi kaplayan aksonlara paralel uzanan kollajen lifleri ve aksonlar etrafında yerleşim gösteren Schwann hücreleri normal yapılarında görülmüştür (Şekil 8).



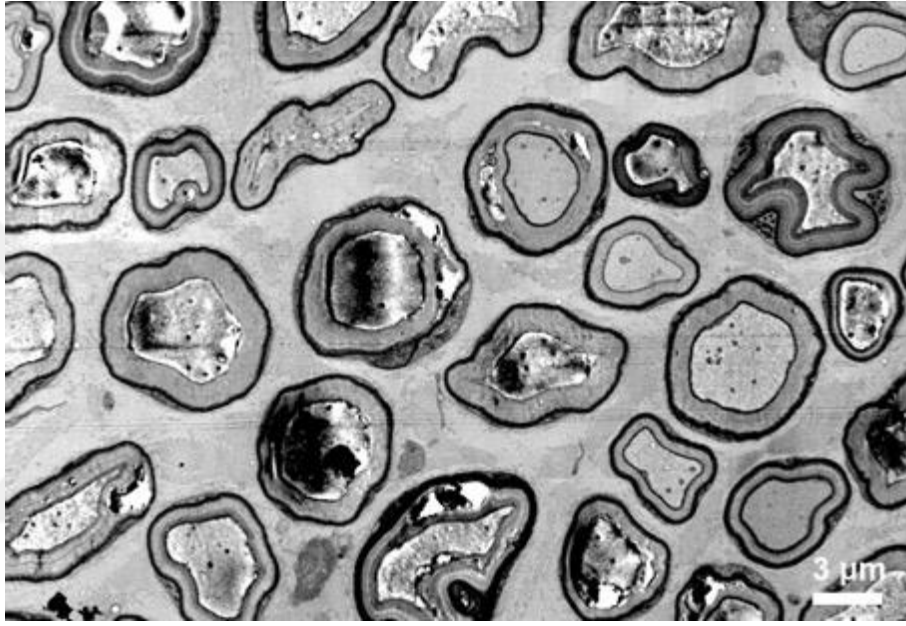
Şekil 8: Sham grubuna ait geçirimli elektron mikroskobu görüntüsü

Kontrol grubunda yapılan elektron mikroskobik incelemelerde miyelinli aksonlar görülürken miyelinsiz akson sayısında azalma görülmüştür. Miyelinli aksonların miyelin yapılarında yer yer bozulmalar ve aksonlar arası alanda yer alan kollajen lif demet yapılarında açılmalar ve bozulmalar görülmüştür. Buna ek olarak Sham grubuna kıyasla Schwann hücrelerinin dağılımında da azalma göze çarpmaktadır (Şekil 9).



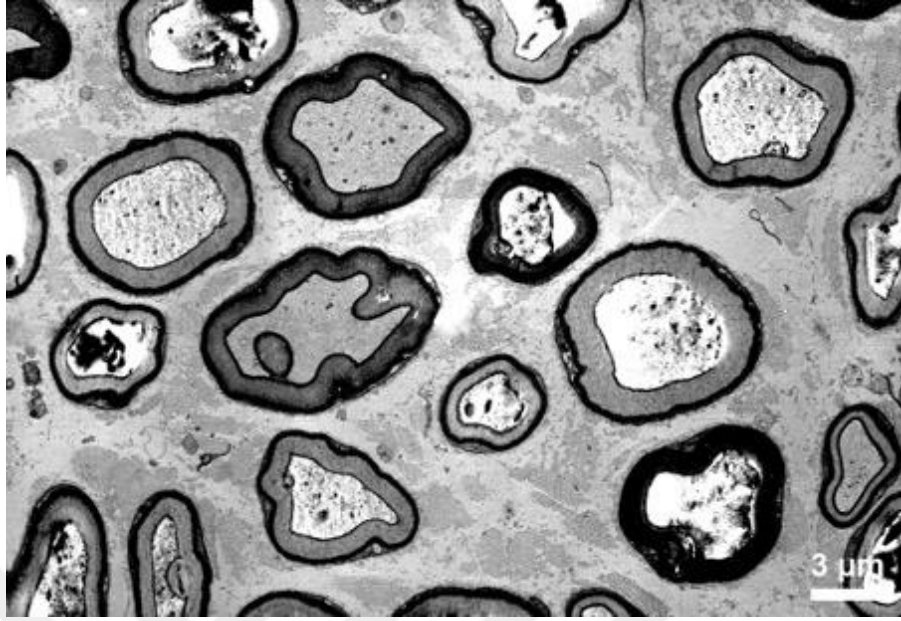
Şekil 9: Kontrol grubuna ait geçirimli elektron mikroskobu görüntüsü

Deksametazon grubunda yapılan elektron mikroskopik incelemelerde kontrol grubuna benzer özellikler göze çarpmaktadır. Miyelinli aksonların varlığı görülürken miyelinsiz aksonlarda azalma, miyelinli aksonların miyelin yapılarında bozulmalar belirlenmiştir. Aksonlar arası alanda kollajen lif yapısında bozulmalar ve seyrek dizilim görülmektedir. Buna ek olarak bazı hücrelerde akson yapısında bozulmalar da belirlenmiştir (Şekil 10).



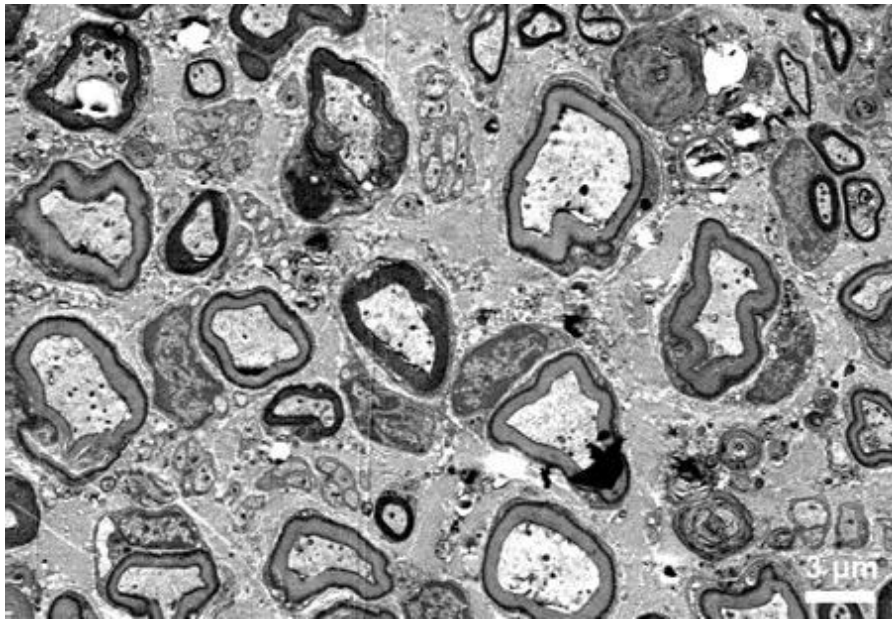
Şekil 10: Deksametazon grubuna ait geçirimli elektron mikroskobu görüntüsü

PRP grubunda yapılan elektron mikroskopik incelemelerde kontrol grubuna benzer özellikler göze çarpmaktadır. Miyelinli aksonların varlığı görülürken miyelinsiz aksonlarda azalma, miyelinli aksonların miyelin yapılarında bozulmalar belirlenmiştir. Aksonlar arası alanda kollajen lif yapısında bozulmalar ve seyrek dizilim görülmektedir. Buna ek olarak akson yapısı bozulan birçok hücre görülmüştür. Ayrıca Schwann hücrelerinin sayısında önemli bir düşüş belirlenmiştir (Şekil 11).



Şekil 11: PRP grubuna ait geçirimli elektron mikroskobu görüntüsü

CGF grubunda yapılan elektron mikroskopik incelemelerde Sham grubuna benzer özellikler görülmektedir. Miyelinli ve miyelinsiz aksonlar, miyelinli aksonlar çevresinde Schwann hücreleri, aksonlar arası bölgede düzenli dizilim gösteren kollajen lifler görülmektedir. Bunların yanı sıra hasar sonrası bozulmuş olan aksonlara ait miyelin artıkları ve birkaç aksonun miyelin yapısında bozulmalar da görülmektedir (Şekil 12).



Şekil 12: CGF grubuna ait geçirimli elektron mikroskobu görüntüsü

5. TARTIŞMA

Periferik sinir yaralanması kulak burun boğaz pratiğinde sık karşılaşılan klinik bir sorundur. Baş ve boyun bölgesindeki sinir yaralanmaları konjenital, enfeksiyöz, idiyopatik, iatrojenik, travmatik, nörolojik, onkolojik ve sistemik etiyojilere sekonder olarak karşımıza çıkabilir [115]. Yaralanmanın şiddetine bağlı olarak akson hasarından sinir bütünlüğünün bozulmasına kadar sinirin etkilenmesi değişkenlik gösterebilir [1].

Periferik sinir yaralanması yaşamı tehdit etmemesine rağmen uzun süreli fonksiyonel kayıplara, psikolojik sorunlara, estetik problemlere ve yüksek ekonomik maliyetlere neden olarak ağır bir sosyal yük oluşturmaktadır [2, 3]. Sinir dokusunun sınırlı rejeneratif kapasitesi ve karmaşık yapısı nedeniyle sinir hasarının yönetilmesinde zorluklar ortaya çıkmaktadır [5].

Fasial sinir mimik ve bazı boyun kaslarının uyarılmasında görev alır. Fasial sinir paralizisi her yıl 100.000 kişide 20-30 kişiyi etkileyen önemli bir durumdur [116]. Stilomastoid forameninden çıktıktan sonra ekstratemporal segmentinin uzun ve yüzeyel seyretmesi nedeniyle travmatik lezyonlardan sıklıkla etkilenmektedir [6, 96]. Fasial sinir yaralanması fasial paralizinin çocuklarda en sık, yetişkinlerde ise 2. en sık nedenini oluşturmaktadır [4, 14, 117]. Etkilenen dala bağlı olarak yüz asimetrisi, göz kuruluğu, beslenmede zorluk, konuşma bozukluğu meydana gelebilir [116, 118].

Yapılan çalışmalarda fasial sinir paralizisinin iyileşme oranını arttırmak için 4-aminopiridin [119], insan mezenkimal kök hücresi [21], takrolimus [7], eritropoetin [8], memantin [9], koenzimQ10 [120], etanersept [10], oksitosin [11], resveratrol [11], kurkumin [121], ginkgo biloba [12], melatonin [13], hiperbarik oksijen [14], lipoik asit [15], N-asetil sistein [16] gibi bir çok ajan denenmiştir.

Fasial sinir motorlu araç kazaları, kırıklar, cerrahi gibi bir çok durumda ezilme yaralanmasına maruz kalabilir. Periferik sinir yaralanmasını takiben distal segmentte demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon meydana gelir [122]. Bu aşamaları rejenerasyon fazı izler. Enflamatuar süreç, çeşitli mediatörler aracılığıyla yaralanma

sonrası aksonal dejenerasyon ve rejenerasyon süreçlerinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır [123, 124].

Fasial sinir paralizinin iyileşme oranını arttırmak için etkinliği çokça araştırılan ajanlardan biri de steroidlerdir. Steroidlerin akut periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde aksonal dejenerasyonu azalttığı ve iyileşmeyi hızlandırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur [14, 125, 126]. Buna karşın steroidlerin antiinflamatuvar aktiviteleri nedeniyle yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkilerini gösteren çalışmalar da mevcuttur [127]. Bell paralizisinden farklı olarak akut fasial sinir yaralanmasının tedavisinde evrensel olarak kabul edilmiş bir steroid tedavi rejimi yoktur.

Toraman ve arkadaşları fasial sinir ezilme yaralanması modelinde metilprednizolon tedavisinin elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak iyileşmeye katkı sağlamadığını göstermişlerdir [119]. Bunun aksine Toros ve arkadaşları çalışmalarında metilprednizolon tedavisinin histopatolojik iyileşmeyi arttırdığını göstermişlerdir [14]. Jang ve arkadaşları sıçan fasial sinir ezilme yaralanması modelinde topikal deksametazon tedavisinin etkinliğini histopatolojik olarak göstermişlerdir [128]. Karlıdağ ve arkadaşları tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmada metilprednizolon tedavisinin sinir rejenerasyonuna olumlu bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir [16]. Tavşanlarda yapılan bir başka çalışmada metilprednizolon tedavisi fasial sinir rejenerasyonu üzerinde olumlu etki göstermemiştir [129]. Seth ve arkadaşları sıçan fasial siniri üzerine topikal ve sistemik deksametazon tedavisi uygulamışlardır. Sistemik deksametazon tedavisi fasial sinir fonksiyonel iyileşmesi üzerinde etkili bulunmuştur ancak topikal uygulamanın etkisi gösterilememiştir [126]. Edizer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada topikal ve sistemik deksametazon uygulamasının elektrofizyolojik olarak iyileşme üzerine katkı sağlamadığı gösterilmiştir [13]. Tüm bu çalışmalardan anlaşılacağı üzere steroid uygulamasının etkinliği ile ilgili fikir birliği yoktur.

Tecrübeli cerrahların ellerinde bile fasial sinir yaralanması ve sonrasındaki tedavi sürecinde fasial sinir tamamen iyileşmeyerek fasial asimetri ve fonksiyonel bozukluk ile sonuçlanabilir [130]. Bu nedenle bir çok araştırmacı daha etkili rejenerasyon yöntemleri aramakta, hücrel ve trofik faktörlerin yaralanma bölgesine

uygulanmasının ciddi yaralanmalardan sonra sinir onarımını desteklemede faydalı olabileceğini düşünmektedir.

Sinirin rejenerasyonunu hızlandırmak için trombosit konsantrelerinin kullanılması son yıllarda popülerlik kazanmaktadır. Trombosit konsantrelerinin içerdiği büyüme faktörleri ile aksonal rejenerasyonu hızlandırdığı ve rejeneratif süreçleri yönlendirdiği bildirilmektedir.

Periferik sinir yaralanmalarının rejenerasyonu için nörotrofik faktörlerin üretimine ve schwann hücrelerinin desteğine ihtiyaç vardır [17, 18]. Sitokinler ve kemokinler gibi bir çok biyoaktif molekül sinir rejenerasyonunun koordinasyonunda görev alır [19]. Sinir yaralanması durumunda nörotrofik faktörlerin ekspresyonu erken dönemde artar ve rejenerasyondan sonra normal seviyelerine döner [131, 132]. Ancak rejenerasyon sürecinde endojen schwann hücrelerinin proliferasyonu yetersiz kalmaktadır. Süreci desteklemek adına schwann hücre nakli, trofik faktörlerin uygulanması, kök hücre kullanılması gibi çalışmalar mevcuttur [133-135].

Eksojen nörotrofik faktörlerin sağlanmasında kullanılacak tekniklerden birisi PRP uygulamasıdır [136]. PRP'deki yüksek trombosit konsantrasyonları, periferik sinir rejenerasyonunda önemli rol oynayan bir çok nörotrofik faktör içermektedir [2, 20]. PRP'nin sinir rejenerasyonu üzerine yararlı etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur [21, 22]. Bunun aksine sinir rejenerasyonu üzerinde etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da bildirilmiştir [137].

Li ve arkadaşlarının sıçanlarda yaptığı fasial sinir ezilme yaralanması modelinde PRP uygulamasının daha hızlı bir iyileşmeye katkı sağladığını göstermişlerdir [105]. Cho ve arkadaşlarının kobaylarda üzerinde yaptığı çalışmada PRP uygulamasının elektrofizyolojik sonuçlar üzerinde anlamlı bir iyileşmeye neden olduğunu göstermişlerdir [21]. Küçük ve arkadaşlarının siyatik sinir kesi modelinde uyguladığı PRP tedavisi elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir [106]. Sonuçlar arasındaki bu tutarsızlığın farklı hayvan modellerinden ve farklı PRP uygulama şekillerinden kaynaklanabilir.

Eksojen nörotrofik faktörlerin sağlanmasında kullanılacak diğer bir teknik ise CGF uygulamasıdır. CGF üçüncü nesil bir olog trombosit konsantresidir

[23]. Sacco ve arkadaşları tarafından 2006 yılında özel bir santrifüj sistemi kullanılarak ilk kez tanımlanmıştır [23]. Birinci (PRP) ve ikinci (PRF) nesil ürünlere kıyasla daha fazla büyüme faktörü, trombosit, lökosit, kök hücre ve daha güçlü bir fibröz ağ yapısı içerir [24]. Bu fibröz ağ yapısı kompleks bir üç boyutlu mimari yapıya sahiptir [23]. Bu mimari yapı sayesinde büyüme faktörleri proteolizden korunur ve büyüme faktörlerinin fibrin konsantrelerinden sürekli olarak salınması sağlanmış olur [25, 26].

Trombosit konsantrelerindeki büyüme faktörlerinin salınım kinetiği değişkenlik göstermektedir [138]. PRP'nin rejeneratif ve rekonstrüktif sürecin erken döneminde etkili olduğu, bir saat içerisinde tüm büyüme faktörlerini saldıgı bildirilmiştir [139]. Bu durumun aksine CGF'nin iç içe geçmiş fibrinlerden oluşan üç boyutlu mimari yapısı trombositlerin bozulmasına karşı koruma sağlayarak büyüme faktörlerinin salınma süresinin uzamasına yardımcı olur [140, 141]. Borsani ve arkadaşları CGF'deki her bir büyüme faktörünün sekiz günlük süre boyunca kendine özgü salınım paternine sahip olduğunu bildirmişlerdir [142]. Qin ve arkadaşları CGF'nin 13 günden daha uzun süre TGF- β 1'i yavaşça saldıgını ve 7. günde pik yaptığını bulmuşlardır [110]. Honda ve arkadaşları CGF'nin 13 günden daha uzun süre büyüme faktörlerini saldıgını bildirmişlerdir [143].

CGF içerisinde PDGF, TGF- β 1, b-FGF, VEGF, IGF-1, EGF, BMP bulunur [108, 144]. CGF bu faktörler yardımıyla hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını, kemotaksisini, vaskülarizasyonunu düzenleyerek defekt onarımı ve rejenerasyonuna katkıda bulunur [145, 146].

Qin ve arkadaşlarının yaptığı in vitro çalışmada CGF'nin schwann hücrelerinin proliferasyonunu ve nörotrofik faktörlerin sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir [109]. Yine aynı çalışmada sıçan siyatik sinir ezilme yaralanması modelinde CGF tedavisi uygulanmıştır. Sıçanların iyileşme sonuçları siyatik fonksiyonel indeks ile değerlendirildiğinde CGF tedavisinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak iyileşme sağladığı görülmüştür. Qin ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada CGF'nin fokal adezyon kinaz yolunun integrin β 1 aracılı aktivasyonu ile schwann hücrelerinin göçünü desteklediği gösterilmiştir [110].

Qin ve arkadaşlarının çalışması siyatik sinir açısından bilgi verse de fasial sinir ile ilgili çalışma olmadığından biz de çalışmamızda fasial sinir hasarında CGF uygulamasının etkinliğini elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak göstermeyi amaç edindik. Aynı zamanda CGF uygulamasının etkinliğini fasial sinir rejenerasyonuna katkısı olduğu düşünülen literatürde gösterilmiş ajanlar (PRP ve deksametazon) ile karşılaştırdık. Günlük pratiğimizde karşılaştığımız olduğumuz fasial sinir hasarlarının daha çok sinir bütünlüğünün bozulmadığı yaralanmalar olması nedeniyle araştırmamızda sinir hasarı oluştururken ezilme yaralanması modeli tercih edildi.

Elektrofizyolojik sonuçlarımızı yansıtan tedavi sonrası sinir uyarılabilirlik eşiklerinde CGF grubu kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha iyi sonuçlar vermiştir. CGF grubundaki uyarı eşikleri anlamlı şekilde daha düşüktü.

Tekdemir ve arkadaşlarının sıçanlarda yaptığı fasial sinir ezilme yaralanması modelinde lipoik asit ve metilprenizolon tedavilerinin etkinliğini araştırmışlardır. Elektrofizyolojik ölçümlerde sinir uyarılabilirlik eşikleri arasında metilprednizolon grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır [15]. Toraman ve arkadaşlarının sıçanlarda yaptığı fasial sinir ezilme yaralanması modelinde metilprednizolon, 4-aminopiridin ve kombine olarak metilprednizolon+4-aminopiridin tedavisi uygulamışlardır. Elektrofizyolojik olarak metilprednizolon grubu sinir uyarılabilirlik eşiklerindeki anlamlı iyileşme göstermemiştir [119]. Edizer ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada deksametazon tedavisi elektrofizyolojik sonuçlar açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir [13]. Karlıdağ ve arkadaşlarının tavşanlarda yaptığı fasial sinir aksotomi modelinde metilprednizolon ve n-asetilsistein tedavisinin etkinliğini karşılaştırmışlardır. Metilprednizolon tedavisinin sinir rejenerasyonuna olumlu bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir [16]. Çalışmamızda steroid uygulamasının anlamlı iyileşme göstermediği sonucuna ulaşıldı. Literatürde bizim çalışmamızla uyumlu olarak steroidlerin sinir rejenerasyonu üzerinde olumlu etkisinin olmadığını gösteren bir çok çalışma mevcuttur.

Küçük ve arkadaşları sıçan siyatik sinir aksotomi modelinde PRP uygulamasının etkinliğini araştırmışlardır. Elektrofizyolojik bulgular kontrol grubu ile PRP grubu arasında anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir [106]. Li ve arkadaşlarının

sıçanlarda yaptığı fasial sinir ezilme yaralanması modelinde 4 günde 1 sefer olmak üzere 0.5 ml PRP tedavisi uygulamışlardır. PRP grubu diğer gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha hızlı bir iyileşme göstermiştir [105]. Literatürde PRP uygulamasının etkinliğini gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların çoğunda PRP tekrarlayan dozlarda veya emilebilir bir spongostan üzerine uygulanarak daha uzun süre etki etmesi sağlanmıştır. Bizim çalışmamızda PRP uygulamasının etkisiz olmasının nedeninin tek doz PRP uygulanması ve etki süresini uzatacak spongostan türevi yardımcı bir materyalle kullanılmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda CGF uygulamasını araştırma nedenlerimizden birisi de tek başına daha uzun süre etkiye sahip olmasıdır.

Histopatolojik sonuçlarımız arasında yer alan akson çapı CGF grubunda; kontrol, deksametazon ve PRP gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.0001$). Kontrol, deksametazon ve PRP grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.005$). Miyelin kılıf kalınlıkları arasında tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.005$). Ancak CGF grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da diğer gruplara göre daha kalın bir miyelin kılıf görülmektedir. Bu durum bize CGF uygulamasının miyelin kılıf oluşumunu indüklediğini düşündürmektedir.

Toraman ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada tek başına metilprednizolon tedavisi histopatolojik olarak aksonal dejenerasyon, akson çapı ve miyelin kılıf kalınlığı ölçümlerinde anlamlı iyileşme göstermemiştir [119]. Edizer ve arkadaşlarının sıçanlarda yaptığı çalışmada histolojik ölçümlerde akson çapları arasında intraperitoneal deksametazon uygulaması ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır [13]. Toros ve arkadaşlarının sıçanlarda çalışmada histopatolojik ölçümlerde miyelin kalınlıkları için metilprednizolon grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır [14]. Steroidlerin histopatolojik sonuçları iyileştirmediğini gösteren literatürdeki bu çalışmalar bizim sonuçlarımız ile uyumludur.

Küçük ve arkadaşları sıçanlarda yaptığı çalışmada PRP grubu kontrol grubuna göre fonksiyonel, histopatolojik ve elektrofizyolojik olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir [106]. Bizim çalışmamızdan farklı olarak PRP, etki süresini

uzatacak emilebilir spongostan üzerine uygulanmıştır. Zavala ve arkadaşlarının sıçan siyatik sinir aksotomi modelinde kurkumin ve PRP uygulamasının etkinliğini araştırmışlardır. Histopatolojik bulgular kontrol grubu ile tek başına PRP uygulaması arasında anlamlı farklılık olduğunu göstermiştir [121]. Tek doz PRP kullanılmasına rağmen histopatolojik olarak etkili bulunan çalışmalarda mevcuttur. Bu durumun sebepleri arasında tercih edilen hasar modeli, uygulanan travmanın süresi ve şiddeti, tedavi sonrası değerlendirme süresi ve PRP'nin yoğunluğu etkili olabilir.

Sağlıklı dokuda optimum etkinlik için akson çapı ile miyelin kılıf kalınlığı arasında bir değer aralığı olduğu gösterilmiştir [114]. G-oranı akson çapı ile miyelin kılıf kalınlığı arasındaki ilişkiyi yansıtır ve g-oranındaki değişikliklerin anormal gelişim ve hastalıkla ilgili olduğu düşünülür [147, 148]. Çalışmamızın CGF grubunda g-oranı sham grubu ile benzer seviyelerdedir ($p=0.0651$). Kontrol, deksametazon ve PRP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızın g-oranı sonuçları CGF uygulamasının sinir rejenerasyonu üzerindeki etkinliğini göstermektedir.

PRP'nin bu çalışmada CGF ile aynı başarıyı yakalayamamasının öne çıkan sebepleri arasında CGF'nin üstün fibrin matriks yapısı ve bu yapı sayesinde büyüme faktörlerinin daha uzun süre salınarak hasar bölgesinde daha uzun süre etki etmiş olması yer alabilir.

Qin ve arkadaşları CGF'nin schwann hücre proliferasyonunu ve nörotrofik faktör sekresyonunu arttırdığını in vitro olarak göstermişlerdir [109]. Aynı çalışmada CGF'nin fonksiyonel sinir iyileşmesini siyatik sinir üzerinde desteklediğini in vivo olarak göstermişlerdir. Histopatolojik ve elektrofizyolojik sonuçlarımız Qin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı destekler niteliktedir.

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında; elektrofizyolojik değerlendirme, sham-PRP-deksametazon gruplarının olması, elektron mikroskopik değerlendirme yer almaktadır. Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında tez doz PRP uygulanması yer almaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda literatürde ilk kez fasial sinir ezilme yaralanması modelinde CGF'nin etkinliği değerlendirilmiştir. Ulaştığımız bulgular CGF uygulamasının fasial sinir ezilme yaralanması modelinde elektrofizyolojik ve histopatolojik (elektromikroskopik) olarak sinir rejenerasyonunu anlamlı olarak olumlu yönde etkilediğini göstermektedir. Aynı zamanda CGF uygulamasının PRP ve deksametazon uygulamasından daha etkili olduğu görülmüştür.

Gelecekte CGF uygulamasının sinir yaralanmasının tedavisinde mevcut yöntemlere yardımcı umut verici bir ajan olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Sunderland, S. (1990). The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle Nerve*, 13(9), 771-784.
2. Lichtenfels, M., Colomé, L., Sebben, A. D. ve Braga-Silva, J. (2013). Effect of Platelet Rich Plasma and Platelet Rich Fibrin on sciatic nerve regeneration in a rat model. *Microsurgery*, 33(5), 383-390.
3. Asplund, M., Nilsson, M., Jacobsson, A. ve von Holst, H. (2009). Incidence of traumatic peripheral nerve injuries and amputations in Sweden between 1998 and 2006. *Neuroepidemiology*, 32(3), 217-228.
4. Fisch, U. (1980). Management of intratemporal facial nerve injuries. *J Laryngol Otol*, 94(1), 129-134.
5. Li, H., Han, Z., Liu, D., Zhao, P., Liang, S. ve Xu, K. (2013). Autologous platelet-rich plasma promotes neurogenic differentiation of human adipose-derived stem cells in vitro. *Int J Neurosci*, 123(3), 184-190.
6. Lal, D., Hetzler, L. T., Sharma, N., Wurster, R. D., Marzo, S. J., Jones, K. J., ve ark. (2008). Electrical stimulation facilitates rat facial nerve recovery from a crush injury. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 139(1), 68-73.
7. Mourad, S. I., Al-Dubai, S. A., Elsayed, S. A. ve El-Zehary, R. R. (2022). Efficacy of platelet-rich fibrin and tacrolimus on facial nerve regeneration: an animal study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 51(2), 279-287.
8. Zhang, W., Sun, B., Yu, Z., An, J., Liu, Q. ve Ren, T. (2009). High dose erythropoietin promotes functional recovery of rats following facial nerve crush. *J Clin Neurosci*, 16(4), 554-556.
9. Topdag, M., Topdag, D. O., Ila, K., Muezzinoglu, B., Yaprak, B., Ozturk, M., ve ark. (2015). The effect of memantine on functional recovery of the facial nerve after crush injury. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 272(2), 473-478.
10. Topdag, M., Iseri, M., Topdag, D. O., Kokturk, S., Ozturk, M. ve Iseri, P. (2014). The effect of etanercept and methylprednisolone on functional recovery of the facial nerve after crush injury. *Otol Neurotol*, 35(7), 1277-1283.
11. Tanyeri, G., Celik, O., Erbas, O., Oltulu, F. ve Yilmaz Dilsiz, O. (2015). The effectiveness of different neuroprotective agents in facial nerve injury: An experimental study. *Laryngoscope*, 125(11), E356-364.
12. Jang, C. H., Cho, Y. B. ve Choi, C. H. (2012). Effect of ginkgo biloba extract on recovery after facial nerve crush injury in the rat. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 76(12), 1823-1826.
13. Tuna Edizer, D., Dönmez, Z., Gül, M., Yiğit, Ö., Yiğitcan, B., Adatepe, T., ve ark. (2019). Effects of Melatonin and Dexamethasone on Facial Nerve Neuroorrhaphy. *J Int Adv Otol*, 15(1), 43-50.
14. Toros, S. Z., Karaca Ç, T., Güneş, P., Oysu, Ç., Ertugay Ç, K., Naiboğlu, B., ve ark. (2013). Hyperbaric oxygen versus steroid in facial nerve injury: an experimental animal study. *Am J Otolaryngol*, 34(5), 530-536.
15. Tekdemir, E., Tatlipinar, A., Özbeyli, D., Tekdemir, Ö. ve Kinal, E. (2018). The effects of lipoic acid and methylprednisolone on nerve healing in rats with facial paralysis(). *Acta Otolaryngol*, 138(6), 537-541.
16. Karlidag, T., Yildiz, M., Yalcin, S., Colakoglu, N., Kaygusuz, I. ve Sapmaz, E. (2012). Evaluation of the effect of methylprednisolone and N-acetylcystein on anastomotic

- degeneration and regeneraton of the facial nerve. *Auris Nasus Larynx*, 39(2), 145-150.
17. Kuffler, D. P. (2015). Promoting axon regeneration and neurological recovery following traumatic peripheral nerve injuries. *Int J Neurorehabilitation*, 2(148), 2376.
 18. Aloe, L., Rocco, M. L., Bianchi, P. ve Manni, L. (2012). Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *J Transl Med*, 10, 239.
 19. Arnoczky, S. P., Delos, D. ve Rodeo, S. A. (2011). What is platelet-rich plasma? *Operative techniques in sports Medicine*, 19(3), 142-148.
 20. Yu, W., Wang, J. ve Yin, J. (2011). Platelet-rich plasma: a promising product for treatment of peripheral nerve regeneration after nerve injury. *Int J Neurosci*, 121(4), 176-180.
 21. Cho, H. H., Jang, S., Lee, S. C., Jeong, H. S., Park, J. S., Han, J. Y., ve ark. (2010). Effect of neural-induced mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on facial nerve regeneration in an acute nerve injury model. *Laryngoscope*, 120(5), 907-913.
 22. Zheng, C., Zhu, Q., Liu, X., Huang, X., He, C., Jiang, L., ve ark. (2016). Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on proliferation, neurotrophic function and migration of Schwann cells in vitro. *J Tissue Eng Regen Med*, 10(5), 428-436.
 23. Rodella, L. F., Favero, G., Boninsegna, R., Buffoli, B., Labanca, M., Scari, G., ve ark. (2011). Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microsc Res Tech*, 74(8), 772-777.
 24. Qiao, J., An, N. ve Ouyang, X. (2017). Quantification of growth factors in different platelet concentrates. *Platelets*, 28(8), 774-778.
 25. Carvalho, C. R., Oliveira, J. M. ve Reis, R. L. (2019). Modern Trends for Peripheral Nerve Repair and Regeneration: Beyond the Hollow Nerve Guidance Conduit. *Front Bioeng Biotechnol*, 7, 337.
 26. Lundquist, R., Dziegiel, M. H. ve Agren, M. S. (2008). Bioactivity and stability of endogenous fibrogenic factors in platelet-rich fibrin. *Wound Repair Regen*, 16(3), 356-363.
 27. Gasser, R. F. (1967). The development of the facial nerve in man. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 76(1), 37-56.
 28. **Slattery, W. H. ve Azizzadeh, B.** (2014). *The Facial Nerve*
 29. Sataloff, R. T. (1990). Embryology of the facial nerve and its clinical applications. *Laryngoscope*, 100(9), 969-984.
 30. Akyıldız, N. (2002). Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. *Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi*.
 31. May, M. ve Klein, S. R. (1991). Differential diagnosis of facial nerve palsy. *Otolaryngol Clin North Am*, 24(3), 613-645.
 32. Nager, G. T. ve Proctor, B. (1982). The facial canal: normal anatomy, variations and anomalies. II. Anatomical variations and anomalies involving the facial canal. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 97, 45-61.
 33. Adour, K. K., Hilsinger, R. L., Jr. ve Callan, E. J. (1985). Facial paralysis and Bell's palsy: a protocol for differential diagnosis. *Am J Otol, Suppl*, 68-73.
 34. Fisch, U. ve Esslen, E. (1972). Total intratemporal exposure of the facial nerve. Pathologic findings in Bell's palsy. *Arch Otolaryngol*, 95(4), 335-341.
 35. Proctor, B. ve Nager, G. T. (1982). The facial canal: normal anatomy, variations and anomalies. I. Normal anatomy of the facial canal. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 97, 33-44.

36. May, M. ve Schaitkin, B. M. 2000. The facial nerve. . Thieme Inc, New York; s. 19-56.
37. Salame, K., Ouaknine, G. E., Arensburg, B. ve Rochkind, S. (2002). Microsurgical anatomy of the facial nerve trunk. *Clin Anat*, 15(2), 93-99.
38. Luntz, M., Malatskey, S. ve Braun, J. (2000). The anatomic relationship between the second genu of the facial nerve and the incus: a high-resolution computed tomography study. *Am J Otol*, 21(5), 686-689.
39. **Standring, S.** (2021). *Gray's anatomy e-book: the anatomical basis of clinical practice*. Elsevier Health Sciences.
40. Mattox, D. E. ve Felix, H. (1987). Surgical anatomy of the rat facial nerve. *Am J Otol*, 8(1), 43-47.
41. Borin, A., Toledo, R. N., Faria, S. D., Testa, J. R. ve Cruz, O. L. (2006). Behavioral and histologic experimental model of facial nerve regeneration in rats. *Braz J Otorhinolaryngol*, 72(6), 775-784.
42. Greene, E. (1955). Anatomy of the rat. *Transactions of the American Philosophical Society*.
43. Henstrom, D., Hadlock, T., Lindsay, R., Knox, C. J., Malo, J., Vakharia, K. T., ve ark. (2012). The convergence of facial nerve branches providing whisker pad motor supply in rats: implications for facial reanimation study. *Muscle Nerve*, 45(5), 692-697.
44. Davis, R. E. ve Telischi, F. F. (1995). Traumatic facial nerve injuries: review of diagnosis and treatment. *J Craniomaxillofac Trauma*, 1(3), 30-41.
45. Ballenger, J. J. ve Snow, J. (2000). Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi, 15. *Baskı Şenocak D, çeviri editörü İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi*.
46. **Flint, P. W., Haughey, B. H., Robbins, K. T., Thomas, J. R., Niparko, J. K., Lund, V. J., ve ark.** (2014). *Cummings otolaryngology-head and neck surgery e-book*. Elsevier Health Sciences.
47. Morecraft, R. J., Stilwell-Morecraft, K. S. ve Rossing, W. R. (2004). The motor cortex and facial expression: new insights from neuroscience. *Neurologist*, 10(5), 235-249.
48. Henry, G. 2001. Anatomy of the human body.
49. Gates, G. A. (1987). Facial paralysis. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 20, 113-131.
50. **Junqueira, L. C. U. ve Carneiro, J.** (2005). *Basic histology: text & atlas*. McGraw-Hill New York.
51. Zhang, Q., Zhu, C. ve Liu, J. (2020). Kinesitherapy for idiopathic facial palsy: A protocol of systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 99(52), e23902.
52. Baugh, R. F., Basura, G. J., Ishii, L. E., Schwartz, S. R., Drumheller, C. M., Burkholder, R., ve ark. (2013). Clinical practice guideline: Bell's palsy. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 149(3 Suppl), S1-27.
53. May, M. ve Shambaugh, G. (1991). Facial nerve paralysis. *Otolaryngology 3rd ed Philadelphia: WB Saunders*, 1106.
54. **Mistry, R. K., Hohman, M. H. ve Al-Sayed, A. A.** (2022). Facial Nerve Trauma. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.

55. Hohman, M. H. ve Hadlock, T. A. (2014). Etiology, diagnosis, and management of facial palsy: 2000 patients at a facial nerve center. *Laryngoscope*, 124(7), E283-293.
56. Hohman, M. H., Bhama, P. K. ve Hadlock, T. A. (2014). Epidemiology of iatrogenic facial nerve injury: a decade of experience. *Laryngoscope*, 124(1), 260-265.

57. **Brown, J., Hohman, M. H. ve Shermetaro, C.** (2022). Facial Nerve Intratemporal Trauma. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.

58. Diaz, R. C., Cervenka, B. ve Brodie, H. A. (2016). Treatment of Temporal Bone Fractures. *J Neurol Surg B Skull Base*, 77(5), 419-429.
59. **Althagafi, A. ve Nadi, M.** (2022). Acute Nerve Injury. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.

60. Sulaiman, W. ve Gordon, T. (2013). Neurobiology of peripheral nerve injury, regeneration, and functional recovery: from bench top research to bedside application. *Ochsner J*, 13(1), 100-108.
61. Gordon, T. (2016). Electrical Stimulation to Enhance Axon Regeneration After Peripheral Nerve Injuries in Animal Models and Humans. *Neurotherapeutics*, 13(2), 295-310.
62. Seddon, H. J. (1942). A Classification of Nerve Injuries. *Br Med J*, 2(4260), 237-239.
63. **Biso, G. ve Munakomi, S.** (2022). Neuroanatomy, Neurapraxia. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.

64. House, J. W. ve Brackmann, D. E. (1985). Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 93(2), 146-147.
65. Haberkamp, T. J., Harvey, S. A. ve Daniels, D. L. (1990). The use of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging to determine lesion site in traumatic facial paralysis. *Laryngoscope*, 100(12), 1294-1300.
66. Ardiç, F. N., Topaloğlu, I., Oncel, S., Ardiç, F. ve Uğuz, M. Z. (1997). Does the stapes reflex remain the same after Bell's palsy? *Am J Otol*, 18(6), 761-765.
67. Roob, G., Fazekas, F. ve Hartung, H. P. (1999). Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment. *Eur Neurol*, 41(1), 3-9.
68. Saito, H., Higashitsuji, H., Kishimoto, S., Miyamoto, K. ve Kitamura, H. (1978). Submandibular salivary pH as a diagnostic aid for prognosis of facial palsy. *Laryngoscope*, 88(4), 663-666.
69. May, M., Fria, T. J., Blumenthal, F. ve Curtin, H. (1981). Facial paralysis in children: differential diagnosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 89(5), 841-848.
70. Schlieve, T., Miloro, M. ve Kolokythas, A. (2018). Diagnosis and management of trigeminal and facial nerve injuries. *Oral and maxillofacial surgery*, 70-113.
71. Fisch, U. (1984). Prognostic value of electrical tests in acute facial paralysis. *Am J Otol*, 5(6), 494-498.
72. Laumans, E. P. ve Jongkees, L. B. (1963). ON THE PROGNOSIS OF PERIPHERAL FACIAL PARALYSIS OF ENDOTEMPORAL ORIGIN. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 72, 621-636.
73. Fisch, U. (1980). Maximal nerve excitability testing vs electroneuronography. *Arch Otolaryngol*, 106(6), 352-357.
74. Esslen, E. (1977). The acute facial palsies: investigations on the localization and pathogenesis of meato-labyrinthine facial palsies. *Schriftenr Neurol*, 18, 1-164.
75. Kartush, J. M., Lilly, D. J. ve Kemink, J. L. (1985). Facial electroneurography: clinical and experimental investigations. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 93(4), 516-523.
76. Sittel, C. ve Stennert, E. (2001). Prognostic value of electromyography in acute peripheral facial nerve palsy. *Otol Neurotol*, 22(1), 100-104.

77. Baugh, R. F., Basura, G. J., Ishii, L. E., Schwartz, S. R., Drumheller, C. M., Burkholder, R., ve ark. (2013). Clinical practice guideline: Bell's Palsy executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 149(5), 656-663.
78. Gronseth, G. S. ve Paduga, R. (2012). Evidence-based guideline update: steroids and antivirals for Bell palsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 79(22), 2209-2213.
79. Fujiwara, T., Namekawa, M., Kuriyama, A. ve Tamaki, H. (2019). High-dose Corticosteroids for Adult Bell's Palsy: Systematic Review and Meta-analysis. *Otol Neurotol*, 40(8), 1101-1108.
80. Gagyor, I., Madhok, V. B., Daly, F., Somasundara, D., Sullivan, M., Gammie, F., ve ark. (2015). Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev*, (11), Cd001869.
81. Gagyor, I., Madhok, V. B., Daly, F. ve Sullivan, F. (2019). Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev*, 9(9), Cd001869.
82. Lin, R. J., Klein-Fedyshin, M. ve Rosen, C. A. (2019). Nimodipine improves vocal fold and facial motion recovery after injury: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*, 129(4), 943-951.
83. Ordahan, B. ve Karahan, A. Y. (2017). Role of low-level laser therapy added to facial expression exercises in patients with idiopathic facial (Bell's) palsy. *Lasers Med Sci*, 32(4), 931-936.
84. Korlu, S., Vayisoglu, Y., Comelekoglu, U., Aktas, S., Arpaci, R. B., Yalin, S., ve ark. (2014). Is mycophenolate mofetil an alternative agent to corticosteroids in traumatic nerve paralysis? *J Craniofac Surg*, 25(6), e510-513.
85. Wambier, S. P., Garcia, D. M., Cruz, A. A. ve Messias, A. (2016). Spontaneous Blinking Kinetics on Paralytic Lagophthalmos After Lid Load with Gold Weight or Autogenous Temporalis Fascia Sling. *Curr Eye Res*, 41(4), 433-440.
86. Ben Artsi, E., Ullrich, K., Brusasco, L. ve Malhotra, R. (2020). Long-Term Outcomes of Upper Eyelid Loading with Platinum Segment Chains for Lagophthalmos: An Adjustable Approach. *Am J Ophthalmol*, 214, 188-195.
87. Gantz, B. J., Rubinstein, J. T., Gidley, P. ve Woodworth, G. G. (1999). Surgical management of Bell's palsy. *Laryngoscope*, 109(8), 1177-1188.
88. McAllister, K., Walker, D., Donnan, P. T. ve Swan, I. (2013). Surgical interventions for the early management of Bell's palsy. *Cochrane Database Syst Rev*, (10), Cd007468.
89. Lee, S. Y., Seong, J. ve Kim, Y. H. (2019). Clinical Implication of Facial Nerve Decompression in Complete Bell's Palsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 12(4), 348-359.
90. Xie, S., Wu, X., Zhang, Y., Xu, Z., Yang, T. ve Sun, H. (2016). The timing of surgical treatment of traumatic facial paralysis: a systematic review. *Acta Otolaryngol*, 136(12), 1197-1200.
91. Teixeira, L. J., Valbuza, J. S. ve Prado, G. F. (2011). Physical therapy for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev*, (12), Cd006283.
92. Natghian, H., Fransén, J., Rozen, S. M. ve Rodriguez-Lorenzo, A. (2017). Qualitative and Quantitative Analysis of Smile Excursion in Facial Reanimation: A Systematic Review and Meta-analysis of 1- versus 2-stage Procedures. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 5(12), e1621.
93. Roy, M., Corkum, J. P., Shah, P. S., Borschel, G. H., Ho, E. S., Zuker, R. M., ve ark. (2019). Effectiveness and safety of the use of gracilis muscle for dynamic smile

- restoration in facial paralysis: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 72(8), 1254-1264.
94. Bos, R., Reddy, S. G. ve Mommaerts, M. Y. (2016). Lengthening temporalis myoplasty versus free muscle transfer with the gracilis flap for long-standing facial paralysis: A systematic review of outcomes. *J Craniomaxillofac Surg*, 44(8), 940-951.
 95. Murphey, A. W., Clinkscales, W. B. ve Oyer, S. L. (2018). Masseteric Nerve Transfer for Facial Nerve Paralysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Facial Plast Surg*, 20(2), 104-110.
 96. Foecking, E. M., Fargo, K. N., Coughlin, L. M., Kim, J. T., Marzo, S. J. ve Jones, K. J. (2012). Single session of brief electrical stimulation immediately following crush injury enhances functional recovery of rat facial nerve. *J Rehabil Res Dev*, 49(3), 451-458.
 97. Cai, Z., Yu, G., Ma, D., Tan, J., Yang, Z. ve Zhang, X. (1998). Experimental studies on traumatic facial nerve injury. *J Laryngol Otol*, 112(3), 243-247.
 98. Bridge, P. M., Ball, D. J., Mackinnon, S. E., Nakao, Y., Brandt, K., Hunter, D. A., ve ark. (1994). Nerve crush injuries--a model for axonotmesis. *Exp Neurol*, 127(2), 284-290.
 99. Geuna, S. (2015). The sciatic nerve injury model in pre-clinical research. *J Neurosci Methods*, 243, 39-46.
 100. Savastano, L. E., Laurito, S. R., Fitt, M. R., Rasmussen, J. A., Gonzalez Polo, V. ve Patterson, S. I. (2014). Sciatic nerve injury: a simple and subtle model for investigating many aspects of nervous system damage and recovery. *J Neurosci Methods*, 227, 166-180.
 101. Olmstead, D. N., Mesnard-Hoaglin, N. A., Batka, R. J., Haulcomb, M. M., Miller, W. M. ve Jones, K. J. (2015). Facial nerve axotomy in mice: a model to study motoneuron response to injury. *J Vis Exp*, (96), e52382.
 102. Beahrs, T., Tanzer, L., Sanders, V. M. ve Jones, K. J. (2010). Functional recovery and facial motoneuron survival are influenced by immunodeficiency in crush-axotomized mice. *Exp Neurol*, 221(1), 225-230.
 103. Lu, C. F., Wang, B., Zhang, P. X., Han, S., Pi, W., Kou, Y. H., ve ark. (2021). Combining chitin biological conduits with small autogenous nerves and platelet-rich plasma for the repair of sciatic nerve defects in rats. *CNS Neurosci Ther*, 27(7), 805-819.
 104. Ikumi, A., Hara, Y., Yoshioka, T., Kanamori, A. ve Yamazaki, M. (2018). Effect of local administration of platelet-rich plasma (PRP) on peripheral nerve regeneration: An experimental study in the rabbit model. *Microsurgery*, 38(3), 300-309.
 105. Li, L., Cai, J., Yuan, Y., Mao, Y., Xu, L., Han, Y., ve ark. (2019). Platelet-rich plasma can release nutrient factors to promote facial nerve crush injury recovery in rats. *Saudi Med J*, 40(12), 1209-1217.
 106. Küçük, L., Günay, H., Erbaş, O., Küçük, Ü., Atamaz, F. ve Coşkunol, E. (2014). Effects of platelet-rich plasma on nerve regeneration in a rat model. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 48(4), 449-454.
 107. Gürsoy, K., Teymur, H., Gökteş Demircan, F. B., Tanas Işıkçı, Ö., Gümüş, M. ve Koçer, U. (2021). Effect of Platelet-Derived Concentrated Growth Factor on Single-Layer, Multi-Layer, and Crushed Onlay Cartilage Grafts. *Aesthet Surg J*, 41(5), 537-547.
 108. Huang, L., Zou, R., He, J., Ouyang, K. ve Piao, Z. (2018). Comparing osteogenic effects between concentrated growth factors and the acellular dermal matrix. *Braz Oral Res*, 32, e29.

109. Qin, J., Wang, L., Sun, Y., Sun, X., Wen, C., Shahmoradi, M., ve ark. (2016). Concentrated growth factor increases Schwann cell proliferation and neurotrophic factor secretion and promotes functional nerve recovery in vivo. *Int J Mol Med*, 37(2), 493-500.
110. Qin, J., Wang, L., Zheng, L., Zhou, X., Zhang, Y., Yang, T., ve ark. (2016). Concentrated growth factor promotes Schwann cell migration partly through the integrin β 1-mediated activation of the focal adhesion kinase pathway. *Int J Mol Med*, 37(5), 1363-1370.
111. Rivera, A., Raymond, M., Grobman, A., Abouyared, M. ve Angeli, S. I. (2017). The effect of n-acetyl-cysteine on recovery of the facial nerve after crush injury. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2(3), 109-112.
112. Xiong, S., Qiu, L., Su, Y., Zheng, H. ve Yi, C. (2019). Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin Enhance the Outcomes of Fat Grafting: A Comparative Study. *Plast Reconstr Surg*, 143(6), 1201e-1212e.
113. Yılmaz, O., Özmeriç, A., Alemdaroğlu, K. B., Celepli, P., Hücümenoğlu, S. ve Şahin, Ö. (2018). Effects of concentrated growth factors (CGF) on the quality of the induced membrane in Masquelet's technique - An experimental study in rabbits. *Injury*, 49(8), 1497-1503.
114. Chomiak, T. ve Hu, B. (2009). What is the optimal value of the g-ratio for myelinated fibers in the rat CNS? A theoretical approach. *PLoS One*, 4(11), e7754.
115. Chan, J. Y. ve Byrne, P. J. (2011). Management of facial paralysis in the 21st century. *Facial Plast Surg*, 27(4), 346-357.
116. Razfar, A., Lee, M. K., Massry, G. G. ve Azizzadeh, B. (2016). Facial Paralysis Reconstruction. *Otolaryngol Clin North Am*, 49(2), 459-473.
117. Lee, L. N., Lyford-Pike, S. ve Boahene, K. D. (2013). Traumatic facial nerve injury. *Otolaryngol Clin North Am*, 46(5), 825-839.
118. Couch, S. M., Chundury, R. V. ve Holds, J. B. (2014). Subjective and objective outcome measures in the treatment of facial nerve synkinesis with onabotulinumtoxinA (Botox). *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 30(3), 246-250.
119. Toraman, M., Külekçi Öztürk, S., Uslu Coşkun, B. ve Güneş, P. (2021). The effects of 4-aminopyridine and methylprednisolone on recovery of the facial nerve crush injury. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 278(8), 3057-3063.
120. Yıldırım, G., Kumral, T. L., Berkiten, G., Saltürk, Z., Sünnetçi, G., Öztürkçü, Y., ve ark. (2015). The effect of coenzyme Q10 on the regeneration of crushed facial nerve. *J Craniofac Surg*, 26(1), 277-280.
121. Zavala, A., Martinez, P. C., Gutierrez, G. G., Vara, M. D. ve Pawlikowski, W. (2023). The Combined Use of Curcumin and Platelet-Rich Plasma Enhances Axonal Regeneration in Acute Nerve Injuries: An Experimental Study in a Rat Model. *J Hand Microsurg*, 15(1), 31-36.
122. Federici, T., Liu, J. K., Teng, Q., Yang, J. ve Boulis, N. M. (2007). A means for targeting therapeutics to peripheral nervous system neurons with axonal damage. *Neurosurgery*, 60(5), 911-918; discussion 911-918.
123. Richardson, P. M. ve Lu, X. (1994). Inflammation and axonal regeneration. *J Neurol*, 242(1 Suppl 1), S57-60.
124. Hirschberg, D. L., Yoles, E., Belkin, M. ve Schwartz, M. (1994). Inflammation after axonal injury has conflicting consequences for recovery of function: rescue of spared axons is impaired but regeneration is supported. *J Neuroimmunol*, 50(1), 9-16.

125. Hall, E. D. (1993). The effects of glucocorticoid and nonglucocorticoid steroids on acute neuronal degeneration. *Adv Neurol*, 59, 241-248.
126. Seth, R., Revenaugh, P. C., Kaltenbach, J. A., Rajasekaran, K., Meltzer, N. E., Ghosh, D., ve ark. (2012). Facial nerve neuroorrhaphy and the effects of glucocorticoids in a rat model. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 147(5), 832-840.
127. Wicke, C., Halliday, B., Allen, D., Roche, N. S., Scheuenstuhl, H., Spencer, M. M., ve ark. (2000). Effects of steroids and retinoids on wound healing. *Arch Surg*, 135(11), 1265-1270.
128. Jang, C. H., Cho, Y. B., Choi, C. H., Jang, Y. S. ve Jung, W. K. (2014). Effect of topical dexamethasone in reducing dysfunction after facial nerve crush injury in the rat. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 78(6), 960-963.
129. Yanilmaz, M., Akduman, D., Sagun Ö, F., Haksever, M., Yazicilar, O., Orhan, I., ve ark. (2015). The effects of aminoguanidine, methylprednisolone, and melatonin on nerve recovery in peripheral facial nerve neuroorrhaphy. *J Craniofac Surg*, 26(3), 667-672.
130. Yang, X. N., Jin, Y. Q., Bi, H., Wei, W., Cheng, J., Liu, Z. Y., ve ark. (2013). Peripheral nerve repair with epimysium conduit. *Biomaterials*, 34(22), 5606-5616.
131. Saika, T., Senba, E., Noguchi, K., Sato, M., Yoshida, S., Kubo, T., ve ark. (1991). Effects of nerve crush and transection on mRNA levels for nerve growth factor receptor in the rat facial motoneurons. *Brain Res Mol Brain Res*, 9(1-2), 157-160.
132. Sofroniew, M. V., Howe, C. L. ve Mobley, W. C. (2001). Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annu Rev Neurosci*, 24, 1217-1281.
133. Dezawa, M. (2002). Central and peripheral nerve regeneration by transplantation of Schwann cells and transdifferentiated bone marrow stromal cells. *Anat Sci Int*, 77(1), 12-25.
134. Madduri, S. ve Gander, B. (2010). Schwann cell delivery of neurotrophic factors for peripheral nerve regeneration. *J Peripher Nerv Syst*, 15(2), 93-103.
135. Euler de Souza Lucena, E., Guzen, F. P., Lopes de Paiva Cavalcanti, J. R., Galvão Barboza, C. A., Silva do Nascimento Júnior, E. ve Cavalcante Jde, S. (2014). Experimental considerations concerning the use of stem cells and tissue engineering for facial nerve regeneration: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg*, 72(5), 1001-1012.
136. Kucuk, L., Gunay, H., Erbas, O., Kucuk, U., Atamaz, F. ve Coskunol, E. (2014). Effects of platelet-rich plasma on nerve regeneration in a rat model. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica*, 48(4), 449-454.
137. Piskin, A., Kaplan, S., Aktaş, A., Ayyildiz, M., Raimondo, S., Aliç, T., ve ark. (2009). Platelet gel does not improve peripheral nerve regeneration: an electrophysiological, stereological, and electron microscopic study. *Microsurgery*, 29(2), 144-153.
138. Senzel, L., Gnatenko, D. V. ve Bahou, W. F. (2009). The platelet proteome. *Curr Opin Hematol*, 16(5), 329-333.
139. Chen, J. ve Jiang, H. (2020). A Comprehensive Review of Concentrated Growth Factors and Their Novel Applications in Facial Reconstructive and Regenerative Medicine. *Aesthetic Plast Surg*, 44(3), 1047-1057.
140. Schär, M. O., Diaz-Romero, J., Kohl, S., Zumstein, M. A. ve Nestic, D. (2015). Platelet-rich concentrates differentially release growth factors and induce cell migration in vitro. *Clin Orthop Relat Res*, 473(5), 1635-1643.

141. Dohan Ehrenfest, D. M., Bielecki, T., Jimbo, R., Barbé, G., Del Corso, M., Inchingolo, F., ve ark. (2012). Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Curr Pharm Biotechnol*, 13(7), 1145-1152.
142. Borsani, E., Bonazza, V., Buffoli, B., Cocchi, M. A., Castrezzati, S., Scari, G., ve ark. (2015). Biological characterization and in vitro effects of human concentrated growth factor preparation: An innovative approach to tissue regeneration. *Biology and Medicine*, 7(5), 1-11.
143. Honda, H., Tamai, N., Naka, N., Yoshikawa, H. ve Myoui, A. (2013). Bone tissue engineering with bone marrow-derived stromal cells integrated with concentrated growth factor in Rattus norvegicus calvaria defect model. *J Artif Organs*, 16(3), 305-315.
144. Dohan Ehrenfest, D. M., Pinto, N. R., Pereda, A., Jiménez, P., Corso, M. D., Kang, B. S., ve ark. (2018). The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. *Platelets*, 29(2), 171-184.
145. Kawase, T. (2015). Platelet-rich plasma and its derivatives as promising bioactive materials for regenerative medicine: basic principles and concepts underlying recent advances. *Odontology*, 103(2), 126-135.
146. Pal, U. S., Mohammad, S., Singh, R. K., Das, S., Singh, N. ve Singh, M. (2012). Platelet-rich growth factor in oral and maxillofacial surgery. *Natl J Maxillofac Surg*, 3(2), 118-123.
147. Paus, T. ve Toro, R. (2009). Could Sex Differences in White Matter be Explained by g ratio? *Front Neuroanat*, 3, 14.
148. Fields, R. D. (2008). White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. *Trends Neurosci*, 31(7), 361-370.