



**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ERİŞKİN HASTALARDA İDİOPATİK PERİFERİK
FASİYAL PARALİZİ İLE HOMOSİSTEİN DÜZEYİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Arş. Gör. Dr. Murat AKIN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Orhan Kemal KAHVECİ**

**KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

AFYONKARAHİSAR 2025

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

ERİŞKİN HASTALARDA İDİOPATİK PERİFERİK FASİYAL PARALİZİ
İLE HOMOSİSTEİN DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Gör. Dr. Murat AKIN

Danışman
Prof. Dr. Orhan Kemal KAHVECİ

Bu çalışma; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Birimi tarafından 23.TUS.009 kodlu proje ile desteklenmiştir.

AFYONKARAHİSAR 2025

BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Tezi Hazırlayanın

Adı Soyadı: Dr. Murat AKIN

İmza :

Danışmanın

Prof. Dr. Orhan Kemal KAHVECİ

İmza :

KABUL ONAY SAYFASI

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Erişkin Hastalarda İdiopatik Periferik Fasiyal Paralizi İle Homosistein Düzeyi Arasındaki İlişki

Tezi Hazırlayan : Arş. Gör. Dr. Murat AKIN

Tez Savunma Tarihi: 20.06.2025

Tez Kabul Tarihi : 20.06.2025

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Orhan Kemal KAHVECİ

İş bu çalışma jürimiz tarafından KBB ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Orhan Kemal KAHVECİ
AFSÜ KBB Analim Dalı

Üye

Prof.Dr. Fatih ÇELENK
AFSÜ KBB Analim Dalı

Üye

Doç. Dr. Selçuk KUZU
AFSÜ KBB Analim Dalı

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince öğrencisi olmaktan onur duyduğum, bilgisini ve tecrübesini bizlere aktarmaktan hiç sakınmayan, bana tüm meslek hayatım boyunca yol gösterecek deneyimler kazandıran ve üzerimde büyük emeği olan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Orhan Kemal KAHVECİ'ye

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri, bizlere olan sabır ve hoşgörülerini ile her zaman yanımda olduklarını hissettiren, eğitimime ve akademik hayatıma büyük katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Abdulkadir BUCAK, Prof. Dr. Fatih ÇELENK, Doç. Dr. Erkan YILDIZ, Dr. Öğr. Üyesi Çağlar GÜNEBAKAN'a

Asistanlık eğitimim boyunca hem akademik anlamda hem de özel hayatımda yardıma ne zaman ihtiyacım olsa bana her zaman sonsuz destek veren, bilgisini ve tecrübesini bizden hiç sakınmayan, değerli abim Doç. Dr. Selçuk KUZU'ya

Tez hastaları numunelerinin toplanması ve çalışılması sürecinde emeklerini hiç esirgemeyen tez çalışmam için her zaman vakit ayıran değerli hocam Prof. Dr. Buğra KOCA ve Arş. Grv. Rümeyza ÇİNAR'a

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım ve birçok anı biriktirdiğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hemşire, teknisyen ve hastane personeline,

Benim bugünlere gelmemde şüphesiz ki en büyük emeği olan, en büyük motivasyonu sağlayan, her şartta yanımda olduklarını bildiğim, onlara sahip olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim canım annem ve kardeşlerime,

Hayatta karşıma çıkan en büyük şansım, eğitimim ve yaşamımın her alanında desteğini, sevgisini, sabrını hiçbir zaman esirgemeyen, sonsuz sevgiyle bağlı olduğum çok değerli canım eşime,

Son olarak asistanlığımın son zamanlarının tatlı bir telaşla geçmesini sağlayan, gelişiyi bize uğur getiren, hayatımızın en güzel hediyesi olan yavru aslanıma

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım...

Dr. Murat AKIN

Afyonkarahisar, Haziran 2025

*Şuan aramızda olmasa da,
desteğini hep kalbimde hissettiğim bugünlere gelmemde en büyük emeği olan
varlığıyla gurur duyduğum canım BABAMA ithafen....*

ERİŞKİN HASTALARDA İDİOPATİK PERİFERİK FASİYAL PARALİZİ İLE HOMOSİSTEİN DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Arş. Grv. Dr. Murat AKIN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi
Haziran 2025
Danışman: Prof. Dr. Orhan Kemal KAHVECİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı erişkin hastalarda İdiopatik Periferik Fasiyal Paralizili (İPPF)'nin başvuru esnasında ve tedavi sonrası Homosistein(Hcy) düzeylerinin değerlendirilmesi, hastalığın risk faktörü, şiddeti ve prognozuna etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamız prospektif vaka-kontrol çalışmasıdır. Bu çalışmaya Aralık 2023 – Aralık 2024 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi KBB Polikliğine akut dönemde fasiyal paralizi ile başvuran ve İPPF tanısı alan toplam 80 hasta ve check up nedeniyle İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran, fasiyal paralizi öyküsü olmayan, hasta grubuyla demografik özellikleri ve kronik hastalıkları uyumlu gönüllü olan, 80 kişi kontrol grubuna dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, BMİ, kronik hastalık varlığı), ve Hause brackmann derecelendirme sistemi (HBS) skalası kayıt edildi. Hasta ve kontrol grubunun serum biyokimyası (karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri), B12 ve Folik Asit düzeyleri kayıt edildi. Hasta ve kontrol grubunda ek olarak homosistein düzeyi için kan örnekleri alındı. Hasta grubu birer hafta aralıklarla toplam 8 hafta takibe alınarak HBS evrelerinde ki değişim kayıt edildi. Ayrıca çalışma grubundan semptom başlangıcından 1 ay sonra homosistein düzeyi için tekrar kan örnekleri alındı.

Bulgular: Hasta grubunda 46 erkek ve 34 kadın toplam 80 hasta, yaş ortalaması 50.46 ve BMİ 30.1 olarak saptandı. Kontrol grubunda 42 erkek ve 38 kadın toplam 80 kişi, yaş ortalaması 49.65 ve BMİ 29.70 saptandı. Yaş, cinsiyet ve BMİ her iki grup benzerdi. Hasta grubunda 80 hastanın 45'i sağ taraflı, 35'i sol taraflı paralizi mevcut idi. Hastaların 31'i HBS Evre III, 20'si HBS Evre IV, 15'i HBS Evre V, 12'si HBS Evre II, 2'si de HBS Evre VI olarak başvurdu. Paralizi tarafı ve şiddeti arasında istatistiksel fark saptanmadı. İki grup arasında B12 düzeyleri arasında istatistiksel fark saptanmadı (kontrol grubu Ort.±Ss 495,63 ± 329,57 pg/ml, hasta grubu Ort.±Ss 457,30 ± 309,86 pg/ml, p=0,409). Hasta grubunda folik asit düzeyi istatistiksel olarak daha düşük, başvuru homosistein (Hcy) düzeyi istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (folik asit düzeyi Ort.±Ss; hasta grubu 7,57 ± 4,17 ng/ml, kontrol grubu 8,86 ± 4,40 ng/ml, p=0,034, Hcy düzeyi Ort.±Ss; hasta grubu 14,88 ± 5,37 µmol/l, kontrol grubu 11,44 ± 3,00 µmol/l, p<0,001). Hasta grubu 1. ay Hcy düzeyi, başvuru Hcy düzeyinden istatistiksel daha düşük (p<0,001), kontrol grubu Hcy düzeyi ile istatistiksel fark yoktu (1. ay Hcy düzeyi Ort.±Ss; 11,33 ± 4,11 µmol/l, p=0,327). Yaş, cinsiyet, BMİ, sigara ve HT'nin İPPF gelişimini etkilemediği (p>0,05), DM varlığı ve yüksek Hcy düzeyinin İPPF gelişimi için bir risk faktörü

olduğu saptandı ($p<0,05$). Ancak İPFP hastalarında DM varlığının ve yüksek Hcy düzeylerinin başvuru HBS'sini, iyileşme süresini ve tedavi sonrası HBS'sini etkilemediği gözlemlendi ($p>0,05$). İPFP hastalarının iyileşme süresi Ort. $\pm$ Ss $5,05 \pm 1,42$ hafta olarak saptandı. 73 (%91,3) hasta HBS evre I, II olarak iyileşti. 7 (%8,8)'i HBS evre III olarak iyileşti. İPFP tedavisine ek olarak vitamin takviyesi alan subgrubun almayan subgruba göre başvuru Hcy düzeyleri arasında istatistiksel fark yoktu (başvuru Hcy düzeyi Ort. $\pm$ Ss; Vitamin takviyesi alan subgrup $15,21 \pm 5,99$ $\mu\text{mol/l}$, vitamin takviyesi almayan subgrup $14,54 \pm 4,72$ $\mu\text{mol/l}$, $p=0,821$). Her iki subgrupta da 1. ay Hcy düzeylerinde başvuru Hcy düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (1. ay Hcy düzeyi Ort. $\pm$ Ss; Vitamin takviyesi alan subgrup $10,13 \pm 3,32$ $\mu\text{mol/l}$, $p<0,001$; vitamin takviyesi almayan subgrup $12,54 \pm 4,50$ $\mu\text{mol/l}$, $p<0,05$). Vitamin takviyesi alan subgrup iyileşme süresi Ort. $\pm$ Ss $5,10 \pm 1,43$ hafta, vitamin takviyesi almayan subgrupta Ort. $\pm$ Ss $5,00 \pm 1,43$ hafta olarak saptandı ve subgruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Vitamin takviyesi alan ve almayan subgruplar arasında tedavi sonrası HBS evreleri benzerdi ve subgruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: İPFP hastalarının akut döneminde Hcy düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ve iyileşme sonrası Hcy düzeylerinin kontrol grubu seviyelerine gerilediğini saptadık. DM varlığının ve yüksek Hcy düzeylerinin İPFP gelişimi için bir risk faktörü olduğunu saptadık. Ancak başvuru HBS'si, iyileşme süresi ve tedavi sonrası HBS'si ile DM varlığı ve yüksek Hcy düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Yüksek Hcy'nin oksidatif stres ve nörotoksik etkisi ile fasiyal sinir hasarı yaparak İPFP gelişimine katkıda bulunabilir. Bu durumun aydınlatılmasında çok merkezli, uzun takipli daha çok hasta sayısının olduğu çalışmalara ihtiyacı vardır.

Anahtar kelimeler: fasiyal sinir, fasiyal paralizi, bell palsi, homosistein

RELATIONSHIP BETWEEN IDIOPATHIC PERIPHERAL FACIAL PARALYSIS AND HOMOCYSTEINE LEVELS IN ADULT PATIENTS

Dr. Murat AKIN

Afyonkarahisar Health Sciences University
Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology
Specialization Thesis in Medicine

Jun 2025

Advisor: Prof. Dr. Orhan Kemal KAHVECİ

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the levels of Homocysteine (Hcy) in adult patients with Idiopathic Peripheral Facial Palsy (IPFP) at the time of admission and after treatment, and to investigate the effect of these levels on the disease's risk factors, severity, and prognosis.

Materials and Methods: This study is a prospective case-control study. A total of 80 patients diagnosed with IPFP and presenting with acute facial paralysis between December 2023 and December 2024 at the Afyonkarahisar University of Health Sciences, Faculty of Medicine, ENT outpatient clinic, and 80 control subjects who were matched for demographic characteristics and chronic diseases, and who visited the Internal Medicine outpatient clinic for check-up without a history of facial paralysis, were included in the study. The demographic characteristics of the patients (age, sex, BMI, presence of chronic diseases), and the House-Brackmann Scale (HBS) were recorded. Serum biochemistry (liver and kidney function tests), B12, and folic acid levels were measured for both the patient and control groups. Additionally, blood samples were taken to measure homocysteine (Hcy) levels in both groups. The patient group was followed up for 8 weeks, with weekly evaluations of changes in HBS stages. Blood samples were also taken from the patient group 1 month after the onset of symptoms to recheck Hcy levels.

Results: The patient group consisted of 46 males and 34 females (total of 80 patients), with a mean age of 50.46 years and a BMI of 30.1. The control group consisted of 42 males and 38 females (total of 80 people), with a mean age of 49.65 years and a BMI of 29.7. Age, gender, and BMI were similar between the two groups. Among the 80 patients, 45 had right-sided paralysis, and 35 had left-sided paralysis. Thirty-one patients presented with HBS Stage III, 20 with Stage IV, 15 with Stage V, 12 with Stage II, and 2 with Stage VI. No statistical difference was found between the side and severity of the paralysis. There was no significant difference between the B12 levels of the two groups (control group: mean $\pm$ SD 495.63 $\pm$ 329.57 pg/ml, patient group: mean $\pm$ SD 457.30 $\pm$ 309.86 pg/ml, $p=0.409$). Folic acid levels were statistically lower, while the baseline homocysteine (Hcy) levels were significantly higher in the patient group (folic acid levels: patient group mean $\pm$ SD 7.57 $\pm$ 4.17 ng/ml, control group 8.86 $\pm$ 4.40 ng/ml, $p=0.034$; Hcy levels: patient group mean $\pm$ SD 14.88 $\pm$ 5.37 μ mol/l, control group 11.44 $\pm$ 3.00 μ mol/l, $p<0.001$). One month after admission, the Hcy levels in the patient group were significantly lower compared to baseline levels ($p<0.001$), while there was no significant difference in the Hcy levels between the patient and control groups.

($p=0.327$) (1-month Hcy levels: mean $\pm$ SD 11.33 ± 4.11 $\mu\text{mol/l}$). Age, sex, BMI, smoking, and hypertension (HT) did not affect the development of IPFP ($p>0.05$), whereas the presence of diabetes mellitus (DM) and high Hcy levels were identified as risk factors for the development of IPFP ($p<0.05$). However, the presence of DM and high Hcy levels did not have an impact on the initial HBS score, recovery time, or post-treatment HBS score ($p>0.05$). The average recovery time of IPFP patients was 5.05 ± 1.42 weeks. Seventy-three patients (91.3%) recovered to HBS Stage I or II, while 7 patients (8.8%) recovered to HBS Stage III. There was no statistically significant difference in baseline Hcy levels between the subgroup receiving vitamin supplementation and the subgroup not receiving it (baseline Hcy levels: mean $\pm$ SD; vitamin supplementation subgroup 15.21 ± 5.99 $\mu\text{mol/l}$, no supplementation subgroup 14.54 ± 4.72 $\mu\text{mol/l}$, $p=0.821$). In both subgroups, there was a significant reduction in Hcy levels at the 1-month follow-up compared to baseline (1-month Hcy levels: vitamin supplementation subgroup mean $\pm$ SD 10.13 ± 3.32 $\mu\text{mol/l}$, $p<0.001$; no supplementation subgroup 12.54 ± 4.50 $\mu\text{mol/l}$, $p<0.05$). The average recovery time was 5.10 ± 1.43 weeks for the vitamin supplementation group and 5.00 ± 1.43 weeks for the non-supplementation group, with no statistically significant difference between the subgroups ($p>0.05$). Post-treatment HBS stages were similar between the two subgroups, and no significant statistical difference was observed ($p>0.05$).

Conclusion: We found that Hcy levels were significantly higher in the acute phase of IPFP compared to the control group, and that Hcy levels in the recovery phase decreased to levels similar to those of the control group. We also identified the presence of DM and high Hcy levels as risk factors for the development of IPFP. However, there was no correlation between the baseline HBS score, recovery time, and post-treatment HBS score with the presence of DM or high Hcy levels. The oxidative stress and neurotoxic effects of elevated Hcy may contribute to the development of IPFP by causing facial nerve damage. This issue requires multicenter, long-term follow-up studies with larger patient populations to be clarified.

Keywords: Facial nerve, facial paralysis, Bell's palsy, homocysteine

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI.....	ii
KABUL ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER	x
KISALTMALAR	xiii
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
RESİMLER LİSTESİ	xvi
GRAFİK LİSTESİ	xvii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. FASİYAL SİNİR TARİHÇESİ.....	5
2.2. FASİYAL SİNİR EMBRİYOLOJİ.....	5
2.3. FASİYAL SİNİR ANATOMİSİ	7
2.3.1. N. Facialis'in Dalları	12
2.3.1.1. Canalis Nervi Facialis'de Verdiği Dallar.....	12
2.3.1.2. Foramen Stylomastoideum'dan Çıktıktan Sonra Verdiği Dallar	13
2.3.1.3. Yüz ve Boyunda Verdiği Dallar	14
2.3.1.4. N. Facialis'in Deri Dalları	17
2.4. HİSTOLOJİ.....	17
2.5. HİSTOPATOLOJİ.....	18
2.6. PERİFERİK FASİYAL PARALİZİLİ HASTAYA YAKLAŞIM.....	21
2.6.1. Klinik Prezantasyon.....	21
2.6.2. Klinik Evreleme Sistemi.....	22
2.6.3. Topografik Testler	25
2.6.3.1. Gözyaşı Testi (Schirmer Testi).....	25
2.6.3.2. Salivasyon Testi	25
2.6.3.3. Tükürük PH Sının Ölçümü	26
2.6.3.4. Stapes Kası Refleksi	26
2.6.3.5. Tat Testi	26

2.6.4. Fasiyal Sinir Lezyonlarının Elektrofizyolojik Değerlendirilmesi	26
2.6.5. Elektrodiagnostik Testler.....	27
2.6.5.1. Sinir Latens Testi (SLT)	27
2.6.5.2. Sinir Uyarılabilirlik Testi (NET)	27
2.6.5.3. Maksimal Uyarı Testi (MST).....	28
2.6.5.4. Elektronörografi (ENoG)	28
2.6.5.5. Manyetik Uyarı (Manyetik Evoked Nöromiyografi- MnoG)	29
2.6.5.6. Trigemino-fasiyal Refleks (Göz Kırpma-Blink Refleksi).....	30
2.6.5.7. Elektromiyografi (EMG)	30
2.6.5.8. Akustik Refleks Eşik Ölçümleri	31
2.7. PERİFERİK FASİYAL PARALİZİ NEDENLERİ	32
2.7.1. İdiyopatik Fasiyal Paralizi (Bell Palsi)	33
2.7.1.1. Etiyopatogenez.....	33
2.7.1.2. Laboratuvar Testleri Ve Elektrodiagnostik Testler.....	36
2.7.1.3. Tanısal Görüntüleme Ve Radyolojik Testler	36
2.7.1.4. Tedavi	37
2.7.2. Travma.....	41
2.7.3. İyatrojenik Fasiyal Paralizi	43
2.7.4. Barotravmaya Bağlı Fasiyal Paraliziler	43
2.7.5. Enfeksiyon	43
2.7.5.1. Ramsey-Hunt Sendromu (RHS)	43
2.7.5.2. Bakteriyel Enfeksiyon.....	44
2.7.5.3. Lyme Hastalığı.....	44
2.7.6. Neoplazi.....	44
2.7.7. Sistemik Hastalık	44
2.7.8. Melkerson-Rosenthal Sendromu (Mrs)	45
2.7.9. Bilateral Fasiyal Paralizi (BFP)	45
2.8. HOMOSİSTEİN (HCY).....	46
2.8.1. Tek Karbon Döngüsü ve Homosistein Metabolizması.....	46
2.8.2. Biyolojik İşlevi	47
2.8.3. Hiperhomosisteinemi (HHcy).....	47
2.8.4. Etiyolojisi.....	48
2.8.5. Hiperhomosisteinemi İle İlişkili Hastalıklar.....	50
2.8.6. Tedavi	52

3. GEREÇ VE YÖNTEM	53
3.1. ARAŞTIRMANIN ÖZELLİKLERİ.....	53
3.2. ÇALIŞMA DİZAYNI	53
3.3. HOMOSİSTEİN ÖLÇÜMÜ.....	54
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	55
4. BULGULAR.....	56
5. TARTIŞMA	80
6. SONUÇ	98
7. KAYNAKLAR	99
8. EKLER.....	115
EK-1. SUNNYBROOK FASİYAL PARALİZİ EVRELEMESİ TÜRKÇE VERSİYONU.....	115
EK-2. HASTA TAKİP FORMU.....	116

KISALTMALAR

AAO-HNSF	: Amerikan Kulak Burun Boğaz-Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi
ASNİK	: İdiopatik Ani Sensörionöral İşitme Kaybı
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BP	: Bell Palsi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DM	: Diabetes Mellitus
EMG	: Elektromiyografi
ENoG	: Elektronörografi
FS	: Fasiyal Sinir
HBS	: House-Brackmann Skorlaması
Hcy	: Homosistein
HHcy	: Hiperhomosisteinemi
HHV-6	: Human Herpes Virüsü-6
HSV-1	: Herpes Simpleks Virüs Tip-1
HT	: Hipertansiyon
İPFP	: İdiopatik Periferik Fasiyal Paralizi
KS	: Kraniyal sinir
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MTHFR	: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
N	: Nervus
Nuc	: Nucleus
PFP	: Periferik Fasiyal Paralizi
RHS	: Ramsey Hunt Sendromu
VZV	: Varisella Zoster Virüsü

TABLÖLER LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Seddon ve Sunderland sınıflandırmalarının karşılaştırılması.....	20
Tablo 2. House-Brackmann Skorlaması Sistemi ⁶⁵	23
Tablo 3. Periferik fasiyal paralizi nedenleri ⁷⁸	32
Tablo 4. Hiperhomosisteinemi risk faktörleri.....	48
Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik verileri.....	57
Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının sigara kullanımı ve süresinin karşılaştırılması	58
Tablo 7. İPFP tarafı ve başvuru esnasında HBS evresinin karşılaştırılması	59
Tablo 8. Hasta grubunda DM ve HT hastalıkları ile başvuru HBS evresi ilişkisi	59
Tablo 9. Başvuru HBS evrelerine göre BMI karşılaştırılması.....	60
Tablo 10. İPFP gelişimini etkileyen faktörler	61
Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grupları arasında B12,Folik asit ve Hcy düzeylerinin karşılaştırılması	62
Tablo 12. Hasta grubunda başvuru ve 1.ay kontrol serum Hcy düzeyi ilişkisi	64
Tablo 13. Hasta grubu 1. ay Hcy düzeyi ile kontrol grubu Hcy düzeyinin karşılaştırılması	65
Tablo 14. PFP tarafı ile serum Hcy düzeyi arasında ki ilişki	66
Tablo 15. Hasta grubunun başvuru HBS Evrelemesi ile başvuru ve 1. ay serum Hcy düzeyleri ilişkisi.....	67
Tablo 16. 4, 6 ve 8. Hafta HBS evreleri ile başvuru ve 1. ay serum Hcy düzeyleri arasında ki ilişki	68
Tablo 17. Başvuru esnasındaki Hcy düzeyi ile başvuru HBS evresi arasında ki korelasyon ilişkisi.....	69
Tablo 18. Hasta grubu 1. ay serum Hcy düzeyi ile başvuru HBS evresi arasında ki korelasyon ilişkisi.....	69
Tablo 19. Hasta grubu başvuru esnasındaki Hcy düzeyi ile 4. Hafta HBS evresi arasında ki korelasyon ilişkisi	70
Tablo 20. Hasta grubu 1.ay aserum Hcy düzeyi ile 4. Hafta HBS evresi arasında ki korelasyon ilişkisi.....	70

Tablo 21.	Hasta grubu başvuru esnasındaki Hcy düzeyi ile 8. Hafta HBS evresi arasında ki korelasyon ilişkisi	71
Tablo 22.	Hasta grubu 1.ay aserum Hcy düzeyi ile 4. Hafta HBS evresi arasında ki korelasyon ilişkisi.....	71
Tablo 23.	Hasta grubu başvuru HBS evresi ile 8.Hafta HBS evresi ve iyileşme süreleri arasındaki ilişki	72
Tablo 24.	Hasta grubu iyileşme süresi ile başvuru esnasında ki Hcydüzeyleri arasında korelasyon ilişkisi	73
Tablo 25.	Hasta grubu iyileşme süresi ile 1. ay serum Hcy düzeyleri arasında korelasyon ilişkisi.....	73
Tablo 26.	Hasta grubunda DM ve HT varlığına göre iyileşme süreleri ve 8.Hafta HBS evreleri arasında ki ilişki	74
Tablo 27.	Hasta grubunda BMİ aralığına göre iyileşme ve 8.Hafta HBS evreleri arasında ki ilişki	75
Tablo 28.	Hasta grubunda vitamin takviyesi alan ve almayan subgrupların başvuru esnasında serum B12, Folik asit, Hcy ve 1. ay Hcy düzeylerinin karşılaştırılması	76
Tablo 29.	Hasta grubu vitamin takviyesine göre başvuru ve 1. Ay Hcy düzeylerinin karşılaştırılması	77
Tablo 30.	Hasta grubu vitamin takviyesi alan ve almayan subgrupların başvuru ve 1. Ay Hcy düzeyleri ile kontrol grubu Hcy düzeyi ilişkisi.....	77
Tablo 31.	Hasta grubu vitamin takviyesi alan ve almayan subgrupları ile başvuru esnası, 4, 6, 8. Hafta HBS evreleri arasında ki ilişki.....	78
Tablo 32.	Hasta grubu vitamin takviyesi durumuna göre iyileşme süreleri arasında ki ilişki.....	79
Tablo 33.	Hasta grubu vitamin takviyesi durumuna göre 8. Hafta HBS evresi	79

RESİMLER LİSTESİ

Sayfa

Resim 1. Davis tarafından fasial sinirin intraparotideal farklı şekillerde dallanması	15
Resim 2. House-Brackmann Skorlaması Sistemi görseli	24
Resim 3. Tek karbon ve hcy metabolizması görseli.....	47



GRAFİK LİSTESİ

Sayfa

Grafik 1. Hasta grubunda İPFP öyküsü, tarafı ve aile öyküsü dağılımı	58
Grafik 2. İki grup arasında B12 düzeylerinin histogram ile gösterilmesi	63
Grafik 3. İki grup arasında Folik asit düzeylerinin histogram ile gösterilmesi	63
Grafik 4. İki grup arasında Hcy düzeylerinin histogram ile gösterilmesi	64
Grafik 5. Hasta grubunda başvuru ve 1. ay Hcy düzeylerinin histogram ile gösterilmesi	65



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yedinci kranial sinir olan fasiyal sinir (FS), öncelikle yüzün mimik kaslarının inervasyonundan sorumludur. Fasiyal sinir konuşma ve ses çıkarma fonksiyonuna dudak hareketlerini sağlayarak katkıda bulunur. Ayrıca ağlama, gülme gibi hareketli duygusal değişikliklere eşlik eden otomatik mimik hareketleri mevcuttur. Fasiyal sinir ayrıca genikulat gangliona kadar beraber seyrettiği intermedier sinir ile submandibular, sublingual, ve lakrimal glandın otonomik sekretuar inervasyonu ile dilin ön üçte ikilik bölümünün tad duyusunu sağlar (1).

Yüzün oynadığı sayısız rol nedeniyle, fasiyal paralizinin etkisi yaygın olabilir ve psikososyal ve işlevsel etkiler nedeniyle yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Gözü kapatamama, burundan rahat nefes alamama veya oral yeterliliği koruyamama çok sorunlu olabilirken, gülümseme yeteneğini kaybetmek veya hatta dinlenirken simetrik görünmemek birçok hasta, özellikle genç kadınlar için daha da önemli olabilir ve yaşam kalitesinin düşmesine ek olarak depresyona yol açabilir (2).

Fasiyal paralizi için ayırıcı tanı kapsamlıdır ve İFPF, Ramsay Hunt sendromu, Lyme hastalığı, serebellopontin köşe tümörleri, otitis media, kolesteatoma, temporal kemik kırıkları, parotis maligniteleri, otoimmün bozukluklar, iyatrojenik ve travmatik yaralanmalar ve daha birçoklarını içerir (3,4).

İFPF, İskoç anatomist *Sir Charles Bell* tarafından en sık görülen akut mono-nöropati olarak fasiyal sinir parezi/paralizi ile ilişkili tanı olarak tanımlamıştır ve Bell Palsi (BP) olarak da adlandırılmaktadır (5).

İFPF, fallop kanalı içindeki fasiyal sinirin inflamasyonuna bağlı olarak meydana geldiği düşünülen, ani başlangıçlı, tek taraflı yüz kaslarında güçsüzlük ile karakterizedir. Genellikle kendi kendine sınırlı olsa da, İFPF'de oluşan yüz parezisi/paralazisi önemli geçici oral yetersizliğe ve göz kapağını kapatamamaya neden olarak potansiyel göz yaralanmasına yol açabilir (6,7).

İFPF, tüm fasiyal paralizi vakalarının %60-75'inde rol oynar. Her yıl 100.000 kişide 11-40 vaka meydana gelir ve yaygınlık her iki cinsiyette de benzerdir. İFPF insidansı, çoğunlukla 30-45 yaş grubunda görülür (5). Tekrarlama oranı vakaların yaklaşık %12'sidir ve bunların %36'sında aynı tarafta felç tekrar yaşanır (8). Nedeni

idiyopatiktir ancak fokal ödem, demiyelinizasyon ve iskemiye neden olan sinir iltihabına yol açan belirli viral enfeksiyonlarla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Herpes Simpleks Virüs Tip 1(HSV-1)'in yeniden aktivasyonunun en alakalı enfeksiyon olduğu varsayılmaktadır. Varisella Zoster Virüsü (VZV) ve Human Herpes Virüsü-6 (HHV-6) gibi diğer viral enfeksiyonlar oldukça yaygındır (9). Diyabet, gebelik, preeklampsi, obezite, tartışmalı olarak hipertansiyon dahil olmak üzere İPFP için bilinen birden fazla risk faktörü vardır (10).

Fasiyal sinir fonksiyonlarını değerlendiren farklı derecelendirme sistemleri bulunmaktadır. House-Brackmann Skorum Sistemi (HBS), fasiyal Sinir Derecelendirme Sistemi 2.0, Yanagihara Derecelendirme Sistemi, Sunnybrook Fasiyal Paralizisi Evrelemesi ve eFACE dahil olmak üzere çeşitli fasiyal siniri derecelendirme sistemleri önerilmiştir. Amerikan Kulak Burun Boğaz-Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi (AAO-HNSF) tarafından ortak bir dil oluşturulması, hastaların takip edilmesinin kolaylaştırması ve kullanımın kolay olması nedeniyle kullanımı önerilen House-Brackmann Skorum Sistemi (HBS) en sık kullanılan derecelendirme sistemidir (11). İPFP hastalarında başvuru esnasında en sık HBS evre III görülmektedir (12).

AAO-HNSF kılavuzları yeni başlayan İPFP için rutin laboratuvar testlerinin kullanılmasını önermemektedir.(11)Bunun nedeni, polimeraz zincir reaksiyonu, enzim bağlı immünosorbent testi (ELISA), western blot ve serebrospinal sıvıda (BOS)'da HSV veya VZV için düşük tespit oranlarıdır (13).

Hastalığın şiddetini ve prognozunu göstermede ENoG ve EMG işlemleri de kullanılmaktadır. Bileşik kas aksiyon potansiyelinin ölçüldüğü ENoG işleminde amplitüd seviyesindeki azalma paralizik tarafla sağlam taraf karşılaştırıldığında %10'dan fazla ise, bu hastalarda %90 dejenerasyon olduğu kabul edilir ve bu kötü prognoz göstergesidir. Akut dönemde, 1970 yıllarda *Esslen* tarafından kullanılmaya başlanan ENoG, en iyi prognoz tayin eden test olmuştur. EMG'de paraliziden belli bir süre sonra polifazik reinnervasyon potansiyellerinin görülmesi ise iyileşmenin olacağı lehine bir bulgudur (14,15). Ancak *AAO-HNSF kılavuzuna* göre, inkomplet paralizisi hastalara elektrodagnostik testler önerilmemekte iken tam paralizisi hastalara bu testlerin yapılmasında fayda sağlayabilir (13).

İlk 3 ay içinde tedavi edilmeyen İPFP olgularında spontan iyileşme oranı %71-94 oranında bildirilirken, herhangi bir tedavi alan olgularda bu oranın %82-95'lere yükseldiği bildirilmektedir (16,17). İPFP tedavisi multidisipliner yaklaşımla planlanmalıdır. Tedavinin amacı iyileşmenin hızlanması ve hastalığın sekel bırakmadan iyileşmesidir. İPFP'nin güncel tedavisini, kortikosteroid, antiviral tedavi, cerrahi tedavi, elektriksel stimülasyon, egzersiz, masaj uygulanması, botoks uygulanması, akupunktur gibi alternatif ve tamamlayıcı tedaviler oluşturmaktadır (18). *AAO-HNSF kılavuzları*, 16 yaş ve üzeri İPFP vakalarında semptomların başlangıcından itibaren 72 saat içinde oral steroidlerin reçete edilmesini şiddetle önermekte iken yalnız antiviral tedavinin verilmesini şiddetle önermemektedir (13).

2015 yılında yayınlanan bir *Cochrane* incelemesinde, kombine tedavinin, tek başına steroid tedavisine kıyasla İPFP sekellerini azalttığı bildirilmiş olsa da, kanıt kalitesi orta düzeydedir (19). Buna karşılık, daha yakın zamanda yapılan bir inceleme, İPFP için antiviral ilaçlarla kortikosteroidlerin kombinasyonunun, tek başına kortikosteroid kullanımına kıyasla tam iyileşme üzerinde çok az veya hiç etkisinin olmayabileceğini göstermiştir (20).

Homosistein (Hcy), Hcy-metioninin metabolik döngüsünde üretilen ve folik asit ve B12 ile etkileşime girerek bu metabolik yolda önemli bir rol oynayan, esansiyel olmayan bir kükürt içeren amino asittir (21). Plazma Hcy'nin uluslararası kabul görmüş biyolojik referans aralığı (normal aralık) 5-15 mikromol/l'dir (22).

Hiperhomosisteinemisinin (HHcy) endotelial hasara neden olduğu ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivitesini ve üretimini artırdığı saptanmıştır (23). Birçok çalışma, HHcy' endotel fonksiyonuna zarar verdiğini, düşük yoğunluklu lipitlerin oksidasyonunu hızlandığını ve düz kas hücrelerinin iltihaplanmasına ve çoğalmasına neden olduğunu belirtmişlerdir (24). Homosistein teorisine göre, olan Sistatyonin B-Sentetaz (CBS), Metiyonin Sentaz (MS) veya Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) enzim eksiklikleri nedeni ile homosistinüri tablosu geliştiği gösterilmiştir. Bu tabloda incelenen damar yapılarında meydana gelen aterosklerotik plakların keşfi, homosistein yüksekliğinin hastalarda aterosklerotik bir zemin yarattığını göstermiştir. Bu teoriye göre, plazma homosistein yüksekliğine yol açan metabolik ve nütrisyonel anormallikler, bu nadir enzimatik anormallikler olmaksızın da genel popülasyonda ateroskleroza neden olduğunu göstermektedir (25).

Hcy plazma düzeyinin yükselmesiyle birlikte Hcy'nin plazma proteinleri ile kovalent bağ oluşturarak proteinlerin yapısını bozmaktadır. Modifiye proteinler antitrombotik faktörlerin disfonksiyonuna ve endotel hasarına yol açarak tromboza ve ateroskleroza yol açmaktadır. Ayrıca antioksidasyonu sağlayan enzimlerin disfonksiyonuna sonucu artan oksidatif stres ve Hcy'nin direk nörotoksitesiye neden olmaktadır. Bu etkilere bağlı olarak kardiyovasküler hastalıklar, inme, Alzheimer hastalığı, diyabet, böbrek fonksiyon bozukluğu, kanser dahil olmak üzere birçok hastalıkla giderek daha fazla ilişkilendirilmektedir (26,27,28,29,30).

Literatürde Hcy birçok hastalık ile ilişkilendirilmesine rağmen etyolojisi net açıklığa kavuşmamış İPFP ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim de bu çalışmada ki amacımız Homosisteinin İPFP ile ilişkisini incelemektir. Bu çalışmadan elde edilecek verilerle İPFP hastalarında HHcy saptanması halinde bu hastalığın etyopatogenezinin açıklanmasına katkıda bulunarak, buna yönelik yeni tedavi modalitelerinin gelişimi ile sekellerin ve nüksün önlenmesi ayrıca ilerleyen dönemde yaşayabilecekleri olası Kardiyovasküler ve Serebrovasküler Hastalıklarının tanı ve tedavisinin erkenden tespiti ile morbidite ve mortalitenin azaltılmasına katkıda bulunacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FASİYAL SİNİR TARİHÇESİ

Fasiyal sinirin petröz kemikteki kanalının ilk tarifini (1523-1562) yılları arasında yaşamış olan *Gabriel Fallopius* yapmıştır.

Thomas Willis (1621-1675) 1664 yılında beyin ve sinir üzerine yazmış olduğu “Cerebri Anatome” de fasiyal siniri kafa boşluğu içinde tarif etmiş ancak bu sinirin işitme ile ilişkili olduğunu düşünmüştür (31).

1821 yılında Sir Charles Bell trigeminal sinir ve fasiyal sinirin anatomik ayrımını yapmış, yüz mimik adelelerinin motor dalının fasiyal sinir motor dalı olduğunu göstermiştir (32).

Santral ve periferik fasiyal paralizi ayrımını yapan İbn-i Sina periferik fasiyal paralizinin etiyojisini, tedavisini ve prognozunu tanımlamıştır. Sonrasında detaylı olarak ilk kez periferik fasiyal paralizinin klinik tablosu 1798 yılında Friedreich tarafından ortaya konmuştur (33).

Sir Charles Bell, 1800’lerde Friedrich’in çalışmalarından yararlanarak fasiyal sinirin fonksiyonunu araştırmış ve fasiyal paralizinin anatomik temellerini ortaya koyarak “Bell Fenomeni”ni (gözü kapatırken göz küresinin yukarı deviasyonu) tanımlamıştır (34). Bell paralizi terimi 19. yüzyılda Sir Charles Bell’in fasiyal paralizi ile ilgili birçok bilinmeyenini açıklamasından sonra kullanılmaya başlanmıştır. O dönemde, fasiyal paralizilerin sebebine dikkat edilmeksizin bu terim kullanılmakta idi. Bu terim son yıllarda sadece idiyatik olgular için kullanılmaktadır.

2.2. FASİYAL SİNİR EMBRİYOLOJİ

Yüz siniri, yaşamın 3. haftasında fasio-akustik ilkel yapıdan gelişmeye başlar ve orta kulak, dış kulak, parotis bezi ve yüz kaslarının yapılarıyla yakından ilişkilidir. Sinir bağlantıları fetal yaşamın 16. haftasında tamamen kurulurken, fasiyal sinir fetal yaşamın 5-6. haftasında akustik sinirden ayrılır (35). Bununla birlikte erişkindeki halini alması doğumdan sonraki 4 yılda olmaktadır. Embriyolojik olarak fasiyal sinir ikinci brankial arkten gelişir (36). Bu evrede nöral krest rombensefalonun arka ve yanında hücre topluluğu olarak belirlemiştir ve otik kapsülün ön kısmında yer

almaktadır. Fasiyal sinir primordiumun dış kısmında yer almıştır ve ektodermin kalınlaşmış kısmı ile yakın ilişkidir. 32 günlük embriyoda genikulat ganglion ve korda timpanide belirir ve sinirler ikinci faringeal arkın meşanşiminde sonlanır. Mezanşim bu noktada kalınlaşarak fasiyal sinirin ana gövdesini yapacaktır. Bunun önünde ise Korda Timpani gelişmektedir. Akustikofasiyal primordiuma yakın kısımda, fasiyal ve akustik olmak üzere iki parçaya ayrılır. Bu bölge beşinci hafta sonunda belirginleşir. Bu zamanda fasiyal sinirin motor nukleusu da tanınmaya başlar. Nukleus iki parçaya ayrılır; küçük ve arkada kalan parça aksesuar sinir nukleusunu meydana getirirken, önde kalan büyük parça ise esas ve büyük çekirdeği oluşturur. Abdusens (VI.KS) ve fasiyal (VII.KS) sinir nukleusları yakın ilişki içerisinde ve ponsa yerleşmişlerdir. Pons mezensefalonun bir parçası olarak ortaya çıkar. Mezensefalonun gelişmesi ile VI. sinir çekirdeği yukarı doğru yer değiştirir. Fasiyal sinir lifleri VI. sinir çekirdeğinin etrafında dolaşır; buna fasiyal sinirin iç dirseği adı verilir. Fasiyal sinirin çekirdekleri arasındaki bu yakın ilişki bize mobius sendromu hakkında bilgi verir. N. intermedius FS' nin duyuşal parçasını oluşturur. Beyin sapını FS ve VIII. sinir arasından terk eder. Fasiyal sinirin iki ayrı fasiküle ayrıldığı ve bunların genikulat ganglionu alttan ve üstten dolaştıkları bilinmektedir. N. intermedius, FS'nin motor liflerinden ayrı ve bağımsızdır. FS genikulat ganglionun dışından dolaşırken koklea ile yakın ilişkide bulunmaktadır. Embriyo 44 günlük olduğunda ise genikulat ganglionun alt tarafında koklea spiralleri belirlemeye başlar. Stapes kası ve Reichart kıkırdağı da ortaya çıkar. Bunlara bağılı olarak korda timpaninin seyri de değişir ve konkav gidiş döner. Embriyo 48 günlük olduğunda ise koklear kanal spiralleri FS'nin önüne geçer. Stapes ve stapes kası FS'nin derinine doğru belirginleşir. FS'nin horizontal parçasının ön ve altına doğru yer değiştirir. FS'nin en ön tarafında petrozal siniri verir ve posterior auriküler dal ortaya çıkar (37,38,39)

Fasiyal sinirin intratemporal dallarının embriyolojik gelişimi: Embriyolojik olarak temporal kemik içinde FS'nin verdiği ilk dal korda timpanidir. Bunu büyük (majör) petrozal sinir izler. Korda timpani gebeliğin beşinci haftasında birinci faringeal cebin önünde belirir ve beşinci kraniyal sinirin mandibuler dalı yakınında sonlanır. Bir hafta sonra submandibuler bez ortaya çıkar. Beşinci kraniyal sinirin lingual dalı da belirginleşir. Lingual sinir ve korda timpani, yedinci haftanın sonunda birbirleriyle birleşirler. Stapes kası ve kasa giden FS dalı sekizinci hafta sonunda

belirginleşir. Bu sırada petrozal sinir de oluşmaya başlamıştır ve FS ile timpanik pleksus arasında ince liflerle bağlantılar kurulur. N.vagus'un auriküler dalı, dokuzuncu sinir dalları ve FS'nin dalları anastomoz yaparak dış kulak yolunun his duyusunun alınmasını sağlarlar (40).

Fasiyal sinirin ekstrapetoral dallarının embriyolojik gelişimi: FS temporal kemik dışında dallanmaya, temporal kemiğe en yakın olan dalları vermekle başlar. Önce postauriküler daha sonra da digastrik dalı verir. Dalların meydana gelmesi yedinci hafta içinde olur. Bundan sonra FS'nin yüz kaslarına doğru geliştiği temporofasiyal ve servikofasiyal dalları verdiği görülür. Bu gelişme sekizinci haftaya uyar. FS sekizinci haftanın sonunda başlayarak yüzde tam bir dallanma gösterir ve 9 12. haftanın sonunda gelişimini tamamlar (41).

Fasiyal sinirin doğumdan sonraki gelişimi: Doğumda mastoid kemik henüz gelişmemiştir ve timpanik halka dardır. FS mastoidden çıkışta hemen deri altında bulunur. Bu durum 2-4 yaşa kadar devam eder. Çocuklarda başlangıçta miyelin liflerin sayısı azdır. Yaş ile miyelinli sinir liflerinin sayısı artar. Bu durum 40 yaşına kadar devam eder ve 40 yaşından sonra da tersine miyelinsiz sinir lifleri giderek artmaya başlar (37).

2.3. FASIYAL SİNİR ANATOMİSİ

N.Fasialis (VII.KS) iki bölümden kaynaklanır: motor kök ve Nervus Intermedius'tan (duyusal ve parasempatik lifleri içerir) oluşur. Fasiyal sinir, vestibülokoklear sinirin (VIII.KS) yaklaşık 1,5 mm önündeki pontomedüller kavşaktan beyin sapından çıkar. FS, Vestibülokoklear sinir (VIII.KS)'den daha küçük çaplıdır (yaklaşık 1,8 mm). Daha küçük bir sinir olan nervus intermedius, VII. ve VIII.KS arasından çıkar ve sonunda VII.KS'nin kılıfına dahil olur. Beyin sapından ayrıldıktan sonra, VII.KS, serebellopontin sisterna da 15 ila 17 mm boyunca rostralateral bir seyir izleyerek temporal kemiğin internal akustik kanal porusuna girer (Resim-1) (42). Daha sonra fallopian kanal olarak adlandırılan kemik kanalda seyrederek. Diğer kraniyal sinirlerin hiçbiri bu kadar uzun kemik kanalda seyretmez (43).

Fasiyal sinirin motor, parasempatik ve duyu nükleusları vardır bunlar ponsun alt bölümünde *ve formatio retikülaris*te bulunur. Bunlardan ilki motor çekirdek olan

Nukleus Nervi Facialis'tir. Fasiyal sinirin motor nükleusu primer fasiyal nükleustur ve pons içinde tegmentumda bulunur.

Üst motor nöron, precentral girusun yüz motor alanında yer alır. Üst motor nöronlardan gelen aksonlar ipsilateral kortikobulbar yol boyunca alt ponsa doğru ilerler ve burada liflerin çoğu diğer tarafa geçer ve alt motor nöronla sinaps yapar. Nucleus Nervi Facialis (alt motor nöron) dört alt çekirdeğe ayrılır; dorsal, intermediate, lateral ve medial. Dorsal subnükleus, ipsilateral üst kadranın yüz kaslarını innerve eder ve her iki hemisferden de kortikobulbar girdi alır. Tersine, lateral subnucleus yalnızca kontralateral kortikobulbar liflere bağlıdır ve yüzün ipsilateral alt kadranının kaslarını innerve eder (44). Bu nedenle tek taraf korteksin veya korteksten motor çekirdeğe kadar olan bölümün (Tr. corticobulbaris veya üst motor nöron) harabiyetinde, karşı taraf yüzün üst 1/3 kısmındaki kasların çok az etkilenmesine karşılık, alt 2/3 kısımdaki kaslar tamamen paralizi olur. Lezyon motor çekirdekte veya aşağısında (N. Facialis veya alt motor nöronunda) ise, o tarafın tüm mimik kasları paralizi olur, alın çizgileri kaybolur, kaş aşağıya düşer, rima palpebrarum genişler, göz kapakları refleks olarak kırpılamaz, göz uykuda dahi açık kalır, ağız köşesi aşağıya sarkar (45). Motor çekirdeği, yüz kaslarının istemli kontrolünden sorumludur. Ayrıca, motor çekirdeği kulak kaslarını, digastrik kasın arka karnını, stapedius kasını ve stilohyoid uyarır. Duygusal yüz ifadesi farklı bir yolu izler ve limbik ve ekstrapiramidal sistemlerin etkisi altındadır (46). Fasiyal sinirin parasempatik çekirdekleri ise Nucleus Salivatorius Superior ve Nucleus Lakrimalis'tir. Bunlar alt ponsa, Nuc.Nervi Facialis'in posterolateralinde bulunur. Nucleus Salivatorius Superior hem koku hem de tat liflerini alır. Nucleus Lakrimalis lakrimal bezin fonksiyonlarını düzenlenler. Hipotalamustan gelen lifler nedeniyle emosyonel durumun bu çekirdekler üzerinde etkisi vardır. Nucleus Salivatorius Superior sublingual ve submandibular bezlerinin yanı sıra palatin ve nazal bezlerini uyarır. Lakrimal çekirdeğe girdiler hipotalamustan (duygusal tepki) ve sensöryal trigeminal sinirden (göz tahrişine bağlı refleks gözyaşı) gelir. Beyin sapından fasiyal sinire giden parasempatik efferent yol, nervus intermedius aracılığıyla (36). Motor çekirdeğin posterolateralinde ve ponsdaki parasempatik çekirdeklerde bulunan duyusal çekirdek, damaktan, ağız tabanından ve dilin ön üçte ikisinden tat bilgisi alır. Tat liflerinin birinci derece nöronları genikulat gangliondadır ve tat lifleri beyin sapındaki Nucleus tractus solitarius'un çekirdeğinde sinaps yapar.

İkinci derece nöronların aksonları kontralateral tarafa geçer ve medial lemniscus'tan talamusa yükselir ve burada üçüncü derece nöronla sinaps yapar. Üçüncü derece nöronlardan gelen eferentler, internal kapsül ve corona radiata'dan geçerek postcentral girus 43. Broca alanı ve insuladaki duyusal korteksin tat alanında sonlanır. Bazı projeksiyonlar hipotalamusa ulaşır (43). Genel duyusal liflerin de birinci derece nöronları genikülat ganglionda ve ikinci derece nöronları spinal trigeminal nükleus'da bulunur. Fasiyal sinir duyusal ve parasempatik lifleri topluca bir fasyal kılıf içinde bağlıdır; bu yapılara birlikte 'nervus intermedius' adı verilir (47).

İnfranükleer fasiyal sinir intrakranial, intratemporal ve ektratemporal olmak üzere üç ayrı kısımda incelenir:

Intrakraniyal Kısım:

Fasiyal sinir motor çekirdeğinden gelen aksonlar abducens çekirdeğinin etrafında arkaya doğru kıvrılır; daha sonra dördüncü ventrikülün tabanının fasiyal kollikülünden geçer rombensefalonun ön yüzünde, pons ve medulla oblongata arasından (sulcus bulbopontinus) iki kök şeklinde çıkar. Esas kök motor lifleri taşır. Diğer kök otonomik ve sensitif lifleri taşıyan Nervus Intermedius (Wrisberg siniri)'tur. Intermedius şeklinde adlandırılmasının sebebi ana kök ve N.Vestibulocohlearis'in arasında bulunmasıdır. Bu kökler N. Vestibulocohlearis ile birlikte posterior kranial fossada laterale doğru yönlenir ve temporal kemiğin petroz kısmındaki internal akustik kanala girer. Bu segmentte sinir etrafında epineurium bulunmaz. Pons ile iç kulak yolu arasında sinirin uzunluğu 23-24 mm kadardır. Serebellopontin köşe tümörleri ve bu bölgedeki cerrahi girişimler fasiyal sinirin bu kısmındaki paralizilerin en sık nedenleridir (43).

Intratemporal Kısım:

Meatal segment, Labirentin segment, Timpanik segment ve Mastoid segmentten oluşmaktadır (Resim-1).

Meatal Segment (Kanaliküler), internal akustik kanal intermedius sinir ile beraber VII.KS ve VIII.KS'e yol teşkil eder. İnternal akustik kanal kendi içinde birbirinden kemik septalar ile ayrılan dört farklı kanala bölünür. Genel olarak,

İnternal akustik kanal anterosuperiorunda yer alan fasiyal sinir, hemen arkasında bulunan superior vestibüler sinirden Bill's bar ile ayrılır. Kanalin superior bölümünde yerleşmiş olan bu iki sinir, inferior yerleşimli kohlear (önde) ve inferior vestibüler sinirden (arkada) transvers krest ile ayrılmaktadır. Uzunluğu 8-11 mm arasında değişir. Meatal ve labirentin segmentlerin birleştiği yer 0,68 mm'lik çapı ile siniri çevreleyen kanalın en dar olduğu noktadır. Meatal foramende sinir etrafında piamater ve araknoideamater bulunmaktadır. Duramater internal akustik kanal fundusunda son bulur (48).

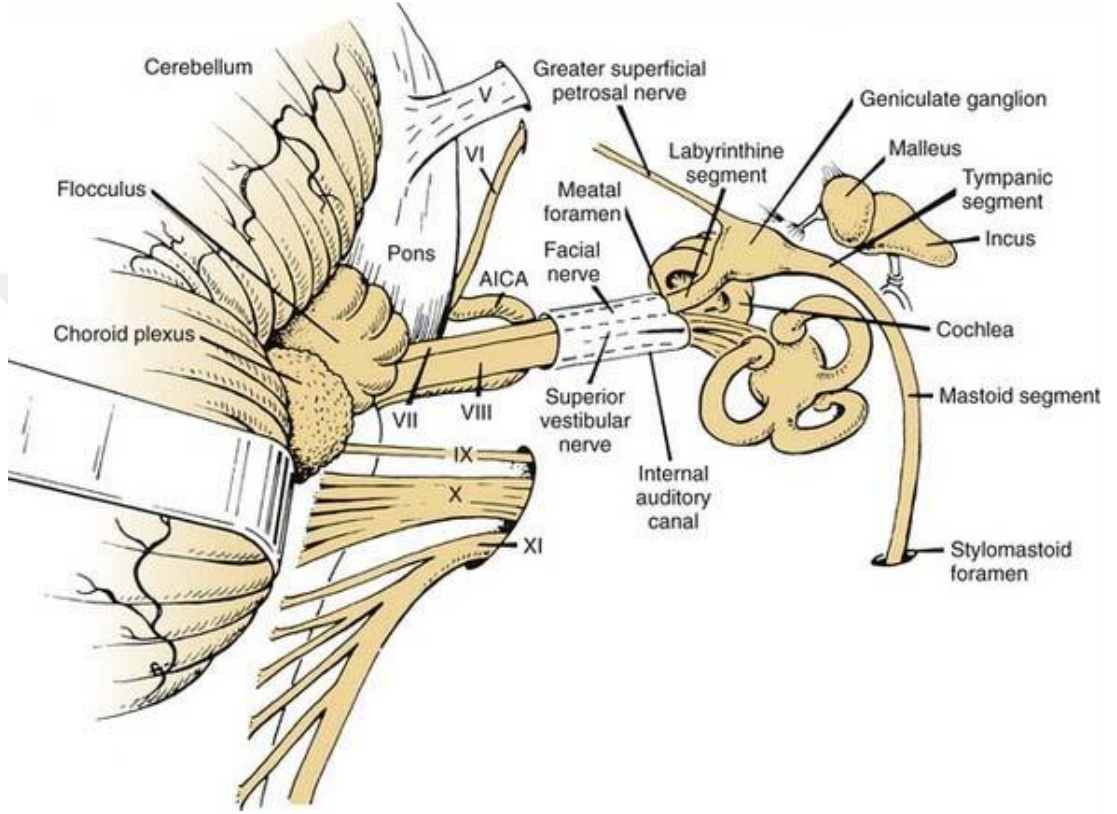
Labirentin Segment, meatal ve labirentin segmentlerin birleştiği yer 0,68 mm'lik çapı ile siniri çevreleyen kanalın en dar olduğu noktadır. Labirentin segment, yaklaşık 3-5 mm olup sinirin kanal içindeki en kısa segmentidir (49). Fundustan genikulat ganglion distaline kadar uzanır. Sinirin arterial beslenmesinin en zayıf olduğu noktadır. Bu sebeplerden dolayı Fisch'e göre Bell paralizisinde patolojinin %94 yerleştiği bölgedir (48). Bu bölümde sinir glial doku ile sarılmaktadır. Labirentin bölümünden çıkan motor gövde ve nervus intermedius sonunda burada birleşerek yüz sinirini oluşturur. Labirentin segment önde kohlea arkada ise semisirküler kanal ile yakın ilişki içerisinde. Labirentin segment kohleanın süperior ve posteriorundadır. Labirentin segmentin son kısmında genikulat ganglion bulunur ve kohleanın süperiorunda ve anterirounda yerleşmiştir. Genikulat ganglion sinirin temporal kemik içerisinde oluşturduğu iki dirsekten ilkidir. Gangliondan üç dal çıkar. Sinirin temporal kemik içerisinde verdiği dallardan ilki olan N. Petrosus Superficialis Majör lakrimal beze parasempatik sekretuar lifler taşımaktadır. Sonrasında N. Lesser petrosal ve N. External Petrosal dallarını verir (49,50,51)

Timpanik Segment, timpanik segment, sinirin orta kulak segmentindeki bölümüdür. Kohleiform prosesin hemen arkasından ikinci dirseğe doğru düz bir çizgide posteriora uzanır. Sinirin bu 8-11 mm'lik yatay kısmı, horizontal semisirküler kanalının hemen altında yer alır. İkinci dirsek, stapes kasının bulunduğu pramidal prosesin posterior ve lateralindedir. Bu noktada sinir yataydan dikey bir seyir izler (49).

Mastoid Segment, sinirin ikinci dirsek ile stilomastoid foramen arasında kalan bölümüdür. Sinir 8-14 mm uzunluğunda dikey olarak aşağı doğru uzanır. Bu

bölümde sinir üç dal verir. Bunlar sırasıyla *N. Stapes*, *N.Chorda Tympani* ve *N. Vagus* ile anastomoz yapan *N.Auricularis* 'tir (49,50).

Fasiyal sinirin intratemporal bölümünün arterial beslenmesi, proksimalde anterior inferior serebellar arterden, orta bölümde orta meningeal arterin bir dalı olan petrozal arterden ve mastoid segmentte de postaurikular arterden olmaktadır.



Resim 1. Pontomedüller kavşaktan stilomastoid foramene kadar Fasiyal Sinirin(VII. KS) seyri ve ilişkileri (42).

Ekstrakranial(Ekstratemporal) Kısım:

FS'nin stilomastoid forameni terk ettikten sonraki kısmıdır. Fasiyal sinir çıktıktan sonra iki dal verir; posterior auriküler sinir (posterior auriküler kası, superior auriküler kası ve oksipitofrontal kasın oksipital karnını uyarır) ve digastrik sinir (digastrik kasın posterior karnını ve stilohiyoid kasını uyarır). Sinir daha sonra digastrik kasın arka karnı ile stilohiyoid kas arasından geçerek öne, aşağı ve dışa doğru bir seyir izler, mandibula arka kenarı hizasında parotise ulaşır (49). Parotis bezinin içinde, fasiyal sinir iki ana gövde verir. Bunlar superiorda temporofasiyal ve inferiorda servikofasiyal gövdelerdir. Bu iki gövde parotis pleksusu oluşturur ve bu pleksustan beş dal çıkar. Bunlar temporal (veya frontal), zigomatik, bukkal,

mandibular ve servikal dallar olarak bilinir ve motor liflerini yüz kaslarına taşır (36,43,47,52).

2.3.1. N. Facialis'in Dalları

N.Facialis büyük motor kök ve küçük miks (parasempatik ve duyuşal) şeklinde iki kök olarak bulbus'un yan yüzünden ponsun hemen alt kenarından ve cerebellum'un ön tarafından serebellopontin köşeden *N.Vestibulocochlearis* ile birlikte çıkar. *Fossa Cranii Posterior*'da *N.Vestibulocochlearis*'in üzerinden geçip beraberce *Meatus Acusticus Internus*'a girer. Meatus'un sonunda, dik açı yaparak posterolateral yöne kıvrılır ve bir dirsek oluşturur. Burada ganglion geniculi (N.Facialis'in duyu ganglionu) bulunur burdan sonra da *Canalis Nervi Facialis*'e girer.

2.3.1.1. Canalis Nervi Facialis'de Verdiği Dallar

a. *N. Petrosus Major* (*N. Petrosus Superficialis Major*):

N. Petrosus Major preganglionik parasempatik lifleri, pontin tegmentumun tractus solitarius'undaki Nuc. Solitarius Süperior'dan kaynaklanır ve yüz sinirine katılmadan önce nervus intermedius'ta ilerler. Bu lifler sinaps yapmadan genikülat ganglionu geçer ve önden N. Petrosus Major sinir olarak çıkar. Sinir anteromedial olarak seyrederek, temporal kemiğin üst yüzeyini N. Petrosus Major hiatusu (fasiyal hiatusu veya hiatus fallopii) yoluyla terk eder ve orta temporal fossaya girer. Sinir fasiyal hiatusu içinde, orta meningeal arter boyunca ilerler. Buradan sinir orta temporal fossanın tabanını geçer. Meckel cave'deki Gasser ganglionunun altından geçerek foramen lacerum ve pterygoid (Vidian) kanalına doğru devam eder. Sinir pterygoid kanalının proksimal Bölgesinde N. Petrosus Profundus'a sinire katılarak Vidian siniri (pterygoid kanalının siniri) oluşturur. Vidian sinirinin büyük petrosal sinirden preganglionik, duyuşal ve tat lifleri ile internal karotid pleksustan derin petrosal sinir yoluyla postganglionik sempatik lifleri taşımasını sağlar. Vidian sinir, pterygoid kanal içinde öne doğru pterygopalatin fossaya doğru devam eder. Parasempatik lifler pterygopalatin ganglionunda (sfenopalatin ganglion) sinaps yapar. Postganglionik parasempatik lifler lakrimal, nazofaringeal ve palatin bezlerine salgısal ve vazomotor innervasyon sağlar (53).

b.N. Stapedius

Orta kulağın arka duvarında bulunan *M. Stapedius*'u innerve eden *N.Stapedius*, *Canalis Nervi Facialis* içinde N. Facialis'den ayrılarak *Cavitas Tympani*'nin arka duvarındaki küçük bir açıklıktan geçer ve orta kulağa ulaşır.

c.N. Chorda Tympani

For. Stylomastoideum'un altı mm yukarısında N.Facialis'den ayrılır. *Cavitas Tympani*'nin arka duvarında bulunan ince bir kanaldan yukarı ve öne doğru uzanarak pyramis ile *Membrana Tympani* arasında orta kulağa girer. Burada mukoza ile örtülü olan *Chorda Tympani*, malleus ve inkus arasından geçer ve *Manubrium Mallei*'yi iç tarafından çaprazlayarak öne doğru ilerler. Daha sonra petrotimpanik fissür yoluyla temporomandibular ekleme medial olarak girer. Son olarak, korda timpani infratemporal fossada petrotimpanik fissürden çıktıktan sonra lingual sinire katılır.

N. Chorda Tympani içerisinde tad duyusunu taşıyan lifler ile preganglionik parasempatik sekretomotor lifler bulunur. Dilin 2/3 ön kısmının tad duyusunu taşıyan özel visseral afferent lifler, N.Lingualis aracılığı ile N.Chorda Tympani'ye katılır. N.Chorda Tympani içerisindeki geri kalan küçük bölüm ise preganglionik parasempatik (sekretomotor) visseral efferent liflerdir ve Nuc.Salivatorius Superior'dan başlar, N.İntermedius içerisinde ganglion geniculi'ye gelir. Bu ganglionda sinaps yapmadan devam eden lifler N.Chorda Tympani'ye ve buradan da N.Lingualis'e katılarak Ganglion Submandibulare'ye ulaşır. Bunlarada nöron değiştirir ve bu gangliondan başlayan postganglionik lifler, submandibuler gland ile sublingual glada sekretomotor impulslar taşır (54). N. Chorda Tympani 'nin efferent parasempatik lifleri, dildeki kan damarlarının vazodilatasyonuna neden olur (55).

2.3.1.2. Foramen Stylomastoideum'dan Çıktıktan Sonra Verdiği Dallar

a.N. Auricularis Posterior

Foramen Stylomastoideum'un hemen altında N.Facialis'den ayrılarak Meatus Acusticus Externus ile Processus Mastoideus'un arasında yukarı doğru çıkarken R.Auricularis ve R.Occipitalis denilen dallarına ayrılır. Daha kalın olan R.Occipitalis, Linea Nuchae Superior boyunca arkaya doğru uzanarak

M.Occipitofrontalis'in venter occipitalis'ini innerve eder. R. Auricularis ise M.Auricularis Posterior ile auricula çevresindeki rudimente olmaya başlamış birkaç küçük kası innerve eder.

b.R. Digastricus

N. Facialis'ten, For.Stylomastoideum'un hemen altında ayrılan dallardan R.Digastricus, M.Digastricus'un venter posterior'unu innerve eder. • R. Stylohyoideus Genellikle R.Digastricus ile birlikte N.Facialis'den ayrılır ve Musculus Stylohyoideus'u innerve eder .

2.3.1.3. Yüz ve Boyunda Verdiği Dallar

Plexus Intraparotideus(pes anserinus)

N. Facialis, Foramen Stylomastoideum'dan çıktıktan sonra Parotis bezine arka-iç yüzünden girerek bezin içinde Pes anserinus olarak adlandırılan sinir ağını oluşturur. Buradan ayrılan fasiyal sinirinin dalları, üst yüzdeki, orta yüzdeki, alt yüzdeki ve yüzeysel boyundaki mimetik kasları kontrol edecektir. Ekstratemporal olarak, fasiyal siniri klasik olarak beş ana dala ayrılmadan önce yaklaşık 14 mm boyunca ilerler: frontal, zigomatik, bukkal, marjinal mandibular ve servikal. Ancak anatomi değişkendir ve Davis ve ark. tarafından 1956'da karakterize edilen altı dallanma deseni vardır (Resim-2) (56).

Tip I (%13): Ana gövde süperior ve inferior trunkusa ayrılır, bukkal dal üst bölümü proksimalden terk ederken, frontal ve zigomatik dallar biraz daha distalde ayrılır; marjinal mandibular ve servikal dallar inferior trunkusu oluşturur.

Tip II (%20): Ana gövde, frontal ve zigomatik dallar ve üst bukkal dalın oluşturduğu ortak bir süperior trunkus ile inferior trunkusa ayrılır. Üst bukkal dal, zigomatik dal ile distalde anastomoz yapar, ancak ayrı bir alt bukkal dal da vardır. Marjinal mandibular ve servikal dallar inferior trunkusu oluşturur.

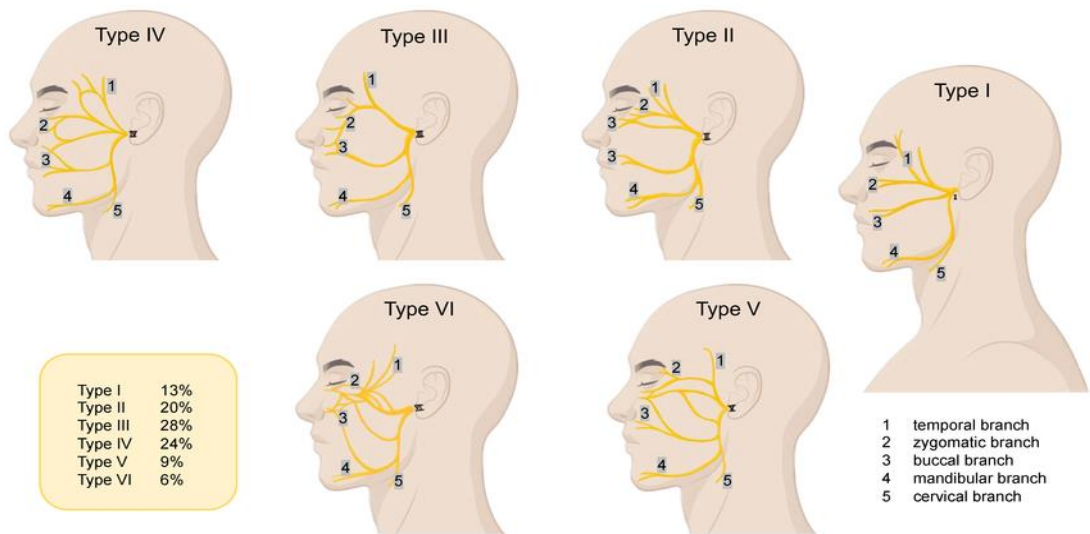
Tip III (%28): Ana gövde süperior ve inferior trunkusa ayrılır, frontal ve zigomatik dallar süperior trunkus da zigomatik dalın distalde bukkal dal ile anastomoz yaptığı yere kadar birlikte ilerler, bukkal dal proksimalde inferior

trunkusu terk eder. Marjinal mandibular ve servikal dallar inferior trunkusu geri kalanını oluşturur.

Tip IV (%24): Ana gövde aynı anda frontal ve zigomatik dallara ve bir inferior trunkusa ayrılır. Zigomatik dal proksimal olarak üst ve alt dallara ayrılır, frontal ve üst zigomatik dallar proksimalde olarak anastomoz yapar. Bukkal dal proksimal olarak inferior trunkusu terk eder ve distalde alt zigomatik dalla anastomoz yapar. Marjinal mandibular ve servikal dallar alt bölümü oluşturur.

Tip V (%9): Ana gövde süperior ve inferior trunkusa ayrılır, frontal ve üst ve alt zigomatik dallar süperior trunkusu oluşturur. Üst ve alt bukkal dallar ve marjinal mandibular ve servikal dallar inferior trunkusu oluşturur. Üst bukkal dal proksimali alt zigomatik dalla anastomoz ve alt bukkal dal distali üst zigomatik dalla anastomoz yapar ve alt-zigomatik-üst-bukkal kompleksle anastomozu oluştururlar.

Tip VI (%6): Ana gövde üst ve alt bölümlere ayrılır, üst bölümde frontal ve zigomatik dallar arasında önemli erken dallanma ve anastomoz vardır. Alt bölümde, üst bukkal bir dal proksimal olarak ayrılır ve frontozygomatik kompleksin alt yönüyle proksimal olarak anastomoz yapar. Servikal dal ortak bir gövdeden proksimal olarak ayrılır, daha distalde alt bukkal bir dal ve marjinal mandibular dal verir - daha sonra alt bukkal dal distalde zigomatik-üst bukkal kompleksle anastomoz yapar.



Resim 1. Davis tarafından fasial sinirin intraparotideal farklı şekillerde dallanması (56).

Frontal ve marginal dallardaki kollaterallerin azlığı dolayısıyla bu ikisine lokalize paraliziler daha geç ve sekelli olarak iyileşmektedir (4).

a.Rr. Frontalis

Yukarıya doğru uzanarak *Arcus Zygomaticus* 'u çaprazlar ve temporal bölgede dağılır. Burada *M.Auricularis Anterior* ile *Superior*'u innerve eder. ön taraftaki dalları *M. Orbicularis Oculi*, *M. Corrugator Supercilii* ile *M. Frontalis*'i (*M.Occipitofrontalis*'in bir bölümünü) innerve eder.

b.Rr. Zygomatici

Arcus Zygomaticus boyunca gözün dış kenarına uzanarak *M.Orbicularis Oculi* 'yi innerve eder.

c.Rr. Buccales

Kalın bir dal şeklinde ön tarafa doğru uzanarak gözün aşağısında ve ağzın etrafında dağılır. Yüzeyel dalları mimik kaslarının hemen altında seyreder ve buradaki mimik kaslarını innerve eder. Bir kısım lifleri *M. Procerus* 'a gider ve bir kısım lifleri de, *N.Ophthalmicus* 'un dalları olan *N. İnfratrochlearis* ve *N. Nasociliaris* ile birleşir.

Derin liflerinin üst bölümü *N.İnfraorbitalis* 'in *R. Labialis Superior* 'u ile birlikte *Plexus İnfraorbitalis* 'i oluşturur ve derininden geçtiği *M.Zygomaticus Major* ile *M.Levator Labii Superioris* 'i innerve eder. Bunlar aynı zamanda *M. Levator Anguli Oris*, *M. Zygomaticus Minor*, *M. Levator Labii Superioris Alaeque Nasi* 'yi innerve eder.

Derin liflerinin alt bölümü *M. Buccinator* ile *M. Orbicularis Oculi* 'yi innerve eder ve *N. Mandibularis* 'in dalı olan *N.Buccalis* ile bağlantı kurar.

d.Rr. Marginalis Mandibularis

Angulus mandibulae'nin aşağısında *M.Platysma* ve *M. Depressor Anguli Oris* 'in derininde *Corpus Mandibulae* 'yi caprazlayarak ön tarafa doğru uzanır. Alt dudak ve *M. Risorius* 'u innerve eder.

e.Rr. Cervicalis (Colli)

Gl. Parotidea'nın alt kenarından çıkar, one ve aşağı doğru M. Platysma'nın derininden geçerek bu kası innerve eder. Bir dalı Plexus Cervicalis'in dalı olan N. Transversus Colli ile birlikte seyreder.

2.3.1.4. N. Facialis'in Deri Dalları

N.vagus'un deri dalları ile birlikte seyreder. Kulak kepçesinin bir bölümü, dış kulak yolu ve kulak zarının dış yüzünden duyu alır.

2.4. HİSTOLOJİ

Fasiyal sinir, pontin nukleusta yerleşmiş nöron hücresi ve inerve ettiği kas grubuna ulaşan aksonal oluşumlardan ibarettir. *Kehrer A . ve Ark.* çalışmasında fasiyal sinirde 6684 ± 1884 akson olduğu saptanmıştır (57). Aksonun ihtiyaçları hücre çekirdeği tarafından karşılanır. Fasiyal sinirin aksonu Schwann hücresi tarafından oluşturulan myelin kılıfla kaplıdır. İki Schwann hücresi arasında myelin kılıfın olmadığı Ranvier düğümü olarak adlandırılan kısımlar vardır. Sitoplazmanın akson içindeki kısmına aksoplazma adı verilir. Aksoplazma içinde, aksonal transportta önemli görevler üstlenen nörofilament ve mikrotübül adıyla bilinen silindirik oluşumlar mevcuttur. Aksoplazma hem aksonun canlılığını koruması için gereken maddeleri ulaştırır hem de aksonda oluşan katabolizma ürünlerini temizler. Aksonun canlılığını sürdürmesi nöronun gövdesinden aksona doğru olan aksoplazma akımının devam etmesi ile mümkündür. Aksonun çapı, myelin kılıfın kalınlığı ve Ranvier düğümleri arasındaki uzaklığı ifade eden myelin kılıfın uzunluğu, fonksiyonel açıdan, bir sinir hücresinin en önemli oluşumlarıdır. İnsanda fasiyal sinir akson kalınlığı motor aksonlarda 1-3 mikrometre, duyuusal aksonlarda 0.5-1 mikrometre ve genellikle daha parasempatik aksonlarda ince, 1 mikrometre çapına kadar düşebilir. Ranvier düğümleri arasında mesafe ise 0,1-1,8 mm arasındadır. Fasiyal sinir gibi myelinli sinirlerde depolarizasyon sıçrayıcı iletim olarak bilinen Ranvier düğümleri arasında atlayarak ve normal iletimden daha hızlı olarak ilerler (58,59).

Myelin kılıfın hasar gördüğü ve kısmi olarak iyileştiği durumlarda, Ranvier düğümleri arası mesafe bozulacağı için hem iletim yavaşlar, hem de depolarizasyon

eşığı artar. Epinörrium, fasikülleri çevreleyen perinörrium etrafında yer alır. Sinirin intrinsik arteriolar sistemi epinörrium içinde yer alır. Buna ek olarak lenfatikler de bu planda yer almaktadır. Perinörrium, difüzyonda önemli görevler üstlenir ve sinirin genel olarak sağlamlığını sağlar. Enfeksiyona karşı önemli bir barier oluşturur. Bu sebeple enfeksiyon varlığında sinirin bu tabakası açılmamalıdır. Ancak bu yapının bir diğer görevi intrafunikular basıncı oluşturmaktır. Herhangi bir bası söz konusu olduğunda uygulanan dekompresyon girişimlerinde içerideki basıncı azaltmak amacı ile perinörriumun açılması gerekir. Endonörrium, funikulus içerisinde yer alan her bir sinir lifini ayrı ayrı saran kılıftır. Periferik sinir sisteminde yer alan her bir sinir lifi, bazal laminayı oluşturan, tip 4 kolajenden zengin ekstrasellüler matriks ile çevrilidir. Bunu schwann hücresi çevrelemektedir (58).

2.5. HİSTOPATOLOJİ

Motor sinir hasarının şiddeti, genellikle Sunderland ve Seddon tarafından açıklanan ve işlev bozukluğunun derecesini yaralanmanın mikroanatomisine ilişkilendiren iki benzer ölçek kullanılarak tanımlanır (60,61).

Seddon, periferik sinir lezyonlarında üç patolojik mekanizma tanımlamıştır. Bunlar: Nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezistir.

Nöropraksi: Sinirin aksonal yapısında bir bozukluk yoktur. Konnektif doku elemanları da sağlamdır. Sinir baskı altındadır fakat sadece miyelin kılıf hasarlanmıştır, bu durum geçici ve dönüşümlüdür. Fasiyal sinirde histopatolojik bir lezyon bulunmamaktadır. Baskı ortadan kalkarsa fasiyal sinir hasarı düzelir ve tam iyileşme görülür. Bu tür lezyonlarda iyileşme süresi 2-4 haftadır.

Aksonotmezis: Sinir etrafındaki oluşan bası, aksoplazma iletimini tamamen iptal eder. Aksoplazma akımını önleyen basının ortadan kalkmaması halinde akson hasarı gelişir; ancak endonöral tüpler sağlamdır. Bası devam ederse endonöral tüpler de zedelenir ve sinirdeki hasar nörotmezis haline gelir. Aksonda ortaya çıkan dejenerasyon süreci Wallerian dejenerasyonu olarak adlandırılmaktadır. Wallerian dejenerasyonu, sinir transeksiyon yaralanmasından yaklaşık 72 saat sonra meydana gelir ancak temporal kemik kırığı gibi sinir ezilme yaralanmasından sonra günler veya haftalarca devam edebilir (62).

Aksonotmeziste, eğer bası ortadan kalkarsa akson, nöronun aksoplazmasının ilerlemesi ile boşalmış endonöral tüpün içini doldurarak kendi kendini onarabilir. Optimal şartlarda aksonal rejenerasyon günde 1 mm olarak kabul edilir, bu nedenle hasar yeri ile denerve kas arası mesafe ile ilgili olarak iyileşme süreci 1-3 ay sürebilir.

Nörotmezis: Hem bağ dokusunda hem de aksonda hasar söz konusudur. Endonörium hasar görmüştür. Neden olan lezyon ya da travma doğrudan nörotmezise neden olabileceği gibi, aksonotmeziste basının devam etmesi halinde de sinirde nörotmezis ortaya çıkabilir.

Sunderland Sınıflandırmasında ise sinir hasarını 5 dereceye ayırmıştır.

Sınıf I: Aksonal bütünlüğün olduğu fokal demiyelinizasyona bağlı geçici iletim bloğu. Prognoz: Tam iyileşme.

Sınıf II: Sağlam endonöral aksonal kopma. Prognoz: 3 hafta ile 3 ay arasında tam iyileşme olur.

Sınıf III: Endonöral hasarla birlikte aksonal bozulma; perinörium sağlam kalır. Prognoz: Hafif ila orta dereceli senkinezi.

Sınıf IV: Endonöral ve perinöral hasar ile aksonal bozulma; sadece epinörium sağlam kalır. Prognoz: Şiddetli sinkinezi.

Sınıf V: Epinörium dahil tüm sinir bileşenlerinin bozulması; bir transeksiyon yaralanması. İyileşme sağlanabilmesi için cerrahi girişim gerekmektedir. Prognoz: Kalıcı gevşek paralizi.

Sunderland 1 derece hasar nöropraksiye, 2,3,4. derece hasar aksinotmezis, 5. derece hasar da nörotmezise karşılık gelmektedir (Tablo-1).

Tablo 1. Seddon ve Sunderland sınıflandırmalarının karşılaştırılması

<i>Seddon sınıflaması</i>	<i>Sunderland Sınıflandırması</i>	Hasar düzeyi	İyileşme potansiyeli	Tedavi gereksinimi
Nöropraksi	1. Derece	İletim bloğu, yapısal bozulma yok	Tam iyileşme	Konservatif (dinlenme vb.)
Aksonotmezis	2. Derece	Akson kesisi, endoneurium sağlam	Yavaş rejenerasyon	Takip, fizik tedavi
	3. Derece	Akson + endoneurium hasarı	Kısmi rejenerasyon	Genellikle konservatif
	4. Derece	Endoneurium + perineurium hasarı	Zayıf rejenerasyon	Genellikle cerrahi gerekir
Nörotmezis	5. Derece	Tüm sinir yapıları (akson, endo-, peri-, epineurium) kesilmiş	Rejenerasyon yok	Cerrahi şart

Rejenerasyon sürecinde;

a) Nöron metabolizması mRNA'da, enzimlerde ve yapısal proteinlerde artışa neden olur.

b) Aksonal uçlar, aksoplazma ve nörofilamentlerin proliferasyonu ile şişerler.

c) Hasar bölgesindeki şartlar gelişen sinir tomurcuklarının organizasyonunu ve geleceğini belirler.

Rejenerasyon sürecinde meydana gelen hatalı rejenerasyondan; ranvier düğümleri arasındaki mesafenin değişmesi, yeni oluşan aksonların miyelin kılıfının normalden daha ince olması, iyileşen aksonlar arasında aberan rejenerasyonlar, kas-sinir kavşağında, ponstaki motor çekirdekte ve santral bağlantılarındaki değişiklikler ve sinir hasarı bölgesinde iyileşen aksonların innerve etmeleri gereken kaslardan farklı kaslara ait miyelin kılıflarının içine ilerlemeleri sorumludur. Hatalı rejenerasyonun sekelleri arasında; hemifasiyal spazm, timsah gözyaşları, stapes tendon kontraksiyonları, tikler, spazmlar, kontraktürler, zayıflıklar sayılabilir.

Sinkinezi: Göz kırpma sırasında ağız köşesinin hareket etmesi, gülme sırasında göz kapağının kapanması veya yüzün bölümlerinin ayrı ayrı hareket ettirilemediği kitlesel kas hareketlerine sinkinezi adı verilir. Sinkinezilerin nedeni, sinir hasarı bölgesinde iyileşen aksonların çaprazlaşması ve inerve etmeleri gereken kaslardan farklı kaslara ait myelin kılıflarının içine ilerlemeleridir.

Hemifasiyal Spazm: Hasar bölgesindeki spontan elektriksel depolarizasyonların komşu sağlam lifleri de uyarması sonucunda bütün yüz yarısında istemsiz kitlesel kas kontraksiyonlarının görülmesidir.

Timsah gözyaşları (Gustatuar lakrimasyon, Bogorad sendromu): Timsah gözyaşları" terimi, timsahların kurbanlarını öldürdükten sonra ağladıklarına dair eski inançtan türemiştir. Çiğneme ve yemek yeme sırasında, paralizi tarafındaki gözde yaşarma meydana gelmesidir. Bunun nedeni, genikulat ganglion civarındaki sinir lezyonlarında, submandibuler ve sublingual tükürük bezlerine giden parasempatik liflerin N.Petrosus Superficialis Major içine doğru hatalı rejenerasyonla lakrimal beze ulaşmasıdır. Timsah gözyaşı sendromu, Bell Palsinin %3,3 oranında görülen bir komplikasyonudur (63). Yamamoto ve arkadaşları tarafından belirtildiği gibi, timsah gözyaşı sendromu Bell Palsinden yaklaşık 6 ila 9 ay sonra ortaya çıkar (64).

Stapes tendonu kontraksiyonları: Yüz kaslarının hareketi sırasında stapes tendonunun kasılarak kulakta dolgunluk hissi ve uğultu yakınmalarına neden olan, hatalı rejenerasyon nedeniyle gelişen bir hiperkinetik sendromdur.

2.6. PERİFERİK FASİYAL PARALİZİLİ HASTAYA YAKLAŞIM

2.6.1. Klinik Prezantasyon

Semptomların ortaya çıkışı ani olur ve şiddeti 48 ila 72 saat içinde zirveye ulaşır ve hafif yorgunluktan ipsilateral taraftaki yüz kaslarının şiddetli felcine kadar değişir. Bell Palsinin semptomları arasında göz kırpma veya göz kapatma, dudakları kıvrma veya ağız köşesini kaldırma yeteneğinin olmaması ve yüzün yarısının sarkması, ipsilateral kaş sarkması, nazolabial kıvrımın düzleşmesi, kulak çevresinde ipsilateral ağrı veya işitme bozukluğu, kuru göz veya kuru ağız gibi özellikler görülür.

Fasiyal paralizili hastaların değerlendirilmesi için fasiyal sinir işlevinin iyice anlaşılması ve fasiyal siniri etkileyen sayısız durumun iyice bilinmesi gerekmektedir. Değerlendirme ayrıntılı bir öykü, sistemlerin gözden geçirilmesi, fizik muayene, odyometri, muhtemel radyolojik ve elektrofizyolojik incelemeleri içermelidir

Öykü, ayırıcı tanıyı daraltmak ve uygun laboratuvar ve tanısal testlerin seçimi için önemlidir. Fasiyal paralizinin başlangıç zamanı, geçirilmiş kulak hastalıkları, kullanılan ilaçlar, travma öyküsü, eskiye ait fasiyal paralizi öyküsü detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır.

Fizik muayene fasiyal sinir motor işlevi üzerine odaklanır. İlk değerlendirmede lezyonun tam mı parsiyel mi olduğu saptanmalıdır. Paralizinin santral, periferik ayrımı yapılmalıdır. Santral unilateral fasiyal paralizi genellikle yüzün alt kısmını tutar çünkü yüzün üst kısmının inervasyonu kroslanmış ve kroslanmamış liflerden gelir. Periferik sinir lezyonları yüzün hem alt hem de üst kısımlarını tutar. İleri değerlendirme, dikkatli otolojik muayeneyi, diğer kranial sinirlerin değerlendirilmesini içerir.

2.6.2. Klinik Evreleme Sistemi

1985 yılında House ve Brackmann Periferik Fasiyal Paralizi derecesini değerlendirmek için bir derecelendirme sistemi oluşturmuşlardır. House-Brackmann Skorlaması Sistemi Tablo-2’de görülmektedir (65). HBS evreleme sistemine alternatif olarak Burres-Fisch, Sydney, Yanagihara, Stennert, Croxson, Lewis, MoReSS, Ross, Rickenmann, Murty, Pietersen, Sunny Brook gibi farklı skorlama sistemleri de geliştirilmiştir. Ancak İPFP değerlendirmek için en sık House-Brackmann (Resim-3) ve SunnyBrook skorlama sistemleri kullanılmaktadır.

Tablo 2. House-Brackmann Skorlaması Sistemi (65).

Evre	Tanım	Özellikler
I	Normal	Tüm dallarda normal hareket
II	Hafif disfonksiyon	Genel: dikkatli incelemede görülebilen hafif zayıflık, çok hafif sinkinezi olabilir
		Dinlenmede: normal simetri ve tonus
		Alın: orta-iyi fonksiyon
		Göz: çok az çaba ile tam kapanma
		Hareket: Ağız: hafif asimetri
III	Orta Disfonksiyon	Genel: iki taraf arasında belirgin ancak biçim bozmayan fark, farkedilebilir ancak ağır olmayan sinkinezi, kontraktür ve/veya hemifasiyal spazm
		Dinlenmede: normal simetri ve tonus
		Alın: hafif-orta hareket
		Göz: çaba ile tam kapanma
		Hareket: Ağız: tam efor ile hafif zayıflık
IV	Orta Ağır Disfonksiyon	Genel: belirgin zayıflık ve/veya biçim bozan asimetri
		Dinlenmede: normal simetri ve tonus
		Alın: yok
		Göz: tam olmayan kapanma
		Hareket: Ağız: tam çaba ile asimetri
V	Ağır Disfonksiyon	Genel: zor farkedilir hareket
		Alın: yok
		Göz: tam olmayan kapanma
		Hareket: Ağız: hafif hareket
VI	Total paralizi	Hareketsiz

Derece	İstirahat hali	Maksimal efor
I		
II		
III		
IV		
V		
VI		

Resim 2. House-Brackmann Skorlaması Sistemi görseli

SunnyBrook (SB) skorum sistemi, N.Facialis'in motor fonksiyonlarını doğru tanımlamak ve klinik olarak önemli değışiklikleri göstermek için 1996 yılında geliştirilmiştir. Bu sistem, N. Facialis yaralanması ya da medikal tedavi sonrasında gelişen spontan iyileşmeyi ve sinirin fonksiyonundaki klinik değışiklikleri skorlar. SunnyBrook skorum sistemi istirahat simetrisi, istemli hareket simetrisi ve sinkinezinin değerlendirilmesine dayanır. Yüzün farklı bölgeleri beş standart yüz ifadesi için ayrı ayrı incelenerek değerlendirilir ve verilen yanıt derecelendirilir. Toplam skor 0-100 arasında değışir. 100 normal N. Facialis fonksiyonunu, 0 ise komplet fasiyal paralizi gösterir. SB skorum sistemi Ek-1'de gösterilmiştir.

Klinik kullanımda SB skarlama sisteminin en iyi evreleme sistemi olduğu belirtilmiştir (66).

2.6.3. Topografik Testler

Fasiyal sinir lezyonlarının sinirin hangi seviyesinden kaynaklandığını ortaya koymaya yönelik testlerdir. Temel olarak fasiyal sinirin fonksiyonları baz alınarak düşünölmüştür. Topografik testlerin temeli, temporal kemik içindeki dalların fonksiyonlarının ayrı ayrı değeriendirilmesidir. Bu testlerin prognoz saptamadaki yerleri tartışmalıdır. Başlangıçtaki lezyon lokalizasyonu paralizinin seyri sırasında proksimal veya distale doğru hızlı değışiklikler gösterebildiğı için tedavi planlanmasında ve prognoz tayininde güvenilir kabul edilmemektedir (67).

2.6.3.1. Gözyaşı Testi (Schirmer Testi)

Schirmer gözyaşı testi gözlerdeki gözyaşı miktarını değeriendirir ve sıklıkla kuru göz sendromunu teşhis etmek için kullanılır. Bazal ve refleks gözyaşı salgısı, anestezi uygulanmayan Schirmer testi kullanılarak ölçölür. Anestezik Schirmer testi, refleks gözyaşı tetikleyen uyararı ortadan kaldırarak sadece bazal gözyaşı üretimini inceler. Tipik gözyaşı üretimi 1 ila 2 µL/dakika arasında değışir ve bu Schirmer şeridinin 15 milimetresinden fazlasını ıslatabilir (68). 5 dakikada 15 mm'den büyük bir skor normal kabul edilir. 5 dakikada 5 mm'den düşük bir skor gözyaşı eksikliğini gösterir (69). İki taraf arasında % 30 dan fazla fark varsa yada paralizisi tarafı 5 mm düşük bir skor ise bu anormal kabul edilir ve lezyonun genikulat ganglionun proksimalinde bir lezyon olduğı düşünölür (37).

2.6.3.2. Salivasyon Testi

Her iki submandibular bezin salgısını karşılaştırmak amacı ile yapılır. Magielski ve Blatt tarafından 1958 de tarif edilmiştir. Her iki Wharton kanal ağzı dilatatör ile açılır ve 50 numara polietilen tüpler yerleştirilir. Her iki kanaldan gelen damla sayılır. Aralarında %25 den fazla fark varsa anlamlı kabul edilir. Lezyonun korda timpaninin proksimalinde olduğı düşünölür.

2.6.3.3. Tükrük PH Sının Ölçümü

Saito ve ark. submandibuler tükrük PH' sınırın 6.1' in altına düşmesinin, %91 olasılıkla Bell's paralizisinde tam olmayan iyileşmeyi gösterdiğini bildirmişlerdir (70).

2.6.3.4. Stapes Kası Refleksi

Stapes sinirinin fonksiyonu, impedans odyometri ile stapes refleksinin (kulağın akustik travmadan korunması amacıyla mevcut olan refleks) ölçülmesi ile değerlendirilir; normalde pozitif olan stapes refleksi, sinirin disfonksiyonunda "negatif" bulunur. Stapes kasının inervasyonu, fasiyal sinirin timpanik segmentinden gelen stapedia sinir tarafından sağlanmaktadır. Stapedius kasına giden lifler fasiyal sinirin ikinci dirseğinden hemen sonra ayrılmaktadır (71). Kısmi paralizilerin %69 unda, tam paralizilerin ise %84 ünde stapes refleksi saptanamamıştır (37). Tüm topognostik testler içinde en objektif ve en yararlı olanıdır. İpsilateral ya da kontralateral kulağa yüksek ton verilerek stapes kasının refleks hareketi sağlanır. Testin doğru sonuç verebilmesi için timpanik membranın intakt olması gerekir.

2.6.3.5. Tat Testi

Korda timpaninin tat fonksiyonu değerlendirilir. Tat duyusunun incelenmesi, dört temel tat içeren solüsyonlar (gustometri) ve elektrik akımı ile reseptörlerin uyarılması (elektrogustometri) esasına dayanır. Dilin her iki tarafı elektrogustometrenin elektrodları ile gittikçe arttırılan akım şiddetleri ile uyarılır. Her iki tarafta metalik bir tadın hissedildiği andaki akım şiddeti eşik değerdir. Bu eşik değerler arasındaki anormal fark patolojiktir ve lezyonun korda timpaninin fasiyal sinirden dallandığı noktanın (mastoid segment) proksimalinde olduğunu gösterir. Elektrogustometri uyaran olarak şeker, tuz, kinin gibi maddelerle hazırlanmış solüsyonların kullanıldığı gustometriye göre daha doğru sonuç verse de her ikisi de sübjektif oluşu ve trigeminal sinir ile etkileşim nedeniyle sık kullanılan bir test değildir. Günümüzde bu test kullanılmamaktadır (72).

2.6.4. Fasiyal Sinir Lezyonlarının Elektrofizyolojik Değerlendirilmesi

Fasiyal sinir için kullanılan elektrofizyolojik testler aşağıdaki özellikleri ile diğer sinir testlerinden ayrılır.

1-Uyarı noktası genellikle lezyonun distalindedir. Hasar daha sık olarak temporal kemik içerisinde yer almakla birlikte, bu seviyeden herhangi bir uyarı oluşturmak mümkün değildir.

2- Bir elektrik uyarısı hem proksimal yönde yani lezyona doğru (antidromik), hem de distal yönde yani kasa doğru (ortodromik) sinir aksiyon potansiyeli oluşmasına neden olmaktadır. Bir periferik fasiyal paralizde ortodromik aksiyon potansiyeli oluşması ve kaslarda kontraksiyon saptanması, o aksonun dejenere olmadığını bize gösterir. Bu şekilde elektrofizyolojik testlerde, aksonların ne kadarında dejenerasyon olduğu saptanabilir.

3- Tam kesilme halinde bile sinir olaydan sonraki ilk 3 günde uyarıları iletmeye devam eder ve 7. güne doğru iletim kaybolur. Bu nedenle elektrodiagnostik testler ilk 3 gün içinde güvenilir sonuç sağlamazlar (37).

2.6.5. Elektrodiagnostik Testler

2.6.5.1. Sinir Latens Testi (SLT)

Sinir iletim hızını ölçmek için kullanılır. Sinir stilomastoid forameninden çıktıktan sonra, bir noktada elektriki olarak uyarılır. Bir kas grubunda örneğin orbikülaris oküli ya da frontal kaslarda kasılmanın meydana gelmesine kadar geçen süre milisaniye (msn) cinsinden ölçülür. Sağlam tarafla karşılaştırılır. Bu sürenin 4 msn den fazla olması anormal kabul edilir.

2.6.5.2. Sinir Uyarılabilirlik Testi (NET)

Sinir stilomastoid forameninden çıktıktan sonra bir noktada uyarılır. Uyarılma için en düşük uyarılma şiddeti esas alınır. Uyarı ile kaslarda kasılma ortaya çıkar. Aynı şey sağlam taraf için de tekrarlanır. İki uyarılma şiddeti arasında 3,5 mA den fazla fark olması patolojik sayılır ve kötü prognoza işaret eder. Çünkü periferik fasiyal paralizi sadece nöropraksiye bağlıysa sağlam taraf ile arasında fark ortaya çıkmaz. Bu testte ancak geniş myelinli lifler uyarılabilir, küçük ve myelinsiz lifler değerlendirilemez. Ayrıca sağlam taraftaki anormallikler gözden kaçabileceğinden güvenilir bir test değildir.

2.6.5.3. Maksimal Uyarı Testi (MST)

Sinir uyarılabilirlik testinin maksimum uyaran kullanılarak yapılan şeklidir. Bu testin amacı hem düşük şiddette uyarılan myelinli lifleri hem de yüksek şiddette uyarılan myelinsiz lifleri birlikte uyarmak ve prognoz hakkında daha kesin bilgiler edinmektir. Genellikle Hilger'in sinir stimülatörü kullanılır. Önce 1 mA'lık akımla başlanır ve şiddet giderek arttırılarak 5 mA'e kadar yükseltilir. Amaç tüm sağlam aksonları uyarak dejenere olmuş olan liflerin oranını belirlemektir (73). Hafif azalmış cevapta, normal tarafa göre kaslarda %50 ye varan bir fonksiyon bozukluğu bulunmaktadır. Belirgin azalmış cevapta kasların ancak %25 i kasılmaktadır. Test paralizinin başlangıcından itibaren 3.,5.,7.,10. ve 14. günlerde yapılır ve sonuçlar kaydedilir. Yanıt yoksa testten vazgeçilir. Herpetik hastalarda başlangıçtan sonraki 10 ve 14. günlerde uygulanırsa son derece güvenilir sonuçlar alınır. Paralizinin başlangıcından itibaren 10 gün sonra test iki taraflı olarak birbirinin aynısı %92 hastada tam bir iyileşme söz konusudur (37).

2.6.5.4. Elektronörografi (ENoG)

İlk kez 1977'de Esslen tarafından sunulmuş ve daha sonra Fish (1981) tarafından yaygınlaştırılmıştır. Prensip olarak maksimal uyarı testine benzer ancak daha objektiftir, ve kayıt alınması avantajı mevcuttur. Maksimal uyarı testinde kas kasılmaları gözle saptanırken ENoG'de EMG ile saptanmaktadır. ENoG şu şekilde yapılır; yüzün her iki tarafındaki deri elektrotlar aracılığı ile sinirin ana gövdesine uygun perkutanoz stimülasyon yapmak sureti ile uyarılır. Uyarı şiddeti giderek arttırılır ve maksimal amplitüdün bifazik düz dalga formu elde edilinceye kadar arttırılmaya devam edilir. Bu testte paralizi tarafın amplitüdü sağlam tarafın amplitüdü ile yüzdesel olarak karşılaştırılır. İki taraf arasındaki farkın en az %30 ve üzerinde olması halinde ENOG sonucu müspet olarak kabul edilmektedir. ENoG'un büyük avantajı cevabın kesin sayısal değerlendirilmesinin mümkün olmasıdır (37).

Esslen kas aksiyon potansiyellerinin başlangıçtan sonraki üçüncü günden itibaren azaldığını ve azalmanın onüçüncü günde sona erdiğini bildirmiştir (73).

ENoG'un klinik önemi: ENoG'un analiz sonuçları hangi fasiyal sinir lezyonlarının dekompresyon ile tedavi edilebileceğini ortaya koyar. Fisch'e göre travmatik lezyonlarda felcin başlamasından sonraki ilk 6 gün içinde, idiopatik

paralizide ve Rumsey Hunt sendromunda ise ilk iki hafta içinde paralitik taraftaki dejenerasyon % 90 dan fazla ise fasiyal sinirin intratemporal bölümünün cerrahi dekompresyon endikasyonu mevcuttur (74).

Esslen ise dekompresyon cerrahisi için bir endikasyonun başlangıçtan sonraki dördüncü günde ENoG değerinin $\leq$ %50 veya dördüncü günde %50 civarında ve sonraki iki günde %15-%20 veya daha fazla azalma veya yedinci günde ENoG değerinin $\leq$ %10 olması olduğunu ileri sürmüştür (73).

ENoG değeri %40-%50'nin altında olduğunda senkinezinin daha sık olduğunu göstermektedir (75).

Inamura ENoG değerine dayalı ölçütler prognoz tahmininde bulunmuştur:

- 1) en düşük ENoG değeri $\geq$ %40 olduğunda, yüz felci 1 ay içinde iyileşir;
- 2) en düşük ENoG değeri %20 ile $<$ %40 arasında olduğunda, felç 2 ay içinde iyileşir;
- 3) en düşük ENoG değeri %10 ile $<$ %20 arasında olduğunda, felç 4 ay içinde iyileşir;
- 4) en düşük ENoG değeri $<$ %10 olduğunda, felç iyileşmesi daha uzun sürer ve hastaların yalnızca %50'sinde iyileşir;
- 5) değer %0 olduğunda, iyileşme olmayacağını belirtmiştir (76).

Smith IM ve ark 1994 yılında İPFP ile ilgili makalelerinde ENoG değerleri ile İPFP klinik seyrinin korelasyon göstermediği çarpıcı açıklamasını yapmışlardır. ENOG ile %90 dejenerasyon gösteren hastaların nerede ise tamamına yakını tam düzelme göstermektedir, ancak %95 dejenerasyon gösteren hastalarda tam düzelme oranı yarı yarıya azalmaktadır (77).

2.6.5.5. Manyetik Uyarı (Manyetik Evoked Nöromiyografi- Mnog)

Elektrofizyolojik testlerde distal akson dejenerasyonunun beklenmesi, fasiyal sinir lezyonlarının prognostik değerlendirilmesinde gecikmeye yol açmaktadır;

manyetik uyarı testi bu bakımdan büyük bir avantaja sahiptir. Çünkü bu test ile lezyonun proksimalindeki fasiyal sinirin intrakranial olarak uyarılması mümkündür.

MNoG'da elde edilen aksiyon potansiyellerinin morfolojisi ve amplitüdü ENoG'da elde edilene benzemektedir. MNoG'un en büyük avantajı, distal akson dejenerasyonu ortaya çıkmadan yapılması halinde lezyonun yerinin saptanmasına olanak vermesidir.

2.6.5.6. Trigemino-fasiyal Refleks (Göz Kırpma-Blink Refleksi)

Perkütan olarak supraorbital sinirin stimülasyonu ile orbikularis okuli kası üzerine yerleştirilen elektrodla ile kaydedilir. 5. ve 7. kranial sinirlerin oluşturduğu refleks arkı fasiyal sinirin intrakraniyal/intratemporal kısmını ölçme avantajına sahiptir. Fasiyal sinirin santral patolojisini ölçerek prognoz belirleyen tek testtir (67).

2.6.5.7. Elektromiyografi (EMG)

EMG kasların elektriki uyarılara karşı yanıtlarını ölçmek için kullanılır. Bunun için bir iğne kasa saplanır ve elektriki uyarı ile meydana gelen yanıt kaydedilir. EMG'de elde edilen yanıtta şunlar araştırılır.

-Normal istirahat potansiyelleri

-İstemli motor unit potansiyelleri

-Fibrilasyon potansiyelleri

-Polifazik reinervasyon potansiyelleri (Rejenerasyon sırasında ortaya çıkan potansiyellerdir, denerve kasın tekrar impuls almaya başladığını gösterir). EMG akut periferik fasiyal paralizinin değerlendirilmesi için uygun bir yöntem değildir. Çünkü fibrilasyon potansiyelleri, olayın başlangıcından 14-21 gün sonra ortaya çıkarlar (37). EMG, dejenere olmuş sinir liflerinin yüzdesi ile ilgili kantitatif değerlendirmeyi olanaksız kılmaktadır, ve bu nedenle Bell's palsideki kullanımı sınırlıdır. Farklı kullanım alanları bulunmaktadır. Kongenital periferik fasiyal paralizilerin doğum travmasına bağlı periferik fasiyal paralizilerden ayrılmasını sağlamaktadır. Ayrıca cerrahi sinir anastomozu yapıldıktan 15 ay sonra yapılan EMG de polifazik

reinervasyon potansiyellerinin görülmemesi operasyonun başarısız olduğunun gösterilmesi bakımından anlamlıdır (71).

2.6.5.8. Akustik Refleks Eşik Ölçümleri

İnsanda 70 desibelden (db) daha fazla şiddetteki sesler orta kulak kaslarından olasılıkla yalnızca stapes kasında kasılmaya neden olmaktadır. Buna akustik refleks ya da stapes refleksi denir. Akustik refleks orta kulak immitansında ölçülebilir minimum değişikliği ortaya çıkaran en düşük uyaran şiddetidir. Dış kulak yoluna akustik refleksin uyarılmasına yetecek şiddette uyaran verilmesi sonucunda her iki stapes kasında kasılma gerçekleşir. Bu her iki kulaktaki kemikçiklerin birbirine daha fazla kenetlenmesine neden olur. Normal işiten kulakta 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz'deki akustik refleks şiddetlerinin aynı frekanstaki hava yolu eşiklerinin 70 ila 100 db üzerinde bulunduğu ve bu farkın medyan değerinin 85 db olduğu belirlenmiştir.

Borg (1973)'ün çalışmalarına göre stapes refleks arkı şöyledir: Ses uyarını kemikçikler yoluyla kohleadaki tüylü hücreleri uyarak I. Nöron, buradan da VIII. Sinir ile ponstaki ventral kohlear nükleustaki II. Nörona gider. İkinci nöronları aksonları trapezoid body den geçerek superior oliva kompleksine ulaşır. Sağ ve sol superior olivalar arasında çapraz sinapslar olduğundan nöronların bir kısmı karşı tarafa geçer. Çaprazlaşan ve çaprazlaşmayan nöronlar VII. Sinir nükleusu ile sinaps yapar. Buradan VII. sinirle stapes n. halinde VII.sinirden ayrılarak stapes adelesinde sonlanır.

İpsilateral kayıtlarda probun bulunduğu kulaktan hem uyaran verilir hem de yanıt kaydedilir. Kontralateral akustik refleks ölçümü sırasında, kulaklık aracılığı ile test edilen kulaktan uyaran verilirken, probun bulunduğu kontralateral kulaktan akustik refleks kaydedilmektedir. İpsilateral ya da kontralateral refleksler, yanıtın kaydedildiği değil uyarının verildiği kulağa göre adlandırılmaktadır.

Fasiyal sinir paralizisinde akustik refleks:

Stapes dalının fasiyal sinirden ayrıldığı noktanın proksimalini tutmuş bir lezyonda probun etkilenen tarafa takılması halinde ipsilateral ve kontralateral refleksler alınmayacaktır. Fasiyal sinir hastalıklarının varlığının anlaşılmasında ve lezyon yerinin belirlenmesinde akustik refleks önemlidir. Akustik refleksin fasiyal

paralizide tanı değeri taşıyabilmesi için test uygulanan kulakta ayrıca orta kulak patolojisinin bulunmaması gerekir (67).

2.7. PERİFERİK FASİYAL PARALİZİ NEDENLERİ

Periferik fasiyal paralizi (PFP) en sık karşılaşılan kranial nöropatidir. Beyin sapındaki motor nükleustan başlayarak, en distaldeki nöromusküler kavşağa kadar olan fasiyal sinir seyrinde oluşabilecek herhangi bir hasar periferik fasiyal paralizeye neden olabilir. Sık karşılaşılan bir durum olmasına karşın etyolojisi henüz daha aydınlatılamamıştır. Periferik fasiyal paralizinin birçok nedeni bulunmaktadır fakat en sık idiyopatik fasiyal paralizi, enfeksiyonlar ve fasiyal travmalar sebep olmaktadır (78). PFP nedenleri tabloda gösterilmiştir (Tablo-3).

Tablo 3. Periferik fasiyal paralizi nedenleri (78).

İdioapatik	Bell Palsi
Enfeksiyon /Enflamasyon/ Demyelizasyon	Ramsey-Hunt Sendromu (Herpes Zoster Oticus veya Sefalikus) Otitis Media (akut/ kronik, kolesteatom) Lyme Hastalığı HIV Enfeksiyonu Tüberküloz Enfeksiyöz Mononükleozis Akut Süpüratif Parotit Gullian Barre Sendromu Heerdord Sendromu (Sarkoidoz) Melkersson-Rosenthal Sendromu
Travma	Temporal kemik kırıkları (Longitudinal, transvers, kompleks) Orta kulak ve mastoid cerrahisi Parotis bezi cerrahisi
Neoplazm	Primer: Fasiyal Schwannoma/Nöroma, Hemanjiyom, Glomus Faciale, Hamartom, Teratom, Epidermoid Kist Sekonder: metastaz, parotis bezi tümörlerinin perinöral yayılımı, komşu tümörlerin direkt invazyonu (menanjiyom, kolestatom, diğer kafa tabanı ve temporal kemik tümörleri)
Nörovasküler	Vasküler Loop (AİKA, PİKA, Vertebral Arter) Anevrizma
Beyin Sapı Lezyonları	Multipl Skleroz Neoplazm: Gliom, Metastaz Vasküler Lezyon: Enfarkt, AVM, Kavernöz Anjiom Rombensefalit
Konjenital Lezyonlar	Doğum Travması Mobius Sendromu Kraniofasiyal Anomaliler
Diğerleri	Paget Hastalığı Osteopetrozis Fibrozis Displazi

2.7.1. İdiyopatik Fasiyal Paralizi (Bell Palsi)

Bell Palsi, "idiyopatik akut fasiyal paralizi" olarak da bilinir, yüz kası parezisi veya tipik olarak bir tarafta tam felce yol açan, aniden ortaya çıkan ve 48 saat içinde ilerleyebilen yaygın bir kranial nöropatidir ve alt motor nöron yüz felcinin en sık görülen nedenlerinden biridir. Bell Palsi, tüm yüz felci vakalarının %60-75'inde rol oynar. Her yıl 100.000 kişide 7-40 vaka meydana gelir. yaşam boyu risk 60'ta 1'dir ve tekrarlama oranı %8 ila %12'dir.6,9 Cinsiyet, etnik köken veya taraf tercihi yoktur ve Bell Palsi her yaşta ortaya çıkabilir; İPFP insidansı, çoğunlukla 30-45 yaş grubunda görülür (5).

İPFP için şiddetli preeklamsi, psikolojik faktörler, glikoz metabolizması anormallikleri, radyasyona maruz kalma, hipertansiyon ve migren dahil olmak üzere birkaç olası risk faktörü vardır (12,79).

Bazı epidemiyolojik veriler mevsimsel değişkenlik göstermektedir, soğuk aylarda sıcak aylara kıyasla biraz daha yüksek görülme sıklığı ve kurak iklimlerde kurak olmayan iklimlere göre hafif bir baskınlık vardır (17).

2.7.1.1. Etiyopatogenez

Amerikan Kulak Burun Boğaz-Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi (AAO-HNSF) kılavuzları İPFP tanısını dışlama tanısı olarak belirlemiş ve travma, neoplazmalar, konjenital veya sendromik sorunlar, ameliyat sonrası fasiyal paralizi/parezi veya zoster ve Lyme hastalığı gibi ajanlarla enfeksiyon gibi diğer potansiyel etiyolojilerinin dikkatli klinik olarak ortadan kaldırılmasını gerektirmiştir (13).

Bell Palsi, %13-20 oranında yanlış tanı aldığı ve taklit edebilecek durumlar arasında MSS neoplazmaları, inme, HIV enfeksiyonu, Multipl Skleroz, Guillain-Barré Sendromu, Ramsay-Hunt Sendromu, Melkersson-Rosenthal Sendromu, Lyme Hastalığı, orta kulak iltihabı, Kolestatom, Sarkoidoz, yüz sinirine travma, Sjögren Sendromu gibi otoimmün hastalıklar ve Diabetes Mellitus(DM) gibi metabolik bozukluklar bulunmaktadır (8,80).

Bell palsinin gelişimine potansiyel katkıda bulunanlar olarak otoimmün, enfeksiyöz ve iskemik mekanizmaları suçlayan çeşitli kanıtlar mevcuttur, ancak

klasik Bell Palsinin nedeni hala belirsizliğini korumaktadır. Son raporlara göre, şüpheli etyoloji, genikülat ganglionlardaki latent herpes viral enfeksiyonlarının yeniden aktif hale gelmesi ve bunların daha sonra yüz sinirine göç etmesinden kaynaklanıyor olabilir.

a.Enfeksiyöz

HSV-1 ve HZV etken ajanlar olabilir; HZV'nin, satellit hücreleri aracılığıyla sinir boyunca yayıldığı için daha agresif virüs olduğuna inanılmaktadır (81). Herpes virüslerinin İPFP'ye neden olduğu ve en azından bazı hastalarda MSS tutulumu olduğu varsayılsa bile, İPFP hastalarının beyin omurilik sıvısı (BOS) üzerinde yapılan çalışmalar, bunun BOS'taki viral varlığın zamanlamasını ve süresini belirleyemeyeceğini ileri sürmüştür. Yani, genikülat ganglionda HSV-1 enfeksiyonunun klinik kanıtı hala belirsizliğini korumaktadır (82).

Bell Palsinin bilinen diğer belgelenmiş enfeksiyöz nedenleri arasında şunlar yer alır: Adenovirüs, Coxsackie Virüsü, Sitomegalovirüs, Epstein-Barr Virüsü, İnfluenza, Mumps ve Rubella Virüsleridir (83). Rickettsia nadir görülen bir enfeksiyöz nedendir (84).

b.İskemik

Fasiyal sinir parlak, sert, gri dış periosteal tabaka ve bunun altında epinöryumu kaplayan vasküler pleksus bulunur. Bu vasküler pleksus periferini stilomastoid arter tarafından oluşturulur iken santralini middle meningeal arter petrosal dalı, labirentin arter ve anterior inferior serebellar arter oluşturur. Bu vasküler pleksus hasarlandığında lokal iskemi ve paralizi gelebilir. Vasküler iskemik primer, sekonder, tersiyer şeklinde olabilir.

1.Primer iskemi

Fasiyal sinir, bol miktarda vasküler beslemeye sahip sert bir epinevriuma sahiptir. Bununla birlikte, vazospazmlar kan tedarikinin azalmasına ve akut inflamasyona neden olarak nadir görülen primer iskemik nöropatiye yol açar. Diyabetes mellitus gibi belirli klinik durumlarda primer iskemik nöropatinin ortaya çıkması muhtemeldir. Serebral venöz veya arteriovenöz fistüllerin embolizasyonu sonrası akut fasiyal paralizi gelişmesi buna dair kanıtlardır (85).

Wang J. ve ark. yaptığı çalışmada sıçan modellerinde seçici embolizasyon 5-15 dakika sonrasında fasiyal paralizi geliştiği ve labirentin segmentte mikrotrombüsler oluştuğunu saptamışlardır (86). Bu kanıtlar, petrosal dallar ve stilomastoid arasında önemli anastomozların olmamasının bireyleri iskemiye yatkın hale getirebileceğini düşündürmektedir.

2.Sekonder iskemi

Hilger Ja. primer iskemi sonrasında sekonder iskemi gelişebileceğini bulmuştur. Bu olgularda sekonder iskeminin temel özellikleri, arteriollerin başlangıçta vasokonstrüksiyonu ardından ise kılcal damarlarda dilatasyon meydana gelmekte ve histamin salınımı ve aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu geçirgenliğin artarak transüdaya neden olur. Transüda lenfatik kılcal damarlara bası yaparak transüda oluşumunu daha da artırır. Sonuç olarak bölgesel iskemiye neden olarak sinir nekrozuna ve nihayetinde sinirin kesintiye uğramasına yol açabilen bir kısır döngü oluşturur (87).

Hagino K. ve ark. fasiyal paralizi olan ve fasiyal sinir dekompresyonu geçiren hastalarda, fasiyal sinirde ödem, enjeksiyon ve eksüdat ile birlikte %12-32 oranında sinir çapında genişleme olduğunu bildirmiştir (88).

3.Tersiyer iskemi

Grewal, bazı olgularda sekonder iskeminin ilerlemesinin üçüncül iskemiye yol açtığını ileri sürmüştür. Bu, perivaskülit ve endarterite neden olabilen vazospazmın ilerlemesinin sonucudur. Bunlar da, çeşitli derecelerde fasiyal siniri kılıfı fibrozuna, kalınlaşmasına ve bazen de fasiyal sinirinin boğulmasıyla sonuçlanan fibrotik bant oluşumuna yol açar (79,89).

c.İnflamatuvar

Çok sayıda kanıt dizisi, İFP'nin akut, inflamasyon kaynaklı demiyelinizasyondan kaynaklandığını ileri sürmüştür. Bu etyolojiyi kanıtlayan ilk kanıt Liston ve Kleid tarafından fasiyal sinirin histolojik incelenmesinde internal akustik kanaldan stilomastoid foromene kadar olan sinirde yuvarlak küçük inflamatuvar hücrelerin infiltre olduğunu, makrofajları içeren nöron kılıfında

bozulmalar olduğunu, nöronlar arası boşluğun arttığını, kemik fallop kanalının normal ve siniri sıkıştırdığına dair kanıtın olmadığını saptamışlardır (90).

2.7.1.2. Laboratuvar Testleri Ve Elektrodiagnostik Testler

AAO-HNSF kılavuzları yeni başlayan İPFP için rutin laboratuvar testlerinin kullanılmasını önermemektedir. Bunun nedeni, polimeraz zincir reaksiyonu, enzim bağlı immünosorbent testi (*ELISA*), western blot ve serebrospinal sıvıya dokunma kullanılsa bile herpes simpleks virüsü veya varicella zoster virüsü için düşük tespit oranlarıdır (13).

İPFP için atipik semptom ve bulgu varlığı veya bilateral paralizi olması durumunda sfesifik ve kapsamlı laboratuvar testleri gerektirebilir. Endemik bir bölgeye seyahat öyküsü olan hastalarda Lyme titreleri alınabilir ve HIV enfeksiyonu, Sifiliz, Batı Nil Virüsü, Tüberküloz, Lepra, COVID, Çocuk Felci ve sayısız otoimmün hastalık dahil olmak üzere çok sayıda başka durum varlığında İPFP tanısı şüpheli ise uygun laboratuvar testleri önerilmektedir (6).

AAO-HNSF kılavuzuna göre, in-komplet paralizili hastalara elektrodiagnostik testler önerilmemektedir, ancak temporal kemik fraktürü sonrası gelişen fasiyal paralizi, gözlem sırasında iyileşmeyen hastalarda yüz siniri fonksiyonundaki bozulmanın doğrulanması için seri elektronöronografi (ENoG) yararlı olabilir. *Fisch'e* göre travmatik lezyonlarda felcin başlamasından sonraki ilk 6 gün içinde, idiyopatik paralizde ve Rumsey Hunt sendromunda ise ilk iki hafta içinde paralitik taraftaki dejenerasyon % 90 dan fazla ise fasiyal sinirin intratemporal bölümünün cerrahi dekompresyon endikasyonu mevcuttur (74).

Esslen ise dekompresyon cerrahisi için bir endikasyonun başlangıçtan sonraki dördüncü günde ENoG değerinin $\leq$ %50 veya dördüncü günde %50 civarında ve sonraki iki günde %15-%20 veya daha fazla azalma veya yedinci günde ENoG değerinin $\leq$ %10 olması olduğunu ileri sürmüştür (73).

2.7.1.3. Tanısal Görüntüleme Ve Radyolojik Testler

AAO-HNSF kılavuzları yeni başlayan İPFP için rutin tanısal görüntüleme yapılmaması yönünde tavsiyede bulunmaktadır (13). Buna karşılık, Kanada kılavuzları, tedaviden sonra iyileşme göstermeyen veya ilerleyici güçsüzlük gösteren

hastalarda neoplazm olasılığını dışlamak için görüntüleme yapılmasını şiddetle savunmaktadır (91). Tüm alt motor nöron yüz felci vakalarının %5'ine kadarı iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalardan kaynaklanabilir. İPFP vakalarında altta yatan tümörler veya başka ciddi durumlar şüphesi olduğunda izlenecek yol hakkında açık kılavuzlar sunuyor. Semptomların başlangıcından itibaren 4 ay geçmesine rağmen düzelme olmaması veya 4 ay içinde tekrarlaması halinde kontrastlı BT taramaları veya gadolinyumlu MR, altta yatan tümörlerin veya başka ciddi nedenlerin dışlanmasında önerilmektedir. Semptomlar 7 ay boyunca devam ediyorsa ve belirgin bir neden bulunamıyorsa, tekrar görüntüleme yapılması gereklidir. Görüntüleme negatifse ve semptomlar devam ediyorsa, fasiyal sinir çevresindeki etkilenen dokudan biyopsi yapılması düşünülebilir (92).

2.7.1.4. Tedavi

İPFP yeterli sayıda prospektif, randomize, geniş ve kontrollü çalışmalar olmadığı için tedavi konusunda tartışmalar henüz devam etmektedir. Tedavi protokolündeki en önemli hedef iyileşmeyi hızlandırmak, iyileşmenin tama yakın olmasını sağlamak, korneal komplikasyonları ve diğer olası sekelleri önlemek ve viral replikasyonu inhibe etmektir. Hastanın psikolojik destek alması ve düzenli kontrollerle takibi de önemlidir.

a. Göz bakımı

Hem AAO-HNSF kılavuzları hem de Kanada kılavuzları, İPFP tedavisinde göz bakımının uygulanmasını şiddetle önermektedir. Fasiyal paralizi sonrası gelişen lagofthalmosunu tedavi etmek için altın ağırlık, otojen temporalis fasya ve platin zincirleri gibi yöntemler farklı seçenekler sunmaktadır. Hangi tedavi yönteminin seçileceği, hastanın durumu, cerrahın deneyimi ve tedaviye uygunluk gibi faktörlere bağlıdır (93).

b. Kortikosteroid Tedavisi

AAO-HNSF kılavuzları, 16 yaş ve üzeri İPFP vakalarında semptomların başlangıcından itibaren 72 saat içinde oral steroidlerin reçete edilmesini şiddetle önermektedir. Glukokortikoid tedavisindeki amaç, antiinflamatuvar etkiden yararlanıp fasiyal sinirin meatal kanal içindeki basıncı azaltıp dejenerasyonu önlemektir. Ancak,

son kılavuzlar tedavinin başlangıcı için doğru zamanlamayı, tedavi türünü veya tercih edilen uygulama yöntemini belirtmemektedir.

Salinas RA ve ark. çalışmasında 10 gün boyunca 50 mg prednizon veya ilk 5 gün boyunca 60 mg, ardından sonraki 5 gün boyunca her gün 10 mg azaltılarak yapılır. Her ikisi de etkili olduğunu belirtmişlerdir (94).

c.Antiviral Tedavi

Hem *AAO-HNSF* hem de *Kanada kılavuzları*, yeni başlayan İPFP için yalnızca antiviral tedavinin önerilmediğini şiddetle belirtmektedir (13,91). *AAO-HNSF kılavuzuna* göre, İPFP semptomların başlangıcından itibaren 72 saat içinde klinisyen steroid ve antiviral kombine tedaviyi kullanabilir. Bu hastalarda antiherpes ilacı asiklovir ile antiviral tedavi verilmesinin temel gerekçesi, mevcut dolaylı kanıtlara dayanarak HSV-1'in olası rolüdür. Bir diğer gerekçe ise İPFP tanısı alanların bir kısmının *zoster sine herpete*, yani tipik bir VZV enfeksiyonunun patognomonik tipik veziküler döküntüsü olmadan VZV reaktivasyonuna sahip olmasıdır. VZV'yi yeterli şekilde kapsayacak tipik bir rejim, 7 gün boyunca 3000 mg/gün (günde üç kez 1000 mg valasiklovir) olacaktır. Valasiklovir, asiklovirden daha yüksek bir biyoyararlanıma sahiptir.

bir Cochrane incelemesinde, kombine tedavinin, tek başına steroid tedavisine kıyasla İPFP sekellerini azalttığı bildirilmiş olsa da, kanıt kalitesi orta düzeydedir (19). Buna karşılık, daha yakın zamanda yapılan bir inceleme, İPFP için antiviral ilaçlarla kortikosteroidlerin kombinasyonunun, tek başına kortikosteroid kullanımına kıyasla tam iyileşme üzerinde çok az veya hiç etkisinin olmayabileceğini göstermiştir (20). Birlikte ele alındığında, akut PFP için kombine antiviral-steroid tedavilerinin etkinliği konusunda hala tartışmalar var. Ancak, ciddi vakalarda bunlar hala düşünülebilir.

d.Vitaminler

Bazı çalışmalar, B1,B6,B12 vitaminlerinin sinir iyileşme sürecini hızlandırabileceğini ve sinir iyileşmesini destekleyebileceğini öne sürmüştür. Özellikle B1 (tiamin), B6 (piridoksin) ve B12 vitaminleri sinir sistemindeki önemli

işlevleri nedeniyle nörotropik vitaminler olarak isimlendirilir. Bu vitaminler sinir hücrelerinin onarımını desteklemesi beklenir (95).

İFPF yönetiminde B ve B dışı vitaminlerin çeşitli kombinasyonları yaygın olarak kullanılsa da kılavuzlar veya sağlam bilimsel kanıtlar tarafından düzenlenmemiştir. Vitamin türü ve tedavi süresi seçimi şu anda büyük ölçüde bireyseldir (96).

e.Cerrahi tedavi

İFPF vakalarında cerrahi tedavi de bir seçenektir . Fasiyal sinirine timpanik veya mastoid segment hasarı vakalarında trans-mastoid yaklaşım en iyisi olacaktır. Hasar labirent segmentine kadar uzanıyorsa, orta fossa yaklaşımı uygun dekompresyona izin verir. Trans-labirent yöntemi, kokleovestibüler fonksiyonun olmadığı intratemporal dekompresyon vakaları için uygundur.

1999'da, Gantz ve ark., genikülat ganglionunun medialinde yüz sinirine yönelik cerrahi dekompresyon yapılmasının, elektronörografi (ENoG) sonucunda yüz sinirinde %90 veya daha fazla dejenerasyon gözlemlenirse, iki hafta içinde yapılması gerektiğini önermiştir. Subtotal denervasyonu olan İFPF'li hastalarda erken dönemde dekompresyon yapıldığında sağlam kalan az sayıdaki fasiyal sinir liflerinin korunduğu ve bu sayede de aksonal rejenerasyonun desteklenmiş olduğu kabul edilmektedir (97).

Berania I. ve ark. retrospektif çalışmasında uygun hastaların semptom başlangıcından sonra ki 14 gün içinde cerrahi yapılması ile başarılı sonuçlar elde edildiğini ve erken cerrahi şansı olmayan hastalarda 90 gün içinde dekompresyon ameliyatından fayda görebileceğini belirtmişlerdir (98).

Ancak, AAO-HNSF klavuzu ve Kanada klavuzunda, İFPF için cerrahi dekompresyona yönelik herhangi bir öneri bulunmamaktadır. Bu rehberler, İFPF için rutin cerrahi müdahale yapılmasını desteklememektedir.

Cerrahi dekompresyonla ilişkili riskler arasında nöbetler, tek taraflı işitme kaybı, BOS kaçağı ve fasiyal siniri yaralanması bulunur. Bu nedenle İFPF için rutin cerrahi dekompresyon kullanımı tartışmalı olup hala bir fikir birliği yoktur. Bazı

alışmalar potansiyel faydaları ne sürerken, diğerkleri kanıt kalitesinin yetersiz olduğunu vurgulamaktadır.

f.Fizyoterapi

Yüz rehabilitasyon terapisi, nöromüsküler yeniden eğitim, yüzey EMG biyofeedback, mim terapisi, video öz modelleme, masaj, esneme ve gevşeme dahil olmak üzere çok çeşitli teknikleri içerir. Bell palsi hastalarının hepsi için önerilmese de, fizyoterapi kullanımını destekleyen kanıtların olduğu hasta alt grupları vardır. Bunlara, tam iyileşme göstermeyen ve hipertoni, hiperkinezi veya senkinezi geliştiren hastalar dahildir ve bu gruplarda kemodenervasyon düşünülmeden önce nöromüsküler yeniden eğitim denenir. Fizyoterapi ve kemodenervasyon senkinezi tedavisinde birbirini tamamlar (17).

g.Kemodenervasyon

Sinkinezi gelişimiyle tipik olarak birkaç kas sorunlu hale gelir ve bu nedenle bunlar genellikle kemodenervasyonun birincil hedefleridir. Orbicularis oculi, özellikle ağız hareketleriyle istemsiz göz kapanmasını hafifletmek için sıklıkla enjekte edilir. Sıkça enjekte edilen diğerk hedefler arasında, depressor anguli oris kası ile birlikte, bir hasta gülümsemeye çalıştığında oral komissr aşağı çekebilen ve böylece ifadeyi hoş olmayan bir alaycılığa dönüştürebilen platysma kası bulunur. Daha az yaygın hedefler arasında, hipertonik olduğunda ağrıya neden olabilen digastrik kasın arka karnı ve Bogorad sendromunu hafifletmeye yardımcı olan lakrimal bez bulunur (4,99).

ė.Akupunktur

Akupunktur hastalık belirtilerine değil, hastalığın nedenine yönelik uygulanan bir tedavi yöntemidir. Akupunktur noktasına batırılan iğnenin subjektif bir etkisi vardır ve deride lokal bir gerginlik, baskı, ısınma ve acı hissine yol açar. Akupunktur ayrıca analjezik, homeostatik, otoimmün, sedatif, psikolojik ve motor fonksiyonları iyileştirici etkilere sahiptir. Akupunturun fasiyal paralizi tedavisinde güvenli ve etkili bir yöntem olduğu gösterilmiştir (100).

h.Hiperbarik oksijen tedavisi

Fasiyal paralizisinin patogeneğinde hipoksi olduğu için hiperbarik oksijen tedavisi de uygulanan tedavi yöntemleri arasında bulunmaktadır. Hiperbarik oksijen tedavisi ile dokulara normale göre 2 ile 3 kat arasında fazladan oksijen ulaşmaktadır. 2016 yılında bir sistematik derleme çalışmasında hiperbarik oksijen tedavisinin fasiyal paralizi tedavisinde etkinliği gösterilememiştir (101).

ı.Kök hücre tedavisi

Aksonal rejenerasyonu hızlandırmaya, nöroprotektif etki sağlamasına, kas atrofisinin geçiktirilmesine yönelik hayvan deneylerinin sonuçları cesaret verici olmakla birlikte klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Deneysel çalışmalarda çeşitli büyüme faktörleri ve kök hücrelerinin kas içine enjeksiyonu sonucu sinir tamirini hızlandırdığına yönelik bulgular mevcuttur (102).

2.7.2. Travma

Travmatik hasar, ikinci en sık periferik fasiyal paralizi nedenidir. Travma, tüm yüz siniri felçlerinin %6-27'sini oluşturur ve bu nedenle, fasiyal paralizinin ayırıcı tanısında travmayı göz önünde bulundurmak gerekir (103). Fasiyal sinirine travma sonucu oluşan paralizisinde çeşitli etyolojiler tanımlanmıştır. Bunlar şunları içerir:

a.Kafa tabanı kırıkları (temporal kemik, baskın olarak)

b.Fasiyal sinirinin ekstrapetral yönüne penetran travma (bıçak ve silah yaralanmaları gibi)

c.Doğum travması (çoğunlukla forsepsle doğum)

d.İatrojenik (tipik olarak tümör eksizyonu sırasında, ancak aynı zamanda yüz veya mastoid cerrahisi sırasında)

e.Barotravma (genellikle tüplü dalış veya uçak yolculuğundan)

f.Yıldırım çarpması

2014 tarihinde yayınlanan Hohman ve Hadlock'un, fasiyal paralizi olan 1.989 hastayı kapsayan çalışmasında, vakaların %5,6'sının kazara travmadan kaynaklandığını bildirmiştir, ancak bu rakam iatrojenik yaralanmayı hariç tutmuştur; iatrojenik vakalar dahil edildiğinde, rakam %27'ye yaklaşmıştır (6).

Chávez-Serna ve ark. 108 hastadan oluşan 2021 serilerinde fasiyal paralizi vakalarının %35'inin travmadan kaynaklandığını bildirmiştir (104). En sık görülen travmatik etyolojiler akustik nörinom rezeksiyonu, parotis tümörü rezeksiyonu, temporomandibular eklem cerrahisi, orta kulak cerrahisi, temporal kemik kırıkları ve doğum travmasıdır (105).

Temporal kemiğin piramidal şekli ve yüksek yoğunluğu nedeniyle kırılması için yüksek derece de bir kuvvetin gereklidir ve fasiyal paralizi tüm temporal kemik kırıklarının %7 ila %10'unda görülür. Klinisyen hemotimpanum, "battles sign" ve nistagmus gibi belirtileri aramalıdır (106). Temporal kemik kırıkları iki gruba ayrılmaktadır. Kırık hattı petröz kemik eksenine paralel bir seyir izliyorsa bunlara longitudinal temporal kemik kırıkları, kırık hattı temporal kemik eksenine dik ya da onu kesiyorsa bunlara da transvers kırıklar adı verilmektedir. Temporal kemik kırıklarının % 70- 80 longitudinal kırıktır ve fasiyal paralizi hastaların % 10-20'sinde görülmektedir. Transvers kırıklar tüm temporal kırıkların % 10-30'unu oluşturmalarına rağmen, hastaların % 50'sine periferik fasiyal paralizi eşlik etmektedir. Temporal kemik kırıklarındaki fasiyal paralizinin nedeni kemik fragmanları ya da intranöral hematomun fasiyal sinire baskı yapması ya da fasiyal sinirin kesilmesidir. Fasiyal paralizinin gelişme zamanı önem taşımaktadır. Travmadan hemen sonra gelişen fasiyal paralizi sinirde kesi oluşmuş olabileceğini düşündürürken, daha geç dönemde gelişen paraliziler hematoma lehine yorumlanır. Temporal kemik kırıklarından kaynaklanan fasiyal paralizi yavaş yavaş ilerleyebileceğinden, hastalar dekompresyon kriterlerini karşılayana (House-Brackmann derece VI felç ve ENOG'de >%90 genlik kaybı) kadar, klinik iyileşme belirginleşene kadar veya yaralanmanın üzerinden 2 ay geçene kadar yakından takip edilmelidir (107).

2.7.3. İyatrojenik Fasiyal Paralizi

İatrojenik fasiyal sinir yaralanması en sık temporomandibular eklem replasmanı, mastoidektomi ve parotidektomi operasyonlarında görülür. Ameliyata bağlı fasiyal paralizi %11 ila %40 arasında bildirilen bir insidansa sahiptir.

Hohman MH ve ark. 2014 yılında yayınlanan çalışmasında 1810 hasta kaydında 102 iyatrojenik fasiyal paralizi vakası saptamışlardır. Fasiyal paralizi vakalarının oral ve maksillofasiyal cerrahi prosedürleri ile yaralanmaların %40'ını, baş ve boyun lezyonlarının rezeksiyonları ile %25'ini, otolojik prosedürler ile %17'sini, kozmetik prosedürler ile %11'ini ve diğer prosedürler ile %7'sini oluşturduğunu saptamışlardır (108).

2.7.4. Barotravmaya Bağlı Fasiyal Paraliziler

Basınç değişikliklerinin fasiyal paraliziye neden olduğu bildirilmiştir. Periferik fasiyal paralizi gelişen 5 ayrı dalgıç olgusu bildirilmektedir (37). Barometrik periferik fasiyal paralizinin orta kulaktaki basınç değişikliklerinin fasiyal kanaldaki dehisanslar yoluyla fasiyal sinire nakledilmesi sonucu olduğu sanılmaktadır.

2.7.5. Enfeksiyon

2.7.5.1. Ramsey-Hunt Sendromu (RHS)

Etken Herpes Zosterdir. Genikulat gangliyonit olarak da bilinir. Tüm fasiyal paralizilerin içinde %4,5-7 oranında görülmektedir. Virüs, genikulat gangliyonda uykuda kalır. Genikulat gangliyon ayrıca glossofaringeal sinirden (IX.KS) innervasyon alır. Sonuç olarak, aktif virüs dış kulak kanalında ve yumuşak damakta (IX.KS dağılımı) otalji ve veziküler döküntülerin prodromal dönemine neden olabilir. Ek olarak, RHS'li hastaların %40'ına kadarında VIII. KS. (vestibülokoklear sinir) tutulumu nedeniyle vertigo gelişir (109). Sonuçlar, İPFP çok daha kötüdür ve sadece %21'i 12 ay içinde iyileşir (78).

2.7.5.2. Bakteriyel Enfeksiyon

Akut otitis media, sinir felcine yol açan yüz kanalında dehisansa neden olabilir. Ek olarak, kronik otitis media, kolesteatomlar ve nekrotizan otitis eksterna yüz siniri felcine neden olabilir. Akut otitin tedavisi geniş spektrumlu antibiyotik ve orta kulağı boşaltmak için geniş miringotomi yapmaktır. Kronik otitis media vakalarında timpanomastoidektomi ve sinir dekompresyonu gereklidir. Malign otitis eksterna temporal kemik, parotis bezi ve kranial sinirleri tutabilir. Tedavide geniş spektrumlu antipseudomonal antibiyotik tedavisi ve cerrahi debridman yapılır.

2.7.5.3. Lyme Hastalığı

Bannwarth sendromu olarak da bilinen bu hastalık keneler tarafından taşınan bir spiroket (*Borrelia burgdorferi*) ile meydana gelmektedir. Yorgunluk, baş ağrısı, eklem ağrısı ve eritema migrans gibi semptomların kene maruziyetinden 1 ila 2 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Kardiyak tutulum (miyoperikardit) ve artrit de sendromun bir parçası olarak ortaya çıkabilir. Bu hastalarda araştırma açısından IgM + IgG serolojisi hayati önem taşır. Eritema migrans ve yurtdışı seyahat maruziyeti öyküsü olan herhangi bir hasta Lyme hastalığı açısından derhal araştırılmalıdır. Fasiyal paralizinin prognozu yaklaşık %100'lük tamamen iyileşme özelliği ile mükemmeldir (78).

2.7.6. Neoplazi

Tüm fasiyal paralizilerin %2,2-5'inin etyolojisinde neoplazi vardır. Yavaş ilerleyen yüz felci başlangıcı, malignite şüphesini uyandırmalı ve tam ve kapsamlı bir baş ve boyun muayenesini teşvik etmelidir. Yüz siniri felcine neden olan maligniteler arasında (ancak bunlarla sınırlı değildir) parotis maligniteleri, yüz ve akustik nöromalar, menenjiyom ve araknoid kistler bulunur. Bunların hepsi, tümörün göreceli konumu nedeniyle değişen derecelerde ve yüz siniri felci belirtileriyle ortaya çıkacaktır.

2.7.7. Sistemik Hastalık

Fasiyal paralizi diyabet mellitus (DM), serebrovasküler hastalık, hemofili, kalıtsal nöropati, hipertansiyon, lösemi, Möbius sendromu, Paget hastalığı ve sarkoidoz gibi çeşitli sistemik hastalıklar da yatkınlık olduğu bildirilmiştir (11).

Seo HW. ve ark. 2023 yılında yayınlanan çalışmasında İFPF'nin diyabet varlığında 1,42 kat daha yüksek bir insidansa sahip olduğunu saptamışlardır. Ayrıca serebrovasküler hastalığında İFPF riskini artırdığını saptamışlardır (110).

Fasiyal sinir bozukluğu, HIV enfeksiyonuyla ilişkili en yaygın kranial nöropatidir. HIV enfeksiyonun herhangi bir zamanında hem tek taraflı hem de bilateral İFPF görülebileceği saptanmış (111).

Nörosarkoidoz genellikle kranial nöropatiler olarak ortaya çıkar ve en sık fasiyal siniri etkilemektedir. Fasiyal paralizi %1-3'ünde unilateral ve %0,1-%0,2'sinde bilateral olarak görülmektedir. Hipotiroidizm periferik fasiyal paralizde sık karşılaşılan metabolik nedenlerden biridir.

2.7.8. Melkerson-Rosenthal Sendromu (Mrs)

Etiyolojisi bilinmeyen nadir bir hastalıktır, tekrarlayan orofasiyal ödem, tekrarlayan yüz felci ve lingua plicata ile karakterize bir sendromdur. Orofasiyal ödem belirleyici özelliktir. Hastaların sadece dörtte birinde triad birarada bulunur. Sıklıkla ikinci dekatta ortaya çıkar. Fasiyal paralizi, Bell's paralizisindeki gibi aniden ortaya çıkar. Sıklıkla fasiyal ödemin bulunduğu taraftadır ve tekrar eder. Dudaktan yapılan biopsilerde kazeifiye olmayan histiosit, plazma hücreleri, lenfositlerle sarılı granülomalar gösterilmiştir. Bu nedenle MRS tedavisinde sıklıkla kısa süreli immünosüpresan tedaviler kullanılır. MRS için spesifik bir tedavi yoktur. Geleneksel olarak, kortikosteroidler tedavinin temelini oluşturmuştur (112).

2.7.9. Bilateral Fasiyal Paralizi (BFP)

Bilateral fasiyal paralizi (BFP) son derece nadirdir ve yüz felci vakalarının yalnızca %0,3-%2,0'sini temsil eder. BFP genellikle ciddi bir sistemik hastalığın bulgusudur. Bu hastalıkların çoğu potansiyel olarak yaşamı tehdit edicidir ve bu nedenle acil tıbbi müdahale gerektirir. Vaka serilerinde bildirilen en yaygın edinilmiş etyolojiler Lyme hastalığı, Guillain-Barré sendromu (GBS), sarkoidoz, travma ve İFPF'idi. Ampirik tedavi, tek taraflı fasiyal paraliziye benzer olabilse de, hastalar tedaviyi yeni klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularına uyarlamak için yakından takip edilmelidir. BFP'nin prognozu etiyolojiye bağlı olsa da, iki taraflı İFPF'de tek taraflı form kadar iyileşiyor gibi görünmektedir (113).

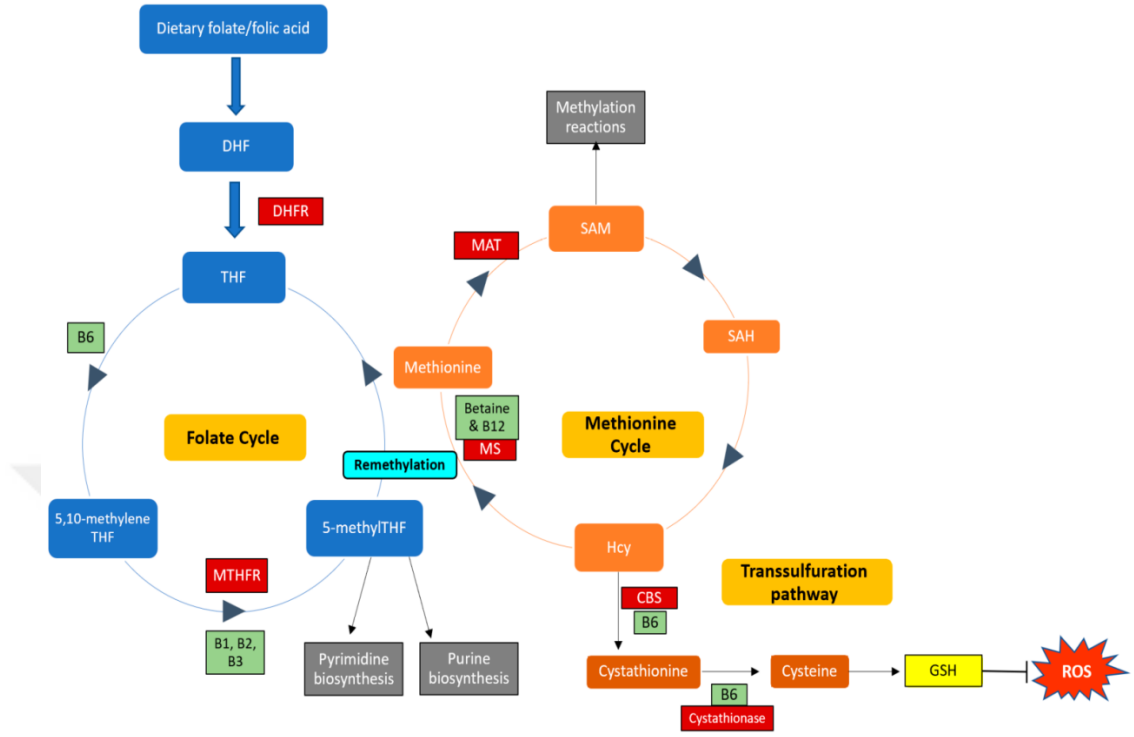
2.8. HOMOSİSTEİN (HCY)

Metioninin sisteine dönüşümünde yan ürün olarak homosistein (Hcy), sülfidril içeren bir amino asittir. Diyette bulunmaz. Metioninin demetilasyonu ile oluşan bir tiyol olan homosisteinin yapısındadır. Homosistein (Hcy), metiyonin metabolizmasında, nükleik asit biyosentezinde, gen metilasyonunda, nörotransmisyonunda ve fosfolipid biyosentezinde önemli bir rol oynayan kükürt içeren bir amino asittir. Bazı çalışmalar, orta derecede yükselmiş toplam Hcy düzeylerinin kardiyovasküler mortalite, koroner arter hastalığı ve felç dahil olmak üzere aterosklerotik sekellerin patogeneğinde artan bir öneme sahip olduğunu bildirmiştir.

2.8.1. Tek Karbon Döngüsü ve Homosistein Metabolizması

Homosistein; transsülfürasyon ve remetilasyon olmak üzere iki yoldan biriyle metabolize edilir. İlk olarak diyet ile alınan folatı (B9 vitamini), dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimi tarafından dihidrofolata (DHF) dönüştürülür ve daha sonra tetrahidrofolata (THF) indirgenir. THF, B6 vitamini kullanılarak 5,10-metilenTHF'ye dönüştürülür. 5,10-metilenTHF, MTHFR enzimi tarafından (kofaktör olarak B1, B2 ve B3 vitaminleri kullanılarak) 5-metilTHF'ye dönüştürüldükten sonra pirimidin ve purin sentezinde metil donörü olarak kullanılır ve bu Hcy'nin metiyonine remetilasyonu için de gerekli bir metil kaynağıdır; bu reaksiyon, kofaktör olarak B12 vitamini ile metionin sentaz (MS) tarafından katalize edilir. Buna remetilasyon denir. Karaciğerden gelen diyet betain de bir metil donörü olarak hizmet edebilir ve remetilasyona katılabilir. Daha sonra, Metiyonin metiyonin adenosiltransferaz (MAT) enzimi aracılığıyla S-adenozil-metionin (SAM)'a dönüştürülür ve DNA, RNA, histonlar, diğer proteinler ve küçük moleküllerin transmetilasyonunda S-adenozil-homosisteine (SAH) hidrolize olan evrensel metil donörüdür. Homosistein (Hcy), adenosilhomosisteinaz enzimi aracılığıyla S-adenozil-homosisteinin (SAH) hidrolizi ile üretilir. İkinci olarak Hcy transsülfürasyon yolunda parçalanır. B6 vitaminine bağımlı bir enzim olan sistatyonin β -sentetaz (CBS) yoluyla sistatyonine metabolize edilir ve sistein (sistationaz tarafından katalize edilir) oluşturmak için transsülfürasyon yoluna girer. Sistein daha sonra glutatyon (GSH) sentezlemek için kullanılır ve böylece reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından verilen hasarla mücadele etmek için antioksidan seviyeleri yenilenir. . Hcy metabolizmasının bu karışık döngüsünün herhangi bir

yolağında meydana gelen mutasyon, polimorfizm, kofaktör eksiliği gibi defektler Hcy konsantrasyonlarında değişikliklere yol açabilir (Resim-4) (114).



Resim 3. Tek karbon ve hcy metabolizması görseli (114).

2.8.2. Biyolojik İşlevi

Homosisteinin dört biyolojik işlevi vardır. Bunlar;

1.Sistatyonin, sistein ve diğer metabolitlerin öncüsü

2.Metionin korunumu

3.Betain-homosistein metiltransferaz reaksiyonunda bir metil reseptörü olarak, kolin katabolizmasında zorunlu bir adım olarak

4.Doku folatlarının geri dönüşümü için gerekli bir substrat olarak, metionin sentaz, metiltetrahidrofolatı kullanan tek reaksiyon olduğundan, folatlar bu reaksiyonun herhangi bir bozulmasıyla bu formda "tutsak" kalacaktır.

2.8.3. Hiperhomosisteinemi (HHcy)

Hcy genellikle kan plazmasında dört farklı formda bulunur: %70-80'i albümin gibi plazma proteinlerine disüflürlere bağlı olarak, %20-30 'u dimer Hcy

oluşturmak için diğer Hcy ile birleşir veya diğer tiyollerle birleşir ve %1 serbest tiyol olarak bulunur. Sağlıklı insanlarda, plazmadaki optimum Hcy konsantrasyonu 5,0 - 15,0 $\mu\text{mol/l}$ arasındadır. 16 - 30 $\mu\text{mol/l}$ arasındaki Hcy aralığı hafif, 31–100 $\mu\text{mol/l}$ orta ve 100 $\mu\text{mol/l}$ 'nin üzerindeki Hcy şiddetli HHcy olarak sınıflandırılmaktadır. Hipohomosisteinemi 6 $\mu\text{mol/l}$ 'dan düşük olmasıdır. Ve toplumun %0,5-1'inde görülür. Hipohomosisteinemi periferik nöropati ile ilişkilidir ve idiyopatik periferik nöropatisi olan hastaların %41'inde düşük saptanmıştır (115).

HHcy yaygınlığı genel popülasyonda %5, semptomatik aterosklerotik vasküler hastalığı olan hastalarda ise %13-47 olarak tahmin edilmiştir (116).

2.8.4. Etiyolojisi

HHcy sıklıkla yaş ve ırk fizyolojik özelliklerinin yanı sıra bireysel genetik, epigenetik, beslenme ve iatrojenik (ilaç) risk faktörleriyle ilişkilidir. HHcy risk faktörleri tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4. Hiperhomosisteinemi risk faktörleri

Faktörler		Öge
Doğuştan gelen faktörler	Fizyolojik faktörler	Yaşlanma, erkek, menopo, siyah ırk
	Genetik faktörler	Metabolik enzimlerde genetik değişiklik (metionin sentaz; MS, metiltetrahidrofolat redüktaz; MTHFR, sistatyonin- β -sentaz; CBS ve sistatyonin- γ -liiaz; CSE)
Edinilmiş faktörler	Beslenme faktörleri	Kofaktörlerde (B6 vitamini, B12 vitamini, folat), betain eksikliği ve aşırı metionin alımı
	Patolojik faktörler	Böbrek fonksiyonlarında azalma, otoimmün sistem (romatoid artrit, hipertiroidizm veya hipotiroidizm), kanser, sedef hastalığı, gastrointestinal bozukluklar, kemik yoğunluğunda azalma, alkolizm
	İatrojenik faktörler	İlaçlar: kolestimamin, insülin, metformin, östrojen, tamoksifen, karbamazepin, fenitoin veya fenobarbital, metotreksat, tiyazid diüretikler, sülfasalazin

Erkek, siyah ırk, yüksek kafein alımı, egzersiz eksikliği ve 65 yaş üstü olmak gibi faktörlerin hiperhomosisteinemi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (117).

a.Genetik Faktörler: Homosisteindeki artışlar, metabolizmasında yer alan enzimlerdeki genetik kusurlardan veya kofaktör seviyelerindeki eksikliklerden kaynaklanabilir. Genetik hiperhomosisteineminin en yaygın şekli, 5, 10-Metilen Tetrahidrofolat Redüktazı (MTHFR) (C677T, Ala → Val) kodlayan gendeki yaygın bir polimorfizm, termolabilite nedeniyle enzimin azalmış aktivitesiyle ilişkilidir. Val aleli için homozigotluk durumunda, genel popülasyonda, genellikle düşük serum folat seviyeleri ile ilişkili olarak ortaya çıkan yüksek plazma homosistein düzeyleri ile sonuçlanmaktadır (118). metabolizmasının yaygın kalıtsal bozukluklarından biridir ve kanda ve idrarda Hcy ve birikmesine neden olur (119).

b.Vitamin Eksiklikleri: Homosisteinin artan kan seviyeleri folat, B6 vitamini veya B12 vitamini eksikliğini yansıtabilir. Özellikle plazma folat ve B12 seviyeleri homosistein konsantrasyonunun güçlü belirleyicileridir. B6 vitamini homosistein düzeylerinin daha zayıf bir belirleyicisidir.

c.Kronik Böbrek Hastalığı: Kronik böbrek yetmezliği; böbrekten atımının azalması ve tam olarak anlaşılmayan diğer mekanizmalar yoluyla homosistein düzeylerini artırabilir. , Hcy'nin transsülfürasyon kapasitesini etkileyerek nihayetinde Hcy plazma konsantrasyonlarının artmasına yol açar (120).

d.İlaçlar: Fibratlar ve nikotinik asit gibi hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar homosistein düzeylerini yaklaşık yüzde 30 oranında artırabilir; yine hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan statinler de homosistein düzeyini düşürmektedir (121).

Karbamazepin, valproik asit gibi antiepileptik ilaçları kullanan çocuk hastalarında %15 oranında hiperhomosisteinemi riski altında olduğu belirtilmiş (122). Sülfonamidler, antidiyabetik ilaçlar, seks hormon tedavileri, diüretikler, nitrik oksit, metotreksat, kolestiramin ve niasin gibi bazı ilaçlar da hiperhomosisteinemiye katkıda bulunur (123).

e.Sigara: Sigara içmek veya maruziyeti folik asit ve B12 düzeyini azaltırken homosistein seviyesini yükselttiği saptanmıştır (124).

2.8.5. Hiperhomosisteinemi İle İlişkili Hastalıklar

Homosistein, protrombotik faktörler XII ve V'i artırarak ve antitrombotik faktörleri, endotel kaynaklı nitrik oksiti azaltarak ateroskleroza hızlandırır. Hcy, endotel disfonksiyonunu , oksidatif stresi , inflamasyonu, hücre proliferasyonu ve trombozu destekleyen tek karbonlu metabolizmanın ara metabolitidir. Hiperhomosisteinemi ayrıca, düz kas hücrelerinin hiperplazisine yol açan ve damarların tıkanmasına veya daralmasına katkıda bulunan doğrudan endotel hücre hasarına neden olur.

a. Vasküler Hastalık

1969 yılında Mc Cully, erken aterosklozun sıklıkla şiddetli hiperhomosisteinemi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu durum sıklıkla erken koroner, serebral veya periferik vasküler bozukluklara yol açtığı gösterilmiş (125,126). Plazma Hcy seviyelerinde normal seviyelere göre 5 µM'lik bir artışın kardiyovasküler hastalık riskini %20 oranında artırdığı bildirilmiştir (127). Hcy ile yaşlı yetişkinlerde anevrizmal maksimum çapı arasında önemli ters ilişkiler bulunmuştur. Bu hastaların alınan Hcy ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (128).

Yapılan bir çalışmada inme hastalarının %50'sinde hiperhomosisteinemi tespit edilmiş ve hiperhomosisteinemisi olan inme hastalarının, normal serum homosistein düzeyine sahip hastalara kıyasla, çoklu enfarktüs ve serebral mikroanjyopatiye sahip olduğu bulunmuştur (129).

Eikelboom ve ark, HHcy'nin büyük arter ve küçük damar felçlerinde, kardiyembolik felçlerde kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha fazla olduğunu bildirdi (130).

B vitaminleriyle HHcy seviyelerini düşürmeye yönelik tedavinin, felç riskini ve ayrıca son zamanlarda yapılan birkaç deneme ve meta-analizde miyokard enfarktüsü riskini azalttığı bulunmuştur. Çalışmalar, 0,4 mg'lık B12 vitamini takviyesinin bile homosistein seviyelerini %7 oranında düşürebileceğini göstermiştir. Dahası, folik asit takviyesi (0,5 ila 5 mg) homosistein seviyelerini dörtte bir oranında azaltabilir (131).

b.Venöz Tromboembolizm(VT) Prospektif ve retrospektif epidemiyolojik çalışmalara ilişkin bu meta-analiz, yükselmiş plazma toplam homosistein düzeyi ile venöz tromboz arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. retrospektif çalışmalarda gözlenen homosisteinde 5 $\mu\text{mol/l}$ artış için %27 daha yüksek venöz tromboz riskinin olduğu belirtilmiştir (132).

c.Obstetrik Komplikasyonlar

Literatürde bir rapor MTHFR'nin termolabil varyantını şiddetli preeklamps, ablasyo plasenta, fetal büyüme kısıtlaması, nöral tüp defektleri ve ölü doğum gibi obstetrik komplikasyonlarla ilişkilendirmiştir (133).

d.Diğer Hastalıklar

Yetişkinlerde yüksek homosistein düzeyleri, osteoporotik kırıklarla ilişkilendirilmiştir. Marfanoid fenotipi ve erken osteoporoz ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek Hcy seviyelerinin bağ dokusunda kollajen ve elastin sentezini bozduğu ve ciltte, eklemlerde ve iskelette anormalliklere yol açtığı belgelenmiştir.

HHcy nöronal toksiteye yol açarak nörodejenerasyona neden olmaktadır ve yapılan çalışmalarda yüksek demans oranları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Vasküler Demans, Alzheimer demansına göre daha belirgin ilişkilidir ancak homosistein düzeylerinin düşürülmesinin demansı önlediği veya tedavi ettiği konusunda ikna edici bir kanıt yoktur (134).

Birkaç çalışma Parkinson hastalığında artmış Hcy ile bilişsel bozukluk arasında ters bir ilişki olduğunu bildirmektedir (135).

Sensörinöral işitme kaybı (SNHL), çok faktörlü olmasına rağmen, HHcy'deki değişiklikleri içeren bazı nadir hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Plazma HHcy ile ilişkili gürültü kaynaklı işitme kaybına karşı artan duyarlılığa neden olur. Bunun nedeni bazı remetilasyon bozuklukları sonucu gürültü maruziyeti sonrasında daha zayıf iyileşme görülmesidir (136).

2.8.6. Tedavi

Genel olarak, tedavi seçenekleri arasında B6 vitamini, Folik asit, B12 vitamin takviyesi ve betain uygulamasıyla düşük proteinli bir diyet bulunur (123).

Hafif HHcy için, folik asit takviyesinin kardiyovasküler ve tromboembolik risk üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalar karışık sonuçlar vermiştir. Amerikan Kalp Derneği, folik asit takviyesinin Hcy seviyelerini azaltabileceğini öne sürmektedir, ancak kardiyovasküler riskteki azalma belirsizdir. Bununla birlikte, Hcy seviyelerini düşürmeyi amaçlayan tedavi, karotis aterosklerozu ilerlemesini yavaşlatmada, primer inmeyi önlemeye yardımcı olmada ve hafif bilişsel bozuklukta beyin atrofisini geciktirmede umut vadetmektedir. B6, B12 vitamini veya folik asit takviyesi, riskler ve faydalar dengesi göz önüne alındığında, genel olarak avantajlı görünmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN ÖZELLİKLERİ

Prospektif olarak planlanan çalışmamıza Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 01/09/2023 tarihinde 2023/9 numarası ile etik kurul onayı verilmiştir. Çalışma öncesinde tüm hasta ve kontrol grubuna çalışma ayrıntılarını içeren bilgilendirilmiş onam formu verildi ve rızası alınanlar çalışmaya dahil edildi.

3.2. ÇALIŞMA DİZAYNI

a.Hasta grubu

Aralık 2023 – Aralık 2024 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi KBB Polikliğine akut dönemde periferik fasiyal paralizi ile başvuran ve İdiopatik Periferik Fasial Paralizi (Bell Palsi) tanısı alan 18-80 yaş arasında gönüllü toplam 80 hasta dahil edildi.

Çalışmadan Dışlama Kriterleri;

18 yaşından küçük ve 80 yaşından büyük hastalar

Ramsey Hunt Sendromu

Lyme Hastalığı

Travma

Tümör

İyatrojenik

Otitis media ve Kolesteatoma

Merkezi sinir sistemi hastalıklarına(Serebro-Vasküler Hastalık, Multiple skleroz, Guillain-Barré sendromu) bağlı gelişen fasiyal paralizi hastaları çalışmaya dahil edilmedi.

Fasiyal paralizi ile başvuran hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, BMI, kronik hastalık varlığı) , başvuru semptomları(fasial asimetri) ve Hause brackmann derecelendirme sistemine göre derecesi, otolojik semptom ve bulguları (çınlama, işitme kaybı), serum biyokimyası (karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri) ve ELİSA (HSV TİP 1-2 IgM, CMV IgM VZV IgM)'sı, B12, Folik Asit düzeyleri kayıt edildi. Hastalardan ek olarak homosistein düzeyi için kan alındı. Ayrıca çalışma grubundan semptom başlangıcından 1 ay sonra homosistein düzeyi için tekrar kan alındı.

İPFP tanısı alan hastalara 1 mg/kg metilprednizolon tedavisi başlanarak 2 hafta süresinde kademeli azalan dozlarda oral verildi. Hastalar 1, 2, 3, 4, 6, ve 8. haftalarda kontrollerde aynı hekim tarafından değerlendirildi ve hastalık durumu (HBS evreleri) not edildi. Metilprednizolon tedavisine ek olarak rastgele seçilen 40 hastaya 1 ay süre ile 250 mg B1, 250 mg B6, 1 mg B12 ve 5 mg folik asit vitamin kompleksi takviyesi oral olarak verildi.

b.Kontrol Grubu

2023-2024 yılları arasında check up nedeniyle Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran, fasiyal paralizi öyküsü olmayan, hasta grubuyla yaş, cinsiyet, Body Mass Index (BMI)'i ve kronik hastalıkları uyumlu gönüllü olan, 80 kişi kontrol grubuna dahil edildi. Kontrol grubundan rutin tetkikler için kan alınırken ek olarak homosistein düzeyi için kan alındı.

3.3. HOMOSİSTEİN ÖLÇÜMÜ

Homosistein düzeyleri için, hastaların muayene esnasında rutin tetkikler için kan alınırken ek olarak 5 cc venöz kan örneği 2 adet sarı kapaklı jelli tüpe alındı. Örnekler santrifüj cihazında düşük RPM (3000 RPM)'de santrifüj edilmiş, ayrılan serum örnekleri numaralandırılarak 1.5 ml'lik eppendorf tüplere alınıp analizin yapıldığı tarihe kadar -80°C'de muhafaza edildi. Çalışmanın sonunda Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden bütçe sağlandıktan sonra homosistein seviyeleri de çalışıldı. Serum homosistein enzime bağlı immünosorbent deneyi (ELISA) kiti kullanılarak ölçülmüştür.

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmamızda yer alan değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenlerde frekans ve yüzde; sürekli değişkenlerde ise minimum, maksimum ve ortanca olarak rapor edildi. Normallik varsayımları Shapiro-Wilk testi sonuçlarına göre incelendi. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test yöntemi, çoklu bağımsız grupların ölçümünde Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen gruplarda tedavi öncesi ve sonrası sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testinden yararlanıldı. İki değişken arasında ki korelasyon analizinde Spearman's rho korelasyon testinden yararlanıldı. Bu değişkenlerin gösteriminde ortanca, minimum ve maksimum değerleri gösterildi. Çalışmamızda yer alan tüm testlerde anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta grubunda 46 erkek (%57,5) ve 34 kadın (%42,5) toplam 80 hasta bulunmaktaydı. Yaş Ort.±Ss 50.46 ± 15.14 ve BMİ Ort.±Ss 30.10 ± 5.81 olarak saptandı. Kontrol grubunda 42 erkek (%52,5) ve 38 kadın (%47,5) toplam 80 hasta bulunmaktaydı. Yaş Ort.±Ss 49.65 ± 17.37 ve BMİ Ort.±Ss 29.70 ± 5.17 olarak saptandı. Yaş, cinsiyet ve BMİ her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadı ($p>0.05$).

Hasta grubunda 28 hastada (%35) ek bir hastalık yok iken 11 (%13.8) hastada DM, 4 (%5) hastada HT, 11 (%13.8) hem DM hem de HT, 2 (%2.5) hastada Romatizmal hastalık, 4 (%5.0) hastada Hipotiroidi, 3 (%3.8) SVO, 2 (%2.5) hastada KAH, 8 (%10) Hastada hem DM, HT hem de KAH, 7 (%8.8) hastada diğer hastalıklar saptandı. Kontrol grubunda ise 31 hastada (%38.8) ek bir hastalık yok iken 6 (%7.5) hastada DM, 6 (%7.5) hastada HT, 11 (%13.8) hem DM hem de HT, 4 (%5.0) hastada Romatizmal hastalık, 7 (%8.8) hastada Hipotiroidi, 3 (%3.8) SVO, 4 (%5.0) hastada KAH, 2 (%2.5) Hastada hem DM, HT hem de KAH, 6 (%7.5) hastada diğer hastalıklar saptandı. Her iki grup arasında ek hastalıklar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadı ($p>0.05$). Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik verileri Tablo-5’de gösterildi ($p=,549$).

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik verileri

		Kontrol				Hasta				p* /**
		Ort.	Ss	n	n %	Ort.	Ss	n	n %	
Yaş		49,65	17,37			50,46	15,14			,918*
Cinsiyet	Erkek			42	52,5%			46	57,5%	,525**
	Kadın			38	47,5%			34	42,5%	
BMI		29,70	5,17			30,10	5,81			,728*
Ek_Hastalık	Hastalık Yok			31	38,8%			28	35,0%	,549**
	Diyabet			6	7,5%			11	13,8%	
	Hipertansiyon			6	7,5%			4	5,0%	
	DM+HT			11	13,8%			11	13,8%	
	Diğer			6	7,5%			7	8,8%	
	Romatizmal Hastalık			4	5,0%			2	2,5%	
	DM+HT+KAH			2	2,5%			8	10,0%	
	Hipotiroidi			7	8,8%			4	5,0%	
	SVO			3	3,8%			3	3,8%	
	KAH			4	5,0%			2	2,5%	

(Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, n:sayı, p*: Mann-Whitney U Testi, p**:
Pearson Chi-Square testi)

Hasta grubunda 30 (%37.5) hasta sigara içmekteydi. Ortalama sigara kullanım miktarı(paket/yıl) Ort.±Ss 28.33 ± 27.74 olarak saptandı. Kontrol grubunda 36 (%45) hasta sigara içtiği saptandı. Ortalama sigara kullanım miktarı(paket/yıl) Ort.±Ss 32.61 ± 23.13 olarak saptandı (Tablo-6). Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadı ($p>0.05$).

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının sigara kullanımı ve süresinin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		Hasta Grubu		p ^{*/**}
		n	n %	N	n %	
Sigara	İçmiyor	44	55,0%	50	62,5%	,335*
	İçiyor	36	45,0%	30	37,5%	
Sigara (Paket/Yıl) Ort± Ss		32,61 ± 23,13		28,33 ± 27,74		,148**

(Ort: Ortalama, Ss: Standart Sapma, n:sayı, p*: Pearson Chi-Square Testi, p**:

Mann-Whitney U Testi)

Hasta grubunda toplam 80 hastanın 11 (%13,8)'inde daha önceden İPFP öyküsü olduğu ve bunların 5 (%45,5)i aynı taraftan paralizisi geçirdiğini saptadık. 10 (%12,5)'unda hastanında aile öyküsü mevcuttu.

**Grafik 1.** Hasta grubunda İPFP öyküsü, tarafı ve aile öyküsü dağılımı

Çalışmamıza İPFP hastaları en yaygın HBS evre III ile başvurdu.(31 hasta, %38,8) HBS evre II 12 (%15) hasta, HBS evre IV 20 (%25) hasta, HBS evre V 15 (%18,8) hasta, HBS evre VI 2 (%2,5) hasta ile başvurdu. Hastaların 45 (%56,3)'i sağ taraflı, 35 (%43,8)'i sol taraflı idi. İki taraf arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. ($p=,268$). Tablo-7'de İPFP tarafı ve başvuru esnasında HBS Evresi gösterildi. Taraf ile başvuru HBS evresi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=,057$).

Tablo 7. İPFP tarafı ve başvuru esnasında HBS evresinin karşılaştırılması

		Paralizi_Tarafı					
		Sağ n=45		Sol n=35		p* ,268	Total n=80
		n	n %	n	n %	p**	n n %
HBS_Evrelemesi	2.Evre	8	17,8%	4	11,4%	,057	12 15,0%
	3.Evre	20	44,4%	11	31,4%		31 38,8%
	4.Evre	11	24,4%	9	25,7%		20 25,0%
	5.Evre	5	11,1%	10	28,6%		15 18,8%
	6.Evre	1	2,2%	1	2,9%		2 2,5%

(n:sayı p*: Pearson Chi-Square Test, p**: Mann-Whitney U Testi)

Çalışma grubunda toplam 30 (%37,5) hastada DM tanısı ve 23 (%28,8) hastada ise HT tanısı mevcut idi. DM, HT tanısı olan ve olmayan gruplar arasında HBS evrelemesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-8).

Tablo 8. Hasta grubunda DM ve HT hastalıkları ile başvuru HBS evresi ilişkisi

		Hasta		HBS_Başvuru	
		n	n %	Ort ± Ss	p*
DM	Yok	50	62,5%	3,60 ± 1,11	,663
	var	30	37,5%	3,47 ± 0,94	
HT	yok	57	71,3%	3,54 ± 1,10	,824
	var	23	28,8%	3,57 ± 0,90	

(Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, n:sayı, p*: Mann-Whitney U Testi)

Çalışma grubunda 8 (%10) hastanın BMİ normal (18,5-23 arası), 10 (%12,5) hastanın BMİ hafif kilolu (23-25 arası), 22 (%27,5) hastanın BMİ aşırı kilolu (25-30 arası), 40 (%50) hastanın ise BMİ obez (30 ve üzeri) olarak saptandı.

Hastaların ilk başvurusunda HBS Evre II ile başvuran 12 hastanın BMİ Ort.±Ss sapma 29,92 ± 6,12, HBS Evre III ile başvuran 31 BMİ Ort.±Ss 30,77 ± 6,09, HBS Evre IV ile başvuran 20 hastanın BMİ Ort.±Ss a 30,14 ± 5,06, HBS Evre V ile başvuran 15 hastanın BMİ Ort.±Ss 28,65 ± 6,58, HBS Evre VI ile başvuran 2

hastanın ise BMİ Ort.±Ss 31,36 ± 0,37 olarak saptandı (Tablo-9). Başvuru HBS evresi ile BMİ arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 9. Başvuru HBS evrelerine göre BMİ karşılaştırılması

		BMİ		p*
		n	Ort ± Ss	
HBS_Başvuru	2.Evre	12	29,92 ± 6,12	,787*
	3.Evre	31	30,77 ± 6,09	
	4.Evre	20	30,14 ± 5,06	
	5.Evre	15	28,65 ± 6,58	
	6.Evre	2	31,36 ± 0,37	

(Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, n:sayı, p*: Kruskal Wallis Testi)

İPFP, yaş, BMİ, cinsiyet, sigara, DM, HT, başvuru Hcy düzeyleri lojistik regresyon analizi kullanılarak analiz edildi. Yaş, BMİ, cinsiyet, sigara, HT' İPFP gelişimi ile ilişkili olmadığı saptandı. DM varlığı OR [95% CI] = 2,22 [1,057–4,677], Hcy düzeyi OR [95% CI] = 1,259 [1,164–1,397] olarak saptandı. (Tablo-10) İPFP gelişimine DM varlığı ve Hcy düzeyinin pozitif etkisi olduğu gözlemlendi (DM: $p=0,036$, Hcy: $p<0,001$).

Tablo 10. İPFP gelişimini etkileyen faktörler

					95% C.I.for EXP(B)	
		B	p.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 ^a	Yaş	-,002	,904	,998	,974	1,023
	BMI	-,012	,713	,988	,926	1,054
	Homosistein	,246	,000	1,279	1,145	1,429
	Sigara(1)	-,222	,537	,801	,395	1,622
	Cinsiyet(1)	,320	,393	1,377	,661	2,871
	HT(1)	-,550	,293	,577	,207	1,609
	DM(1)	1,138	,022	3,122	1,178	8,273
Step 2 ^a	BMI	-,012	,710	,988	,926	1,054
	Homosistein	,246	,000	1,280	1,145	1,429
	Sigara(1)	-,223	,536	,800	,395	1,621
	Cinsiyet(1)	,326	,381	1,385	,668	2,870
	HT(1)	-,564	,271	,569	,209	1,552
	DM(1)	1,123	,019	3,075	1,198	7,891
	Step 3 ^a	Homosistein	,244	,000	1,277	1,144
Sigara(1)		-,209	,558	,811	,402	1,636
Cinsiyet(1)		,312	,399	1,366	,662	2,822
HT(1)		-,564	,270	,569	,209	1,551
DM(1)		1,119	,020	3,060	1,193	7,853
Step 4 ^a		Homosistein	,246	,000	1,279	1,146
	Cinsiyet(1)	,327	,375	1,387	,674	2,853
	HT(1)	-,595	,243	,552	,203	1,498
	DM(1)	1,150	,016	3,157	1,237	8,053
	Constant	-3,075	,000	,046		
Step 5 ^a	Homosistein	,234	,000	1,263	1,137	1,403
	HT(1)	-,545	,280	,580	,215	1,560
	DM(1)	1,091	,021	2,978	1,180	7,520
Step 6 ^a	Homosistein	,230	,000**	1,259	1,134	1,397
	DM(1)	,797	,036*	2,220	1,054	4,677

(Çoklu Değişken Lojistik Regresyon Analizi, R2=%23,1, p*<0,05, p**<0,001, Cls=%67,5)

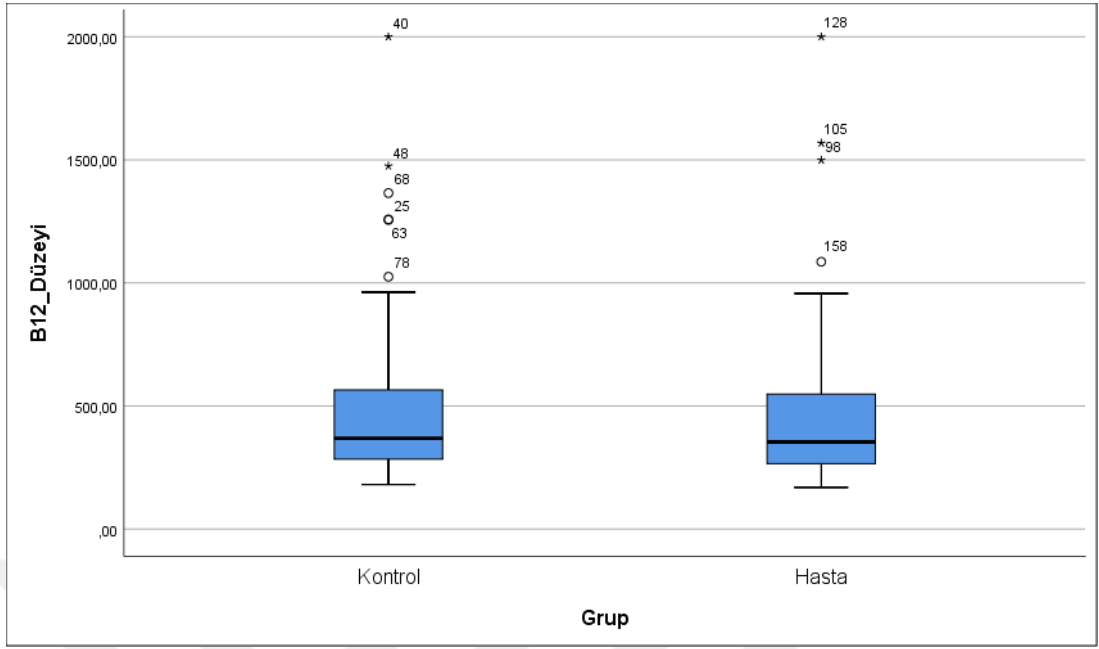
Hasta grubu serumlarında HSV-1, HSV-2 Ig M saptanmadı. 4 (%5) hastada VZV, 4 (%5) hastada EBV VCA, 2 (%2,5) hastada CMV oranlarında Ig-M pozitifliği saptandı.

Hasta grubunda serum B12 vitamin düzeyi Ort.±Ss 457,30 ± 309,86 *pg/ml*, serum Folik Asit düzeyi Ort.±Ss 7,57 ± 4,17 *ng/ml* ve serum Hcy düzeyi Ort.±Ss 14,88 ± 5,37 *μmol/l* olarak saptandı. Kontrol grubunda serum B12 vitamin düzeyi Ort.±Ss 495,63 ± 329,57 *pg/ml*, serum Folik Asit düzeyi Ort.±Ss 8,86 ± 4,40 *ng/ml* ve serum Hcy düzeyi Ort.±Ss 11,44 ± 3,00 *μmol/l* olarak saptandı. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında Folik asit ve Hcy düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0,05$). B12 düzeyi açısından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo-11).

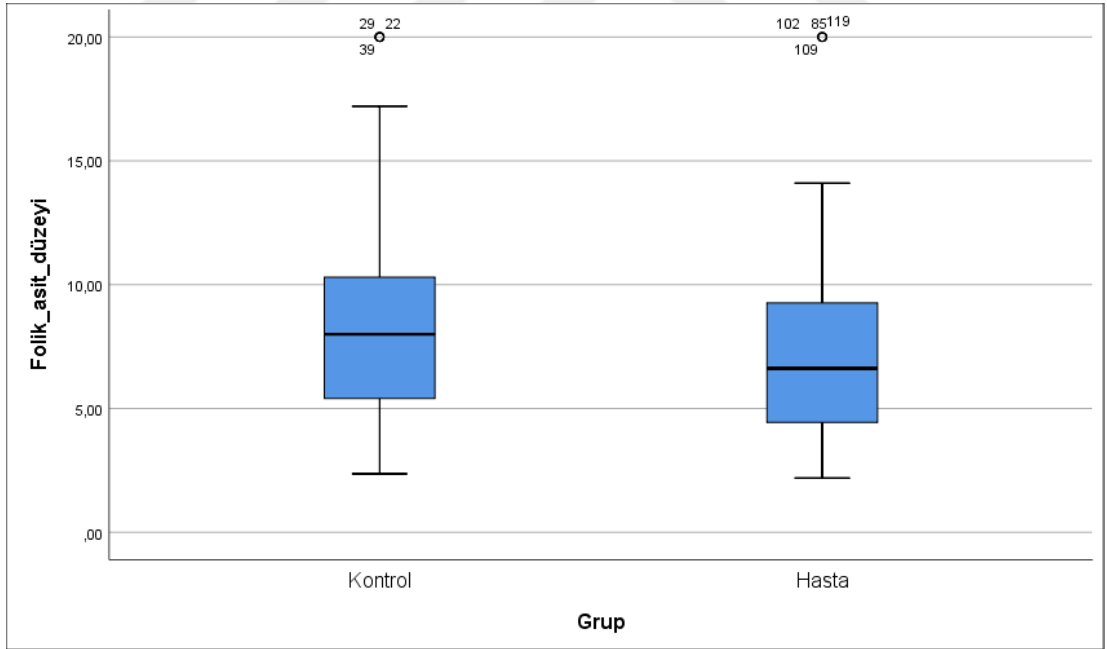
Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grupları arasında B12,Folik asit ve Hcy düzeylerinin karşılaştırılması

		Kontrol	Hasta	p*
B12 (<i>pg/ml</i>)	n	80	80	,409*
	min.	181,00	169,00	
	maks.	2000,00	2000,00	
	Ort.	495,63	457,30	
	Ss	329,57	309,86	
Folik_asit (<i>ng/ml</i>)	N	80	80	,034*
	min.	2,36	2,19	
	maks.	20,00	20,00	
	Ort.	8,86	7,57	
	Ss	4,40	4,17	
Homosistein(<i>μmol/l</i>)	N	80	80	,000*
	min.	5,27	6,57	
	maks.	18,75	37,47	
	Ort.	11,44	14,88	
	Ss	3,00	5,37	

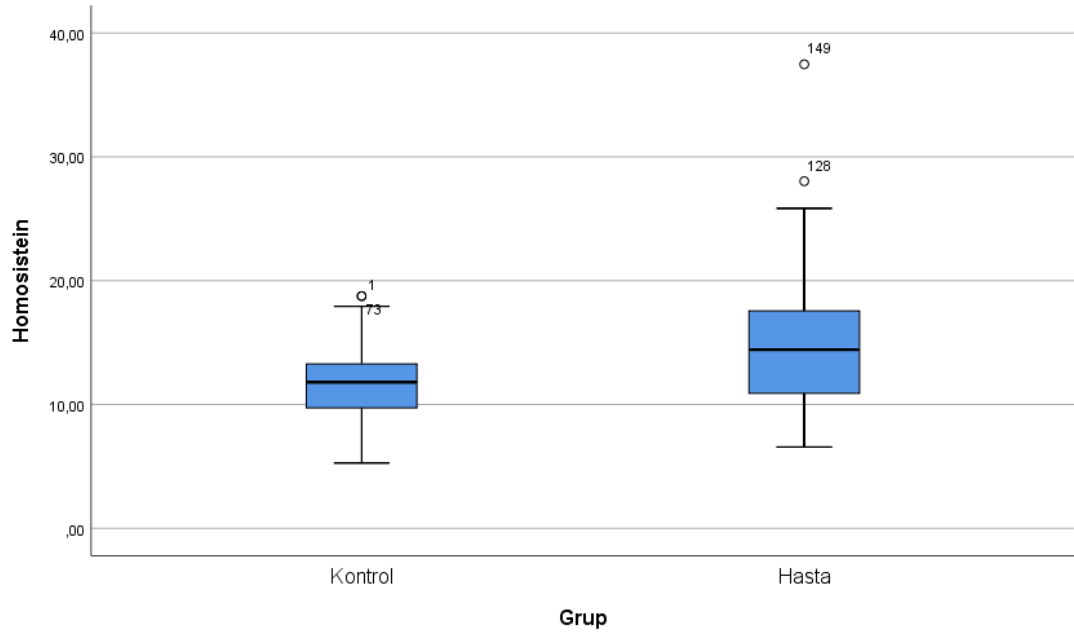
(n:sayı, min:minimum, maks: maksimum, Ort: Ortalama, Ss: Standart Sapma, p*: Mann-Whitney U Testi)



Grafik 2. İki grup arasında B12 düzeylerinin histogram ile gösterilmesi



Grafik 3. İki grup arasında Folik asit düzeylerinin histogram ile gösterilmesi



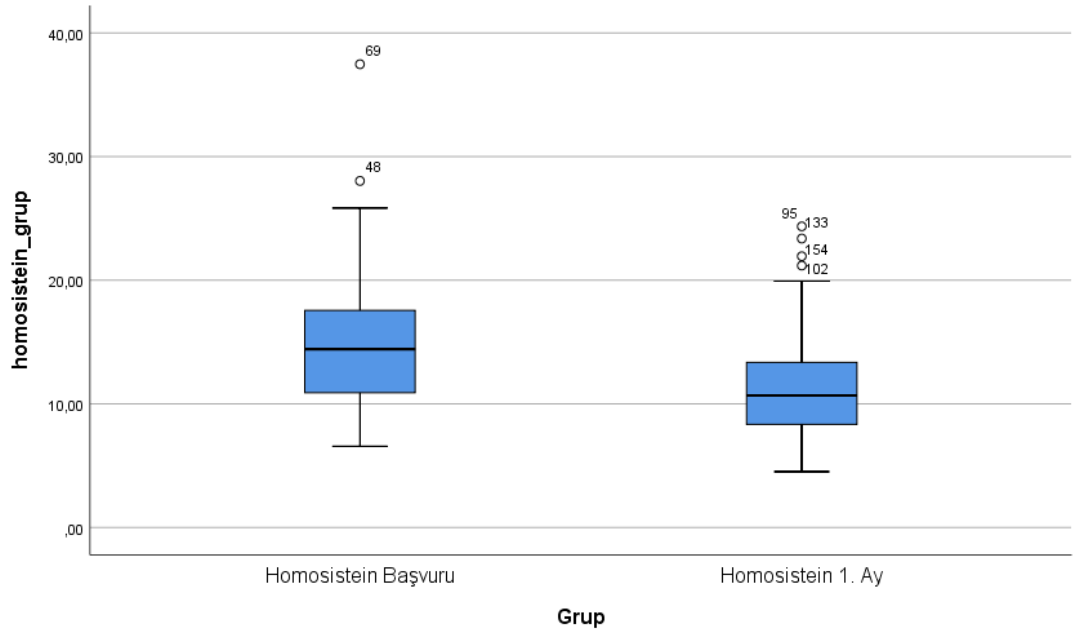
Grafik 4. İki grup arasında Hcy düzeylerinin histogram ile gösterilmesi

Hasta grubunda başvuru esnasında ölçülen serum Hcy düzeyi $Ort. \pm Ss$ $14,88 \pm 5,37 \mu mol/l$ olarak saptandı. 1. Ay kontrol serum Hcy düzeyi $Ort. \pm Ss$ $11,33 \pm 4,11 \mu mol/l$ olarak saptandı. Başvuru serum Hcy düzeyi ve 1. Ay kontrol serum Hcy düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p < 0,05$) (Tablo-12).

Tablo 12. Hasta grubunda başvuru ve 1.ay kontrol serum Hcy düzeyi ilişkisi

	Homosistein($\mu mol/l$)		Homosistein_1.ay($\mu mol/l$)		p*
	N	Ort $\pm$ Ss	n	Ort $\pm$ Ss	
Hasta	80	$14,88 \pm 5,37$	80	$11,33 \pm 4,11$	,000*

(n:sayı, Ort: Ortalama, Ss: Standart Sapma, p*: Wilcoxon Signed Ranks Testi)



Grafik 5. Hasta grubunda başvuru ve 1. ay Hcy düzeylerinin histogram ile gösterilmesi

Hasta grubu 1.ay serum Hcy düzeyi Ort.±Ss $11,33 \pm 4,11 \mu\text{mol/l}$ ile kontrol grubu serum Hcy düzeyi Ort.±Ss $11,44 \pm 3,00 \mu\text{mol/l}$ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,327$).

Tablo 13. Hasta grubu 1. ay Hcy düzeyi ile kontrol grubu Hcy düzeyinin karşılaştırılması

		Homosistein_düzeyi ($\mu\text{mol/l}$)				
		n	min	Maks	Ort ± Ss	p*
Grup	Kontrol	80	5,27	18,75	$11,44 \pm 3,00$	,327*
	Hasta 1. ay	80	4,52	24,35	$11,33 \pm 4,11$	

(n:sayı, min:minimum, maks: maksimum, Ort: Ortalama, Ss: Standart Sapma, p*: Mann-Whitney U Testi)

Hastaların 45 (%56.3)'i sağ taraf PFP ile başvururken 35 (%43.8)'i sol taraf PFP ile başvurduğu görüldü. Sağ taraf PFP'li hastaların başvuru esnasında serum Hcy düzeyi Ort.±Ss 15,90 ± 5,95 olarak saptandı. Sol taraf PFP'li hastaların başvuru esnasında serum Hcy düzeyi Ort.±Ss 13,57 ± 4,23 olarak saptandı. Sağ taraf PFP'li hastaların 1.ay serum Hcy düzeyi Ort.±Ss sapma 11,85 ± 4,60 $\mu\text{mol/l}$ olarak saptandı. Sol taraf PFP'li hastaların 1. ay serum Hcy düzeyi Ort.±Ss 10,67 ± 3,32 $\mu\text{mol/l}$ olarak saptandı. Paralizi tarafı ile başvuru esnasında ve 1. ay serum Hcy düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-14).

Tablo 14. PFP tarafı ile serum Hcy düzeyi arasında ki ilişki

	Paralizi_Taraf				
	Sağ		Sol		p*
	n	Ort ± Ss	n	Ort ± Ss	
Homosistein	45	15,90 ± 5,95	35	13,57 ± 4,23	,080*
Homosistein_1.ay	45	11,85 ± 4,60	35	10,67 ± 3,32	,248*

(n:sayı, Ort: Ortalama, SD: Standart Sapma, p*: Mann-Whitney U Testi)

Hastaların ilk başvurusunda HBS Evre II ile başvuran 12 hastanın serum Hcy düzeyi Ort.±Ss 14,55 ± 3,99 $\mu\text{mol/l}$, 1.ay serum Hcy düzeyi Ort.±Ss 10,44 ± 4,43 $\mu\text{mol/l}$ olarak saptandı. HBS Evre III ile başvuran 31 hastanın serum Hcy düzeyi Ort.±Ss 16,17 ± 5,99 $\mu\text{mol/l}$, 1.ay serum Hcy düzeyi Ort.±Ss 12,30 ± 4,24 $\mu\text{mol/l}$ olarak saptandı. HBS Evre IV ile başvuran 20 hastanın serum Hcy düzeyi Ort.±Ss 13,53 ± 5,00 $\mu\text{mol/l}$, 1.ay serum Hcy düzeyi Ort.±Ss 11,07 ± 3,91 olarak saptandı. HBS Evre V ile başvuran 15 hastanın serum Hcy düzeyi Ort.±Ss 14,27 ± 5,68 $\mu\text{mol/l}$, 1.ay serum Hcy düzeyi Ort.±Ss 10,28 ± 3,97 $\mu\text{mol/l}$ olarak saptandı. HBS Evre VI ile başvuran 2 hastanın ise serum Hcy düzeyi Ort.±Ss 14,92 ± 1,85 $\mu\text{mol/l}$, 1.ay serum Hcy düzeyi Ort.±Ss 12,29 ± 2,84 $\mu\text{mol/l}$ olarak saptandı. Başvuru esnasında ki HBS evrelemesi ile başvuru esnasında ki serum Hcy düzeyi ve 1. ay Hcy düzeyleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-15).

Tablo 15. Hasta grubunun başvuru HBS Evrelemesi ile başvuru ve 1. ay serum Hcy düzeyleri ilişkisi

		Homosistein				Homosistein_1.ay	
		n	n%	Ort.±Ss	p*	Ort±Ss	p*
HBS_Başvuru	2.Evre	12	15,0%	14,55±3,99	,378*	10,44±4,43	,240*
	3.Evre	31	38,8%	16,17±5,99		12,30±4,24	
	4.Evre	20	25,0%	13,53±5,00		11,07±3,91	
	5.Evre	15	18,8%	14,27±5,68		10,28±3,97	
	6.Evre	2	2,5%	14,92±1,85		12,29±2,84	

(n:sayı, Ort: Ortalama, Ss: Standart Sapma, p*: Kruskal Wallis Testi)

Hasta grubunda 4. Haftada HBS Evre I olan 47 hastanın başvuru ve 1. ay serum Hcy düzeyi sırasıyla Ort.±Ss 15,11 ±6,03 $\mu\text{mol/l}$, 11,72±4,50 $\mu\text{mol/l}$, HBS Evre II olan 20 hastanın başvuru ve 1. ay serum Hcy düzeyi sırasıyla Ort.±Ss 14,15 ±4,19 $\mu\text{mol/l}$, 11,3±4,09 $\mu\text{mol/l}$, HBS Evre III olan 10 hastanın başvuru ve 1. ay serum Hcy düzeyi sırasıyla Ort.±Ss 14,42 ±4,56 $\mu\text{mol/l}$, 9,82±2,17 $\mu\text{mol/l}$, HBS Evre IV olan 3 hastanın başvuru ve 1. ay serum Hcy düzeyi sırasıyla Ort.±Ss 17,62 ±4,86 $\mu\text{mol/l}$, 11,62±2,32 $\mu\text{mol/l}$ olarak saptandı. Başvuru ve 1. ay serum Hcy düzeyleri ile 4. Hafta HBS evreleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hasta grubunda 6. Haftada HBS Evre I olan 57 hastanın başvuru ve 1. ay serum Hcy düzeyi sırasıyla Ort.±Ss 14,91 ±5,86 $\mu\text{mol/l}$, 11,58±4,57 $\mu\text{mol/l}$, HBS Evre II olan 15 hastanın başvuru ve 1. ay serum Hcy düzeyi sırasıyla Ort.±Ss 14,09 ±2,87 $\mu\text{mol/l}$, 10,61±2,83 $\mu\text{mol/l}$, HBS Evre III olan 8 hastanın başvuru ve 1. ay serum Hcy düzeyi sırasıyla Ort.±Ss 16,11 ±5,53 $\mu\text{mol/l}$, 10,92±2,28 $\mu\text{mol/l}$ olarak saptandı. Başvuru ve 1. ay serum Hcy düzeyleri ile 6. Hafta HBS evreleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hasta grubunda 8. Haftada HBS Evre I olan 64 hastanın başvuru ve 1. ay serum Hcy düzeyi sırasıyla Ort.±Ss 14,86 ±5,59 $\mu\text{mol/l}$, 11,39±4,41 $\mu\text{mol/l}$, HBS Evre II olan 9 hastanın başvuru ve 1. ay serum Hcy düzeyi sırasıyla Ort.±Ss 14,84 ±4,32 $\mu\text{mol/l}$, 11,18±2,98 $\mu\text{mol/l}$, HBS Evre III olan 7 hastanın başvuru ve 1. ay serum Hcy düzeyi sırasıyla Ort.±Ss 15,12 ±5,15 $\mu\text{mol/l}$, 11,01±2,44 $\mu\text{mol/l}$ olarak saptandı. Başvuru ve 1. ay serum Hcy düzeyleri ile 6. Hafta HBS evreleri arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-16).

Tablo 16. 4, 6 ve 8. Hafta HBS evreleri ile başvuru ve 1. ay serum Hcy düzeyleri arasında ki ilişki

			Homosistein		Homosistein_1.ay	p*
			p*			
HBS_4._Hafta	1.Evre	n(n%)	47(58,8%)	,729*	47(58,8%)	,646*
		Ort.	15,11		11,72	
		Ss	6,03		4,50	
	2.Evre	n(n%)	20(25%)		20(25%)	
		Ort.	14,15		11,13	
		Ss	4,19		4,09	
	3.Evre	n(n%)	10(12,5%)		10(12,5%)	
		Ort.	14,42		9,82	
		Ss	4,56		2,17	
	4.Evre	n(n%)	3(3,8%)		3(3,8%)	
		Ort.	17,62		11,62	
		Ss	4,86		2,32	
HBS_6.Hafta	1.Evre	n(n%)	57(71,3%)	,841*	57(71,3%)	,811*
		Ort.	14,91		11,58	
		Ss	5,86		4,57	
	2.Evre	n(n%)	15(18,8%)		15(18,8%)	
		Ort.	14,09		10,61	
		Ss	2,87		2,83	
	3.Evre	n(n%)	8(10%)		8(10%)	
		Ort.	16,11		10,92	
		Ss	5,53		2,28	
HBS_8.Hafta	1.Evre	n(n%)	64(80%)	,968*	64(80%)	,991*
		Ort.	14,86		11,39	
		Ss	5,59		4,41	
	2.Evre	n(n%)	9(11,3%)		9(11,3%)	
		Ort.	14,84		11,18	
		Ss	4,32		2,98	
	3.Evre	n(n%)	7(8,8%)		7(8,8%)	
		Ort.	15,12		11,01	
		Ss	5,15		2,44	

(n:sayı, Ort: Ortalama, Ss: Standart Sapma, p*: Kruskal Wallis Testi)

Hasta grubu başvuru esnasında ki serum Hcy düzeyi ile başvuru HBS evrelemesi arasında istatistiksel olarak korelasyon saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-17).

Tablo 17. Başvuru esnasındaki Hcy düzeyi ile başvuru HBS evresi arasında ki korelasyon ilişkisi

			Homosistein	HBS_Başvuru
Spearman's rho	Homosistein	Correlation Coefficient	1,000	-,128
		Sig. (2-tailed)	.	,259
		N	80	80
	HBS_Başvuru	Correlation Coefficient	-,128	1,000
		Sig. (2-tailed)	,259	.
		N	80	80

(Spearman's rho korelasyon testi $p=0,259$)

Hasta grubu 1.ay serum Hcy düzeyi ile başvuru HBS evrelemesi arasında istatistiksel olarak korelasyon saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-18).

Tablo 18. Hasta grubu 1. ay serum Hcy düzeyi ile başvuru HBS evresi arasında ki korelasyon ilişkisi

			Homosistein_1.ay	HBS_Başvuru
Spearman's rho	Homosistein_1.ay	Correlation Coefficient	1,000	-,090
		Sig. (2-tailed)	.	,427
		N	160	80
	HBS_Başvuru	Correlation Coefficient	-,090	1,000
		Sig. (2-tailed)	,427	.
		N	80	80

(Spearman's rho korelasyon testi $p=0,427$)

Hasta grubu başvuru esnasında ki serum Hcy düzeyi ile 4.Hafta HBS evrelemesi arasında istatistiksel olarak korelasyon saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-19).

Tablo 19. Hasta grubu başvuru esnasındaki Hcy düzeyi ile 4. Hafta HBS evresi arasında ki korelasyon ilişkisi

			Homosistein	HBS_4.Hafta
Spearman's rho	Homosistein	Correlation Coefficient	1,000	,016
		Sig. (2-tailed)	.	,886
		N	160	80
	HBS_4.Hafta	Correlation Coefficient	,016	1,000
		Sig. (2-tailed)	,886	.
		N	80	80

(Spearman's rho korelasyon testi $p=0,886$)

Hasta grubu 1. ay serum Hcy düzeyi ile 4.Hafta HBS evrelemesi arasında istatistiksel olarak korelasyon saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-20).

Tablo 20. Hasta grubu 1.ay aserum Hcy düzeyi ile 4. Hafta HBS evresi arasında ki korelasyon ilişkisi

			Homosistein_1.ay	HBS_4._Hafta
Spearman's rho	Homosistein_1.ay	Correlation Coefficient	1,000	-,093
		Sig. (2-tailed)	.	,411
		N	160	80
	HBS_4._Hafta	Correlation Coefficient	-,093	1,000
		Sig. (2-tailed)	,411	.
		N	80	80

(Spearman's rho korelasyon testi $p=0,411$)

Hasta grubu başvuru esnasında ki serum Hcy düzeyi ile 8.Hafta HBS evrelemesi arasında istatistiksel olarak korelasyon saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-21).

Tablo 21. Hasta grubu başvuru esnasındaki Hcy düzeyi ile 8. Hafta HBS evresi arasında ki korelasyon ilişkisi

			Homosistein	HBS_8.Hafta
Spearman's rho	Homosistein	Correlation	1,000	,026
		Coefficient		
		Sig. (2-tailed)	.	,820
		N	80	80
	HBS_8.Hafta	Correlation	,026	1,000
		Coefficient		
		Sig. (2-tailed)	,820	.
		N	80	80

(Spearman's rho korelasyon testi, $p=0,820$)

Hasta grubu 1.ay serum Hcy düzeyi ile 8.Hafta HBS evrelemesi arasında istatistiksel olarak korelasyon saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-22).

Tablo 22. Hasta grubu 1.ay aserum Hcy düzeyi ile 4. Hafta HBS evresi arasında ki korelasyon ilişkisi

			Homosistein_1.ay	HBS_8.Hafta
Spearman's rho	Homosistein_1.ay	Correlation	1,000	,013
		Coefficient		
		Sig. (2-tailed)	.	,911
		N	80	80
	HBS_8.Hafta	Correlation	,013	1,000
		Coefficient		
		Sig. (2-tailed)	,911	.
		N	80	80

(Spearman's rho korelasyon testi, $p=0,911$)

Hasta grubunda 80 hastada iyileşme süresi Ort.±Ss 5,05 ± 1,42 hafta olarak saptandı. 8. Hafta kontrolde 73(%91,3) hasta HBS evre I, II olarak iyileşti. 7 (%8,8)'i HBS evre III olarak iyileşti. HBS evre II ile başvuran 12 hastanın tamamı

HBS evre I olarak iyileşti ve Ort.±Ss 4,33 ± 0,78 hafta olarak saptandı. HBS evre III ile başvuran 31 hastanın 29 (%93,5)'u HBS evre I, 2 (%6,5)'si HBS evre II olarak iyileşti ve Ort.±Ss 4,84 ± 1,24 hafta olarak saptandı. HBS evre IV ile başvuran 20 hastanın 14 (%70)'ü HBS evre I, 4 (%20)'ü HBS evre II, 2 (%10)'si HBS evre III olarak iyileşti ve Ort.±Ss 5,40 ± 1,60 hafta olarak saptandı. HBS evre V ile başvuran 15 hastanın 9 (%60)'ü HBS evre I, 2 (%13,3)'si HBS evre II, 4 (%26,7)'ü HBS evre III olarak iyileşti ve Ort.±Ss 5,33 ± 1,63 hafta olarak saptandı. . HBS evre VI ile başvuran 2 hastanın, 1 (%50)'i HBS evre II, 1 (%50)'i HBS evre III olarak iyileşti ve Ort.±Ss 7,00 ± 1,41 hafta olarak saptandı. Başvuru HBS evreleri ile 8. Hafta HBS evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Başvuru HBS evrelemesi ile iyileşme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0,05$) Başvuru HBS evrelemesi ile son HBS evrelemesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Tablo-23).

Tablo 23. Hasta grubu başvuru HBS evresi ile 8.Hafta HBS evresi ve iyileşme süreleri arasındaki ilişki

		HBS_8.Hafta					Süre	p**
		1.Evre	2.Evre	3.Evre	p*			
HBS_Başvuru	2.Evre n(n%)	12(100%)	0	0	000			,072
	Ort.						4,33	
	Ss						,78	
	3.Evre n(n%)	29(93,5%)	2(6,5%)	0				
	Ort.						4,84	
	Ss						1,24	
	4.Evre n(n%)	14(70%)	4(20%)	2(10%)				
	Ort.						5,40	
	Ss						1,60	
	5.Evre n(n%)	9(60%)	2(13,3%)	4(26,7%)				
	Ort.						5,33	
	Ss						1,63	
	6.Evre n(n%)	0	1(50%)	1(50%)				
	Ort.						7,00	
	Ss						1,41	
	Total n(n%)	64(80%)	9(11,3%)	7(8,8%)				
	Ort.						5,05	
	Ss						1,42	

(n: sayı, Ort: Ortalama, Ss: Standart Sapma, p*: Wilcoxon Signed Ranks Testi , p**: Kruskal Wallis Testi)

Hasta grubunda iyileşme süresi ile başvuru esnasında ki Hcy düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,495$) (Tablo-24).

Tablo 24. Hasta grubu iyileşme süresi ile başvuru esnasında ki Hcydüzeyleri arasında korelasyon ilişkisi

		İyileşme_Süre	
		leri	Homosistein
Spearman's rho	İyileşme_Süreleri	Correlation Coefficient	1,000
		Sig. (2-tailed)	-,077
		N	.
	Homosistein	Correlation Coefficient	80
		Sig. (2-tailed)	,495
		N	80

(Spearman's rho korelasyon testi, $p=0,495$)

Hasta grubunda iyileşme süresi 1. ay serum Hcy düzeyleri farkı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,361$) (Tablo-25).

Tablo 25. Hasta grubu iyileşme süresi ile 1. ay serum Hcy düzeyleri arasında korelasyon ilişkisi

		İyileşme_Süre	
		leri	Homosistein_1.ay
Spearman's rho	İyileşme_Süreleri	Correlation Coefficient	1,000
		Sig. (2-tailed)	-,104
		N	.
	Homosistein_1.ay	Correlation Coefficient	80
		Sig. (2-tailed)	,361
		N	80

(Spearman's rho korelasyon testi, $p=0,361$)

Çalışma grubunda DM tanısı olan 30 (%37,5) hasta Ort.±Ss 4,93±1,36 haftada iyileşirken, DM tanısı olmayan 50 (%62,5) hasta ise Ort.±Ss 5,12±1,47 haftada iyileşti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,592$) HT tanısı olan 23 (%28,8) hasta Ort.±Ss 4,78±1,17 haftada iyileşirken, HT tanısı olmayan 57 (%71,3) Ort.±Ss 5,16±1,51 haftada iyileşti. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,380$). 8.Hafta HBS evresinde DM olan grupta Ort.±Ss 1,30 ± 0,65 iken DM olmayan grupta Ort.±Ss 1,28 ± 0,61 olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,966$) HT olan grupta 8.Hafta HBS evresi Ort.±Ss 1,22 ± 0,52 iken HT olmayan grupta 8.Hafta HBS evresi Ort.±Ss 1,32 ± 0,66 olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,647$) (Tablo-26).

Tablo 26. Hasta grubunda DM ve HT varlığına göre iyileşme süreleri ve 8.Hafta HBS evreleri arasında ki ilişki

			İyileşme_Süreleri	p*	HBS_8.Hafta	p*
Dm	yok	n (n%)	50 (62,5%)	,592	50 (62,5%)	,966
		Ort.	5,12		1,28	
		Ss	1,47		,61	
	var	n (n%)	30 (37,5%)		30 (37,5%)	
		Ort.	4,93		1,30	
		Ss	1,36		,65	
Ht	yok	n (n%)	57 (71,3%)	,380	57 (71,3%)	,647
		Ort.	5,16		1,32	
		Ss	1,51		,66	
	var	n(n%)	23 (28,8%)		23 (28,8%)	
		Ort.	4,78		1,22	
		Ss	1,17		,52	

(n:sayı, Ort: Ortalama, SD: Standart Sapma, p*: Mann-Whitney U Testi)

BMİ indeksi normal olan grupta iyileşme süresi Ort.±Ss 5,25±1,49 hafta ve 8.Hafta HBS evresi Ort.±Ss sapma 1,75±0,89 olarak saptandı, hafif kilolu olan grupta iyileşme süresi Ort.±Ss 4,00 ±0,00 hafta ve 8.Hafta HBS Ort.±Ss 1,00±0,00 olarak saptandı, aşırı kilolu olan grupta iyileşme süresi Ort.±Ss 5,36±1,56 hafta ve 8.Hafta HBS evresi Ort.±Ss 1,41±0,73 olarak saptandı, obez olan grupta iyileşme süresi Ort.±Ss 5,10 ±1,43 hafta ve 8.Hafta HBS evresi Ort.±Ss 1,20±0,52 olarak saptandı.BMİ indeksi ile hem iyileşme süresi hem de 8.Hafta HBS evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-27).

Tablo 27. Hasta grubunda BMİ aralığına göre iyileşme ve 8.Hafta HBS evreleri arasında ki ilişki

BMİ_ARALIK	İyileşme				HBS_8.Hafta			
	n	n%	Ort. ± Ss	P*	n	n%	Ort. ±Ss	P*
Normal	8	10,0%	5,25 ±1,49	,450	16	10,0%	1,75 ±0,89	,220
Hafif Kilolu	10	12,5%	4,00 ±0,00		22	12,5%	1,00 ±0,00	
Aşırı Kilolu	22	27,5%	5,36 ±1,56		44	27,5%	1,41 ±0,73	
Obez	40	50,0%	5,10 ±1,43		78	50,0%	1,20 ±0,52	

(n:sayı, Ort: Ortalama, SD: Standart Sapma, Spearman's rho korelasyon testi, $p>0,05$)

Hasta grubunda İPFP tedavisine ek olarak vitamin takviyesi alan 40 hastanın başvuru esnasında serum B12 vitamin düzeyi Ort.±Ss 459,10 ± 332,58 *pg/ml*, serum Folik Asit düzeyi Ort.±Ss 6,94 ± 3,35 *ng/ml* ve serum Hcy düzeyi Ort.±Ss 15,21 ± 5,99 *μmol/l* olarak saptandı. PFP tedavisine ek olarak vitamin takviyesi almayan 40 başvuru esnasında serum B12 vitamin düzeyi Ort.±Ss 455,50 ± 289,5861 *pg/ml*, serum Folik Asit düzeyi Ort.±Ss 8,20 ± 4,82 *ng/ml* ve serum Hcy düzeyi Ort.±Ss 14,54 ± 4,72 *μmol/l* olarak saptandı. Başvuru esnasında ki B12, Folik Asit ve serum Hcy düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hasta grubunda İPFP tedavisine ek olarak vitamin takviyesi alan 40 hastanın 1. Ay kontrol serum Hcy düzeyi Ort.±Ss 10,13 ± 3,32 *μmol/l* olarak saptandı. İPFP tedavisine ek olarak vitamin takviyesi almayan 40 hastanın 1. Ay kontrol serum Hcy düzeyi

Ort.±Ss 12,54 ± 4,50 $\mu\text{mol/l}$ olarak saptandı. 1. Ay serum Hcy düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$) (Tablo-28).

Tablo 28. Hasta grubunda vitamin takviyesi alan ve almayan subgrupların başvuru esnasında serum B12, Folik asit, Hcy ve 1. ay Hcy düzeylerinin karşılaştırılması

		Vit_Takviye		
		Almadı	Aldı	p*
B12 (pg/ml)	n	40	40	,679
	min.	169,00	217,00	
	maks.	1568,00	2000,00	
	Ort.	455,50	459,10	
	Ss	289,61	332,58	
Folik_asit (ng/ml)	n	40	40	,338
	min.	2,19	2,20	
	maks.	20,00	14,00	
	Ort.	8,20	6,94	
	Ss	4,82	3,35	
Homosistein($\mu\text{mol/l}$)	n	40	40	,821
	min.	6,57	7,44	
	maks.	25,39	37,47	
	Ort.	14,54	15,21	
	Ss	4,72	5,99	
Homosistein_1.ay ($\mu\text{mol/l}$)	n	40	40	,008
	min.	5,58	4,52	
	maks.	24,35	21,18	
	Ort.	12,54	10,13	
	Ss	4,50	3,32	

(n:sayı, min:minimum, maks: maksimum, Ort: Ortalama, Ss: Standart Sapma, p*: Mann-Whitney U Testi)

Her iki subgrupta da başvuru Hcy düzeylerinin, 1. Ay Hcy düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ($p<0,05$) (Tablo-29).

Tablo 29. Hasta grubu vitamin takviyesine göre başvuru ve 1. Ay Hcy düzeylerinin karşılaştırılması

		Homosistein				Homosistein_1.ay				
		n	min.	maks.	Ort. ±Ss	n	min.	maks.	Ort. ±Ss	p*
Vit_	Almadı	40	6,57	25,39	14,54±4,72	40	5,58	24,35	12,54 ±4,50	,003
Takviye	Aldı	40	7,44	37,47	15,21 ±5,99	40	4,52	21,18	10,13 ±3,32	,000

(n:sayı, min:minimum, maks: maksimum, Ort: Ortalama, Ss: Standart Sapma, p*:

Wilcoxon Signed Ranks Testi)

Vitamin takviyesi alan hastaların serum Hcy düzeyi Ort.±Ss 15,21 ± 5,99 $\mu\text{mol/l}$, vitamin takviyesi almayan hastaların serum Hcy düzeyi Ort.±Ss 14,54 ± 4,72 $\mu\text{mol/l}$ olarak saptandı. Her iki subgrup da Kontrol grubu serum Hcy düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Vitamin takviyesi alan hasta sub grubunda 1. Ay kontrol serum Hcy düzeyi Ort.±Ss 10,13 ± 3,32 $\mu\text{mol/l}$ olarak saptandı ve kontrol grubu serum Hcy düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptandı ($p=0,011$). Vitamin takviyesi almayan subgrup da 1. Ay kontrol serum Hcy düzeyi Ort.±Ss 12,54 ± 4,50 $\mu\text{mol/l}$ olarak saptandı ve kontrol grubuna serum Hcy düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,348$) (Tablo-30).

Tablo 30. Hasta grubu vitamin takviyesi alan ve almayan subgrupların başvuru ve 1. Ay Hcy düzeyleri ile kontrol grubu Hcy düzeyi ilişkisi

		Almadı	Kontrol	p*	Aldı	Kontrol	p*
Homosistein	Ort.±Ss	14,54±4,72	11,44±3,00	,001	15,21±5,99	11,44±3,00	,000
Homosistein_1.ay	Ort.±Ss	12,54±4,50	11,44±3,00	,348	10,13±3,32	11,44±3,00	,011

(Ort: Ortalama, Ss: Standart Sapma, p*: Mann-Whitney U Testi)

Hasta grubunda vitamin takviyesi almayan subgrupta başvuru HBS'si evre II olan 4 (%10), evre III olan 19 (%47,5), evre IV olan 9 (%22,5), evre V olan 7 (%17,5), evre VI olan 1 (%2,5) hasta saptandı. 4. Haftada HBS'si evre I olan 24 (%60), evre II olan 10 (%25), evre III olan 4 (%10), evre IV olan 2 (%5) hasta saptandı. 6. Haftada HBS'si evre I olan 29 (%72,5), evre II olan 7 (%17,5), evre III olan 4 (%10) hasta saptandı. 8. Haftada HBS'si evre I olan 32 (%80), evre II olan 5 (%12,5), evre III olan 3 (%7,5) hasta saptandı. Hasta grubunda vitamin takviyesi alan subgrupta başvuru HBS'si evre II olan 8 (%20), evre III olan 12 (%30), evre IV olan 11 (%27,5), evre V olan 8 (%20), evre VI olan 1 (%2,5) hasta saptandı. 4. Haftada HBS'si evre I olan 23 (%57,5), evre II olan 10 (%25), evre III olan 6 (%15), evre IV olan 1 (%2,5) hasta saptandı. 6. Haftada HBS'si evre I olan 28 (%70), evre II olan 8 (%20), evre III olan 4 (%10) hasta saptandı. 8. Haftada HBS'si evre I olan 32 (%80), evre II olan 4 (%10), evre III olan 4 (%10) hasta saptandı. Vitamin takviyesi alan ve almayan gruplar arasında başvuru esnası, 4, 6, 8. Hafta HBS evreleri benzerdi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-31).

Tablo 31. Hasta grubu vitamin takviyesi alan ve almayan subgrupları ile başvuru esnası, 4, 6, 8. Hafta HBS evreleri arasında ki ilişki

		Vitamin takviyesi				
		Almadı		aldı		
		N	n %	n	n %	p*
HBS_Başvuru	2.Evre	4	10,0%	8	20,0%	,968
	3.Evre	19	47,5%	12	30,0%	
	4.Evre	9	22,5%	11	27,5%	
	5.Evre	7	17,5%	8	20,0%	
	6.Evre	1	2,5%	1	2,5%	
HBS_4._Hafta	1.Evre	24	60,0%	23	57,5%	,819
	2.Evre	10	25,0%	10	25,0%	
	3.Evre	4	10,0%	6	15,0%	
	4.Evre	2	5,0%	1	2,5%	
HBS_6.Hafta	1.Evre	29	72,5%	28	70,0%	,827
	2.Evre	7	17,5%	8	20,0%	
	3.Evre	4	10,0%	4	10,0%	
HBS_8.Hafta	1.Evre	32	80,0%	32	80,0%	,956
	2.Evre	5	12,5%	4	10,0%	
	3.Evre	3	7,5%	4	10,0%	

(n:sayı, p*: Mann-Whitney U Testi)

Hasta grubunda vitamin takviyesi almayan 40 hastaların iyileşme süresi Ort.±Ss sapma $5,00 \pm 1,43$ hafta olarak saptandı. Vitamin takviyesi alan 40 hastanın ise ve iyileşme süresi Ort.±Ss $5,10 \pm 1,43$ hafta olarak saptandı. Her iki subgrubun iyileşme süreleri benzerdi ve subgruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-32).

Tablo 32. Hasta grubu vitamin takviyesi durumuna göre iyileşme süreleri arasında ki ilişki

		İyileşme Süresi(hafta)		
		n	Ort. ±Ss	p*
Vit_Takviye	Almadı	40	$5,00 \pm 1,43$	,700
	Aldı	40	$5,10 \pm 1,43$	

(Ort: Ortalama, Ss: Standart Sapma, p*: Mann-Whitney U Testi)

Hasta grubunda vitamin takviyesi alan 40 hastanın 8 .Hafta HBS evresi Ort.±Ss $1,30 \pm 0,65$, vitamin takviyesi almayan 40 hastanın Ort.±Ss $1,27 \pm 0,60$ olarak saptandı. 8. Hafta HBS evresi ile vitamin takviye durumu arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo-33).

Tablo 33. Hasta grubu vitamin takviyesi durumuna göre 8. Hafta HBS evresi

		HBS_8.Hafta		
		n	Ort. ±Ss	p*
Vit_Takviye	Almadı	40	$1,27 \pm 0,60$	,956
	Aldı	40	$1,30 \pm 0,65$	

(Ort: Ortalama, Ss: Standart Sapma, p*: Mann-Whitney U Testi)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda akut idiyopatik periferik fasial paralizi (İFPF) hastalarında serum Homosistein (Hcy) düzeyi ile kontrol grubu serum Hcy düzeyi karşılaştırıldı ve hasta grubunda Hcy düzeyinin anlamlı derece de yüksek ve İFPF gelişiminde bir risk faktörü olduğunu saptadık. Ayrıca hasta grubunda başvuru esnasında ve 1. ayda serum Hcy düzeyleri de karşılaştırıldı ve başvuru esnasında anlamlı derece de yüksek saptandı. Literatürde PFP ile Hcy düzeyine dair araştırmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamız bu konuda ilk olma özelliği taşımaktadır.

Bell Palsi olarak da adlandırılan İFPF, İskoç anatomist Sir Charles Bell'in adını taşıyan, en sık görülen akut mono-nöropati ve fasiyal sinir parezi/paralizi ile ilişkili en sık görülen tanıdır. Her yıl 100.000 kişide 11-40 vaka meydana gelir ve yaygınlık her iki cinsiyette de benzerdir. İFPF insidansı, çoğunlukla 30-45 yaş grubunda görülür (5).

Bell Palsinin gelişimine potansiyel katkıda bulunanlar olarak bağışıklık, enfeksiyöz ve iskemik mekanizmaları suçlayan çeşitli kanıtlar mevcuttur, ancak Bell palsinin nedeni hala belirsizliğini korumaktadır (137).

Önerilen olası nedenlerden biri, ilk olarak *McCormick* tarafından ortaya atılan bir teori olan, genikülat ganglion etrafında merkezlenen yeniden aktive olmuş HSV-1 enfeksiyonudur (138). Herpes virüslerinin İFPF'ye neden olduğu ve en azından bazı hastalarda MSS tutulumu olduğu varsayılsa bile, İFPF hastalarının beyin omurilik sıvısı (BOS) üzerinde yapılan çalışmalar, bunun BOS'taki viral varlığın zamanlamasını ve süresini belirleyemeyeceğini ileri sürmüştür. Yani, genikülat ganglionda HSV-1 enfeksiyonunun klinik kanıtı hala belirsizliğini korumaktadır (82).

Bir diğer teori iskemiye bağlı İFPF'nin gelişmesidir. İskemi primer, sekonder ve tersiyer şeklinde olabilir. Primer iskemi vasospazma bağlı olarak kan tedarikinin azalması sonucu oluşmaktadır. Wang J. ve ark. yaptığı çalışmada sıçan modellerinde seçici embolizasyondan 5-15 dakika sonrasında fasiyal paralizi geliştiği ve labirentin segmentte mikrotrombüsler oluştuğunu saptamışlardır (86). Sekonder iskemide, arteriollerin başlangıçta vasokonstrüksiyonu ardından kılcal damarlarda dilatasyon meydana gelmekte ve histamin salınımı ve aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu

geçirgenliğin artarak transüdaya neden olur. Transüdaya bağlı sinirde basıya bağlı iskemi ve nekroz gelişmektedir. Hagino K. ve ark. fasiyal paralizi olan ve fasiyal sinir dekompresyonu geçiren hastalarda, fasiyal sinirde ödem, enjeksiyon ve eksüdat ile birlikte %12-32 oranında sinir çapında genişleme olduğunu bildirmiştir (88). Tersiyer iskemi sekonder iskeminin ilerlemesi sonucunda perivaskülit ve endarterite neden olarak farklı derecelerde fasiyal sinir kılıfı fibrozuna, kalınlaşmasına ve bazen de fasiyal sinirin boğulmasıyla sonuçlanan fibrotik bant oluşumuna yol açar (89).

Çok sayıda kanıt dizisi, İFPF'nin akut, inflamasyon kaynaklı demiyelinizasyondan kaynaklandığını ileri sürmüştür. Bu etyolojiyi kanıtlayan ilk kanıt *Liston* ve *Kleid* tarafından fasiyal sinirin histolojik incelenmesinde internal akustik kanaldan stilomastoid foromene kadar olan sinirde yuvarlak küçük inflamatuvar hücrelerin infiltre olduğunu, makrofajları içeren nöron kılıfında bozulmalar olduğunu, nöronlar arası boşluğun arttığını, kemik fallop kanalının normal ve siniri sıkıştırdığına dair kanıtın olmadığını saptamışlardır (90).

İFPF'nin etyolojisi ile ilgili belgelenmiş bir çok mekanizma olmasına rağmen halen tam olarak kanıtlanmış bir nedeni bulunmamaktadır. Çalışmamızda bulduğumuz sonuçlarla İFPF etyolojisine katkıda bulunacağını düşündük.

Çalışmamıza dahil edilen İFPF'li 46 erkek (%57,5) ve 34 kadın (%42,5) toplam 80 hasta mevcuttu ve bunların 45 (%56,3)'i sağ taraflı paralizili idi. Cinsiyet ve paralizi tarafı açısından istatistiksel bir fark yoktu ($p>0,05$). Yaş ortalaması 50.46 ± 15.14 olarak saptandı. Yaş ve cinsiyetin İFPF gelişimine lojistik regresyon analizinde etkisi olmadığı gözlemlendi. Yapılan bir derlemede bulduğumuz sonuçlara benzer şekilde İFPF'nin her iki cinsiyette eşit ve 40'lı yaşlarda zirveye ulaştığı sonucuna varmışlardır (9).

Çalışmamıza dahil edilen İFPF'li hastaların 30 (%37,5)'unda DM ve 23 (%28,8)'ünde de HT tanısı mevcuttu. DM varlığı, İFPF gelişimi için bir risk faktörü olduğunu saptadık ($OR [95\% CI] = 2,22 [1,057-4,677], p=0,036$). HT varlığının ise İFPF gelişimine etkisi olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$). DM oranı genel popülasyon prevelansından daha yüksekti. Yakın tarihli popülasyon çalışmalarda *Ülgü ve ark.* meta analizinde Türk halkında DM prevelans oranının %11 olduğu tespit edildi (139). Diyabetik hastalardaki yüksek inflamatuvar hücre ve inflamatuvar sitokin düzeyleri

diyabetik periferik yüz nöropatisine neden olabildiği gösterilmiştir (140). *Altun ve Ark.* yaptığı epidemiyolojik çalışmada ise Türkiye’de HT prevelansını %31,8 olarak saptamış ve bu oran ile çalışmamızda İFPF tanılı hastalarda ki HT Prevelansı benzer olarak saptandı (141).

DM ve HT gibi komorbid hastalıklar varlığında daha sık görülmesinin nedeni vaskülopati ve ilişkili mikroanjiopati, vasküler enflamasyon ve artan oksidatif stresle beraber gelişen endotel disfonksiyonuna bağlı olarak fasial sinir beslenmesini sağlayan vaso nervozumda mikrodolaşım yetmezliğine yol açarak fasial sinir iskemisine ve muhtemelen enfaktüsüne neden olabilir (142).

Yapılan başka bir retrospektif çalışma da ise çalışmamıza benzer oranda İFPF’li hastaların %35’inde DM, %28’inde HT tanısı olduğu bildirilmiştir. Genel popülasyon DM ve HT prevelanslarının ise %8,5 olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada DM varlığında başvuru esnasında HBS evrelemesi Ort.± Ss 4,82 ± 1,29, HT varlığında başvuru esnasında HBS evrelemesi Ort.± Ss 4,26 ± 1,51 iken, kontrol grubunda başvuru esnasında 3,48 ± 1,56 olarak saptanmış ve iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmışlar ($p < 0,05$). Çalışmada İFPF hastalarında DM, HT, DM+HT olan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında son HBS derecesinde anlamlı bir etki bulunmadığını gösterilmiş (143). Çalışmadan farklı olarak çalışmamızda DM varlığında başvuru esnasında HBS evrelemesi Ort.± Ss 3,47 ± 0,94, DM yokluğunda ise Ort.± Ss 3,60 ± 1,11 saptandı. HT varlığında başvuru esnasında HBS evrelemesi Ort.± Ss 3,57 ± 0,90 iken HT yokluğunda Ort.± Ss 3,54 ± 1,10 saptandı. Her iki grup arasında da başvuru HBS evrelemesinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). DM veya HT’si olan İFPF’li hastalar ile DM veya HT’si olmayan İFPF’li hastalar arasında iyileşme süreleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Bunun nedeninin çalışmanın farklı bir etnik köken de yapılması ve DM ile HT hastalıklarının derecesi ve irregülasyonundan kaynaklanabileceğini düşündük.

Çalışma sonuçlarımıza benzer şekilde literatürde İFPF başlangıcında fasiyal paralizi şiddetinin DM’li ve DM’siz hastalar arasında önemli ölçüde farklılık göstermediği saptanmıştır (144,145).

DM ve HT'nin İPFP sonuçları üzerindeki olası etkisi hala tartışmalıdır. Literatürde, bazı yazarlar DM ve HT ile iyileşme arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını göstermişlerdir (144,146,147,148). Bizim çalışmamızda da DM'si olan ve olmayan gruplar sırasıyla tedavi sonrası 8. hafta HBS evrelemesi Ort.± Ss 1,30±0,65 ve 1,28 ± 0,61, HT'si olan ve olmayan gruplar sırasıyla tedavi sonrası 8. Hafta HBS evrelemesi Ort.± Ss 1,22±0,52 ve 1,32 ± 0,66 olarak saptandı. DM veya HT varlığının iyileşme üzerine etkisi olmadığı tedavi sonrası HBS evrelemesinde DM ve HT si olmayan gruplara benzer olduğu gösterilmiştir ($p>0,05$).

Çalışmamızda İPFP'li hastaların 8 (%10)'i BMİ normal (18,5 ila 23 arası), 10 (%12,5)'u BMİ hafif kilolu (23 ila 25 arası), 22 (%27,5)'si BMİ aşırı kilolu (25 ila 30 arası), 40 (%50)'ı ise BMİ obez I (30 ve üzeri) olarak saptandı. Sigara kullanımının kontrol grubu ile hasta grubu arasında benzer olduğu gözlemlendi ve istatistiksel fark saptanmadı. Sigara kullanımının ve BMİ'nin İPFP gelişiminde bir risk faktörü olmadığını gözlemlendi. BMİ artmasıyla, başvuru esnası ve tedavi sonrası 8. Hafta HBS evrelemelerini ve iyileşme süresini değiştirmedeği gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. *Kim ve Ark.* çalışmasında BMİ artmasıyla İPFP gelişme olasılığını arttırdığı, sigaranın ise fark oluşturmadığını saptamışlar (149). Çalışmamızda *Kim ve ark.* çalışmasından farklı olarak BMİ artmasının İPFP gelişme olasılığına etkisi olmadığı gözlemlendi, bu farkın çalışmamızda BMİ'si 18,5 altında hasta olmaması ve 35 üstünde hasta sayımızın yeterli sayıda olmaması, ayrıca *Kim ve ark.* geniş bir popülasyonda 40 yaş üstü hastalarda değerlendirme yapması ve etnik kökenlerin farklı olması ile açıklanabilir.

Obezite, hipertansiyon, diyabet ve metabolik sendrom dahil olmak üzere çok sayıda kardiyovasküler ve metabolik hastalıkla ilişkilidir. Bu kardiyovasküler ve metabolik bozukluklar İPFP için risk faktörleri olarak öne sürüldüğünden, obezite bu kardiyovasküler ve metabolik komorbiditeler nedeniyle İPFP riskini dolaylı olarak etkileyebileceğini düşünülebilir (143).

Literatürde ki çalışmalarda BMİ ile İPFP başlangıç şiddeti arasında bir ilişki olduğu saptanmamıştır. Ancak retrospektif çalışmalar obezitesi olan hastaların, olmayan hastalara göre İPFP'de daha düşük bir iyileşme oranına sahip olduğu gösterilmiştir (150). Çalışmamızda farklı olarak artan BMİ'nin tedavi sonrası HB evresini ve iyileşme sürelerini değiştirmedeğini saptadık, bunun nedeninin

retrospektif çalışmalara göre hasta sayısının daha az olması ve BMİ çok zayıf (18,5'den az) hasta grubunun olmaması ve morbit obez (35 üstü) hasta sayımızın yeterli sayıda olmamasından dolayı fark olmadığını düşündük.

Çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda Hcy düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik ($p<0,001$) ve Folik asit düzeylerinde de istatistiksel olarak anlamlı derece de düşüklük ($p<0,05$) mevcuttu. Çoklu değişken lojistik regresyon analizinde Hcy yüksekliğinin İPFP gelişimi için bir risk faktörü olduğunu saptadık ($OR [95\% CI] = 1,259 [1,164-1,397]$, $p<0,001$). B12 vitamin düzeyleri arasında iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$).

Hcy biyotoksitesinin üç ana yolu literatürde tartışılmıştır:

(i) Homosisteinilasyon olarak bilinen protein yapı modifikasyonları;

N- homosisteinilasyon, Hcy'nin amino grubu ile proteindeki bir lizin kalıntısının ϵ -amino grubu ile etkileşime girerek kovalent bağlanması ve modifiye edilmiş proteinin yapısını ve işlevini değiştirmesi veya bozması durumunda meydana gelir. Genellikle, N- homosisteinilasyon, yeni serbest tiyol gruplarının tanıtılması yoluyla proteinlerin işlevini etkiler ve serbest amino gruplarının inaktivasyonu, proteinlerin genel redoks potansiyelini etkileyerek ve ardından artan oksidatif stresle sonuçlanır (151). İn vivo olarak, Hcy yüksekliği kan albümini, hemoglobin, immünoglobulinler, LDL, HDL, transferrin, antitripsin ve fibrinojeni hedefler ve proteinlere bağlanarak yapılarını değiştirir (152). Modifiye edilmiş proteinler aterogenezis, aterotromboz ve felç etiolojisinin temel bir bileşeni olan inflamatuvar yanıtın aktivasyonunu tetikleyen neoantijenler olarak hareket edebilir. Dahası, bu neoantijenler bir otoimmün yanıtı neden olur. Bu neoantijen-otoantikör etkileşimi, tekrarlayan vasküler endotel hasarından sorumlu hale gelen dolaşımdaki makrofajların aktivasyonuna yol açar. Ayrıca arter duvarında kolojen ve elastinin çapraz bağlanmasında sorumlu lizin oksidaz enzimini inhibe ederek endotelin yenilenmesini engelleyerek aterogenezi ve trombozu tetiklemektedir (153).

(ii) Oksidatif stres indüksiyonu

Oksidatif stres, çoğunlukla albümin olmak üzere plazma proteinlerine bağlı bir disülfür yoluyla diğer düşük moleküler plazma tiyollerine veya ikinci bir Hcy

molekölüne bağlanan Hcy'nin serbest tiyol grubunun oksidasyonu sırasında hidroksil radikalleri oluşturabilir. Ayrıca translasyon sonrası modifiye proteinler süperoksit dismutaz, katalaz veya glutatyon peroksidaz gibi farklı enzimlerin işlevini ve aktivitesini etkileyerek serbest radikal artışına neden olur. Oluşan radikaller, diğer moleküllerden elektronları uzaklaştırabilen ve lipidlerin, proteinlerin, karbonhidratların ve nükleik asitlerin oksidasyonunu indükleyebilen ve endotel disfonksiyonuna veya damar duvarı hasarlarına yol açabilen, ardından trombosit aktivasyonu ve trombüs oluşumuna neden olabilmektedir (153).

Kamath AF ve ark. hayvan çalışmasında farelere 8 hafta boyunca metiyoninle zenginleştirilmiş, düşük folat (0,08 mg/kg), B6 vitamini (0,01 mg/kg), B12 (10,4 µg/kg) ve kolin bitartrat (2,5 g/kg) içeren bir diyeti verilerek Hcy düzeyi indüklenmiş. 8 hafta sonrasında kontrol deneklere göre kan beyin bariyerinde geçirgenliğin bozulduğu, lökosit yuvarlanma hızının belirgin şekilde azaldığını ve yapışık hücre sayısının arttığını ve beyin mikro damarlarında endotel hasarı olduğu gösterilmiştir (154).

(iii) Nörotoksin Olarak Homosistein

Hcy, glutamat reseptör grubu olan, metabotropik (grup I ve III) ve iyonotropik (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionat (AMPA)) reseptörleri ve N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDA) için agonist görevi görür. Bu reseptörlerin aşırı uyarılması, sitoplazmik kalsiyum seviyesinin artmasına, serbest radikallerin daha fazla üretilmesine ve apoptoza yol açan kaspazların aktivasyonuna neden olur (155). Homosisteinin nöronlar için toksik olduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Hcy yüksekliği oluşturabilmek için transsülfürasyon yolundaki ilk enzimi olan sistatinyonin beta-sentazı (CBS) kodlayan gen mutasyonu yapılan fare modelini incelemişler. Enzim eksikliği olan farelerde vahşi tip farelere kıyasla yaklaşık 2-50 kat artmış nörolojik hasar bildirilmiştir (156).

Literatürde açlık serum Hcy konsantrasyonlarına dayanarak, HHcy hafif (15–30 µmol/l), orta (30–100 µmol/l) ve şiddetli (>100 µmol/l) olarak sınıflama yapılmış (157). Şiddetli Hcy düzeyleri B 12 ve folat metabolizmasında yer alan enzimlerin genetik olarak belirlenen eksiklikleri sonucu ortaya çıkar ve çocukluk döneminde zihinsel gerilik, osteoporoz, ciddi vasküler hasarı ve diğer komplikasyonlarla kendini

gösterir (158). Şiddetli HHcy nadir olmakla birlikte, genel popülasyonda hafif veya orta Hcy yükselmeleri yaygındır ve bunların başlıca nedenleri daha az şiddetli genetik mutasyonlar veya varyasyonlar ve B 6, B12 ve folat vitamini eksiklikleri gibi görünmektedir. Yetişkinlerdeki epidemiyolojik veriler Hafif/orta HHcy'nin nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere erken diyabetik retinopati, osteoporoz kaynaklı kemik kırıkları ve demans gibi bozukluklarla ilişkilendirmiştir (159,160). Plazma Hcy seviyelerinde normal seviyelere göre 5 μ M'lik bir artışın kardiyovasküler hastalık riskini %20 oranında artırdığı bildirilmiştir (127). Bunun yanında, plazma Hcy düzeylerinin (20 μ M'nin üzerinde) artmasının miyokard enfarktüsünde dokuz kat artış ve ayrıca 9 μ M'nin altındaki konsantrasyona kıyasla müteakip inme riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (161).

Yapılan bir çalışmada inme hastalarının %50'sinde hiperhomosisteinemi tespit edilmiş ve hiperhomosisteinemisi olan inme hastalarının, normal serum Hcy düzeyine sahip hastalara kıyasla, çoklu enfarktüs ve serebral mikroadeniyopatiye sahip olduğu bulunmuştur (129). Rotterdam'daki 7983 yaşlı sakini içeren vaka-kontrol çalışmasında, toplam Hcy düzeyindeki her 1 μ mol/l artış için inme ve miyokard enfarktüsü düzeltilmiş riskinin doğrusal olarak %6-7 arttığını bulmuşlar (162).

Fasiyal sinir labirentin segmentini vertebral arterden gelen Anterior İnferior Serebellar Arterin dalı olan Labirentin Arter anastomozsuz beslemektedir. Sinirin arteriyal beslenmesinin en zayıf olduğu noktadır. Bu sebeplerden dolayı Fisch'e göre Bell paralizisinde patolojinin %94 yerleştiği bölgedir (48).

Yüksek Hcy düzeyine bağlı gelişen etki mekanizmaları düşünüldüğünde küçük vasküler yapı olan Labirentin Arter ve dallarında endotel hasarı yaparak vasküler emboli veya trombüse neden olabileceği, bunun yanında oksidatif strese ve fasiyal sinirde *NMDA* ve *AMPA* reseptörlerini uyarak nöroeksitabiliteye yol açarak fasiyal sinire hasar verebileceği hipotezini düşündük. Çalışmamızda İFPF hastalarında Hcy yükseliği saptamamız ve literatürde birçok çalışmada kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarda Hcy ile ilişki bulunması Hcy yüksekliğinin aterosklerotik mekanizması ve nörotoksitesine bağlı olarak bu hastalıklara yol açabileceği varsayımını desteklemektedir.

Lee ve Ark. kohort çalışmasında 3996 İPFP hastalarında ortalama 59.3 aylık takip sürecinde hemorajik inme prevalansı %0,7 [27/3658], kontrol grubuna benzer idi (%0,5 [78/14.632], $p = 0,142$). Buna karşın iskemik inme İPFP grubunda %3,0 [110/3658] kontrol grubuna göre (%1,6 [234/14.632], $p < 0,001$) anlamlı derecede daha yüksek olarak saptamışlar. Bu yüksekliğin sebebinin virüs enfeksiyonun yayılmasına ve enflamasyona bağlı serebral ve temporal arterlerde ateroskleroza neden olabileceğini düşünmüşler (163). Ancak çalışmada İPFP hastalarında virüs varlığı laboratuvar sonuçları ile desteklenmemiştir. Yapılan başka bir çalışmada İPFP geçiren hastaların yüz kası örneklerinde HSV-1, HSV-2 ve VZV için viral genomik DNA tespit edilmemiş. İPFP olmayan hastaların genikülat ganglionlarında HSV-1 ve VZV genomik DNA'sının sırasıyla %86, %43 oranında tespit edildiğini saptamışlardır. Ayrıca HHV-6 genomik DNA'sını göz yaşı sıvısı örneklerinde kontrol grubunda %40, İPFP olan grupta ise %30 oranında saptamışlardır (164).

Çalışmamızda İPFP hastalarının serumlarında HSV-1, HSV-2 Ig M saptanmadı. 4 (%5) hastada VZV, 4 (%5) hastada EBV VCA, 2 (%2,5) hastada CMV oranlarında Ig-M pozitifliği saptandı. Ancak BOS'da veya başka bir dokuda viral genom DNA'sı bakılmadı. *AAO-HNSF kılavuzları* İPFP'de polimeraz zincir reaksiyonu, enzim bağlı immünosorbent testi (*ELISA*), western blot ve serebrospinal sıvıda(BOS)'da HSV veya VZV için düşük tespit oranları olduğunu bu nedenle rutin laboratuvar testlerinin kullanılmasını önermemektedir (11,13). Çalışmamız da *ELISA* yöntemi ile düşük oranlarda viral antikoru saptadık. Bu sonuçlarımız *AAO-HNSF kılavuzlarını* destekler nitelikte idi ve İPFP'de rutin laboratuvar testleri olarak kullanılmasını önermiyoruz. Etiyolojide genikülat ganglion içindeki latent HSV'nin reaktivasyondan kaynaklanabileceği öne sürülse de fasiyal sinirin motor liflerinin genikülat gangliyonda sinaps yapmadığının farkında olunmalıdır çünkü fasiyal sinirin duyusal ganglionu olan genikülat gangliyon hücreleri intermedius sinirine ve korda timpaniye aittir. Çoğu insanda genikülat ganglion içinde viral genomik DNA'nın varlığı, 100.000 kişiden yalnızca 10 ila 40'ının tek taraflı İPFP gelişimini açıklamamaktadır. Ayrıca hem *AAO-HNSF* hem de *Kanada kılavuzları*, İPFP için tek başına antiviral tedavinin önerilmediğini şiddetle belirtmektedir (13). Bu nedenler İPFP'nin sadece viral etyolojiden kaynaklı olmadığını göstermektedir.

Etyopatogenez ve tedavi açısından İPFP'ye benzer hastalık olan İdiopatik Ani Sensörionöral İşitme Kaybı(ASNİK)'nda Hcy düzeyleri yüksek saptanmıştır. Yakın tarihli yapılan bir meta analizde çalışmaya dahil edilen ASNİK ve kontrol grubu olan 9 çalışma iki gruba (Meta-analiz A,B) ayrılarak incelenmiş. Meta-analiz A grubunda ASNİK olan hastalarda kontrol grubuna göre Hcy düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derece de yüksek olduğunu saptamışlar ($p = 0,008$). Meta-analiz B grubunda ASNİK olan hastalarda kontrol grubuna göre Hcy düzeyinin 3,27 kat daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptamışlardır (165).

Kundu ve ark hayvan çalışmasında Sistatyon β -sentaz heterozigot farelerin kohleasında hiperhomosisteinemiyle indüklenen yüksek Matris Metalloproteinaz 2-9-14 aktiviteleri ile bu aktiviteyi düzenleyen doku inhibitörlerinde önemli ölçüde azalma saptamışlardır. Ayrıca yüksek Hcy koklea'da daha yüksek protein nitro tirozinyasyonu ve sitozolik NADPH oksidaz alt birimi p22 indüklediği ve bu nedenle de matris dengesizliği, yapısal değişiklikler ve oksidatif stresi indüklediği ileri sürmüşlerdir (166).

Fasiyal sinirin, kohlea ve vestibülo-kohlear sinir (VIII. KS) seyrinin yakın anatomik komşuluğu olması ve arteriyel beslenmelerinin benzer olması nedeniyle yüksek Hcy'in fasiyal sinir üzerinde de benzer mekanizma ile nöronal hasar yapabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde kardiyovasküler, serebrovasküler hastalıklar ve ASNİK ile Hcy yüksekliği ilişkisi birçok çalışmada saptanmış ve bizim çalışmamızda da İPFP hastalarında Hcy düzeyi yüksekliği saptandı. İPFP hastalarında viral enfeksiyon olsun veya olmasın bu hastalıkların etyolojisine Hcy yüksekliğinin de katkıda bulunabileceğini düşündük.

Şiddetli Hcy düzeyleri B 12 ve folat metabolizmasında enzim defektine bağlı iken hafif/orta Hcy yüksekliği daha çok folat, B 6 vitamini ve B 12 vitamini eksikliklerinde görülmektedir (158). Çalışmamızda B12 düzeyi İPFP'li hasta grubu ile kontrol grubu arasında benzer ancak folik asit istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. Bu durum Hcy yükseliğinin nedenin Folik asit kaynaklı olabileceğini düşündürmüş, ancak MTHFR gen analizi yapılmadığı için gen poliformizi ve mutasyonları hakkında değerlendirme yapılamadı. Çalışmamıza benzer sonuçlar

Cadoni ve ark. çalışmasında 43 ASNİK ve 24 kontrol grubu arasında, kontrol grubuna göre folik asit düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düşük ($p = 0,006$) ve Hcy düzeyi de istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p < 0,001$) saptamışlar (167). Çalışmamız da yüksek Hcy ve düşük folik asit sonucuna benzer Shen L ve ark. meta-analizinde Alzheimer hastalığında saptamışlardır. Çalışmada Alzheimer hastalığının kontrollerden daha yüksek Hcy, daha düşük folik asit ve B12 vitamini düzeylerini olduğunu saptamışlardır aynı zamanda yüksek Hcy ve düşük folik asit düzeylerinin Alzheimer hastalığı için risk faktörleri olabileceğini de göstermişlerdir (168).

Yapılan bir başka çalışmada ASNİK hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek Hcy düzeyi ve düşük folik asit düzeyi saptamışlardır. Ayrıca Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) geninin 677 ve 1298 nükleotidlerindeki mutasyonlar incelenmiş. MTHFR CC677/AA1298 kontrol grubunda önemli ölçüde daha sık saptanmış. ($p = 0.05$) Hasta grubunda gen mutasyonları (homozigot 677TT veya 1298CC; her iki polimorfizm içi heterozigot) önemli ölçüde daha sık saptamışlar (169).

Lievers KJ. ve ark çalışmasında kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili 190 vasküler hastalık hastası ve 601 sağlıklı kontrolden oluşan bir popülasyonda incelenmiş. Hem 677TT hem de 677CT genotipleri, 677CC'ye kıyasla anlamlı derecede daha yüksek açlık Hcy seviyesi ile ilişkilendirilmiş. ($p < 0,001$). 1298A→C mutasyonunun açlık Hcy seviyesi üzerinde bir etkisi olmadığını saptamışlardır (170).

Hcy yüksekliğinin, vitamin eksikliğinin yanında *MTHFR* gen polimorfizmine bağlı olduğu literatürde gösterilmiştir. Çalışmamız da *MTHFR* gen mutasyonu analizi yapılmadığı için Hcy, B12 ve folik asit düzeyleri ile gen polimorfizmi ve mutasyonları arasında ki ilişki değerlendirilememiştir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hasta grubunda başvuru esnasında ölçülen serum Hcy düzeyi Ort. $\pm$ Ss $14,88 \pm 5,37$, 1. Ay kontrol serum Hcy düzeyi Ort. $\pm$ Ss $11,33 \pm 4,11$ olarak saptandı. Başvuru serum Hcy düzeyi ve 1. Ay kontrol serum Hcy düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p < 0,05$). Başvuru esnasında ki Hcy yüksekliği ile başvuru esnası, tedavi sonrası 8. Hafta HBS evreleri ve iyileşme süreleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$). Benzer şekilde 1. ayda

bakılan Hcy düzeyleri ile tedavi sonrası 8. hafta HBS evreleri ve iyileşme süreleri arasında da korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Literatürde bulunan akut ve iyileşme döneminde bakılan farklı hastalıklarda Hcy düzeyinin seri ölçümü ile ilgili çalışmalarda sonuçlar değişkendir.

Moskau S ve ark. çalışmasında, 162 ilk inme geçiren hasta ve 60 sağlıklı kontrol grubundan oluşan bir örneklem üzerinde gerçekleştirilmiş. İlk ölçüm, inme başlangıcından ortalama 2 gün sonra yapılmış, 17 hastada ise iyileşme döneminde (inme başlangıcından 460 ila 645 gün sonra) ikinci bir ölçüm alınmış. Akut dönemde, hastaların ortalama plazma Hcy düzeyi $11.4 \mu\text{mol/L}$ olarak ölçülmüş, iyileşme döneminde, aynı hastaların plazma Hcy düzeyleri $14.5 \mu\text{mol/L}$ 'ye yükselmiştir. Bu artış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Çalışma, akut inme sonrası plazma Hcy düzeylerinin başlangıçta düşük olabileceğini, ancak iyileşme döneminde arttığını gösterilmiş. Bu artış, hastaların beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler, vitamin alımındaki değişiklikler veya böbrek fonksiyonlarındaki bozulmalar gibi faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmüş. Ayrıca, akut stresin plazma albumin düzeylerini düşürerek Hcy düzeylerini geçici olarak azaltabileceği ve iyileşme döneminde bu düzeylerin tekrar artabileceği öne sürmüşlerdir (171). Benzer şekilde Haapaniemi E. ve ark. inmenin akut evresindeki hastalarda Hcy seviyelerinin anlamlı derecede düşük olduğunu, seviyelerin sonraki 7 gün içinde arttığını ve sonrasında sabit kaldığını saptamışlardır (172).

Akut miyokart enfarktüsü nedeniyle hastaneye yatırılan 62 hasta (40 erkek, 22 kadın). Hcy düzeylerinin, başvurudan itibaren 48 ila 72 saat içinde ve Koroner Bakım Ünitesinden taburcu olduktan sonraki 6 hafta içinde ölçmüş ve başvuru esnasında ki Hcy seviyesi ($13,6 \pm 0,98 \mu\text{mol/L}$), 6. haftadaki seviyeden ($12,1 \pm 1,01 \mu\text{mol/L}$) anlamlı derecede daha yüksek saptamışlardır (173). Yapılan başka bir çalışmada akut miyokard enfarktüsü 22 hasta ve kararsız angina pectoris 12 hasta 1, 2, 7, 28 ve 180. günlerde Hcy düzeyine bakılmış. Anlamlı farklar sadece 2. gün ile 7. gün arasında gözlenmiş ($p<0,05$). Son Hcy ölçümü yatış seviyesinden farklı saptanmamış. Plazma Hcy konsantrasyonları, miyokard enfarktüsü ve kararsız angina hastalarında yatışta elde edilen güvenilir ölçümlerle akut faz değişimlerinden asgari düzeyde etkilendiğini belirtmişlerdir (174).

Çalışmamız Hcy düzeyi akut dönemde daha yüksekti ve iyileşme döneminde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş mevcuttu. Literatürde inme ve akut miyokard enfarktüsü gibi ciddi morbidite riski olan hastalıklarda Hcy düzeyi akut ve iyileşme dönemlerinde bakılmıştır. Bu da akut dönemde ki Hcy düzeyi düşüklüğü, yapılan acil medikal tedaviye bağlı hemokonsantrasyon değişimi veya akut faz reaksiyonundan kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca iyileşme döneminde hastalık için verilen ilaçların serum Hcy düzeyini artırıcı etkisinden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. Literatürde bu düşüncemizi destekleyen *Dierkes J ve ark.* çalışmasında lipid düşürücü ilaçlar olan fibrik asit türevleri, Hcy de %20-50 oranında bir artışla ilişkilendirilmiş. *HMG-CoA redüktaz* inhibitörleri (statinler) Hcy konsantrasyonlarını önemli ölçüde etkilemediğini saptamışlardır. Antihipertansif ilaçlardan Hidroklorotiyazid ile tedaviden sonra Hcy artışı gösterilmiş, beta-blokerler ile tedaviden sonra bir düşüş gözlemlenmiş, ancak ACE inhibitörlerinin Hcy düzeyine etkisi olmadığı gösterilmiştir (175).

Literatürde İPFP hastalarında iyileşme oranlarının yüksek olduğu gösterilmiş (176). Bu da bize fasiyal sinirin geçici disfonksiyona uğradığını göstermektedir. Hasarın Hcy'e bağlı ateroskleroz ve iskemiye bağlı kalıcı hasardan ziyade akut dönemde yükselmesi ile fasiyal sinirde oksidatif stres, inflamasyon ve nörotoksositeye yol açarak geçici disfonksiyona neden olabileceği ve sonrasında Hcy düzeyinin düşmesi ile birlikte bu stres, inflamasyon ve toksisitenin ortadan kalkarak sinirde iyileşme ve fonksiyonun geri kazanıldığını düşündürmektedir.

Yapılan bir çalışmada İPFP hastaları ile kontrol grubunda kanda total oksidan status (TOS), total antioxidant status (TAS) düzeyleri ölçülmüş ve TOS'un TAS'a bölünmesiyle oxidative stress index (OSI)'i hesaplanmış. İPFP hastalarında kontrol grubuna göre TOS ve OSI'nin anlamlı düzeyde arttığı TAS'ın ise benzer olduğunu göstermişlerdir (177).

Literatür de bu hipotezi destekler nitelikte akut Hcy yüksekliğinin nöronlarda inflamasyona yol açtığı gösterilmiştir. Da Cunha AA ve ark. çalışmasında 29 günlük wistar sıçanlarına tek bir subkutan salin (kontrol) veya Hcy (0,6 µmol/g vücut ağırlığı) enjeksiyonu yapılmış. Enjeksiyondan 15 dakika, 1 saat, 6 saat veya 12 saat sonra sıçanlar öldürülerek beyin korteksi ve hipokompüs de proinflamatuvar

sitokinleri (TNF- α , IL-1 β ve IL-6) ve kemokin MCP-1 (monosit kemotaktik protein-1) düzeylerinin önemli ölçüde artırdığını göstermişlerdir (178).

Sıçanlarla yapılan başka bir çalışma da 6. Gün ile 21. günler arasında subkutan Hcy (0,3-0,6 μ mol/g vücut ağırlığı) enjeksiyonu uygulanan hayvanlarda kontrol grubuna(salin subkutan enjeksiyonu yapılanlar) göre hipokampüsünde glutamat hücre içi geri alımının azaldığını saptamışlardır. Glutamat sinaptik aralıkta yüksek konsantrasyonlarda mevcut olduğunda, glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılması ile birlikte nöronal hasara karşılık gelen bir süreç olan eksitotoksisiteye yol açabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca Hcy enjekte edilen sıçan hipokampüsünde Na⁺/K⁺ -ATPaz, katalaz ve süperoksit dismutaz aktivitelerini azalttığını göstermişlerdir (179).

Wyse AT ve ark. akut Hcy enjeksiyonu yapılan sıçanların hipokampüsünde Hcy'in süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktivitelerini etkilemeden toplam radikal yakalayıcı antioksidan potansiyeli (TRAP), Na⁺/K⁺ -ATPaz, ve katalaz aktivitelerini önemli ölçüde azalttığını ve Na⁺/K⁺ -ATPaz aktivitesinde ki azalmanın nöronal disfonksiyonla ilişkili olabileceğini göstermişlerdir. Ayrıca, E ve C vitaminleriyle eş zamanlı verilmesi bu aktivitelerin azalmasını önlediğini saptamışlardır (180).

Çalışmamıza İPFP hastaları en yaygın HB evre III ile başvurdu. (%38,8) I, IV ve V dereceleri her biri %15 ila %25 oranlarında benzer olarak dağılmıştı. Önemli ölçüde daha küçük bir oran HBS VI evre ile başvurdu (%2,5); 8 hafta sonunda hastaların 73 (%91,3)'ü HBS evre II veya daha iyi iyileşme sağlarken, 7 (%8,8)'si HBS evre III olarak iyileşti. Bu sonuçlarımız *Escalante DA* ve *ark* sonuçları ile benzerdi.(12)Yapılan başka bir çalışmada 55 Bell Palsi hastası ve 26 Ramsay Hunt Sendromu (*RHS*) hastasının HBS evre II veya daha iyi iyileşme oranları değerlendirilmiş. İPFP olan hastalarda iyileşme %96,3 ve RHS olanlarda %84,6 olarak saptamışlardır (176). Çalışmamızda ki iyileşme oranları literatür ile uyumlu görünmektedir.

İPFP başlangıcı ani olur ve genellikle 1 ile 3 günlük sürede hızla gelişir. Başlangıçtan itibaren 1 ile 3 hafta sonuna kadar maksimal kas zayıflığına ulaşır. İnkomplet İPFP başlangıçtan 1 ile 2 hafta sonra iyileşmeye başlaması ve 3 ay

içerisinde tam iyileşme olması beklenir (181). Başka bir çalışmada hastaların %66 ila %85'i üç hafta içinde kendiliğinden tamamen iyileştiği ve bu oranın sekiz hafta içinde arttığı belirtilmiş (18).

Çalışmamızda İFPF hastaları Ort. $\pm$ Ss 5,05 $\pm$ 1,42 haftada iyileşti. 73 (%91,3) hasta HBS evre I, II olarak iyileşti. Çalışmamızda iyileşme süresi literatür ile benzerdi.

Literatürde İFPF hastalarının prognozunu öngörmek için birçok biyobelirteç çalışılmıştır. NLR (nötrofil-lenfosit oranı), C-reaktif protein/albumin, sistemik immün-inflamatuar indeksin (SII = trombositler $\times$ nötrofiller/lenfositler), insülin direnci (IR), HOMA-IR, Laktat dehidrogenaz (LDH), Plazma fibrinojeni, tam kanda RDW değeri, TNF- α , IL-6 ,IL-8, reaktif oksijen türleri (ROS), iskemi modifiye albumin (IMA), Paraoksonaz 1 (PON1), arilesteraz (ARE) gibi biyobelirteçler İFPF hastalarında kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Ancak yapılan sistematik derleme de İFPF prognozunu doğrulayan öngörücü bir biyobelirteç saptanmamış. Ek olarak çalışmada endokrin ve nörolojik parametreler gibi daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğundan bahsedilmiştir (182). Çalışmamız da istatistiksel anlamlı olarak başlangıç Hcy düzeyleri yüksek ve iyileşme dönemi ise düşüktü ancak başvuru esnasında HBS evresi , iyileşme süresi ve 8. hafta HBS evreleri ile Hcy düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Çalışmamızda hastaların büyük oranda tam iyileşme sağlaması ve uzun süreli takibin olmaması nedeniyle prognostik değerlendirme yapılamamıştır. Çalışma sonucumuza benzer şekilde Unal E ve ark. çalışmasında akut iskemik inme hastalarında kontrol grubuna göre Hcy anlamlı yüksek bulmuşlardır. Ancak Hcy'in işlevsel engelliği ve prognoz tahmin edici özelliği olmadığını belirtmişlerdir (183). Bu konuda geniş popülasyonlu ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bazı çalışmalar da, B12 (kobalamin) vitamini takviyesinin İFPF'nin iyileşme sürecini hızlandırabileceğini ve sinir iyileşmesini destekleyebileceğini öne sürmüştür. Merkezi ve periferik sinir sisteminde B1 (tiamin) yalnızca hücre içi enerji üretiminde görev almakla kalmayıp aynı zamanda indirgeyici güç de sağladığı için, tiaminin sinir hücreleri üzerinde antioksidan, yani koruyucu bir etkiye de sahip olduğu düşünülmüşlerdir. B6 (piridoksin)'nın da, nörotransmitter ve miyelin sentezini kolaylaştırarak, ayrıca glutamat uyarılabilirliğini ve nöronal metabolizmayı kontrol

ederek sinir sisteminin düzgün çalışmasına güçlü bir şekilde katkıda bulunduğunu, B12'nin ise özellikle miyelin sentezi, sinir metabolizması ve nöronal rejenerasyon açısından çok önemli vitamin olduğunu saptamışlardır (184). Çalışmamızda hasta grubunda metilprednizolon tedavisi ile eş zamanlı vitamin takviyesi alan 40 hasta ile vitamin takviyesi almayan 40 hasta subgrupları karşılaştırıldı. Subgruplar arasında başvuru B12, Folik Asit ve Hcy düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Her iki sub grubun başvuru esnasında ki Hcy düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti. Ayrıca vitamin takviyesi alan subgrupta almayan subgruba ve kontrol grubuna göre 1. Ay Hcy düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü. Ancak vitamin takviyesi almayan sub grubun 1. Ay Hcy düzeyi kontrol grubuna benzerdi ve istatistiksel fark yoktu. Çalışmamızda vitamin takviyesi alan ve almayan subgrupların iyileşme süreleri sırasıyla Ort.± Ss 5,10 ±1,43hafta, 5,00±1,43 hafta olarak saptandı. Subgruplar arasında iyileşme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,700). Çalışmamıza benzer sonuçlar pediatrik popülasyonda yapılan bir çalışmada İFPF teşhisi konan 88 çocuk (yaş < 18) üzerinde retrospektif kohortta 31(%35,2) hastaya multivitamin takviyesi yapılmış. 2 aylık takip süresi sonunda vitamin takviyesinin iyileşme üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını saptamışlar (96). Vitamin takviyesi alan sub grubun Hcy düzeyinin takviye almayan subgruba göre anlamlı bir şekilde daha fazla azalma olmasına rağmen her iki sub grubun iyileşme süreleri ve 8. hafta HBS evreleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Çalışmalar, 0,4 mg'lık B12 vitamini takviyesinin bile Hcy seviyelerini %7 oranında düşürebileceğini göstermiştir. Dahası, folik asit takviyesi (0,5 ila 5 mg) Hcy seviyelerini dörtte bir oranında azalttığı gösterilmiştir (185). Yapılan bir çalışmada vitamin takviyesi, inme popülasyonunda ortalama Hcy düzeylerini 3,8 µmol/L azalttığını ve başlangıçtaki Hcy düzeyleri ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu ve MTHFR C677T, A1298C polimorfizmi bu çalışmada kullanılan vitaminlerin Hcy düşürücü etkisini etkilemediğini saptamışlardır (186).

Auralı migren tanısı almış 52 hastada 6 ay boyunca günlük vitamin takviyesi (2 mg folik asit, 25 mg B6 vitamini ve 400 µg B12 vitamini) ile Hcy'i başlangıç seviyesine kıyasla %39 (yaklaşık 4 µmol/) oranında düşürdüğünü; bu azalmanın plasebodan istatistiksel olarak daha fazla olduğunu saptamışlardır. Hcy düşüşü ile

birlikte baş ağrısı sıklığı ve ağrı şiddetinde azalmada saptamışlardır (187). Bizim çalışmamızda benzer şekilde 1 ay vitamin takviyesi alan subgrupta Hcy'in başlangıç düzeyine göre %33 (ortalama 5,08 $\mu\text{mol/L}$) azalttığını saptadık. Ancak hastaların uzun süre takibi yapılmadığı için Hcy düzeyi düşürmenin olası faydaları ve İPFP nüksünü azaltıp azaltılmadığı değerlendirilememiştir. Bu konuda geniş popülasyonlu insidans çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Stanger O ve ark metaanalzinde yükselmiş plazma Hcy düzeyleri ($>12 \mu\text{mol/L}$ orta düzeyde HHcy) sitotoksik olarak kabul edildiğini ve genel popülasyonun %5 ila %10'unda ve vasküler hastalığı olan hastaların %40 kadarında bulunduğunu belirtmişlerdir. <10 mikromol/l'lik bir hedef plazma Hcy düzeyi önermişlerdir. Çeşitli hesaplama modellerine dayanarak, yükselmiş plazma Hcy konsantrasyonlarının azaltılması teorik olarak kardiyovasküler olayların %25'ine kadarını önleyebileceğini ve vitamin takviyesinin ucuz, potansiyel olarak etkili ve yan etkilerden uzak olduğunu belirtmişlerdir (188). Bilinen kardiyovasküler hastalığı olan 5522 yetişkine 5 yıl boyunca günlük 2,5 mg folik asit, 50 mg B6 vitamini ve 1 mg B12 vitamini kombinasyonu veya eşleşen plasebo veren Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 (HOPE 2) çalışmasında ortalama Hcy konsantrasyonu vitamin tedavisi grubunda 2,2 $\mu\text{mol/L}$ azalırken, plasebo grubunda 0,80 $\mu\text{mol/L}$ arttığı saptanmış ve vitamin takviyesi ile genel felç riskini azalttığı, ancak felç şiddetini veya sakatlığı azaltmadığını saptamışlardır (189).

Yapılan bir metaanaliz de B vitaminleri takviyesi ile Hcy'in düşürülmesinin kardiyovasküler olaylar, toplam ölüm oranları veya kanser riskleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı belirtilmiştir (190). Vitamin takviyesi ile Hcy'in düzeyini düşürmede etkili olsada kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların sıklığını azaltmadaki başarısı halen tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Bu da Hcy düşürücü yeni terapötik ajanların ve/veya yöntemlerin keşfine yönlendirmiştir.

Yapılan bir hayvan çalışmasında normal sıçanlara 3 gün boyunca parenteral olarak 10 mg/kg Anethole dithiolethione (ADT) uygulanması böbreklerde, karaciğerde, testiste ve plazmada Hcys düzeylerini %51,4 ile %31,5 arasında düşürmüştü. Eş zamanlı olarak glutatyonun böbreklerde, beyinde, karaciğerde ve plazmada %112 ile %28 arasında artarken protein tiyolasyon indeksinin %30

azaldığı gösterilmiştir. Hiperhomosisteinemik sıçanlarda, plazma Hcys düzeyleri 10 mg/kg ADT'nin tek bir intraperitoneal enjeksiyonundan sonra %70 düşerken, bir hafta boyunca 2 mg/kg/gün ADT'nin oral uygulanmasından sonra %55 azaldığı tespit edilmiştir (191).

Sistatyonin beta-sentaz eksikliği olan 10 çocuğun plazmasında ve beş çocuğun beyin omurilik sıvısında (BOS) betain tedavisi öncesi ve sonrası Hcy düzeyleri incelenmiş. Betain verildikten sonra plazma ve BOS'da önemli ölçüde azaldığı ancak normal düzeylere düşmediğini göstermişlerdir. Ayrıca bireylerin davranışlarının iyileştiği, sekonder anomalilerin düzeldiğini tespit etmişlerdir. MSS'de Hcy birikimini azaltabileceğine dair ilk kanıtı sunmuşlardır (192).

40 sağlıklı denekle yapılan bir çalışmada, 1 ay boyunca sürekli oral N-asetilsisteinin (NAC) tedavi edilen grup da tedavi almayan gruba göre plazma toplam Hcy'de önemli bir azalma ve toplam sistein düzeylerinde hafif bir artış gösterdiği ve etkiler doza bağlı olarak daha yüksek dozlarla tedavi edilen deneklerde daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Bu yaklaşım, vitaminlere zayıf yanıt veren hiperhomosisteinemik durumlarda alternatif tedavi olarak önemli olabileceğini düşündürmüştür (193).

Aşırı etanol alımına bağlı serum Hcy ve hepatik trigliserit (TG) konsantrasyonlarını kontrollerle karşılaştırıldığında 5 kattan fazla artırırken, bu artış 200 mg/kg L-serin tedavi alan grubunda almayan grubuna kıyasla sırasıyla %60,0 ve %47,5 oranında azalttığı saptanmıştır. L-serinin, L-serin bağımlı Hcy metabolizmasını hızlandırarak alkolik yağlı karaciğeri iyileştirdiğini göstermişlerdir (194).

İFPF rekürrens oranının %0,8 ile %19,4 arasında değiştiği ve ortalama insidansın %6,5 olduğunu ve bu hastaların %36'sı aynı taraftan paralizi geçirdiği bildirilmiştir. Tekrarlayan İFPF olan hastalarda tam iyileşme oranının %66 olduğu, bu oran, birincil İFPF için tedavi edilen hastalarda gözlenen %80-%90 ve tedavi edilmeyen hastalarda gözlenen %70 iyileşme oranlarından biraz daha düşük olduğu gösterilmiştir (195). İFPF'li vakaların yaklaşık %4-14 oranları arasında İFPF pozitif bir aile öyküsü varlığı saptanmıştır (196). Çalışmamızda ki vakaların 11 (%13,8)'inde daha önceden İFPF öyküsü olduğu ve bunların 5 (%45,6)'i aynı

tarafından paralizisi geçirdiğini saptadık. 10 (%12,5) hastasında pozitif aile öyküsü olduğunu saptadık. Rekürrens ve aile öyküsü oranları literatür ile uyumlu idi.

Yakın tarihli yapılan bir retrospektif çalışmada 2018-2024 tarihleri arasında 254 İPFP tanısı alan hastaların %20,9'unda rekürrens gözlenmiştir. Tüm hastaların %28,3'ü İPFP 'nin aile öyküsünü bildirilmiş. Tekrarlama için önemli risk faktörleri arasında diyabet, hipertansiyon, hipotiroidizm, otoimmün bozukluklar, ve İPFP aile öyküsü yer aldığını ve rekürrens epizodun ilk epizoda göre iyileşme süresinin daha uzun olduğunu saptamışlardır (197).

Literatürde İPFP hastalarında %20'lere ulaşan rekürren oranları bildirilmiştir ve meta analizlerde rekürren ataklar da iyileşme oranlarının düştüğü de saptanmıştır. Bu durum bize rekürren atakların önlenmesinin önemini göstermektedir. Çalışmamızda saptanan Hcy yüksekliğinin İPFP sonrasında Hcy düşürücü ajanlarla uzun süreli düşürülmesinin rekürrens sıklığını azaltabileceğini ve literatürde yüksek Hcy düzeyi ile ilişkilendirilmiş serebro-kardiyovasküler ve diğer hastalıklarında önlenilebileceği veya erken tanı ve tedavisine katkıda bulunabileceğini varsayıyoruz. Bu konuda prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları arasında, tek merkezde ve sınırlı hasta üzerinde yapılması, beslenme ve yaşam alışkanlıklarının etkisinin bilinmemesi, MTHFR ve diğer ilişkili enzimlerin mutasyonu ve genetik analizinin yapılmaması ayrıca hasta takibinin kısa süreli olmasından dolayı uzun dönem etkilerinin bilinmediğini sayılabilir.

6. SONUÇ

Bell palsi, 7. kraniyal sinirin ipsilateral, idiyopatik ve akut alt motor nöron paralizisi olup, aynı taralı yüz mimik kaslarının zayıflamasına neden olur ve hastanın görünümünü, yaşam standardını ve psikososyal durumunu önemli ölçüde etkiler. Her iki cinsiyeti eşit etkiler ve 40 yaşlarda zirve yapar. Çoğu idiyopattır. Etyolojide viral, iskemi, inflamatuvar süreçler suçlanmaktadır. Tedavisi asıl olarak azalan dozlarda prednizondur. Ek olarak antiviral tedavi verilebilmektedir. İPFP hastalarının çoğu spontan iyileşse de steroid tedavisi ile bu oran %90-95'lere ulaşmaktadır. Ortalama %6,5 oranında rekürrensler görülmektedir.

Hcy oksidatif strese, nörotoksiteye ve ateroskleroza yol açarak inme, akut miyokart enfarktüsü, demans, idiyopatik ani sensörionöral işitme kaybı, osteoporoz, zeka geriliği başta olmak üzere birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Hcy'in metioninden fakir diyet, vitamin kompleksleri ve Anetol ditioleton, betain, L-serin, N-asetilsisteinin gibi bazı yeni terapötik ajanlarla serum düzeylerinin düşürüldüğü bilinmektedir. Hcy düzeyinin düşürülmesi ile serebrovasküler ve kardiovasküler hastalık risklerinin azaltıldığı literatürde gösterilmiştir.

Çalışmamız İPFP hastaları ile Hcy düzeyi arasında ki ilişkiyi gösteren literatürde bildiğimiz kadarıyla ilk çalışmadır. İPFP hastalarında Hcy düzeyi akut dönemde kontrol grubuna göre anlamlı derece yükseldiği ve iyileşme döneminde kontrol grubu seviyelerine gerilediğini gösterdik. DM varlığı ve HHcy'nin İPFP gelişimi için bir risk faktörü olduğunu saptadık. Hcy yüksekliğinin başvuru, tedavi sonrası 8. hafta HBS evreleri ve iyileşme sürelerini etkilemediği bu nedenle hastalık seyrini etkilemediği saptandı. Ancak iyileşme oranlarının yüksek ve uzun takip süresinin olmaması nedeniyle prognostik belirteç olup olmadığı değerlendirilemedi. Bu hastaların Hcy düşürücü tedaviler ile tedavisi sağlanak hem İPFP rekürrensini hem de serebrovasküler, kardiovasküler hastalık risklerinin azaltılacağı, hastalıkların tanı ve tedavisinin erkenden tespiti ile morbidite ve mortalitenin azaltılmasına katkıda bulunacağını düşünüyoruz. Bu konuda çalışmamız öncü olmakla birlikte daha büyük ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Dulak D, Naqvi IA. Neuroanatomy, Cranial Nerve 7 (Facial) [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526119/>
2. Kleiss IJ, Hohman MH, Susarla SM, Marres HA, Hadlock TA. Health-related quality of life in 794 patients with a peripheral facial palsy using the FaCE Scale: a retrospective cohort study. *Clin Otolaryngol*. 2015 Dec;40(6):651-6. doi: 10.1111/coa.12434. PMID: 25858429.
3. Sánchez-Ocando M, Gavilán J, Penarrocha J, González-Otero T, Moraleda S, Roda JM, Lassaletta L. Fasiyal sinir onarımı: teknik değişikliklerin nihai sonuç üzerindeki etkisi. *Eur Arch Otorinolaringol*. 2019 Aralık; 276 (12):3301-3308.
4. Hohman MH, De Jesus O. Facial Nerve Repair. [Updated 2023 Aug 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560623/>
5. Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2002;(549): 4–30.
6. Hohman MH, Hadlock TA. Etiology, diagnosis, and management of facial palsy: 2000 patients at a facial nerve center. *Laryngoscope*. 2014 Jul;124(7):E283-93. doi: 10.1002/lary.24542. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24431233.
7. Gilden DH. Clinical practice: Bell's palsy. *N Engl J Med*. 2004;351:1323-1331.
8. Wolfson AB. Narwood-Nuss' Clinical Practice of Emergency Medicine. 5th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Williams; 2009.
9. Singh A, Deshmukh P. Bell's Palsy: A Review. *Cureus*. 2022 Oct 11;14(10):e30186. doi: 10.7759/cureus.30186. PMID: 36397921; PMCID: PMC9648613.
10. Gaudin RA, Remenschneider AK, Phillips K, Knipfer C, Smeets R, Heiland M, Hadlock TA. Facial palsy after dental procedures - Is viral reactivation responsible? *J Craniomaxillofac Surg*. 2017 Jan;45(1):71-75. doi: 10.1016/j.jcms.2016.11.002. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27939042.
11. Kim SJ, Lee HY. Acute Peripheral Facial Palsy: Recent Guidelines and a Systematic Review of the Literature. *J Korean Med Sci*. 2020 Aug 3;35(30):e245. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e245. PMID: 32743989; PMCID: PMC7402921.
12. Escalante DA, Malka RE, Wilson AG, Nygren ZS, Radcliffe KA, Ruhl DS, Vincent AG, Hohman MH. Determining the Prognosis of Bell's Palsy Based on Severity at Presentation and Electroneuronography. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Jan;166(1):151-157. doi: 10.1177/01945998211004169. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33784203.

13. Baugh RF, Basura GJ, Ishii LE, Schwartz SR, Drumheller CM, Burkholder R, Deckard NA, Dawson C, Driscoll C, Gillespie MB, Gurgel RK, Halperin J, Khalid AN, Kumar KA, Micco A, Munsell D, Rosenbaum S, Vaughan W. Clinical practice guideline: Bell's palsy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Nov;149(3 Suppl):S1-27. doi: 10.1177/0194599813505967. PMID: 24189771.
14. Esslen E (Ed). Investigations on the localization and pathogenesis of meato-labyrinthine facial palsies. In: *The Acute Facial Palsies*. Berlin; Springer-Verlag, 1977:p.41.
15. Sittel C, Stennert E. Prognostic value of electromyography in acute peripheral facial nerve palsy. *Otol Neurotol*. 2001;22(1):100-104. doi:10.1097/00129492-200101000-00019
16. Ferreira M, Marques EE, Duarte JA, Santos PC: Physical therapy with drug treatment in bell palsy: a focused review. *Am J Phys Med Rehabil* 2015;94:331-340.
17. Eviston TJ, Croxson GR, Kennedy PG, Hadlock T, Krishnan AV. Bell's palsy: aetiology, clinical features and multidisciplinary care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Dec;86(12):1356-61. doi: 10.1136/jnnp-2014-309563. Epub 2015 Apr 9. PMID: 25857657.
18. Nicastrì M, Mancini P, De Seta D, Bertoli G, Prosperini L, Toni D, et al. Efficacy of Early Physical Therapy in Severe Bell's Palsy: A Randomized Controlled Trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013 Jul-Aug;27(6):542-51.
19. Gagyor I, Madhok VB, Daly F, Somasundara D, Sullivan M, Gammie F, Sullivan F. Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 9;(11):CD001869. doi: 10.1002/14651858.CD001869.pub8. PMID: 26559436.
20. Gagyor I, Madhok VB, Daly F, Sullivan F. Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 2019;9(9):CD001869
21. Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW, Levey AS, Hunsicker L, Pfeffer MA, Selhub J, Jacques PF, Cole E, Gravens-Mueller L, House AA, Kew C, McKenney JL, Pacheco-Silva A, Pesavento T, Pirsch J, Smith S, Solomon S, Weir M. Homocysteine-lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: primary results from the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *Circulation*. 2011 Apr 26;123(16):1763-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000588. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21482964; PMCID: PMC4887854.
22. Moretti R. and Caruso P(2019). The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. *Int. J. Mol. Sci.* 20, E231, Review. PubMed Central PMCID: PMC6337226 10.3390/ijms20010231
23. Nigwekar, S. U., Kang, A., Zoungas, S., Cass, A., Gallagher, M. P., Kulshrestha, S. and Jardine, M. J. 2016. Interventions for lowering plasma homocysteine levels in dialysis patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).
24. Kang, A., Nigwekar, S. U., Perkovic, V., Kulshrestha, S., Zoungas, S., Navaneethan, S. D. and Jardine, M. J. 2015. Interventions for lowering plasma

- homocysteine levels in kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).
25. McCully KS. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(2):211-219. doi:10.1586/17512433.2015.1010516
 26. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J*. 2015 Jan 10;14:6. doi: 10.1186/1475-2891-14-6. PMID: 25577237; PMCID: PMC4326479.
 27. Morris MS. Homocysteine and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2003 Jul;2(7):425-8. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00438-1. PMID: 12849121.
 28. Gong T, Wang J, Yang M, et al. Serum homocysteine level and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2016; 7: 622–628.
 29. Levi A, Cohen E, Levi M, Goldberg E, Garty M, Krause I. Elevated serum homocysteine is a predictor of accelerated decline in renal function and chronic kidney disease: a historical prospective study. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 951–955.
 30. Xu W, Cheng Y, Zhu H. Evaluation of an association of blood homocysteine levels with gastric cancer risk from 27 case-control studies. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3700.
 31. O'Connor JP. Thomas Willis and the background to *Cerebri Anatome*. *J R Soc Med*. 2003 Mar;96(3):139-43. doi: 10.1258/jrsm.96.3.139. PMID: 12612118; PMCID: PMC539424.
 32. van Gijn J, Gijssels JP. Bell en zijn verlamming [Bell and his palsy]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2011;155(18):A3127. Dutch. PMID: 21771360.
 33. Sajadi MM, Sajadi MRM, Tabatabaie SM. The history of facial palsy and spasm. *Neurology*. 2011;77(2):174-178. doi:10.1212/WNL.0b013e3182242d23
 34. Bird TD. Nicolaus A. Friedreich's description of peripheral facial nerve paralysis in 1798. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1979;42(1):56-58
 35. Terzis JK, Anesti K. Developmental facial paralysis: a review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011 Oct;64(10):1318-33. doi: 10.1016/j.bjps.2011.04.015. Epub 2011 Jul 2. PMID: 21724478.
 36. Takezawa K, Townsend G, Ghabriel M. The facial nerve: anatomy and associated disorders for oral health professionals. *Odontology*. 2018 Apr;106(2):103-116. doi: 10.1007/s10266-017-0330-5. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29243182.
 37. Akyıldız N.: Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi 2.Cilt,s.215-261, Bilimsel Tıp, Ankara, Ocak 2002.
 38. Casale J, Giwa AO. Embryology, Branchial Arches. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538487/>
 39. Johnson JM, Moonis G, Green GE, Carmody R, Burbank HN. Syndromes of the first and second branchial arches, part 1: embryology and characteristic defects. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Jan;32(1):14-9. doi: 10.3174/ajnr.A2072. Epub 2010 Mar 18. PMID: 20299437; PMCID: PMC7964959

40. Eshraghi AA, Buchman CA, Telischi FF. Sensory auricular branch of the facial nerve. *Otol Neurotol* 2002;23:393-396.
41. Gillman GS, Schaitkin BM, May M, Klein SR. Bell's palsy in pregnancy: a study of recovery outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:26-30.
42. Bruce JG, Jay TR, Ravi NS, Samuel PG. Intratemporal Facial Nerve Surgery, Chapter 171. Available from: <https://entokey.com/intratemporal-facial-nerve-surgery/>
43. Myckatyn TM, Mackinnon SE. A review of facial nerve anatomy. *Semin Plast Surg.* 2004 Feb;18(1):5-12. doi: 10.1055/s-2004-823118. PMID: 20574465; PMCID: PMC2884691.
44. Jenny AB, Saper CB. Organization of the facial nucleus and corticofacial projection in the monkey: a reconsideration of the upper motor neuron facial palsy. *Neurology.* 1987 Jun;37(6):930-9. doi: 10.1212/wnl.37.6.930. PMID: 3587643.
45. Kuypers HG. Corticobular connexions to the pons and lower brain-stem in man: an anatomical study. *Brain.* 1958 Sep;81(3):364-88. doi: 10.1093/brain/81.3.364. PMID: 13596471.
46. Gothard KM. The amygdalo-motor pathways and the control of facial expressions. *Front Neurosci.* 2014 Mar 19;8:43. doi: 10.3389/fnins.2014.00043. PMID: 24678289; PMCID: PMC3958699.
47. Phillips CD, Bubash LA. The facial nerve: anatomy and common pathology. *Semin Ultrasound CT MR.* 2002 Jun;23(3):202-17. doi: 10.1016/s0887-2171(02)90047-8. PMID: 12168997.
48. Fisch U, Esslen E. Total intratemporal exposure of the facial nerve. Pathologic findings in Bells palsy. *Arch Otolaryngol.* 1972;95(4):335-341 doi:10.1001/archotol.1972.00770080529008
49. Chhabda S, Leger DS, Lingam RK. Imaging the facial nerve: A contemporary review of anatomy and pathology. *Eur J Radiol.* 2020 May;126:108920. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.108920. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32199143.
50. Seneviratne SO, Patel BC. Facial Nerve Anatomy and Clinical Applications. [Updated 2023 May 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554569/>
51. Aslan GG, Aslan A, Surucu S. Transmastoid exposure of the labyrinthine segment of the facial nerve: an anatomical study. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2023 Jan-Feb;89(1):30-34. doi: 10.1016/j.bjorl.2021.07.002. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34462204; PMCID: PMC9874353.
52. Yang SH, Park H, Yoo DS, Joo W, Rhoton A. Microsurgical anatomy of the facial nerve. *Clin Anat.* 2021 Jan;34(1):90-102. doi: 10.1002/ca.23652. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32683749.
53. Nturibi E, Fakoya AO, Bordoni B. Anatomy, Head and Neck: Greater Petrosal Nerve. [Updated 2024 May 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553121/>

54. Rao A, Tadi P. Anatomy, Head and Neck, Chorda Tympani. [Updated 2023 Mar 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546586/#>
55. Hellekant G. Vasodilator fibres to the tongue in the chorda tympani proper nerve. *Acta Physiol Scand*. 1977 Mar;99(3):292-9. doi: 10.1111/j.1748-1716.1977.tb10382.x. PMID: 848304.
56. Babuci A, Palarie V, Catereniuc I, Zorina Z, Visnevschi S, Heimes D, Lehtman S, Kämmerer PW. Variability of the Cervical Branch Depending on the Facial Nerve Branching Pattern and Anthropometric Type of the Head. *Neurol Int*. 2024 Jan 4;16(1):113-125. doi: 10.3390/neurolint16010007. PMID: 38251055; PMCID: PMC10801503.
57. Kehrer A, Engelmann S, Ruewe M, Geis S, Taeger C, Kehrer M, Tamm ER, Bleys RLAW, Prantl L, Mandlik V. Perfusion maintains functional potential in denervated mimic muscles in early persistent facial paralysis which requires early microsurgical treatment - the histoanatomic basis of the extratemporal facial nerve trunk assessing axonal load in the context of possible nerve transfers. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;70(1):1-13. doi: 10.3233/CH-189905. PMID: 30010114.
58. Muzio MR, Fakoya AO, Cascella M. Histology, Axon. 2022 Nov 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 32119275.
59. Nelson AD, Jenkins PM. Axonal Membranes and Their Domains: Assembly and Function of the Axon Initial Segment and Node of Ranvier. *Front Cell Neurosci*. 2017 May 9;11:136. doi: 10.3389/fncel.2017.00136. PMID: 28536506; PMCID: PMC5422562.
60. Sunderland S. The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle Nerve*. 1990 Sep;13(9):771-84. doi: 10.1002/mus.880130903. PMID: 2233864.
61. Seddon HJ. A Classification of Nerve Injuries. *Br Med J*. 1942 Aug 29;2(4260):237-9. doi: 10.1136/bmj.2.4260.237. PMID: 20784403; PMCID: PMC2164137.
62. Lee DH. Clinical Efficacy of Electroneurography in Acute Facial Paralysis. *J Audiol Otol*. 2016 Apr;20(1):8-12. doi: 10.7874/jao.2016.20.1.8. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27144227; PMCID: PMC4853888.
63. Valença MM, Valença LP, Lima MC. Paralisia facial periférica idiopática de Bell: a propósito de 180 pacientes [Idiopathic facial paralysis (Bell's palsy): a study of 180 patients]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001 Sep;59(3-B):733-9. Portuguese. PMID: 11593275.
64. Yamamoto E, Nishimura H, Hirono Y. Occurrence of sequelae in Bell's palsy. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1988;446:93-6. doi: 10.3109/00016488709121848. PMID: 3166596.
65. House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1985 Apr;93(2):146-7. doi: 10.1177/019459988509300202. PMID: 3921901.

66. Ross BG, Fradet G, Nedzelski JM. Development of a sensitive clinical facial grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;114(3):380-386. doi:10.1016/S0194-59989670206-1
67. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 2. Baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013:217-29.
68. Chang AY, Purt B. Biochemistry, Tear Film. 2023 Jun 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 34283502.
69. Miyake H, Kawano Y, Tanaka H, Iwata A, Imanaka T, Nakamura M. Tear volume estimation using a modified Schirmer test: a randomized, multicenter, double-blind trial comparing 3% diquafosol ophthalmic solution and artificial tears in dry eye patients. *Clin Ophthalmol.* 2016 May 13;10:879-86. doi: 10.2147/OPTH.S105275. PMID: 27257372; PMCID: PMC4874632.
70. Saito H, Higashitsuji H, Kishimoto S, Miyamoto K, Kitamura H. Submandibular salivary pH as a diagnostic aid for prognosis of facial palsy. *Laryngoscope.* 1978;88:663-6.
71. Cummings C. W, Fredrickson J. M, Harker L. A, Krause C. J: *Otolaryngology Head and Neck Surgery Vol.IV* p.2767-2783, 1998.
72. Mattox DE. Fasiyal sinirin klinik hastalıkları. In: Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Dördüncü baskı. Bölüm 147. Koc C. (ed). İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007:3333-49.
73. Esslen, E. Electromyography and electroneurography. *Facial nerve surgery*, 1977, 93-100.
74. Fisch U. Maximal Nerve Excitability Testing vs Electroneuronography. *Arch Otolaryngol.* 1980;106(6):352–357. doi:10.1001/archotol.1980.00790300040008
75. Azuma T, Nakamura K, Takahashi M, Miyoshi H, Toda N, Iwasaki H, Fuchigami T, Sato G, Kitamura Y, Abe K, Takeda N. Electroneurography cannot predict when facial synkinesis develops in patients with facial palsy. *J Med Invest.* 2020;67(1.2):87-89. doi: 10.2152/jmi.67.87. PMID: 32378624.
76. Inamura, H(1997).. Electroneurography (ENoG) for Bell's palsy patients and its meaning in prognostic diagnosis. *Facial N Res Jpn*, 17, 16-18.
77. Smith IM, Cull RE. Bell's palsy-which factors determine final recovery? *Clin. Otolaryngol.* 19:465-466, 1996.
78. Walker NR, Mistry RK, Mazzoni T. Facial Nerve Palsy. [Updated 2023 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549815/>
79. Zhang W, Xu L, Luo T, Wu F, Zhao B, Li X. The etiology of Bell's palsy: a review. *J Neurol.* 2020 Jul;267(7):1896-1905. doi: 10.1007/s00415-019-09282-4. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30923934; PMCID: PMC7320932.
80. Runge MS, Greganti MA. *Netter's Internal Medicine. 2. baskı. Philadelphia (PA): Elsevier; 2009.*

81. Holland NJ, Weiner GM. Recent developments in Bell's palsy. *BMJ*. 2004 Sep 4;329(7465):553-7. doi: 10.1136/bmj.329.7465.553. PMID: 15345630; PMCID: PMC516110.
82. Karalok ZS, Taskin BD, Ozturk Z, Gurkas E, Koc TB, Guven A. Childhood peripheral facial palsy. *Childs Nerv Syst*. 2018 May;34(5):911-917. doi: 10.1007/s00381-018-3742-9. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29427137.
83. Morgan M, Nathwani D. Facial palsy and infection: the unfolding story. *Clin Infect Dis*. 1992 Jan;14(1):263-71. doi: 10.1093/clinids/14.1.263. PMID: 1315161.
84. Bitsori M, Galanakis E, Papadakis CE, Sbyrakis S. Facial nerve palsy associated with Rickettsia conorii infection. *Arch Dis Child*. 2001 Jul;85(1):54-5. doi: 10.1136/ad.85.1.54. PMID: 11420202; PMCID: PMC1718833.
85. Zambito Marsala S, Pistacchi M, Gioulis M, Gentile M. Facial palsy in cerebral venous thrombosis: an atypical case in adults. *Acta Neurol Belg*. 2016 Sep;116(3):341-3. doi: 10.1007/s13760-015-0565-2. Epub 2015 Nov 12. PMID: 26563406.
86. Wang J, Dai C, Zhao H, Huang X. [Establishment of animal model for ischemic facial palsy in rat]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 1999 Oct;13(10):464-5. Chinese. PMID: 12541403.
87. Hilger Ja. The nature of Bell's palsy. *Bull Univ Minn Hosp Minn Med Found*. 1949 Oct 28;21(5):63-7. PMID: 24536211.
88. Hagino K, Tsunoda A, Tsunoda R, Kishimoto S. Measurement of the facial nerve caliber in facial palsy: implications for facial nerve decompression. *Otol Neurotol*. 2011 Jun;32(4):686-9. doi: 10.1097/MAO.0b013e318210b8e2. PMID: 21358451.
89. Grewal DS. *Atlas of surgery of the facial nerve: an otolaryngologist's perspective*. 2. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2012. pp. 30–45.
90. Liston SL, Kleid MS. Histopathology of Bell's palsy. *Laryngoscope*. 1989 Jan;99(1):23-6. doi: 10.1288/00005537-198901000-00006. PMID: 2642582.
91. de Almeida JR, Guyatt GH, Sud S, Dorion J, Hill MD, Kolber MR, Lea J, Reg SL, Somogyi BK, Westerberg BD, White C, Chen JM; Bell Palsy Working Group, Canadian Society of Otolaryngology - Head and Neck Surgery and Canadian Neurological Sciences Federation. Management of Bell palsy: clinical practice guideline. *CMAJ*. 2014 Sep 2;186(12):917-22. doi: 10.1503/cmaj.131801. Epub 2014 Jun 16. PMID: 24934895; PMCID: PMC4150706.
92. Quesnel AM, Lindsay RW, Hadlock TA. When the bell tolls on Bell's palsy: finding occult malignancy in acute-onset facial paralysis. *Am J Otolaryngol*. 2010 Sep-Oct;31(5):339-42. doi: 10.1016/j.amjoto.2009.04.003. Epub 2009 Jun 24. PMID: 20015776.
93. Wambier SP, Garcia DM, Cruz AA, Messias A. Spontaneous Blinking Kinetics on Paralytic Lagophthalmos After Lid Load with Gold Weight or Autogenous Temporalis Fascia Sling. *Curr Eye Res*. 2016 Apr;41(4):433-40. doi: 10.3109/02713683.2015.1031252. Epub 2015 May 27. PMID: 26016510.

94. Salinas RA, Alvarez G, Daly F, Ferreira J. Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17;(3):CD001942. doi: 10.1002/14651858.CD001942.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul 18;7:CD001942. doi: 10.1002/14651858.CD001942.pub5. PMID: 20238317.
95. Baltrusch S. The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. *Biomed Res Int.* 2021 Jul 13;2021:9968228. doi: 10.1155/2021/9968228. PMID: 34337067; PMCID: PMC8294980.
96. Di Sarno L, Caroselli A, Graglia B, Causio FA, Gatto A, Pansini V, Di Vizio NC, Chiaretti A. Pediatric Bell's Palsy: Prognostic Factors, Management Strategy, and Treatment Outcomes. *J Clin Med.* 2024 Dec 27;14(1):79. doi: 10.3390/jcm14010079. PMID: 39797160; PMCID: PMC11722001.
97. Gantz BJ, Rubinstein JT, Gidley P, Woodworth GG. Surgical management of Bell's palsy. *Laryngoscope.* 1999 Aug;109(8):1177-88. doi: 10.1097/00005537-199908000-00001. PMID: 10443817.
98. Berania I, Awad M, Saliba I, Dufour JJ, Nader ME. Delayed facial nerve decompression for severe refractory cases of Bell's palsy: a 25-year experience. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018 Jan 4;47(1):1. doi: 10.1186/s40463-017-0250-y. PMID: 29301560; PMCID: PMC5755416.
99. de Sanctis Pecora C, Shitara D. Botulinum Toxin Type A to Improve Facial Symmetry in Facial Palsy: A Practical Guideline and Clinical Experience. *Toxins (Basel).* 2021 Feb 18;13(2):159. doi: 10.3390/toxins13020159. PMID: 33670477; PMCID: PMC7923088.
100. Acupuncture for the sequelae of Bell's palsy: a randomized controlled trial - PubMed. Accessed September 26, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26037730/>
101. Hyperbaric oxygen therapy for Bell's palsy - PMC. Accessed September 26, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8406519/>
102. Walsh S, Midha R. Practical considerations concerning the use of stem cells for peripheral nerve repair. *Neurosurg Focus.* 2009;26(2):E2. doi:10.3171/FOC.2009.26.2.E2
103. Mistry RK, Hohman MH, Al-Sayed AA. Facial Nerve Trauma. [Updated 2023 Mar 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553095/>
104. Chávez-Serna E, Telich-Tarriba JE, Altamirano-Arcos C, Nahas-Combina L, Cárdenas-Mejía A. Facial paralysis, etiology and surgical treatment in a tertiary care center in plastic and reconstructive surgery in Mexico. *Cir Cir.* 2021;89(6):718-727. English. doi: 10.24875/CIRU.20000916. PMID: 34851577.
105. Bleicher JN, Hamiel S, Gengler JS, Antimarino J. A survey of facial paralysis: etiology and incidence. *Ear Nose Throat J.* 1996 Jun;75(6):355-8. PMID: 8689964.
106. Brown J, Hohman MH, Shermetaro C. Facial Nerve Intratemporal Trauma. 2023 Jun 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 30137848.

107. Remenschneider AK, Michalak S, Kozin ED, Barber S, De Venecia RK, Hadlock TA, Jung DH. Is Serial Electroneuronography Indicated Following Temporal Bone Trauma? *Otol Neurotol*. 2017 Apr;38(4):572-576. doi: 10.1097/MAO.0000000000001337. PMID: 28114180.
108. Hohman MH, Bhama PK, Hadlock TA. Epidemiology of iatrogenic facial nerve injury: a decade of experience. *Laryngoscope*. 2014 Jan;124(1):260-5. doi: 10.1002/lary.24117. Epub 2013 Apr 18. PMID: 23606475.
109. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet*. 2008 May 10;371(9624):1612-23. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60694-7. PMID: 18468545
110. Seo HW, Ryu S, Lee SH, Chung JH. Diabetes Mellitus and Acute Facial Palsy: A Nationwide Population-Based Study. *Neuroepidemiology*. 2024;58(1):37-46. doi: 10.1159/000534760. Epub 2023 Nov 22. PMID: 37992696.
111. Sathirapanya P, Fujitnirun C, Setthawatcharawanich S, Phabphal K, Limapichat K, Chayakul P, Silpapojakul K, Jaruratanasirikul S, Siripaitoon P, Chusri S, Kositpantawong N. Peripheral facial paralysis associated with HIV infection: A case series and literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018 Sep;172:124-129. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.06.033. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29990960.
112. Dhawan SR, Saini AG, Singhi PD. Management Strategies of Melkersson-Rosenthal Syndrome: A Review. *Int J Gen Med*. 2020 Feb 26;13:61-65. doi: 10.2147/IJGM.S186315. PMID: 32161488; PMCID: PMC7049838.
113. Yang A, Dalal V. Bilateral Facial Palsy: A Clinical Approach. *Cureus*. 2021 Apr 25;13(4):e14671. doi: 10.7759/cureus.14671. PMID: 34079670; PMCID: PMC8159336.
114. Raghubeer S, Matsha TE. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks. *Nutrients*. 2021 Dec 20;13(12):4562. doi: 10.3390/nu13124562. PMID: 34960114; PMCID: PMC8703276.
115. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet*. 1999 Jul 31;354(9176):407-13. doi: 10.1016/S0140-6736(98)11058-9. PMID: 10437885.
116. Malinow, Manuel R., et al. "Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease." *New England Journal of Medicine* 338.15 (1998): 1009-1015.
117. Tseng, Fei-Ching MBA^{a,*}; Huang, Tin-Chung PhD^b. Using data mining technology to explore homocysteine at low levels. *Medicine* 100(33):p e26893, August 20, 2021. | DOI: 10.1097/MD.00000000000026893
118. Cortese C, Motti C. MTHFR gene polymorphism, homocysteine and cardiovascular disease. *Public Health Nutrition*. 2001;4(2b):493-497. doi:10.1079/PHN2001159
119. Kruger, Warren D. "Cystathionine β -synthase deficiency: of mice and men." *Molecular genetics and metabolism* 121.3 (2017): 199-205.
120. Long, Yanjun, and Jing Nie. "Homocysteine in renal injury." *Kidney Diseases* 2.2 (2016): 80-87.

121. Akbari A, Islampanah M, Arhaminiya H, Alvandi Fard MM, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Impact of Statin or Fibrate Therapy on Homocysteine Concentrations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Med Chem*. 2024;31(14):1920-1940. doi: 10.2174/0929867330666230413090416. PMID: 37069715.
122. Mahmoud AA, Aboelghar HM, Abdelmageed SM, Abdallah HM, Garib MI, Abd El Hady NMS. Assessment of asymmetric dimethylarginine and homocysteine in epileptic children receiving antiepileptic drugs. *Pediatr Res*. 2022 Dec;92(6):1606-1612. doi: 10.1038/s41390-022-02132-6. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35688962; PMCID: PMC9771805.
123. González-Lamuño D, Arrieta-Blanco FJ, Fuentes ED, Forga-Visa MT, Morales-Conejo M, Peña-Quintana L, Vitoria-Miñana I. Hyperhomocysteinemia in Adult Patients: A Treatable Metabolic Condition. *Nutrients*. 2023 Dec 30;16(1):135. doi: 10.3390/nu16010135. PMID: 38201964; PMCID: PMC10780827.
124. O'Callaghan P, Meleady R, Fitzgerald T, Graham I; European COMAC group. Smoking and plasma homocysteine. *Eur Heart J*. 2002 Oct;23(20):1580-6. doi: 10.1053/euhj.2002.3172. PMID: 12323157.
125. Mc Cully KS (1969) Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Pathol* 56:111–128
126. Gupta M, Sharma P, Garg G, Kaur K, Bedi GK, Vij A. Plasma homocysteine: an independent or an interactive risk factor for coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2005 Feb;352(1-2):121-5. doi: 10.1016/j.cccn.2004.08.005. PMID: 15653106
127. Hung, Chien-Jung, et al. "Plasma homocysteine levels in Taiwanese vegetarians are higher than those of omnivores." *The Journal of nutrition* 132.2 (2002): 152-158.
128. Chan, Crystal Yin Tung, and Stephen Wing Keung Cheng. "Elevated homocysteine in human abdominal aortic aneurysmal tissues." *Vascular Medicine* 22.5 (2017): 370-377.
129. Narang AP, Verma I, Kaur S, Narang A, Gupta S, Avasthi G. Homocysteine--risk factor for ischemic stroke? *Indian J Physiol Pharmacol*. 2009 Jan-Mar;53(1):34-8. PMID: 19810574.
130. Eikelboom JW, Lonn E, Genest J Jr, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med*. 1999 Sep 7;131(5):363-75. doi: 10.7326/0003-4819-131-5-199909070-00008. PMID: 10475890.
131. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr*. 2005 Oct;82(4):806-12. doi: 10.1093/ajcn/82.4.806. PMID: 16210710.
132. Den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost*. 2005 Feb;3(2):292-9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01141.x. PMID: 15670035.

133. Hague WM. Homocysteine and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17:459.
134. Moretti R, Caruso P, Dal Ben M, Conti C, Gazzin S, Tiribelli C. Vitamin D, Homocysteine, and Folate in Subcortical Vascular Dementia and Alzheimer Dementia. *Front Aging Neurosci.* 2017 May 30;9:169. doi: 10.3389/fnagi.2017.00169. PMID: 28611659; PMCID: PMC5447683.
135. Licking N, Murchison C, Cholerton B, Zabetian CP, Hu SC, Montine TJ, Peterson-Hiller AL, Chung KA, Edwards K, Leverenz JB, Quinn JF. Homocysteine and cognitive function in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017 Nov;44:1-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.08.005. Epub 2017 Aug 9. PMID: 28807493; PMCID: PMC5858907.
136. Partearroyo T, Murillo-Cuesta S, Vallecillo N, Bermúdez-Muñoz JM, Rodríguez-de la Rosa L, Mandruzzato G, Celaya AM, Zeisel SH, Pajares MA, Varela-Moreiras G, Varela-Nieto I. Betaine-homocysteine S-methyltransferase deficiency causes increased susceptibility to noise-induced hearing loss associated with plasma hyperhomocysteinemia. *FASEB J.* 2019 May;33(5):5942-5956. doi: 10.1096/fj.201801533R. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30753104; PMCID: PMC6463923.
137. Rajangam J, Lakshmanan AP, Rao KU, Jayashree D, Radhakrishnan R, Roshitha B, Sivanandy P, Sravani MJ, Pravalika KH. Bell Palsy: Facts and Current Research Perspectives. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2024;23(2):203-214. doi: 10.2174/1871527322666230321120618. PMID: 36959147.
138. McCormick, DavidP. "Herpes-simplex virus as cause of Bell's palsy." *The Lancet* 299.7757 (1972): 937-939.
139. Ülgü, Mustafa Mahir; Gülkesen, Kemal Hakan; Akünal, Abdullah; Ayvalı, Mustafa Okan; Zayim, Neşe; Birinci, Şuayıp; ve Balcı, Mustafa Kemal (2023) "Türkiye'deki diyabet hastalarının özellikleri: Ulusal elektronik sağlık kayıtlarının analizi", *Türk Tıp Bilimleri Dergisi* : Cilt. 53: Sayı 1, Madde 37.
140. Zhao, H. *et al.* Bell's Palsy: Clinical Analysis of 372 Cases and Review of Related Literature. *Eur. Neurol.* 77, 168–172,
141. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, Sindel S, Erbay B, Hasanoğlu E, Çağlar S; Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens.* 2005 Oct;23(10):1817-23. doi: 10.1097/01.hjh.0000176789.89505.59. PMID: 16148604.
142. Pecket P, Schattner A Concurrent Bell's palsy and diabetes mellitus: a diabetic mononeuropathy? *Journal of Neurology, Neurosurgery & psychiatry* 1982;45:652-655.
143. Psillas G, Dimas GG, Sarafidou A, Didangelos T, Perifanis V, Kaiafa G, Mirkopoulou D, Tegos T, Savopoulos C, Constantinidis J. Evaluation of Effects of Diabetes Mellitus, Hypercholesterolemia and Hypertension on Bell's Palsy. *J Clin Med.* 2021 May 27;10(11):2357. doi: 10.3390/jcm10112357. PMID: 34072018; PMCID: PMC8198958.

144. Eliçora, Sultan Şevik, and Duygu Erdem. "Does type 2 diabetes mellitus affect the healing of Bell's palsy in adults?." *Canadian Journal of Diabetes* 42.4 (2018): 433-436.
145. Kanazawa, Atsuko, et al. "Prognosis for Bell's palsy: a comparison of diabetic and nondiabetic patients." *Acta oto-laryngologica* 127.8 (2007): 888-891..
146. Riga M, Kefalidis G, Danielides V. The role of diabetes mellitus in the clinical presentation and prognosis of Bell palsy. *J Am Board Fam Med*. 2012 Nov-Dec;25(6):819-26. doi: 10.3122/jabfm.2012.06.120084. PMID: 23136321.
147. Kudoh A, Ebina M, Kudo H, Matsuki A. Delayed recovery of patients with Bell's palsy complicated by non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1998;255(3):166-7. doi: 10.1007/s004050050036. PMID: 9561867.
148. Jung SY, Jung J, Byun JY, Park MS, Kim SH, Yeo SG. The effect of metabolic syndrome on Bell's palsy recovery rate. *Acta Otolaryngol*. 2018 Jul;138(7):670-674. doi: 10.1080/00016489.2018.1425902. Epub 2018 Jan 29. PMID: 29374993.
149. Kim SY, Oh DJ, Park B, Choi HG. Bell's palsy and obesity, alcohol consumption and smoking: A nested case-control study using a national health screening cohort. *Sci Rep*. 2020 Mar 6;10(1):4248. doi: 10.1038/s41598-020-61240-7. PMID: 32144385; PMCID: PMC7060281.
150. Choi, S. A. *et al.* Association between recovery from Bell's palsy and body mass index. *Clin. otolaryngology: Off. J. ENT-UK; Off. J. Neth. Soc. Oto-Rhino-Laryngology Cervico-Facial Surg*. 42, 687–692, <https://doi.org/10.1111/coa.12801> (2017).
151. Petras, M., et al. "Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders." *J Physiol Pharmacol* 65.1 (2014): 15-23.
152. Jakubowski H. The pathophysiological hypothesis of homocysteine thiolactone-mediated vascular disease. *J Physiol Pharmacol*. 2008 Dec;59 Suppl 9:155-67. PMID: 19261978.
153. Raposo B, Rodríguez C, Martínez-González J, Badimon L. High levels of homocysteine inhibit lysyl oxidase (LOX) and downregulate LOX expression in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2004 Nov;177(1):1-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.06.015. PMID: 15488859.
154. Kamath AF, Chauhan AK, Kisucka J, Dole VS, Loscalzo J, Handy DE, Wagner DD. Elevated levels of homocysteine compromise blood-brain barrier integrity in mice. *Blood*. 2006 Jan 15;107(2):591-3. doi: 10.1182/blood-2005-06-2506. Epub 2005 Sep 27. PMID: 16189268; PMCID: PMC1895614.
155. Boldyrev A, Bryushkova E, Mashkina A, Vladychenskaya E. Why is homocysteine toxic for the nervous and immune systems? *Curr Aging Sci*. 2013 Feb;6(1):29-36. doi: 10.2174/18746098112059990007. PMID: 23237596.
156. Vitvitsky V, Dayal S, Stabler S, Zhou Y, Wang H, Lentz SR, Banerjee R. Perturbations in homocysteine-linked redox homeostasis in a murine model for hyperhomocysteinemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004

- Jul;287(1):R39-46. doi: 10.1152/ajpregu.00036.2004. Epub 2004 Mar 11. PMID: 15016621.
157. Cesari M, Rossi GP, Sticchi D, Pessina AC. Is homocysteine important as risk factor for coronary heart disease? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005 Apr;15(2):140-7. doi: 10.1016/j.numecd.2004.04.002. Epub 2005 Apr 14. PMID: 15871863.
 158. Maron, Bradley A., and Joseph Loscalzo. "The treatment of hyperhomocysteinemia." *Annual review of medicine* 60.1 (2009): 39-54.
 159. Škovierová H, Vidomanová E, Mahmood S, Sopková J, Drgová A, Červeňová T, Halašová E, Lehotský J. The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health. *Int J Mol Sci*. 2016 Oct 20;17(10):1733. doi: 10.3390/ijms17101733. PMID: 27775595; PMCID: PMC5085763.
 160. Fu Y, Wang X, Kong W. Hyperhomocysteinaemia and vascular injury: advances in mechanisms and drug targets. *Br J Pharmacol*. 2018 Apr;175(8):1173-1189. doi: 10.1111/bph.13988. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28836260; PMCID: PMC5867019.
 161. Manolescu BN, Oprea E, Farcasanu IC, Berteanu M, Cercasov C. Homocysteine and vitamin therapy in stroke prevention and treatment: a review. *Acta Biochim Pol*. 2010;57(4):467-77. Epub 2010 Dec 6. PMID: 21140003.
 162. Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, Hoes AW, Hofman A, Witteman JC, Koudstaal PJ, Grobbee DE. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med*. 1999 Jan 11;159(1):38-44. doi: 10.1001/archinte.159.1.38. PMID: 9892328.
 163. Lee SY, Lim JS, Oh DJ, Park B, Park IS, Choi HG. Increased risk of ischemic stroke in patients with Bell's palsy: A longitudinal follow-up study using a national sample cohort. *Auris Nasus Larynx*. 2021 Apr;48(2):194-200. doi: 10.1016/j.anl.2020.07.020. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32763095.
 164. Linder T, Bossart W, Bodmer D. Bell's palsy and Herpes simplex virus: fact or mystery? *Otol Neurotol*. 2005 Jan;26(1):109-13. doi: 10.1097/00129492-200501000-00020. PMID: 15699730.
 165. Niu X, Chen Y, Zhong Y, Xiao X. The relationship between serum homocysteine levels and sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023 May;280(5):2091-2097. doi: 10.1007/s00405-023-07829-w. Epub 2023 Jan 19. PMID: 36658368.
 166. Kundu, Soumi, et al. "Matrix imbalance by inducing expression of metalloproteinase and oxidative stress in cochlea of hyperhomocysteinemic mice." *Molecular and cellular biochemistry* 332 (2009): 215-224.
 167. Cadoni G, Agostino S, Scipione S, Galli J. Low serum folate levels: a risk factor for sudden sensorineural hearing loss? *Acta Otolaryngol*. 2004 Jun;124(5):608-11. doi: 10.1080/00016480410016216. PMID: 15267180.
 168. Shen L, Ji HF. Associations between Homocysteine, Folic Acid, Vitamin B12 and Alzheimer's Disease: Insights from Meta-Analyses. *J Alzheimers Dis*. 2015;46(3):777-90. doi: 10.3233/JAD-150140. PMID: 25854931.

169. Capaccio P, Ottaviani F, Cuccarini V, Ambrosetti U, Fagnani E, Bottero A, Cenzuales S, Cesana BM, Pignataro L. Methylenetetrahydrofolate reductase gene mutations as risk factors for sudden hearing loss. *Am J Otolaryngol*. 2005 Nov-Dec;26(6):383-7. doi: 10.1016/j.amjoto.2005.05.001. PMID: 16275406.
170. Lievers KJ, Boers GH, Verhoef P, den Heijer M, Kluijtmans LA, van der Put NM, Trijbels FJ, Blom HJ. A second common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and its relationship to MTHFR enzyme activity, homocysteine, and cardiovascular disease risk. *J Mol Med (Berl)*. 2001 Sep;79(9):522-8. doi: 10.1007/s001090100253. PMID: 11692165.
171. Moskau S, Semmler A, Stoffel-Wagner B, Linnebank M. Plasma homocysteine levels after acute stroke and in the convalescent phase. *Can J Neurol Sci*. 2009 Nov;36(6):789-90. doi: 10.1017/s0317167100008477. PMID: 19960764.
172. Haapaniemi E, Helenius J, Soenne L, Syrjälä M, Kaste M, Tatlisumak T. Serial measurements of plasma homocysteine levels in early and late phases of ischemic stroke. *Eur J Neurol*. 2007 Jan;14(1):12-7. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01518.x. PMID: 17222107.
173. Senaratne MP, Griffiths J, Nagendran J. Elevation of plasma homocysteine levels associated with acute myocardial infarction. *Clin Invest Med*. 2000 Aug;23(4):220-6. PMID: 10981532.
174. Al-Obaidi MK, Stubbs PJ, Amersey R, Noble MI. Acute and convalescent changes in plasma homocysteine concentrations in acute coronary syndromes. *Heart*. 2001 Apr;85(4):380-4. doi: 10.1136/heart.85.4.380. PMID: 11250957; PMCID: PMC1729690.
175. Dierkes J, Luley C, Westphal S. Effect of lipid-lowering and anti-hypertensive drugs on plasma homocysteine levels. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(1):99-108. PMID: 17583180; PMCID: PMC1994037.
176. Yeo SW, Lee DH, Jun BC, Chang KH, Park YS. Analysis of prognostic factors in Bell's palsy and Ramsay Hunt syndrome. *Auris Nasus Larynx*. 2007 Jun;34(2):159-64. doi: 10.1016/j.anl.2006.09.005. Epub 2006 Oct 19. PMID: 17055202.
177. Terzi S, Dursun E, Yılmaz A, Özergin Coşkun Z, Özgür A, Çeliker M, Demirci M. Oxidative Stress and Antioxidant Status in Patients with Bell's Palsy. *J Med Biochem*. 2017 Jan 25;36(1):18-22. doi: 10.1515/jomb-2016-0033. PMID: 28680345; PMCID: PMC5471655.
178. da Cunha AA, Ferreira AG, Wyse AT. Increased inflammatory markers in brain and blood of rats subjected to acute homocysteine administration. *Metab Brain Dis*. 2010 Jun;25(2):199-206. doi: 10.1007/s11011-010-9188-8. Epub 2010 Apr 28. PMID: 20424906.
179. Machado FR, Ferreira AG, da Cunha AA, Tagliari B, Mussulini BH, Wofchuk S, Wyse AT. Homocysteine alters glutamate uptake and Na⁺,K⁺-ATPase activity and oxidative status in rats hippocampus: protection by vitamin C. *Metab Brain Dis*. 2011 Mar;26(1):61-7. doi: 10.1007/s11011-011-9232-3. Epub 2011 Feb 3. PMID: 21287399.

180. Wyse AT, Zugno AI, Streck EL, Matté C, Calcagnotto T, Wannmacher CM, Wajner M. Inhibition of Na(+),K(+)-ATPase activity in hippocampus of rats subjected to acute administration of homocysteine is prevented by vitamins E and C treatment. *Neurochem Res.* 2002 Dec;27(12):1685-9. doi: 10.1023/a:1021647329937. PMID: 12515323.
181. Marsk E, Hammarstedt L, Berg T, Engström M, Jonsson L, Hultcrantz M. Early deterioration in Bell's palsy: prognosis and effect of prednisolone. *Otol Neurotol.* 2010 Dec;31(9):1503-7. doi: 10.1097/MAO.0b013e3181f2f21f. PMID: 20818286.
182. Kim TH, Yeo SG, Byun JY. Role of Biomarkers as Prognostic Factors in Acute Peripheral Facial Palsy. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 28;23(1):307. doi: 10.3390/ijms23010307. PMID: 35008742; PMCID: PMC8745072.
183. Unal E, Mungan S, Bilen S, Karadag Y, Oztekin N, Bakir F, Ak F. The effects of lipoprotein(a) and homocysteine on prognosis and risk factors in acute ischemic stroke. *Int J Neurosci.* 2013 Aug;123(8):532-6. doi: 10.3109/00207454.2013.772609. Epub 2013 Mar 11. PMID: 23384529.
184. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther.* 2020 Jan;26(1):5-13. doi: 10.1111/cns.13207. Epub 2019 Sep 6. PMID: 31490017; PMCID: PMC6930825.
185. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr.* 2005 Oct;82(4):806-12. doi: 10.1093/ajcn/82.4.806. PMID: 16210710.
186. Ho GY, Eikelboom JW, Hankey GJ, Wong CR, Tan SL, Chan JB, Chen CP. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and homocysteine-lowering effect of vitamin therapy in Singaporean stroke patients. *Stroke.* 2006 Feb;37(2):456-60. doi: 10.1161/01.STR.0000199845.27512.84. Epub 2006 Jan 5. PMID: 16397167.
187. Lea, Rod^a ; Colson, Natalie^a; Quinlan, Sharon^a; Macmillan, John^b; Griffiths, Lyn^a. The effects of vitamin supplementation and MTHFR (C677T) genotype on homocysteine-lowering and migraine disability. *Pharmacogenetics and Genomics* 19(6):p 422-428, June 2009. | DOI: 10.1097/FPC.0b013e32832af5a3
188. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M; DACH-LIGA Homocystein e.V. DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med.* 2003 Nov;41(11):1392-403. doi: 10.1515/CCLM.2003.214. Erratum in: *Clin Chem Lab Med.* 2004 Jan;42(1):113-6. PMID: 14656016.
189. Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, McQueen M, Lonn E; Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 Investigators. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial.

- Stroke. 2009 Apr;40(4):1365-72. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.529503. Epub 2009 Feb 19. PMID: 19228852.
190. Clarke R, Halsey J, Bennett D, Lewington S. Homocysteine and vascular disease: review of published results of the homocysteine-lowering trials. *J Inherit Metab Dis*. 2011 Feb;34(1):83-91. doi: 10.1007/s10545-010-9235-y. Epub 2010 Nov 11. PMID: 21069462.
 191. Giustarini D, Fanti P, Sparatore A, Matteucci E, Rossi R. Anethole dithiolethione lowers the homocysteine and raises the glutathione levels in solid tissues and plasma of rats: a novel non-vitamin homocysteine-lowering agent. *Biochem Pharmacol*. 2014 May 15;89(2):246-54. doi: 10.1016/j.bcp.2014.03.005. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24637238; PMCID: PMC4142420.
 192. Surtees R, Bowron A, Leonard J. Cerebrospinal fluid and plasma total homocysteine and related metabolites in children with cystathionine beta-synthase deficiency: the effect of treatment. *Pediatr Res*. 1997 Nov;42(5):577-82. doi: 10.1203/00006450-199711000-00004. PMID: 9357926.
 193. Ventura P, Panini R, Abbati G, Marchetti G, Salvioli G. Urinary and plasma homocysteine and cysteine levels during prolonged oral N-acetylcysteine therapy. *Pharmacology*. 2003 Jun;68(2):105-14. doi: 10.1159/000069535. PMID: 12711838.
 194. Sim WC, Yin HQ, Choi HS, Choi YJ, Kwak HC, Kim SK, Lee BH. L-serine supplementation attenuates alcoholic fatty liver by enhancing homocysteine metabolism in mice and rats. *J Nutr*. 2015 Feb;145(2):260-7. doi: 10.3945/jn.114.199711. Epub 2014 Dec 10. PMID: 25644346.
 195. Dong SH, Jung AR, Jung J, Jung SY, Byun JY, Park MS, Kim SH, Yeo SG. Recurrent Bell's palsy. *Clin Otolaryngol*. 2019 May;44(3):305-312. doi: 10.1111/coa.13293. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30672667.
 196. Willbrand, Jeffrey W., Joel D. Blumhagen, and Mark May. "Inherited Bell's palsy." *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology* 83.3 (1974): 343-346.
 197. Alqahtani SY, Almalki ZA, Alnafie JA, Alnemari FS, AlGhamdi TM, AlGhamdi DA, Albogami LO, Ibrahim M. Recurrent Bell's Palsy: A Comprehensive Analysis of Associated Factors and Outcomes. *Ear Nose Throat J*. 2024 Nov 25:1455613241301230. doi: 10.1177/01455613241301230. Epub ahead of print. PMID: 39587480.

8. EKLER

EK-1. SUNNYBROOK FASİYAL PARALİZİ EVRELEMESİ TÜRKÇE VERSİYONU

Sunnybrook Fasiyal Paralizi Evrelemesi									
İstirahat simetrisi			İstemli hareket simetrisi				Sinkinezi		
Normal tarafla karşılaştırılarak			Normal tarafla karşılaştırıldığında kaslarda oluşan hareketin derecesi				Her bir mimik hareketinde oluşan istemsiz kas kasılma derecesi		
Göz Normal ☐ 0 Dar ☐ 1 Geniş ☐ 1 Göz kapağı cerrahisi ☐ 1									
Yanak (nazo-labial oluk) Normal ☐ 0 Yok ☐ 2 Silikleşmiş ☐ 1 Belirginleşmiş ☐ 1									
Ağız Normal ☐ 0 Ağız kenarı düşmüş ☐ 1 Ağız kenarı yukarı/yana kaymış ☐ 1									
Toplam ☐									
İstirahat simetri skoru Toplam X 5 ☐									
Hasta Adı Soyadı _____ Tani _____ Tarih _____			İstemli Hareket Skoru: Toplam X 4 ☐				Sinkinezi Skoru: Toplam ☐		
			Tam asimetri Sıddetli asimetri Orta asimetri Hafif asimetri Normal simetri Toplam ☐						
			Hareket yoktur Hareketi sadece başlatılır Hareketli başlatır ama asimetri oluşur Hareket neredeyse tamdır Hareket tamdır Alını kıstırmak Gözleri kapatmak Ağız açarak gülümek Burun buruşturmak Dudakları büzmek Toplam ☐				YOK: Sinkinezi ya da kas hareketi yok HAFİF: minimal sinkinezi ORTA: Tek veya daha çok belirgin bozan sinkinezi SİDDETLİ: Yüz şeklini		
			İstemli hareket skoru - İstirahat simetri skoru = Birleşik skor						

EK-2. HASTA TAKİP FORMU

Periferik Fasiyal Paralizi Hastaları Takip Formu

Ad- Soyad:

Protokol Numarası:

Yaş:

Cinsiyet:

Kilo/Boy:

Fiziksel Aktivite :

Kahve Tüketimi:

Ek Hastalık:

Ailesel Hastalık Varlığı:

Sigara/Alkol Kullanımı:

İlaç Kullanımı Anti-Agregan-Vitamin Kullanımı

Oral Kontraseptif Kullanımı:

Vitamin Takviyesi Varlığı:

Gebelik/Lohusalık Varlığı:

Vital Bulgular:

Yüzde Asimetri Varlığı:

İşitme Kaybı Varlığı:

Çınlama/Baş Dönmesi Varlığı:

Semptom Süresi:

Enfeksiyon/Travma Varlığı:

House–Brackmann Scale (HBS) Grade:

Kulak Muayenesi:

Odyometri:

Timpanometri :

Kan Tetkiki:

Görüntüleme:

Fotoğraf Çekimi:

Tedavi Sonrası Odyo:

Tedavi Sonrası Homosistein:

Tedavi Sonrası House–Brackmann Scale (HBS) Grade:

Degree	At rest	Moving	Effort
I			Mild
II			Mild
III			Maximum
IV			Maximum
V			Maximum
VI			Maximum

Fiziksel Uygunluk Sınıflandırılması:

GELİŞİM DÜZEYİ	FİZİKSEL UYGUNLUK SINIFLANDIRMASI
Çok Sağlıklı ve Aktif Hayat Tarzı	Çok İyi
Aktif ve Sağlıklı	İyi
Çok Aktif değil fakat sağlıklı olabilir.	Normal
Yeterince iyi değil	Zayıf
Sedanter (Hareketsiz)	Çok kötü

Hasta Onamı:

İmza: