

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SIÇAN MODELİNDE FASİYAL SİNİR EZİLME HASARI SONRASI**  
**SİSTEMİK MELATONİN TEDAVİSİNİN REJENERATİF ETKİLERİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Atahan ÜNALDI**

**Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı**

**Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Doktora Programı**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nurettin DİKER**

**TEMMUZ 2025**

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SIÇAN MODELİNDE FASİYAL SİNİR EZİLME HASARI SONRASI  
SİSTEMİK MELATONİN TEDAVİSİNİN REJENERATİF ETKİLERİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Atahan ÜNALDI**  
**205308004**

**Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı**

**Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Doktora Programı**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nurettin DİKER**

**TEMMUZ 2025**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 205308004 numaralı Doktora Öğrencisi Atahan ÜNALDI, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “SIÇAN MODELİNDE FASİYAL SİNİR EZİLME HASARI SONRASI SİSTEMİK MELATONİN TEDAVİSİNİN REJENERATİF ETKİLERİ” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

**Tez Danışmanı :**      **Doç. Dr. Nurettin DİKER** .....  
Biruni Üniversitesi

**Jüri Üyeleri :**      **Prof. Dr. Doğan DOLANMAZ** .....  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

**Prof. Dr. Nükhet KÜTÜK** .....  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

**Doç. Dr. Özge Özyılmaz** .....  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

**Doç. Dr. Berza Yılmaz** .....  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

**Dr. Öğr. Gülsün AYDOĞMUŞ** .....  
Biruni Üniversitesi

**Teslim Tarihi**            : 13 Ağustos 2025  
**Savunma Tarihi**        : 23 Temmuz 2025

## ÖNSÖZ

Bu tez çalışması yalnızca akademik bir sürecin değil, aynı zamanda emek, sabır ve değerli desteklerin bir ürünü olmuştur.

Başta bilgi birikimi, nezaketi ve yol göstericiliğiyle her aşamada yanımda olan değerli danışmanım Doç. Dr. Nurettin DİKER olmak üzere; yalnızca bilgileriyle değil, vizyonları ve duruşlarıyla da ufhumuzu genişleten, aynı zamanda etik değerlere bağlılıklarıyla bizlere örnek olan, doğruluğun, sorumluluğun ve meslek onurunun ne demek olduğunu öğreten Prof. Dr. Doğan DOLANMAZ ve Prof. Dr. Nükhet KÜTÜK hocalarıma şükranlarımı sunarım.

Bilgisi, deneyimi ve akademik birikimiyle yolumu aydınlatan, destekleriyle bu süreci daha anlamlı kılan kıymetli hocam Doç. Dr. Özge ÖZYILMAZ'a; içtenlikleri ve hiçbir zaman esirgemedikleri destekleriyle aile gibi hissettiren Dr. Öğr. Üyesi Emine Fulya AKKOYUN ve Dr. Öğr. Üyesi Taha PERGEL'e gönülden teşekkür ederim.

Bu süreci birlikte göğüslediğimiz tüm kıymetli asistan arkadaşlarıma ve özverili klinik personeline içtenlikle teşekkür ederim.

En büyük teşekkürü ise her koşulda yanımda olan, sabırları ve sevgileriyle varlıklarını daima hissettiren kıymetli annem ve babama borçluyum.

Haziran 2025

Atahan ÜNALDI  
Diş Hekimi

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Atahan ÜNALDI

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

|                                                               |      |
|---------------------------------------------------------------|------|
| ÖNSÖZ.....                                                    | iii  |
| BEYAN.....                                                    | iv   |
| İÇİNDEKİLER .....                                             | v    |
| KISALTMALAR .....                                             | vii  |
| SEMBOLLER .....                                               | viii |
| TABLO LİSTESİ.....                                            | ix   |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                            | x    |
| ÖZET.....                                                     | xi   |
| SUMMARY .....                                                 | xii  |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ .....                                        | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                        | 3    |
| 2.1 Fasiyal Sinir Anatomisi .....                             | 3    |
| 2.2 Periferik Sinir Hasarı Patofizyolojisi .....              | 4    |
| 2.3 Fasiyal Sinir Hasarı Etiyolojileri .....                  | 8    |
| 2.3.1 İatrojenik olmayan yaralanmalar .....                   | 8    |
| 2.3.2 İatrojenik Yaralanmalar .....                           | 9    |
| 2.4 Periferik Sinir Yaralanması Güncel Tedavi Yöntemleri..... | 14   |
| 2.4.1 Konservatif tedaviler .....                             | 15   |
| 2.4.2 Cerrahi tedaviler.....                                  | 17   |
| 2.5 Melatoninin Nöroprotektif Etkileri.....                   | 19   |
| 2.5.1 Antioksidan .....                                       | 19   |
| 2.5.2 Antiapoptotik.....                                      | 20   |
| 2.5.3 Antienflamatuar .....                                   | 21   |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM.....                                       | 22   |
| 3.1 Gereçler .....                                            | 22   |
| 3.2 Yöntem .....                                              | 23   |
| 3.2.1 Fasiyal sinir hasarı modeli .....                       | 24   |
| 3.2.2 Sistemik melatonin tedavisi .....                       | 25   |
| 3.2.3 Elektrofizyolojik değerlendirme .....                   | 26   |
| 3.2.4 Davranışsal değerlendirme .....                         | 28   |
| 3.2.5 Dokuların histomorfometrik analizi .....                | 29   |
| 3.2.6 İstatistiksel yöntem .....                              | 31   |
| 4. BULGULAR .....                                             | 33   |
| 4.1 Histolojik Analiz Bulguları .....                         | 33   |
| 4.1.1 Birim alandaki akson ve schwann hücresi sayısı .....    | 33   |
| 4.1.2 G oranı .....                                           | 34   |
| 4.1.3 Histopatolojik değerlendirme .....                      | 35   |
| 4.2 Elektrofizyolojik Değerlendirme Bulguları.....            | 36   |
| 4.3 Davranışsal Değerlendirme Bulguları .....                 | 37   |
| 5. TARTIŞMA .....                                             | 39   |
| 6. SONUÇ.....                                                 | 49   |
| KAYNAKLAR .....                                               | 50   |

|                      |           |
|----------------------|-----------|
| <b>EKLER.....</b>    | <b>61</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ.....</b> | <b>64</b> |



## KISALTMALAR

|             |                                                  |
|-------------|--------------------------------------------------|
| <b>ATP</b>  | : Adenozin Trifosfat                             |
| <b>BFP</b>  | : Bukkal Yağ Pedi                                |
| <b>CAMP</b> | : Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli               |
| <b>COX</b>  | : Siklooksijenaz                                 |
| <b>DNA</b>  | : Deoksiribonükleik Asit                         |
| <b>EMG</b>  | : Elektromiyografi                               |
| <b>EMNG</b> | : Elektromiyonörografi                           |
| <b>iNOS</b> | : İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz             |
| <b>MDA</b>  | : Malondialdehit                                 |
| <b>MLT</b>  | : Melatonin                                      |
| <b>MSS</b>  | : Merkezi Sinir Sistemi                          |
| <b>NO</b>   | : Nitrik Okist                                   |
| <b>NOS</b>  | : Nitrik Oksit Sentaz                            |
| <b>PSH</b>  | : Periferel Sinir Hasarı                         |
| <b>PSS</b>  | : Perferel Sinir Sistemi                         |
| <b>TME</b>  | : Temporomandibular Eklem                        |
| <b>TMJR</b> | : Total Temporomandibular Eklem Rekonstrüksiyonu |
| <b>VEGF</b> | : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü             |

## SEMBOLLER

|           |              |
|-----------|--------------|
| <b>mS</b> | : Milisaniye |
| <b>mV</b> | : Milivolt   |
| <b>nm</b> | : Nanometre  |



## TABLO LİSTESİ

|                                                        | <b><u>Sayfa</u></b> |
|--------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Tablo 3.1 :</b> Malzeme Listesi.....                | 23                  |
| <b>Tablo 4.1 :</b> Göz Kırpma Refleksi Değerleri ..... | 37                  |
| <b>Tablo 4.2 :</b> Bıyık Hareketleri Değerleri. ....   | 38                  |



## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa

|           |                                                                       |    |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1 | : Mitokondriyal Geçirgenlik ve Apoptozisin Aşamaları.....             | 21 |
| Şekil 3.1 | : Fasiyal Sinir Hasar Modeli .....                                    | 25 |
| Şekil 3.2 | : Melatonin Doz -Kilo Ayarlaması ve İntraperitoneal Enjeksiyonu. .... | 26 |
| Şekil 3.3 | : EMG Stimülasyon ve Kayıt Elektrodlarının Yerleştirilmesi.....       | 27 |
| Şekil 3.4 | : CMAP Dalga Formunda Süre ve Amplitüd Gösterimi.....                 | 28 |
| Şekil 3.5 | : Bıyık Açısı ve Göz Kırpma Refleksi Fonksiyonel Değerlendirmesi....  | 29 |
| Şekil 3.6 | : Akson ve Schwann Hücresi Yoğunluğu Hesaplaması.....                 | 30 |
| Şekil 3.7 | : G Oranı Hesaplaması. ....                                           | 31 |
| Şekil 4.1 | : Akson ve Schwann Hücresi Yoğunluğu Grafıksel Gösterimi. ....        | 34 |
| Şekil 4.2 | : Optimum G Oranı Dağılımı Grafıksel Gösterimi. ....                  | 35 |
| Şekil 4.3 | : Histopatolojik İnceleme Mikroskop Görüntüleri.....                  | 36 |
| Şekil 4.4 | : EMG Yanıt Sürelerinin Grafıksel Gösterimi. ....                     | 36 |
| Şekil 4.5 | : EMG Amplitüd Değerlerinin Grafıksel Gösterimi. ....                 | 37 |

## SIÇAN MODELİNDE FASİYAL SİNİR EZİLME HASARI SONRASI SİSTEMİK MELATONİN TEDAVİSİNİN REJENERATİF ETKİLERİ

### ÖZET

Melatonin, esas olarak pineal bez tarafından salgılanan, sinir dokuları üzerinde çok yönlü antioksidan ve anti-apoptotik etkileri olan nöroendokrin bir hormondur. Bu çalışmanın amacı, fasiyal sinir ezilme hasarı sonrasında sistemik melatonin tedavisinin rejeneratif potansiyelini değerlendirmektir.

Fasiyal sinir hasarı oluşturulan 24 Sprague-Dawley sıçanı rastgele üç gruba ayrıldı: (1) 20 mg/kg melatonin, (2) 5 mg/kg melatonin ve (3) kontrol. Çalışma gruplarına göre sıçanlara 28 gün boyunca günlük intraperitoneal enjeksiyonlar uygulandı. Fonksiyonel değerlendirmeler, göz kırpma refleksi ve bıyık hareketi genliği gibi parametrelerle haftalık olarak yapıldı. 28 günlük tedavi süresinin sonunda, fasiyal sinirlere elektromiyografi (EMG) uygulandı ve ardından fasiyal sinirin bukkal dalları histomorfometrik analiz için alındı.

Bıyık hareketi genliği, 5 mg/kg ve 20 mg/kg melatonin gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Her iki tedavi grubunda da EMG genliği daha yüksek, süre değerleri ise daha kısa olarak saptandı. Histomorfometrik analizde, optimum g-oranı (g-ratio) gösteren akson yüzdesi kontrol grubunda anlamlı derecede daha düşük bulundu. Ortalama akson yoğunluğu ise her iki melatonin tedavi grubunda da anlamlı olarak daha yüksekti.

Sistemik olarak uygulanan her iki suprafizyolojik melatonin dozu, fasiyal sinir ezilme hasarı sonrası rejenerasyonu artırmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** fasiyal sinir hasarı, melatonin, sinir ezilmesi, sinir rejenerasyonu

## **SYSTEMIC MELATONIN IMPROVES REGENERATION AFTER FACIAL NERVE CRUSH INJURY IN A RAT MODEL**

### **SUMMARY**

Melatonin, primarily secreted by the pineal gland, is a neuroendocrine hormone with multiple antioxidant and anti-apoptotic effects on neural tissues. The aim of the present study was to assess the regenerative potential of systemic melatonin treatment after facial nerve crush injury.

Following the facial nerve injuries, 24 Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups as follows: (1) 20mg/kg melatonin, (2) 5mg/kg melatonin and (3) control. Rats were injected intraperitoneally daily for 28 days according to the study groups. Functional evaluations such as blinking reflex and whisking amplitude were evaluated weekly. At the end of the 28 days treatment period, electromyography (EMG) of facial nerves were performed and then buccal branches of facial nerves were harvested for histomorphometric analysis.

Whisking amplitude was significantly higher in 5mg/kg and 20 mg/kg melatonin groups compared to the control group. Both treatment groups presented higher EMG amplitude and shorter duration values than the control group. Histomorphometric analysis revealed that the percentage of axons with optimum g-ratio was significantly lower in the control group. The mean axonal density was significantly higher in both melatonin treatment groups.

Both supraphysiological doses of systemic melatonin treatment enhanced regeneration after facial nerve crush injury.

**Keywords:** facial nerve injuries, melatonin, nerve crush, nerve regeneration

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Merkezi sinir sistemi (MSS) yaralanmalarında aksonal iyileşme oldukça sınırlıdır. Buna karşın, periferik sinir sistemi (PSS) rejeneratif kapasitesiyle bu konuda daha avantajlıdır [1]. Periferik sinirlerde endonöriumun kolajen lifler içermesi, sinir dokusuna elastikiyet kazandırır da, bu yapı sınırlarının üzerinde bir kuvvete maruz kalındığında farklı düzeylerde doku hasarı ortaya çıkabilir. Periferik sinir yaralanmaları, travma sonrası klinik tabloda sıkça karşılaşılan bir durum olup, etkilenen bireylerde yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltabilir [2]. Fasiyal sinirin terminal dalları mimik kaslarını innerve eder ve bu kasların fonksiyonu yüz ifadesi ve iletişim için oldukça kritiktir. Fasiyal sinir hasarı, bireyin hem fiziksel hem de duygusal halini olumsuz etkileyerek yaşam kalitesini düşürebilmektedir [3].

Fasiyal sinir hasarına yol açabilecek çok sayıda etiyolojik faktör bulunmaktadır. Bu hasarların %10 ila %23'ü travmatik nedenlere bağlı olarak gelişmektedir. Travmaya bağlı yaralanmalar genellikle kırıklar, yüz yaralanmaları ve iatrojenik girişimler sonucunda ortaya çıkar [4]. Özellikle fasiyal sinirin ekstraporal bölgesi, travmatik ve iatrojenik hasarlara karşı en savunmasız anatomik bölgedir [5]. Maksillofasiyal cerrahilerde komplikasyonların önlenmesi veya yönetimi, hasta memnuniyeti açısından kritik öneme sahiptir.

Melatonin (MLT), triptofan türevi bir molekül olup pineal bezden salgınır. Fizyolojik olarak bağışıklık sistemini destekleyici, hipofiz hormonlarını düzenleyici ve fotoperiyot adaptasyonuna katkı sağlayıcı etkileri vardır [6]. Bunlara ek olarak melatonin; antioksidan enzim aktivitesini artırarak oksidatif stresi azaltır, apoptozla ilişkili protein ekspresyonunu düzenleyerek nöronal hücre kaybını önler ve çeşitli sitokinlerin salınımını engelleyerek antienflamatuvar etki gösterir. Bu nedenle melatonin, çeşitli nörodejeneratif ve nörotravmatik modellerde rejeneratif potansiyeli açısından araştırılmıştır [7]. Yapılan deneysel çalışmalarda periferik sinir

yaralanmalarında özellikle miyelin bütünlüğünü koruduğu ve fonksiyonel iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir [8].

Bu tez çalışmasında, sıçanlarda oluşturulan fasiyal sinir ezilme modeli kullanılarak, sistemik düşük doz ve yüksek doz MLT uygulamasının hasarlı sinir dokusunun iyileşmesine etkileri; histomorfometrik, elektrofizyolojik ve fonksiyonel parametrelerle değerlendirilmiştir.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Fasiyal Sinir Anatomisi**

Fasiyal sinir; motor, duyuşal ve parasempatik (sekreomotor) sinir liflerini içeren yedinci kranyal sinirdir. Bu sinir, baş ve boyun bölgesindeki birçok yapının innervasyonunu sağlar. Fasiyal sinir, ana motor nükleus, parasempatik nükleus ve duyuşal nükleus olmak üzere üç temel çekirdekten oluşur. Fasiyal sinirin dört temel işlevi bulunmaktadır. Bunlar yüz kaslarına motor innervasyon sağlamak, parasempatik sekreomotor lifler aracılığı ile submandibular ve sublingual tükürük bezleri ile lakrimal (gözyaşı) bezine sinirsel uyarı taşımak, dilin anterior 2/3'lük kısmından tat duyuşunu iletmek ve kulak kepçesi ile dış kulak yolundan gelen yüzeşel duyuşal bilgileri taşımaktır [9].

Fasiyal sinir beş segmente ayrılır. Segmentlerden ilki sisternal segment olarak adlandırılır. Bu segment, ponstan çıkan iki ana kök olan motor kök ve intermedius siniri içerir. İkinci bölüm meatal (kanaliküler) segment olarak bilinir. Bu segment, internal akustik meatusun üst kadranında yer alır. Üçüncü segment ise labirent segmentidir. Bu kısım, fasiyal sinirin internal akustik meatusu geçmesinin ardından başlar. Bu noktadan sonra motor kök ve nervus intermedius, fasiyal kanala girer ve koklea ile vestibül arasından geçerek genikulat ganglionda arka yöne kıvrılır. Bu kıvrımda motor kök ve nervus intermedius birleşir. Labirent segment, üç dal verir. Bunlar; gözyaşı bezine parasempatik lifler taşıyan ve damaktan tat duyuşu taşıyan nervus petrosus major ile nervus petrosus eksternustur. Dördüncü segment timpanik segmenttir. Bu bölüm, fasiyal sinirin genikulat gangliondan sonra arka yöne doğru ilerlemesiyle başlar. Timpanik segment, orta kulak boşluğunun medial duvarında, lateral semisirküler kanalın hemen altındadır. Beşinci bölüm mastoid segmenttir. Bu segment, timpanik segmentin aşağıya doğru, orta kulaktaki piramidal çıkıntının

distalinden ilerlemesiyle başlar. Mastoid segment, fasiyal kanal boyunca ilerleyerek stilomastoid foramen'e ulaşır. Bu bölümden üç önemli dal çıkar: stapes kasına giden sinir, korda timpani (dil ön üçte ikilik kısmından tat duyusu ile sublingual ve submandibular bezlere parasempatik lifler taşır) ve duyusal dal (vagus sinirinin auriküler dalına katılır ve kulak kepçesi ile dış kulak yolundan genel somatik afferent bilgileri taşır) [10,11]. Son bölüm ise ekstratemporal segmenttir. Fasiyal sinir, kafa tabanının lateral kısmındaki stilomastoid foramenden çıkar ve burada iki dal verir. Bunlar; posterior auriküler kas, superior auriküler kas ve occipitofrontal kasın oksipital parçasını innerve eden posterior auriküler sinir ile digastrik kasın posterior karnı ve stilohiyoid kası innerve eden digastrik sinirdir. Daha sonra parotis bezine girer ve bu bezin yüzeyel ve derin loplarnı birbirinden ayırır. Fasiyal sinir, parotis bezinin içinde "pes anserinus" olarak adlandırılan noktada beş ana dala ayrılır; bu yapı, kaz ayağına benzeyen dallanma şekli nedeniyle bu isimle anılır. Bu dallar, ardından bezin ön, üst ve alt sınırlarından çıkarak mimik kaslarına doğru yönelir. Fasiyal sinirin bu dalları, orta yüzde masseter kasının fasyası üzerinde, SMAS'ın (yüzeyel muskuloaponevrotik sistem) altında seyreder. SMAS, önde yüz kaslarıyla, altta platisma kası ile ve üstte temporoparietal fasya ile frontal kasla devamlılık gösterir. Fasiyal sinirin dalları, bu bölgelerde yüz kaslarının derininde seyreder; ancak bu durum, derin yerleşimli olan buccinator, mentalis ve levator anguli oris kasları için geçerli değildir. Bu kaslar, yüzeyel yüzeylerinden innervasyon alırlar. Üst yüz kaslarından frontal kas, corrugator supercilii ve procerus; fasiyal sinirin frontal (diğer adıyla temporal) dalı tarafından uyarılır. Orbicularis oculi kası ise hem frontal hem de zigomatik dallardan innervasyon alır. Orta yüz kasları, zigomatik ve bukkal dallar tarafından kontrol edilir. Mandibular kenar boyunca uzanan marjinal mandibular dal ise depressor labii inferioris, depressor anguli oris ve mentalis kaslarını innerve eder. Servikal dal ise platisma kasına sinirsel uyarı sağlar [12].

## **2.2 Periferel Sinir Hasarı Patofizyolojisi**

Anatomik olarak sinirler; aksonlar, miyelin (miyelinli liflerde), Schwann hücreleri, kan damarları, yağ ve bağ dokusundan oluşur. Sinirin dış kısmı, bağ dokusu tabakası olan epinöryum ile çevrilidir. Sinir içinde ise, iç epinöryum içine gömülü fasiküller yer alır. Her bir fasikül, perinöryum adı verilen bağ dokusuyla sarılır ve içinde çok sayıda sinir lifi bulunur [13]. Bu lifler ise longitudinal yönelimli endonöryal tüpler

içinde yer alır. Daha az sayıda ve büyük fasiküle sahip sinirler, epinöryal bağ dokusu miktarının az olması nedeniyle yaralanmalara daha yatkın olabilir [14]. Her fasikülde bazı lifler miyelin içerir; miyelin internodal bölgelerde yoğun, Ranvier düğümlerinde seyrek. Bu düğümler, sodyum kanallarının yoğunlaştığı yerler olup aksiyon potansiyellerinin saltatuar iletimini sağlar. Pratikte, travmatik periferik sinir yaralanmalarında bağ dokusu, miyelin ve akson hasarı genellikle birlikte görülür [14,15].

Periferik sinir yaralanmalarında en sık kullanılan iki sınıflama sistemi, Seddon ve Sunderland sınıflamalarıdır. 1943'te tanımlanan Seddon sınıflamasına göre sinir hasarları, artan şiddet sırasına göre nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis olarak üç gruba ayrılır [13-15]. Nöropraksi, en hafif sinir hasarı türü olup genellikle miyelin tabakasında segmental demyelinizasyon şeklinde iletim blokajı ile kendini gösterir. Genellikle basıya veya gerilmeye bağlı oluşur. Her ne kadar miyelin hasarı ön planda olsa da, eşlik eden lokal iskemi ve diğer yapısal dokulara ait mikrotravmalar da fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabilir. Bu tip yaralanmalarda aksonlar genellikle korunur ve iyileşme şansı yüksektir. Aksonotmezis, aksonun yapısal bütünlüğünün bozulduğu, buna bağlı olarak Wallerian dejenerasyonun geliştiği bir durumdur. Ancak epinöryum gibi bazı bağ dokusu yapıları korunur. Genellikle ezilme veya aşırı gerilmeye bağlı oluşur. Nörotmezis, sinirin tamamen kesildiği ve hem aksonların hem de bağ dokusu yapıların ciddi şekilde hasar gördüğü en ağır sinir yaralanmasıdır. Genellikle ciddi travmalar sonucu ortaya çıkar ve cerrahi onarım gerektirir [16]. Sunderland sınıflaması, sinir yaralanmalarını beş derece altında detaylandırır. Birinci derece hasar, Seddon'daki nöropraksiye karşılık gelir; sinirin distal kısmı işlevini korur ve akson yapısı genellikle sağlamdır. İkinci derece hasarda, akson distalden dejenerasyona uğrar ancak endonöryal tüpler korunur. Hedefe yakın lezyonlarda iyileşme ihtimali yüksektir. Üçüncü derece hasarda hem aksonlar hem de endonöryal yapılar zarar görür; fakat fasiküller ve perinöryum sağlam kalır. İç yapılar karışık olsa da fasiküler bütünlük korunmuştur. Dördüncü derece hasarda, fasiküller ve perinöryum da tahrip olmuştur; yalnızca epinöryum sağlamdır. Beşinci derece hasar ise sinirin tamamen kopması ve hem aksonların hem de bağ dokularının ciddi şekilde yok olmasıyla karakterizedir. Bu durum, Seddon sınıflamasındaki nörotmezise karşılık gelir ve kendiliğinden iyileşme ihtimali düşüktür; genellikle cerrahi müdahale gerekir [15].

Periferal sinir sistemi hasarına (PSH) vücut çok sayıda hücre tipiyle yanıt verir. Aksonal schwann hücreleri, terminal schwann hücreleri , endotel hücreleri ve makrofaj, nötrofil, T hücresi gibi bağışıklık hücreleri bu sürece dahildir. Nöromüsküler kavşakta bulunan miyelinsiz glial hücreler olan terminal schwann hücreleri, kavşak yapısının korunması, hasar sonrası sinir artığının fagositozu ve yeniden innervasyon gibi görevler üstlenir. Endotel hücreleri, anjiyogeneze birlikte artar ve miyelinli Schwann hücrelerine, dolayısıyla rejeneratif aksonlara rehberlik eder. Bağışıklık hücreleri ise hem inflamatuvar yanıt geliştirir hem de hücresel artıkları temizleyip, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi rejenerasyonda rol alan büyüme faktörlerini ortama salar [17]. PSH, nöromüsküler kavşak yapısını bozarak kasların işlevsel olarak denervasyonuna yol açar. Nöromüsküler kavşak, bir akson ucunun motor uç plağıyla temas ettiği yerdir ve kas kasılması için kritik öneme sahiptir. Bu bölgede akson ucu asetilkolin salgılar, bu da motor uç plağındaki reseptörlere bağlanarak kas kasılmasını başlatır. Sinir hasarından sonra aksonun distal ucu dejenerasyona uğrar ve nöromüsküler kavşak ile olan bağlantılar kaybolur. Eğer aksonlar yeniden uzasa bile nöromüsküler kavşakta doğru şekilde yeniden innervasyon sağlayamazlarsa, motor fonksiyon kazanımı sınırlı kalır. Kas fonksiyonunun geri kazanımı, nöromüsküler kavşağın tam olarak yeniden innervasyonuna bağlıdır [17]. Sinir hasarı sonrası üç temel moleküler olay gelişir. İlk olarak, miyelin ve akson yapıları bozulur; buna bağlı olarak miyelin proteinlerinin düzeyi hızla azalır. İkinci olarak, miyelinli ve miyelinsiz matür Schwann hücreleri, onarıma yönelik olgunlaşmamış hücrelere dönüşür. Bu hücreler, nörotrofik faktörler ile sitokin ve kemokinler salgılayarak hem aksonal büyümeyi destekler hem de bağışıklık hücrelerini bölgeye çeker. Yeniden büyüyen akson filizleri, Schwann hücrelerinin bazal laminası boyunca ilerleyerek hedef organlara ulaşan Büngner bantları oluşturarak rejenerasyon kanalları sağlar [18]. Daha sonrasında miyelin üretmeyen Schwann hücreleri ise birden fazla küçük çaplı aksonu çevreler ancak miyelin oluşturmaz bunlar Remak hücreleri olarak da bilinir [19]. Lezyondan sonraki 3. günde Schwann hücrelerinin çoğalması en yüksek seviyeye ulaşır; ardından bu artış azalarak 2–3 hafta boyunca devam eder ve hücre sayısı yaklaşık üç katına çıkar [20]. Üçüncü olarak, dokuya yerleşik makrofajlar aktive olur ve kan kaynaklı monositler hasarlı dokuya göç eder. Bu süreçte makrofajlar, başlangıçta pro-inflamatuvar M1 fenotipindeyken zamanla prorejeneratif ve anti-inflamatuvar M2 fenotipine dönüşerek inflamasyonu azaltır ve sinir onarımını destekler [2]. Makrofaj, nötrofil ve lenfosit gibi

hücreleri aktive eden ve bu hücrelerin hasar bölgesinde birikmesine neden olan inflamatuvar yanıt nöron kaybı, glial skar oluşumu ve akson dejenerasyonu gibi olumsuz sonuçlara yol açar. Nötrofiller ve makrofajlar ayrıca hücre içi antioksidan sistemlere müdahale ederek hücre ölümünü tetikler. Özellikle ağır yaralanmalarda, inflamasyona bağlı gelişen hipoksi ve doku nekrozu giderilmeden etkin bir sinir onarımı ve rejenerasyonu mümkün değildir. Bu nedenle, nekrotik dokulardan arındırılmış, anjiyogenezi ve Schwann hücreleri gibi nöroglial hücrelerin çoğalıp göç etmesini destekleyen uygun bir ortam oluşturulması kritik öneme sahiptir [18].

Travmatik PSH sonra ilk olarak, hasarlı sinir bölgesinde hızlı ve belirgin değişiklikler meydana gelir. Lezyonun hem proksimal hem distal tarafında bu süreç neredeyse anında başlar. Proksimal segmentte, aksonlar lezyon bölgesinden geriye doğru kısmen dejenerasyona uğrar ve kısa süre içinde distale doğru ilerleyen kolateral filizler oluşturur [21]. Periferik sinir yaralanması, distal aksonların ve miyelin kılıfların dejenerasyona, makrofajlar ve Schwann hücreleri tarafından hasarlı hücrelerin fagositozuna yol açar. Bu duruma Wallerian dejenerasyonu denir. Wallerian dejenerasyonu sonrasında distal aksonlar, yeni aksonların yenilenmesi için uygun bir ortam oluşturur [18].

Bu süreçte, dolaşımdan gelen immün hücreler ve bölgedeki makrofajlar dejenere aksonların ortamdaki uzaklaştırılmasında rol oynar. Makrofajlara ek olarak Schwann hücreleri de bu süreçte önemlidir. Hasarın ardından Schwann hücreleri interlökin-1 $\alpha$ , interlökin-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  salgılayarak inflamatuvar fazı başlatır. Aynı zamanda, hasardan 2 gün sonra proliferasyona geçerler ve 3.-4. günden itibaren fagositoz başlar. Bu hücrelerin sayısı 2-3 hafta içinde üç katına ulaşır [22]. Wallerian dejenerasyonu, hasardan sonraki 48 saat içinde başlar ve motor aksonlar için genellikle 7-9. günlerde, duyu sinirleri için ise yaklaşık 11. günde tamamlanır. Bu zaman farkı, motor liflerdeki nöromüsküler iletim bozukluklarının erken başlaması ve işlevsel sonuçlarının daha belirgin olmasına bağlanmaktadır [19]. Merkezi sinir sisteminde (MSS) akson onarımı oldukça sınırlıyken, periferik sinir sistemi (PSS) yüksek rejenerasyon kapasitesine sahiptir. Sinir iyileşmesi genellikle remiyelinizasyon, kolateral filizlenme ve aksonal yeniden uzama olmak üzere üç temel mekanizma ile gerçekleşir [23].

PSH sonrası hasarlı sinirin innervasyon sağladığı hedef organda da önemli değişiklikler meydana gelir. Yeniden büyüyen akson, doğru hedefe ulaşmalı ve bu hedef yapı, yeniden uyarılmayı kabul edebilecek kapasitesini korumalıdır.

Rejenerasyon hızı yaklaşık günde 0,5 mm'dir; bu nedenle, lezyonun proksimalde yakın olduğu durumlarda denervasyon süresi uzar.

Son olarak da PSH sonrası nöronların gövdelerinin bulunduğu proksimal yapılar (örneğin dorsal kök ganglionları ve omurilik) de değişime uğrar. Dorsal kök ganglionları ve omurilik ön boynuzlarındaki hücre gövdeleri, protein sentezini "iletim" modundan "büyüme" moduna kaydırarak aksonal yenilenmeyi destekleyen maddeleri üretmeye başlar. Ayrıca, periferik ve santral sinir sistemi birbirine işlevsel olarak bağlıdır; bu nedenle periferik bir sinir lezyonu, merkezi sinir sisteminde kalıcı yeniden yapılanma ve plastisite ile sonuçlanır. Bu yeniden yapılanma, olumlu uyum sağlasa da bazı durumlarda ağrı, duyu bozuklukları, aşırı refleks veya distoni gibi olumsuz etkiler de ortaya çıkabilir [21].

Sinir fonksiyonunun iyileşmesi; hasarın derecesi, yeri ve hastaya bağlı faktörlere bağlıdır. Lezyonun şiddeti, hasarlı sinirdeki fasikül sayısı ve büyüklüğüne göre değişir. Her sinirin iyileşme kapasitesi aynı değildir; bu nedenle, lezyonun proksimalde ya da distalde olması ve sinirin tipi (örneğin: motor, duyu, karışık sinir) gibi faktörler rejenerasyon açısından kritik öneme sahiptir [24]. İleri yaş ve gecikmiş müdahale, iyileşme sürecini olumsuz etkiler. Yaşlı hastalarda ve geç başvuran olgularda rejenerasyon oranı düşüktür. Sinir onarımı; nöron gövdesi, proksimal segment, hasar bölgesi, distal segment ve hedef organ gibi birçok düzeyde gerçekleşir [24].

### **2.3 Fasiyal Sinir Hasarı Etiolojileri**

Sinir hasarları, nedenine göre iatrojenik ve non-iatrojenik yaralanma olarak ikiye ayrılır. İatrojenik yaralanmalar, tedavi sırasında özellikle fasiyal sinire yakın bölgelerde yapılan cerrahilerde meydana gelen hasarlardır. Non-iatrojenik yaralanmalar ise; darbe, kesici-delici alet yaralanmaları, patlama, yanık veya elektrik çarpması gibi fiziksel etkenlere bağlıdır. Dış kuvvetin türüne göre bu travmalar; ekspozür, traksiyon, bası, sıkıştırma, kesici aletle yaralanma ve sürtünme gibi alt gruplara ayrılabilir [25].

#### **2.3.1 İatrojenik olmayan yaralanmalar**

Kraniyofasiyal yaralanmaya eşlik eden fasiyal sinir hasarı görülme oranı %5,04, buna bağlı gelişen fasiyal paralizi oranı ise %3'tür [26]. Temporal kemiğin petröz kısmı ve mastoid kırıkları, bu yaralanmaların başlıca nedenidir. Petröz kemiğin longitudinal

kırıklarında %30–50, transvers kırıklarında ise %10–30 oranında fasiyal sinir paralizi görülebilir. Ayrıca, yüz bölgesine alınan geniş yumuşak doku ezilmeleri ve özellikle ateşli silah yaralanmaları gibi penetran baş-yüz travmaları da fasiyal sinir hasarına yol açabilir. Bu yaralanmaların %70'inden fazlası, ipsilateral hemifasiyal kasların tam paraliziyle karakterize alt motor nöron tipi fasiyal paralizidir [27].

### **2.3.2 İatrojenik Yaralanmalar**

Kraniyofasiyal bölgedeki operasyonlar, yüz siniri hasarına neden olabilir. Bu durum genellikle ameliyat sırasında sinirin aşırı gerilmesi, sıkışması veya kazara kesilmesi, aşırı negatif basıncı üreten aspirasyon cihazlarının fasiyal sinire yakın yerleştirilmesi, elektrokoter yaralanması gibi nedenlerle, ayrıca ameliyat sonrası oluşan doku ödemi(kompartman sendromu) ve baskı nedeniyle meydana gelebilir [25].

#### **2.3.2.1 Ortognatik cerrahi**

Ortognatik cerrahi, maksillomandibular deformiteyi osteotomi ve maksilla ile mandibulanın yeniden konumlandırılması yoluyla düzelterek ideal bir oklüzal ilişki, fonksiyonel iyileşme ve uyumlu bir yüz görünümü sağlamayı amaçlar. Mandibula ramusuna yapılan ekstraoral yaklaşımlarda, yüz sinirinin alt dallarının yaralanması iyi bilinen bir komplikasyondur. Ancak intraoral yaklaşıma geçiş, doğrudan yüz siniri yaralanması riskini ve ekstra oral skar oluşumunu en aza indirmiştir. Buna rağmen, literatürde intraoral işlemler sonrası yüz felci nadir ancak ciddi bir komplikasyon olarak zaman zaman bildirilmiştir [28]. Literatür taramasına göre, intraoral yaklaşımlarla yapılan ortognatik cerrahi sonrası yüz siniri felci insidansının %0,04 ile %0,77 arasında değiştiğini gösterilmiştir [29] de Vries ve arkadaşları tarafından yürütülen retrospektif bir çalışmada, fasiyal sinir paralizi insidansının tek taraf için %0,26 olduğu bildirilmiştir. Fasiyal sinir hasarının nedeni ise çoğu durumda net olarak belirlenememektedir [30].

Fasiyal sinir felcinin kesin nedeni her zaman belirlenemese de, literatürde çeşitli olası nedenler öne sürülmüştür. Bu nedenler arasında mandibular geri alma ameliyatında mandibular segmentin arkaya doğru yer değiştirmesiyle sinirin sıkışması, osteotom veya kesici frezler ile sinirin tam ya da kısmi olarak kesilmesi, retraktörlerin sinire baskı ya da gerilim uygulaması, ameliyat sırasında kanamayı kontrol etmek için

retromandibular bölgeye yapılan basınçlı tamponlamanın siniri sıkıştırması, mandibular kondil veya stiloid çıkıntının istenmeyen şekilde kırılıp yer değiştirmesi, ameliyat sonrası oluşan hematoma veya ödemin siniri sıkıştırması, elektrokoagülasyonla yapılan kanama kontrolü veya ameliyat sonrası uygulanan buz paketlerinin oluşturduğu ısı hasarı, perimandibular bölgeye yapılan vazokonstriktör enjeksiyonlarının sinirde iskemiye yol açması ve viral enfeksiyonlar yer almaktadır [31].

Özellikle ramus osteotomisi sırasında kullanılan açık ağız pozisyonunda, mandibular ramusun arka sınırı ile fasiyal sinir arasındaki yakın anatomik ilişki nedeniyle, fasiyal sinir gövdesine intraoperatif zarar verilme olasılığı oldukça yüksektir [32].

Ek olarak Tip II iskeletsel yüz deformitesine sahip konveks profili olan hastalarda, mandibular retrognatiye bağlı olarak mandibula hattının belirsizliği, submental-servikal açının artışı ve “çift çene” görünümü gibi estetik sorunlar görülebilir. Öte yandan, sınıf III konkav profile sahip hastalarda mandibulanın geriye alınması amacıyla yapılan iskeletsel hareketler, submandibular bölgede yumuşak dokuda sarkmaya ve boyun estetiğinde bozulmaya yol açabilir. Bu nedenle bazı cerrahlar, mandibular osteotomi ile ortognatik cerrahi geçiren hastalarda estetik sonucu iyileştirmek amacıyla eşzamanlı submental liposakşının yardımcı bir işlem olarak kullanmaktadır. Liposakşın, küçük kesilerden girilen kanüller aracılığıyla negatif basınçla deri altı yağ dokusunun cerrahi olarak uzaklaştırılması işlemidir. Submental bölgeye uygulandığında, mandibula ve boyun konturunun belirginliğini artırabilir, submental-servikal açıyı azaltabilir ve bu sayede estetik olarak daha zarif bir görünüm sağlayabilir. Bu işlem, genellikle supraplatysmal yağ dokusunu çıkarmaya yönelik yapılır. Ancak, platysma kası üzerindeki yağ dokusu, bazen yanlışlıkla subplatysmal yağ ya da platysma/suprahiyoid kas grubu ile karıştırılabilir. Bu yöntemle ilgili olarak, nadir de olsa (%2,98) fasiyal sinirin marjinal dalında yaralanma görülebilir [33].

### **2.3.2.2 Temporomandibular eklem cerrahisi**

Temporomandibular eklem (TME) cerrahisinde komplikasyonlar nadiren görülse de tamamen göz ardı edilemez. En sık karşılaşılan komplikasyon fasiyal sinir hasarıdır. [34] TME'ye cerrahi yaklaşım uygulanırken, cerrahın en çok dikkat etmesi gereken fasiyal sinir dalı temporal (frontal) daldır. Bu nedenle, estetik sonuçları iyileştirmek ve fasiyal sinir hasarı gibi komplikasyonları azaltmak amacıyla çeşitli cerrahi

yaklaşımlar zaman içinde değiştirilmiştir [35]. TME cerrahisine bağlı fasiyal sinir yaralanmalarının insidansı %1 ile %32 arasında değişmektedir. Literatüre göre, fasiyal paralizi vakalarının çoğu geçicidir ve genellikle 9 ila 14 hafta içinde düzelir; ancak bazı durumlarda 6 aya kadar sürebilir [36,37].

Total temporomandibular eklem rekonstrüksiyonu (TMJR), günümüzde hem objektif hem de subjektif değerlendirme kriterleri ile yaşam kalitesi açısından başarılı sonuçlar veren ve kabul görmüş bir cerrahi tekniktir. Ameliyat sonrası fasiyal sinir zayıflığının potansiyel nedenleri arasında disseksiyon, retraksiyon veya yara kapatma sırasında sinirin travmaya uğraması yer alır; daha önce geçirilmiş cerrahiler nedeniyle oluşmuş bozulmuş anatomi veya sıkı skar dokusu varlığı da bu risk artabilir. Diğer etkenler arasında ödem ya da hematoma gibi yumuşak doku içi komplikasyonlar bulunur; bu durum genellikle geçici nörapaksiye ya da diyatermiye bağlı termal nörapaksiye yol açabilir [38,39]. Güncel literatüre göre TMJR %22 geçici ve %1 kalıcı temporal dal yaralanma oranı bildirilmiştir [40-42]. TMJR’de üst bölgede cerrahi erişim için en yaygın olarak preauriküler cerrahi yaklaşım kullanılır. Bu yaklaşım, eklemi örten dokunun, temporalis fasiyanın yüzeysel tabakasının altındaki planda ya da temporalis fasiyanın her iki tabakasının altındaki planda bir flep olarak kaldırılmasını içerir [43]. TMJR için alt erişim insizyonu ise daha değişkendir. Tanımlamalar arasında, mandibulanın alt sınırının 2 cm altına yapılan fasiyal sinirin marjinal mandibular dalının cilt flebiyle birlikte kaldırıldığı klasik submandibular insizyon veya marjinal mandibular ve bukkal dallar arasında mandibula angulusu hedefleyen daha yukarıdan yapılan periangular ya da retromandibular insizyonlar yer alır. Temporomandibular eklem ankilozu ve ikinci cerrahiler çoğunlukla bozulmuş anatomik yapı nedeniyle özel zorluklar yaratır dolayısı ile fasiyal sinir yaralanması için anlamlı bir risk faktörü olurlar [40].

### 2.3.2.3 Mandibular kondil kırıkları

En belirgin yüz kemiği olan mandibula, tüm yüz kırıklarının yaklaşık %12–56'sını oluşturur. Mandibula kırıkları arasında ise kondil kırıkları yaklaşık %29–52 oranında görülür. [44] Kondil kırığı sonucunda; temporomandibular eklem disfonksiyonu, maloklüzyon, çiğneme güçlüğü ve mandibulanın hareketinde kısıtlılık ortaya çıkar [45]. Kondiler ve subkondiler kırıkların yönetiminde çeşitli cerrahi yaklaşımlar belgelenmiştir; bunlar arasında submandibular, retromandibular, preauriküler, ritidektomi ve intraoral yaklaşımlar yer almaktadır.

Literatürde, perkütan yaklaşımların genellikle fasiyal sinir hasarı riskine neden olduğu ve yaşam kalitesini düşürdüğü gözlemlenmiştir. Retromandibular insizyon tercih edilen işlemler; transparotid, retroparotid ve transmasseterik anteroparotid yaklaşımlar ile gerçekleştirilir. Bu yaklaşımların tamamı parotis bezi baz alınarak uygulanır [46]. Retromandibular transparotid yaklaşım, fraktür hattına en yakın bölgeye yapılan tek insizyondur ve kırık alana doğrudan erişim sağlar. Diseksiyon bölgesi, bukkal ve marjinal mandibular dallar arasında yer alır. Plak yerleştirmek ve medialde üst üste binmiş kondili tespit edebilmek için insizyonun üst sınırı daha fazla retrakte edilir. Bu durum, bukkal dalda nöropraxi insidansında artışa neden olabilir. Transmasseterik anteroparotid teknik gibi diğer yöntemlerin kullanımı, tükürük fistülü, sialosel ve fasiyal sinir hasarı insidansını azaltmaktadır. Transparotid yaklaşım ise, parotis kapsülü ve parankiminin kör diseksiyonunu içerdiğinden, parotis fistülü oluşma riskini artırabilir ve geçici fasiyal sinir hasarına yol açabilir [47]. Retromandibular transparotid yaklaşımlar kullanıldığında, fasiyal sinirin dallarında geçici hasar oluşma insidansı %12 ile %48 arasında bildirilmiştir [48,49].

Submandibular yaklaşım, kondil kırıklarının tedavisinde de kullanılabilir; ancak bu yaklaşımın dezavantajı, kondiler fragmanlara sınırlı erişim sağlayan geniş bir insizyon gerektirmesi nedeniyle kırık redüksiyonu ve fiksasyonunun kalitesini olumsuz etkileyebilmesidir [50]. Submandibular insizyon için geleneksel submandibular yaklaşım olan Risdon ile platysmanın yüzeysel diseksiyonu ile birlikte uygulanan yüksek perimandibular ve yüksek servikal-transmasseterik gibi yaklaşımlar kullanılır [51]. Literatüre göre bu yaklaşımlarla fasiyal sinir hasarı insidansı yaklaşık %5–48 arasında bildirilmiştir [50]. Bazı yaklaşımlarda fasiyal sinir ve dallarının zarar görme riski bulunduğu için cerrahi yaklaşım seçiminde belirleyici bir faktör olarak önemli ölçüde etkili olmaktadır [51].

Sık kullanılan bir diğer yöntem preauriküler insizyondur. Bu yöntem, dokuların retraksiyonunu önlemek için tercih edilebilir ve fasiyal sinir dallarının bulunduğu bölgede yer almaz. Ancak preauriküler yaklaşımla, düşük seviyeli subkondiler kırıkların redüksiyonu zor olabilir. Bu yöntem, insizyon bölgesi oldukça yukarıda yer aldığı için yüksek kondil kırıklarında daha uygundur. Preauriküler yaklaşımda fasiyal sinir hasarı insidansı %3–48 arasında bildirilmiştir [52].

#### **2.3.2.4 Patoloji**

Temporomandibular ekleme ait ankiloz, kondiler dislokasyon ve disk dislokasyonu gibi patolojik durumlardan dolayı rekonstrüksiyon, boşluk artroplastisi, eminektomi ve disk plikasyonu gibi cerrahi işlemler uygulanması gerekebilir ve bu girişimler neticesinde fasiyal sinir hasarı görülebilir [53].

Ek olarak adolesan dönemde görülen internal kondiler rezorpsiyon, kondiler hiperplazi, osteokondrom, kondroma veya osteom, ve ileri evre TME patolojileri gibi durumlar; sıklıkla dentofasiyal deformiteler, maloklüzyon, TME ağrısı, baş ağrısı, miyofasiyal ağrı, çene ve eklem fonksiyon bozuklukları, kulak semptomları gibi sorunlarla ilişkilidir. Bu tür hastalar, düzeltici cerrahi müdahaleler gerekir [54].

Mandibular kondile yönelik eksternal yaklaşım uygulanan hastaların yaklaşık %22'sinde, fasiyal sinir hasarına bağlı geçici mimik kası parezisi oranı bildirilmiştir [55].

Bunların haricinde dış kulak yolunun skuamöz hücreli karsinom veya adenoid kistik karsinom gibi malign tümörleri; temporal kemiğe yayılım gösterebilir ve proksimal fasiyal sinir paralizisine neden olabilir. Mukoepidermoid karsinom, adenoid kistik karsinom gibi malign parotis tümörleri ve fasiyal sinir schwannomaları da fasiyal sinir paralizisine yol açabilir. Nadir de olsa, akciğer, meme veya böbrekten metastaz yapan lezyonlar fasiyal siniri etkileyebilir. Bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom gibi malign cilt lezyonları, periferik tip fasiyal paraliye neden olabilir. Özellikle, kutanöz skuamöz hücreli karsinomun perinöral yayılımı, yavaş ilerleyen fasiyal sinir paralizinin yaygın bir nedenidir [56].

Baş ve boyun kanserlerinde lenf nodu metastazı, prognoz açısından kritik bir belirleyicidir. Özellikle oral kanser olgularında, prefasiyal lenf nodlarında görülen okkült (klinik olarak belirti vermeyen) metastaz oranı %19 ila %27 arasında

bildirilmektedir [57]. Marjinal mandibular sinirin servikal bölümü, seviye IB diseksiyonu sırasında yaralanmaya karşı hassastır. Sinir hasarının en sık görüldüğü yer, parotis bezi kuyruğu ve mandibula boyunca öne doğru uzanan bölgedir. Marjinal mandibular sinir paralizi oranı %2,5 olarak bildirilmiştir [58].

### **2.3.2.5 Oral cerrahiler**

Bukkal yağ pedi (BFP), yüz estetiği açısından önemli bir anatomik yapıdır; yüz konturuna katkı sağlar ve kaslar arasındaki hareketi kolaylaştırır. BFP özellikle travma ve onkolojik defekt onarımı gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Ağız boşluğundaki oro-antral fistüllerin kapatılmasında pediküllü otolog greft olarak kullanılabilir [59]. BFP ya da diğer adıyla Bichat yağ pedi, buccinator kası ile masseter kasının ön kenarı arasında yer alır. Bukkal, pterigoid, yüzeysel ve derin temporal olmak üzere dört uzantısı vardır. Parotis bezi ile yakın komşuluğu bulunur. Hem parotis kanalıyla hem de fasiyal sinirle doğrudan temas halindedir. Cerrahi girişimler sırasında genellikle bukkal uzantı manipüle edilir [60]. Fasiyal sinirin bukkal dalları, bukkal yağ pedi içerisinde iki farklı seyir izler. Bir kısmı yüzeysel olarak yağ dokusunu çaprazlarken, diğeri ise bu yapının tamamı boyunca ilerler. BFP ile ilgili işlemler sırasında bu dalların hasar görebileceği gözden kaçırılmamalıdır.

### **2.4 Periferik Sinir Yaralanması Güncel Tedavi Yöntemleri**

Periferik sinir yaralanmalarının tedavi yaklaşımları, hızlı iyileşme sağlamak ve ciddi sekellerin oluşmasını önlemek amacıyla konservatif yöntemlerden cerrahi müdahalelere kadar geniş bir alanı kapsar. Konservatif yaklaşımlar arasında hücre temelli terapiler, fizik tedavi, lazer tedavisi ve farmakolojik tedaviler yer almaktadır. Klinik uygulamalarda spontan iyileşmenin gözlenmediği durumlarda cerrahi müdahaleler sıklıkla gereklidir [61].

## **2.4.1 Konservatif tedaviler**

### **2.4.1.1 Hücre temelli tedavi yaklaşımları**

Son yıllarda Schwann hücreleri, mezenkimal kök hücreler, kemik iliği stromal kök hücreleri ve deri kökenli öncül hücreler gibi çeşitli hücre temelli tedavi yaklaşımlarında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir [61]. Kişiden alınan kanın özel santrifüj teknikleriyle ayrıştırılması sonucu elde edilen, zengin büyüme faktörleri içeren bir biyomateriyallerin popülerliği artmaktadır. Rejeneratif tedavilerde hücre yenilenmesini, doku onarımını ve iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla kullanılır. Konsantre büyüme faktörü, fibroblastların ve endotelial hücrelerin göçüne olanak tanıyan yoğun bir fibrin matriksi içerir. Ayrıca, Schwann hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu artırması, anjiyogenez ve rejenerasyon süreçlerine diğer trombosit konsantratlarına göre daha fazla katkı sağlaması nedeniyle, genellikle doku yenilenmesi amacıyla tercih edilmektedir [62].

### **2.4.1.2 Fiziksel tedaviler**

Yaygın olarak uygulanan fizik tedavi yöntemleri arasında fototerapi, manyetik terapi, elektriksel stimülasyon, akupunktur ve fonksiyonel yüz mimik egzersizleri yer almaktadır. Ancak bu kadar çeşitli seçeneğe rağmen, tedavi sonuçları genellikle tatmin edici düzeyde değildir [61,63].

### **2.4.1.3 Lazer tedavisi**

Lazer tedavisi, genellikle belirli bir dalga boyu aralığında koherent ışık üreten bir cihaz kullanılarak uygulanan fiziksel bir tedavi yöntemidir. Bu non-invaziv tedavi; biyomodülatör etkileri, uygulama kolaylığı ve minimal yan etkileri nedeniyle avantajlıdır. Fasiyal sinir hasarı tedavisinde kullanıldığında iyileşme süresinin kısaldığı ve yüz motor sinir fonksiyonlarında iyileşme sağlandığı gözlemlenmiştir. Lazer tedavisi mekanizması, ışığın hücresel fotoreseptörler tarafından emilmesini içerir; bu da hücresel metabolizmanın artması, ATP üretiminin yükselmesi ve doku onarımı ile rejenerasyonu destekleyen çeşitli sinyal yollarının aktive edilmesiyle sonuçlanır [64].

#### 2.4.1.4 Farmakolojik tedaviler

Günümüzde travmatik periferik sinir yaralanmaları tedavisine yönelik klinik olarak onaylanmış bir farmakolojik ajan bulunmamaktadır. Ancak, periferik sinirlerde miyelinizasyonu teşvik ederek sinir rejenerasyonunu artırma potansiyeline sahip çeşitli ajanların umut vaat ettiği bildirilmiştir [65].

Farmakolojik tedavi seçenekleri arasında kortikosteroidler, steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar, antiepileptik ilaçlar ile B vitaminleri [61], metilkobalamin [66] ve eksojen nörotrofik faktörler gibi nörotrofik ilaçlar; östrojen, progesteron [19], eritropoietin, melatonin [67] gibi nöroprotektif özellikli endojen hormonlar gösterilebilir. Sinir yaralanmalarını takiben aksonal rejenerasyona yönelik başlıca engeller; aşırı inflamasyon ve Schwann hücreleri tarafından yeterli miyelinizasyonun sağlanamamasıdır.

Glukokortikoid tedavisi, bu iki engeli ortadan kaldırma potansiyeline sahiptir [68]. Literatürde, metilprednizolon ve deksametazon gibi kortikosteroidlerin, fasiyal sinir hasarının tedavisinde sistemik, lokal ve topikal olarak uygulandığı bildirilmiştir [69]. Deksaametazon, esas olarak makrofaj ve lökositlerin antijenik yanıtlarını inhibe eder. Literatürde; skar ve nöroma oluşumunun azalması, perinöral hücrelerin korunması, periferik sinir onarımının artması ve hedef organda yeniden innervasyon sağlanması gibi olumlu etkiler bildirilmiştir [70]. Ayrıca, arşidonik asit ve prostaglandinleri inhibe ederek anti-inflamatuvar etki gösterir [62]. Travmatik sinir yaralanmalarında, steroid tedavisine ilk 24 saat içinde başlanması ve literatürde bildirildiği üzere yaklaşık 10–14 gün boyunca 1–2 mg/kg dozunda uygulanması önerilmektedir [69].

B vitamin kompleksleri birçok enzimatik reaksiyonda koenzim olarak görev alır ve hayati hücresel işlevleri önemli ölçüde etkiler. Pek çok çalışma, B vitamin kompleksleri periferik sinir iyileşmesinde terapötik potansiyele sahip olduğunu açıkça ortaya koymuştur. Ayrıca, B12 vitamininin, Schwann hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonu üzerinde olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Ek olarak, B1, B6 ve B12 vitaminlerinin, sinir hasarı sonrası nöral uzantı gelişimini desteklediği ve sinir iletim hızını artırdığı da gösterilmiştir [71]. Bu iyileşmenin, M1 proinflamatuvar makrofaj fenotipinden M2 antiinflamatuvar/onarıcı fenotipe geçişin etkili bir şekilde sağlanması ve bunu takiben inflamatuvar yanıtın baskılanması ile gerçekleştiği belirtilmiştir [72].

Östrojen ve progesteron gibi steroid hormonların, periferik sinir hasarı tedavisine yönelik yapılan çalışmalarda; bu hormonlara ait reseptörlerin Schwann hücreleri, dorsal kök gangliyonu nöronları, duyu nöronları ve otonom nöronlar gibi periferik sinir sistemini oluşturan hücrelerde bulunduğunu gösterilmiştir. Özellikle östrojenin hem merkezi hem de periferik sinir sisteminde sinir iyileşmesini desteklediği gösterilmiştir [65].

#### **2.4.2 Cerrahi tedaviler**

Klinik uygulamalarda spontan iyileşmenin gözlenmediği durumlarda cerrahi müdahaleler sıklıkla gereklidir. Fasiyal sinir hasarı tedavisi, her hastaya özgü olarak planlanmalı ve sinir disfonksiyonunun nedenine, klinik koşullara göre uygun tedavi yaklaşımını belirlemelidir. Hasarın etiyolojisi ve şiddeti tedavi yöntemi seçiminde belirleyici rol oynar. Bununla birlikte, cerrahi müdahale için en uygun zamanlamanın belirlenmesi oldukça önemlidir çünkü motor uç plakların 2 yıl sonunda tamamen dejenerasyona uğraması, yeniden innervasyon girişimlerini genellikle etkisiz hale getirir [61].

Genel olarak fasiyal sinir hasarı tedavisinde cerrahi seçenekler; primer nörorafi, kontralateral fasiyal sinir grefti, sinir transpozisyonu, serbest doku transferi ve sinir rehber kondüitleri uygulamasını kapsar.

##### **2.4.2.1 Primer nörorafi**

Akut travmatik olgularda, örneğin cerrahi sırasında sinirin kesilmesi gibi durumlarda, aynı seansta primer sinir onarımı en iyi sonuçları verir. En geç 2–3 hafta içinde (erken sekonder onarım) tamir edilmelidir [73]. Gergin olmayan koaptasyon, sinir iyileşmesi ve dolaşımı açısından en uygun sonuçları sağlarken, gergin onarımlar rejenerasyonu olumsuz etkileyebilir [74]. Gerginlik yaratmayacak kadar kısa olan (<5 mm) periferik sinir yaralanmalarında, herhangi bir materyal kullanmadan proksimal ve distal uçların doğrudan dikilmesi önerilmektedir [75,76]. Primer onarımın mümkün olmadığı durumlarda interpozisyonel sinir grefti tercih edilmeli; n. auricularis magnus veya n. suralis gibi donör sinirler kullanılabilir [74].

#### **2.4.2.2 Kontralateral fasiyal sinir grefti**

Primer onarım veya interpozisyonel sinir grefti uygulanamadığı durumlarda, sinir transferleri, yaralanmadan sonraki 2 yıl içinde olan olgularda fasiyal reanimasyon için bir sonraki basamak olarak değerlendirilir [74,77]. Scaramella tarafından tanımlanan kontralateral fasiyal sinir grefti, sağlam taraftaki fasiyal sinirin periferik dallarının, fasiyal sinir hasarlı hemifasiyal bölgedeki karşılık gelen kasları innerve etmesine dayanır ve böylece spontan ve istemli yüz hareketleri sağlanabilir.

Kontralateral fasiyal sinir grefti yönelik eleştiriler, uzun mesafeyi kat etmesi gereken aksonların hedef kaslara ulaşmasındaki zorluklar ve bu sırada kas atrofisinin devam etmesi nedeniyle, bu tekniğin öngörülemez sonuçlar doğurabilmesi üzerinedir.

#### **2.4.2.3 Sinir transpozisyonu**

Kontralateral fasiyal sinirin transferi mümkün olmadığında, ipsilateral olarak hipoglossal, masseterik, spinal aksesuar, ansa servikalis, rekürren laringeal ve frenik motor sinir liflerinin transferi uygulanabilir. En sık tanımlanan yöntem hipoglossal sinir transferidir; bunu masseterik motor sinir transferi takip eder. Hipoglossal sinir transferi geleneksel olarak sinirin tamamen kesilmesini içerse de bu yöntemin modifiye edilerek hipoglossal sinir liflerinin yalnızca yüzde 50'sinin transfer edilmesi, dilde güçsüzlük ve yutma bozukluğu gibi komplikasyonları azaltarak benzer klinik sonuçlar sağlamaktadır [74,78].

#### **2.4.2.4 Serbest doku transferi**

Serbest doku transferi, fasiyal reanimasyon amacıyla torakodorsal sinirin karşı taraf fasiyal siniriyle eş zamanlı koaptasyonu ile latissimus dorsi serbest flebi kullanılarak gerçekleştirilebilir. Ayrıca gracilis serbest flebi ile innervasyon, ipsilateral masseter siniri aracılığıyla sağlanabilmektedir [74].

#### **2.4.2.5 Sinir rehber kondüitleri**

Tedavide genellikle altın standart olan otolog sinir greftleri kullanılır. Ancak bu yöntemler; donör bölge hasarı, duyu kaybı, skar ve nöroma oluşumu gibi sınırlamalara sahiptir. Son yıllarda, sağlıklı sinirleri feda etmeden aksonal rejenerasyonu destekleyen yeni yöntemler araştırılmaktadır. Sinir rehber kondüitleri, otolog greftlere etkili bir alternatif olarak görülmektedir. Bu kondüitler, sinir rejenerasyonu için gerekli

biyomekanik özellikleri taşıyan doğal ve/veya sentetik biyopolimerlerden üretilebilir. Ayrıca iç yüzeylerinde, aksonal büyümeyi artıracak nörotrofik faktörler, proteinler ve hücre dışı matriksler bulunabilir. Sinir rehber kondüitlerindeki gelişmeler, aksonların rejenerasyonunu yönlendirmeye yardımcı olabilir ve destekleyici hücreler, genetik düzenleyiciler, büyüme faktörler ile elektriksel iletkenliği entegre edebilir [79]. Doğal bir bioflavonoid olan hesperidin; çapraz bağlı aljinat/kitosan hidrojel, polikaprolakton ve polietilen glikol gibi biyomalzemelerle birlikte kullanılarak sinir rejenerasyonunu destekleyen yapılar oluşturulabilir [79,80].

## **2.5 Melatoninin Nöroprotektif Etkileri**

Melatonin (5-metoksi-N-asetiltryptofan) (MLT), postgangliyonik liflerden gelen sinyallere yanıt olarak esasen pineal bez tarafından üretilen, tryptofan türevi bir moleküldür [81]. Bununla birlikte; deri, kan trombositleri, gastrointestinal sistem, retina, kemik iliği hücreleri ile lenfositler gibi birçok doku ve hücrede de sentezlenir [82]. Vücutta MLT üretimi sirkadiyen ritim tarafından kontrol edilir. MLT düzeyi, çevredeki ışık yoğunluğuna bağlı olarak değişkenlik gösterir; karanlık koşullarda kandaki MLT düzeyi artarken, aydınlıkta azalır. Bu durum, MLT salınımının gündüz-gece döngüsüyle düzenleniyor olmasından kaynaklanmaktadır [81,83]. Gündüz ışığı uyarısı, retinal fotoreseptif ganglion hücrelerinde bulunan melanopsinin parçalanmasını tetikler ve suprakiazmatik çekirdekten çıkan uyarılar omurilikteki pregangliyonik sempatik nöronlar aracılığıyla MLT üretimini baskılar [84,85]. MLT, ışık yokluğunda salınan norepinefrinin pineal bezde  $\beta$ -adrenerjik reseptörleri uyarmasıyla sentezlenir. Bu süreçte cAMP artışı serotonin-N-asetiltransferaz enzimini aktive eder, ardından MLT oluşur [86,87]. Birçok çalışmada, MLT'in antioksidan, antiapoptotik ve antienflamatuar özelliklerini bildirilmiştir [88].

### **2.5.1 Antioksidan**

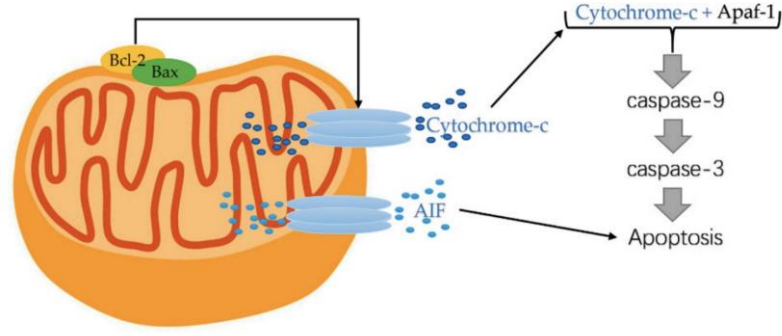
MLT'in antioksidan etkileri; serbest radikallerin doğrudan temizlenmesi, oksidan oluşumunun enzimatik olarak düzenlenmesi ve mitokondri kaynaklı radikal oluşumunun önlenmesini içerir. [7] Özellikle, MLT; glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, süperoksit dismutaz, katalaz ve askorbat peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonunu artırırken; lipoksijenazlar ile nitrik oksit (NO) sentazlarının üretimini ekspresyonunu azaltır [81,83].

Bunlara ek olarak lipid peroksidasyon aktivitesinin azaldığı da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [81]. Bu etkilerin tümü, MLT'in travmaya bağlı periferik sinir yaralanmalarının önlenmesinde potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim, antioksidan ajanların uygulanmasının periferik sinir sistemi hasarlarını tersine çevirebildiği gösterilmiştir [89]. Ayrıca sinir dokusunda yüksek düzeyde etkili doğal oksidatif savunma mekanizmaları bulunmaz. Bu nedenle, lipid peroksidasyonu, nöronal membranların akışkanlığını ve geçirgenliğini değiştirerek, membrana bağlı reseptörler ve enzimlerin yapısal ve işlevsel bütünlüğünü olumsuz etkileyebilir. MLT, fizyolojik bariyerleri geçebilir ve bu sayede hem lipid hem de aköz-sulu ortamlarda oluşan oksidatif hasarı azaltabilir [82]. Shokouhi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, MLT'in siyatik sinire künt travma sonrası sinir lifi hasarı ve lipid peroksidasyonuna karşı MLT'in nöroprotektif etkilerini araştırmış; düşük doz MLT'in, travmaya bağlı miyelin yıkımını ve siyatik sinirdeki aksonal değişiklikleri azalttığını bulmuşlardır [89].

MLT'in güçlü antioksidan özellikleri, sitotoksik etkileri olan singlet oksijen ( $^1\Delta gO_2$ ) gibi reaktif oksijen türlerine karşı önemli bir koruma sağlamaktadır. Cagnoli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, melatoninin bu toksik etkileri azalttığı, nöronal hücre ölümünü engellediği ve kreatin kinaz gibi enzimleri koruduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, melatoninin merkezi ve periferik sinir sisteminde belirgin nöroprotektif etkiler gösterdiğini ortaya koymaktadır [90].

### **2.5.2 Antiapoptotik**

MLT, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin kaynaklı  $Ca^{2+}$  salınımını azaltır; bu da sitokrom C üretiminin ve kaspaz-3 aktivasyonunun azalmasına yol açar. Öte yandan, MLT sitokrom c salınımını inhibe ederken; kaspaz-1 ve kaspaz-3 aktivasyonunu azaltarak, anti-apoptotik proteinlerin (Bcl-2, Bcl-xL) ekspresyonunu artırarak ve pro-apoptotik proteinlerin (Bad, Bax) ekspresyonunu azaltarak anti-apoptotik etkiler gösterebilir. (Şekil 2) Tüm bu süreçler, mitokondriyal geçirgenlik geçiş porunun açılmasını engeller ve apoptozun gerçekleşmesini önler [81].



**Şekil 2.1 :** Mitokondriyal geçirgenlik ve apoptozisin aşamaları. [81]

### 2.5.3 Antienflamatuar

MLT'in, indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve siklooksijenaz (COX) izoformlarının ekspresyonunu inhibe ettiği ve aşırı miktarda nitrik oksit, prostanoidler, lökotrienler ile sitokinler, kemokinler ve adezyon molekülleri gibi inflammatuar mediatörlerin üretimini sınırladığı çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu özellikleri sayesinde MLT, inflamasyon sürecinin birçok aşamasında düzenleyici rol oynar [91,92].

MLT'in anti-inflamatuar etkileri, nükleer faktör kappa B (NF- $\kappa$ B), hipoksi ile indüklenen faktör (HIF) ve nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) gibi çeşitli transkripsiyon faktörlerinin modülasyonu ile ilişkilidir. Bu transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya bağlanma kapasiteleri üzerindeki etkiler, mitojenle aktive olan protein kinazlar (MAPK) gibi sinyal iletim yollarında görevli protein kinazların inhibisyonu yoluyla düzenlenmektedir [92].

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

Çalışma kapsamında gerçekleştirilen hayvan deneyleri için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'ndan 26.09.2022 tarihli ve 2022/90 sayılı karar ile etik onay alınmıştır. (EK A) Çalışma, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimi tarafından 20230618 numaralı proje kapsamında mali olarak desteklenmiştir. (EK B) Deney hayvanlarına uygulanan cerrahi işlemler ve sakrifikasyonlar Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Elde edilen elektrofizyolojik ve fonksiyonel analizler Bezmialem Vakıf Üniversitesi'nde yapılmış; histopatolojik kesitlerin değerlendirmesi ise Ankara Başkent Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

#### **3.1 Gereçler**

Bu çalışmada on ila on iki haftalık, erkek Sprague-Dawley cinsi toplam 24 sıçan kullanılmıştır. Kullanılan malzemeler tabloda belirtilmiştir. (Tablo3.1)

**Tablo 3.1 : Malzeme Listesi.**

| İlaçlar                                                                          | Sarf Malzemeleri                                                                | Cerrahi Ekipmanlar                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ketalar Flakon<br>( Ketamin HCL, Pfizer<br>İlaçları Ltd. Şti.,<br>Türkiye)       | 5-0 3/8 Ters Keskin 26 mm<br>Vikril Dikiş Materyali (Ethicon,<br>Minhang, Çin)  | Adson Penset                                                                                                                                                                                     |
| Rompun Flakon<br>(Xylazin HCL, Bayer<br>Türk Kimya Sanayi Ltd.<br>Şti., Türkiye) | 6-0 3/8 Keskin 16 mm<br>Polipropilen Dikiş Materyali<br>(Ethicon, Minhang, Çin) | Portegü                                                                                                                                                                                          |
| Povidon İyodid (%10)<br>(Kimpa İlaç Lab. ve Tic.<br>Ltd. Şti. Türkiye)           | Steril Gazlı Bez                                                                | Mikro Klemp<br><br>Dişsiz Penset<br><br>Cerrahi Makas<br><br>15 Numara Bistüri<br><br>Cerrahi Mikroskop (World<br>Precision Instruments,<br>Sarasota, FL34240 USA)<br><br>Steril Ameliyat Takımı |

### 3.2 Yöntem

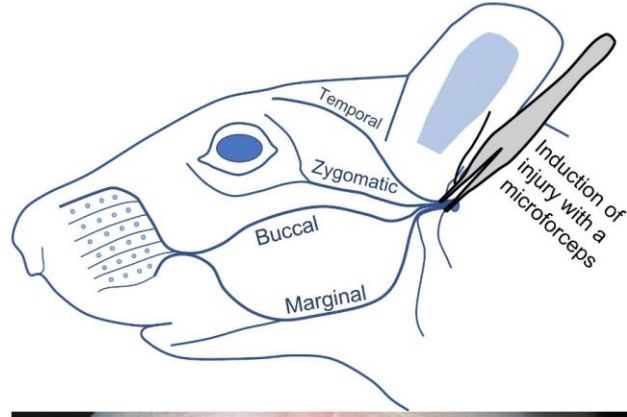
Deney, National Institutes of Health (NIH) tarafından belirlenen laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı yönergelerine uygun şekilde yürütülmüştür. Tüm hayvanların fizyolojik ihtiyaçları, barınmaları, anestezipleri ve cerrahi işlemleri aynı merkezde bir veteriner hekim gözetiminde gerçekleştirilmiştir. Hayvanlar,  $22 \pm 1^{\circ}\text{C}$  sıcaklık ve %40–60 bağıl nem oranında, 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık döngüsüne sahip bir ortamda tutulmuş ve her gruptaki sıçanlar 4'erli olacak şekilde ikişer kafeste barındırılmıştır. Aydınlatma sabah saat 07:30'da başlamıştır. Deneklere standart laboratuvar yemi ve arıtılmış çeşme suyu sınırsız olarak (ad libitum) verilmiştir.

Postoperatif bakım ve yaşam kalitesinin korunması amacıyla, her hayvanda sadece sol tarafta olmak üzere tek taraflı fasiyal sinir hasarı oluşturulmuştur. Cerrahi işlem

sırasında oluşan enfeksiyon, beslenme bozukluğu, intraoperatif ya da postoperatif mortalite gibi durumlarda; ayrıca veteriner hekimin çalışmaya devamının uygun olmadığını belirttiği hayvanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

### **3.2.1 Fasiyal sinir hasarı modeli**

Sıçanlar, intramüsküler yolla ketamin (60 mg/kg) ve ksilazin (6 mg/kg) kombinasyonu ile anestezi altına alındıktan sonra, operasyon masasında sağ lateral pozisyonda yerleştirildi. Sol bukkal bölge tıraş edilerek %10'luk povidon-iyot ile dezenfekte edildi. Kulak kepçesi alt kenarının hemen altından başlayarak vertikal bir cilt insizyonu yapıldı. Yumuşak dokular kör diseksiyonla açıldı ve auriküler kıkırdak referans alınarak fasiyal sinirin ana gövdesine ulaşıldı. Fasiyal sinir, trifurkasyon bölgesinden 2 mm proksimalde olacak şekilde mikroforseps ile 30 saniye boyunca sıkıştırılarak “crush” (ezilme) tipi sinir hasarı oluşturuldu. (Şekil 3.1) Daha sonra, gelecekte yapılacak elektrofizyolojik değerlendirmeleri ve doku örneklemeleri sırasında lezyon bölgesini belirlemek amacıyla, hasar bölgesine yakın bir noktaya 6-0 prolene sütür (Ethicon, Minhang, Çin) yerleştirildi. Tüm cerrahi işlemler, aynı ortamda ve standart teknikler kullanılarak tek bir cerrah tarafından uygulanmıştır. Deney hayvanlarının cilt insizyonları 5-0 Vicryl sütür (Ethicon, Minhang, Çin) ile kapatıldı. Cerrahi işlem sonrası deneklerin yara bakımları yapılmış ve genel durumları kontrol edilerek derlenme süreci için kafeslerine yerleştirilmiştir. Sakrifiye zamanına kadar geçen postoperatif süreçte tüm hayvanların sağlık durumları her gün veteriner hekim gözetiminde değerlendirilmiştir.



**Şekil 3.1 : Fasiyal Sinir Hasar Modeli.**

### **3.2.2 Sistemik melatonin tedavisi**

MLT tozu (M5250, Sigma-Aldrich, Darmstadt, Almanya), doz-kütle hesaplamalarına göre saf etanol (Merck, Darmstadt, Almanya) içerisinde çözülmüş ve ardından izotonik salin ile seyreltilmiştir. Elde edilen solüsyonun son etanol konsantrasyonu %5, melatonin konsantrasyonu ise 4 mg/ml olacak şekilde ayarlanmıştır. Her enjeksiyondan önce solüsyon vorteks cihazı ile tortu kalmayacak şekilde iyice karıştırılmıştır.

Her bir grup adı, Excel’de ayrı bir sütuna sekiz kez yazıldı ve gruplar, Excel’in RAND fonksiyonu kullanılarak rastgele sıralandı. Sıçanlar, bu rastgele listeye göre cerrahi işlem sırasıyla ilgili gruplara atandı. Hayvanlar bu yöntem ile rastgele olarak üç gruba ayrılmıştır.

Grup I (Kontrol grubu, n=8): Fasiyal sinir hasarı verildikten sonra sadece taşıyıcı solüsyon (izotonik salin ile seyreltilmiş etanol) verilen grup. Kontrol grubu 4. haftada melatonin ile tedavi edilen hayvanlarla birlikte sakrifiye edilerek incelendi.

Grup II (5 mg/kg melatonin grubu, n=8): Fasiyal sinir hasarı verildikten sonra intraperitoneal yolla düşük doz MLT uygulanan grup.

Grup III (20 mg/kg melatonin grubu, n=8): Fasiyal sinir hasarı verildikten sonra intraperitoneal yolla yüksek doz MLT uygulanan grup.

Bası tipi sinir hasarının oluşturulmasının hemen ardından ilk intraperitoneal enjeksiyon uygulanmış; takip eden 27 gün boyunca her gün aynı saatte aynı dozda intraperitoneal yolla enjeksiyonlar tekrarlanmıştır. (Şekil 3.2)



**Şekil 3.2 :** Melatonin Doz -Kilo Ayarlaması ve İntraperitoneal Enjeksiyonu.

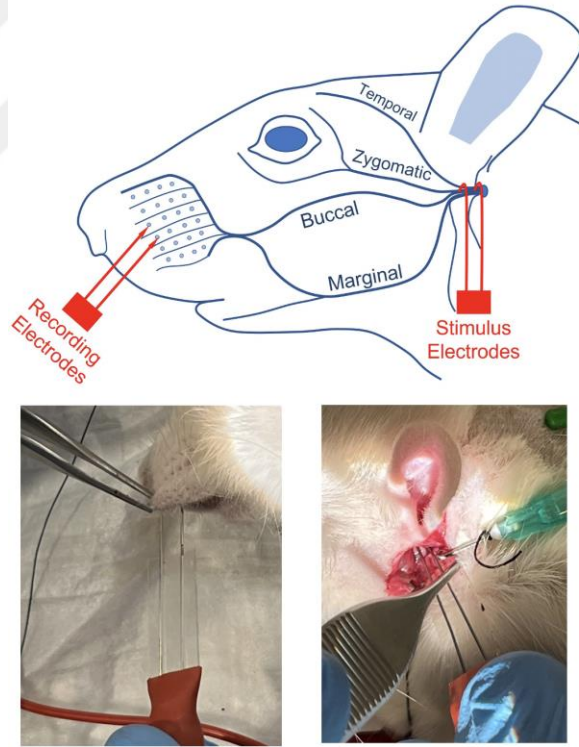
### 3.2.3 Elektrofizyolojik değerlendirme

Hayvanlarda fasiyal sinir hasarı öncesi, hemen sonrası ve 4 haftalık iyileşme sürecinin sonunda doku örneklemeleri öncesinde sinir hasarının olup olmadığının değerlendirilmesi için fasiyal sinirin elektriksel impulsu iletme yeteneği elektromiyografik (EMG) ölçümler ile incelenip değerlendirilmiştir. Sinir iletim çalışması, ADInstruments PowerLab 8/30 stimülatör, ADInstruments Animal Bio amplifikatör cihazları kullanılarak gerçekleştirildi. Değerlendirilmeler ADInstruments Lab Chart 7 programı kullanılarak yapıldı. (ADInstruments, Sydney, Australia)

Elektrofizyolojik değerlendirme fasiyal sinir hasarı öncesi, hemen sonrası ve sakrifiye öncesi 28. günde toplamda üç kez ölçüm yapılarak gerçekleştirildi. Birleşik kas aksiyon potansiyelinin pozitif ve negatif tepe noktaları arası mesafe

(amplitüt), başlangıç ve bitiş latansı arasında geçen zaman (süre) değerleri açısından karşılaştırıldı.

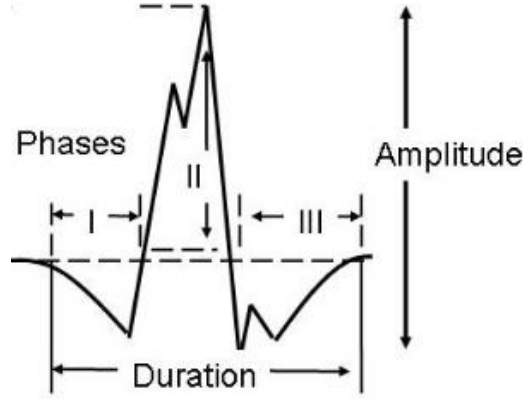
Elektriksel uyarım ve kayıt için, paralel olarak düzenlenmiş her biri 12 mm uzunluğunda ve 0,35 mm çapında üzerine yalıtkan kaplama eklenen iki monopolar teflon subdermal iğne elektrot (Spes Medica®, São Paulo, Brezilya) kullanılmıştır. Elektrotlar birbirine paralel şekilde, aralarında 3 mm mesafe bırakılarak yerleştirilmiştir. Stimülasyon elektrotlar, biri hasarın distalinde diğeri proksimalinde olacak şekilde hasar bölgesine yerleştirilmiştir. Kayıt elektrotları ise burun kenarı altında yer alan orbicularis oris kasına yerleştirilmiş; topraklama elektrodu sternokleidomastoid kasa uygulanmıştır. (Şekil 3.3) Elektriksel stimülasyon 5 saniyede bir toplam 5 kez uygulanmıştır (ADInstruments PowerLab, Sydney, Avustralya). Uyarım şiddeti 5 mA olarak ayarlanmıştır. Orbicularis oris kasına ait aksiyon potansiyelleri kaydedilmiş; bu potansiyellerin süresi ve genliği değerlendirilmiştir (ADInstruments Lab Chart 7, Sydney, Avustralya).



**Şekil 3.3 :** EMG Stimülasyon ve Kayıt Elektrodlarının Yerleştirilmesi.

Orbicularis oris kasına ait aksiyon potansiyeli amplitüt - zaman grafiğinde izlenmiş olup, bileşik kas aksiyon potansiyelinin (CMAP) negatif tepe ve pozitif tepe arası mesafe A (amplitüd milivolt), zemin çizgisinden ayrılıp tekrar zemin çizgisine dönene

kadar geçen süre ise B (süre milisaniye) olarak ölçüldü. Net olarak belirlenen üçer adet aksiyon potansiyelindeki verilerin ortalama değerleri alındı ve istatistiksel analizler bu değerler üzerinden yapıldı. (ADInstruments Lab Chart 7, Sydney, Avustralya). (Şekil 3.4)

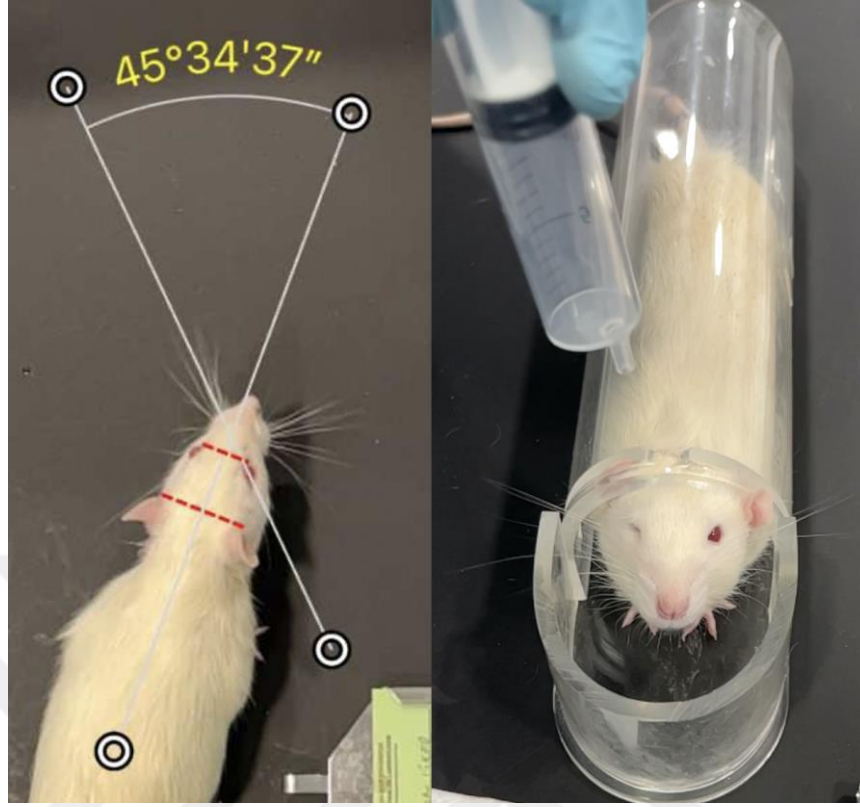


**Şekil 3.4 :** CMAP dalga formunda süre ve amplitüd gösterimi.

#### 3.2.4 Davranışsal değerlendirme

Fonksiyonel değerlendirmeler, operasyon sonrası haftalık olarak (1., 2., 3. ve 4. haftaların sonunda) gerçekleştirilmiştir. Bıyık hareketlerinin değerlendirilmesi için, sıçanların baş üstü pozisyondan siyah arka plan önünde yavaş çekim videoları kaydedilmiştir. Bu videolardan, sıçanların baş pozisyonunun en uygun olduğu bölümler seçilerek vibrissaların (bıyıkların) protrüzyon (ileri uzanma) dereceleri analiz edilmiştir. Orta-sagittal düzlem, sıçanın kulakları ve medial kantus referans alınarak tanımlanmıştır. En ileri ve en geri bıyık pozisyonlarındaki vibrissaların eksenini ile orta-sagittal düzlem arasındaki açı derecesel olarak ölçülmüştür (Şekil 2). Bu iki açı arasındaki fark, vibrissal hareket amplitüdünü göstermektedir. [93]

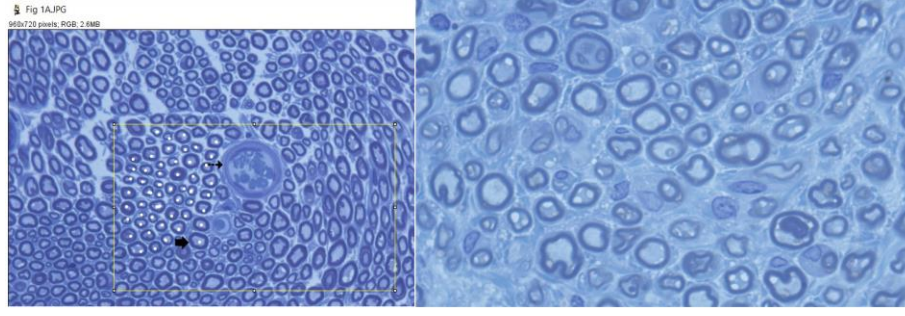
Göz kırpma refleksi, göze 2 cm mesafeden 5 mL'lik enjektör iğnesi aracılığıyla hava püskürtülerek değerlendirilmiştir. (Şekil 3.5) Refleks yanıtı 5 puanlık bir ölçekle sayısallaştırılmıştır: 5, tam göz kapanması; 4, gözün üçte ikisinden fazlasının kapanması; 3, gözün üçte biri ile üçte ikisi arası kapanma; 2, üçte birden az kapanma; 1, göz kapağında algılanabilir bir hareketin olmaması. [94]



**Şekil 3.5 :** Bıyık hareketi açısı ve göz kırpma refleksinin haftalık fonksiyonel değerlendirme görüntüleri.

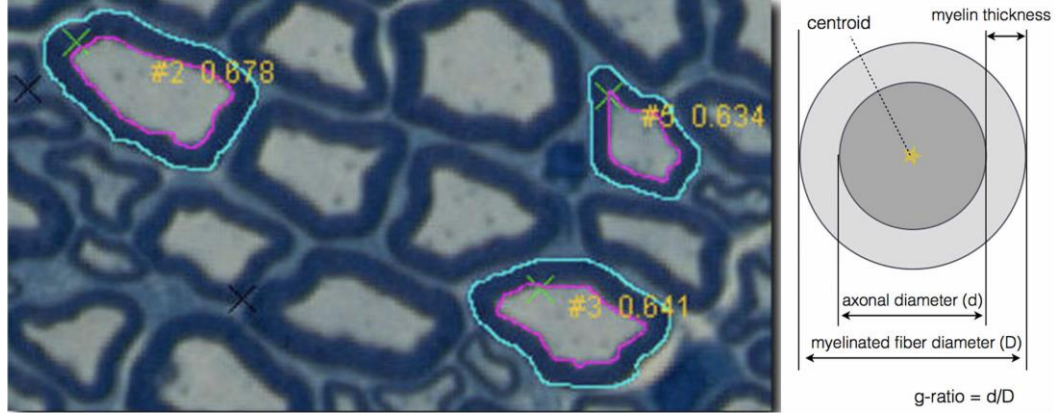
### 3.2.5 Dokuların histomorfometrik analizi

Yirmi sekizinci günün sonunda yüksek doz genel anestezi uygulanarak kurban edilmeyen sıçanlardan elde edilen sinir dokusu örnekleri, %10'luk formaldehit (pH 7.4) içinde 72 saat fıkse edildi. Örnekler sırasıyla %50, %70, %90, %96 ve %100 etanol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi ve 30 dakika ksilen içinde bekletildikten sonra parafin bloklama işlemi uygulandı. Mikrotom (RM2235, Leica) ile 5 µm kalınlığında kesitler alındı, ksilen ile deparafinize edildi, ardından alkol serilerinden geçirilerek distile suyla yıkandı. Toluidin mavisi (T3260, Sigma-Aldrich) ile boyanan kesitler, ışık mikroskobu (Axio Observer, Carl Zeiss, Almanya) altında 40x objektif ile incelendi. (Şekil 3.6)



**Şekil 3.6 :** Histomorfometrik analiz; toluidin mavisi ile boyanmış kesitlerde akson ve Schwann hücresi yoğunluğu hesaplanarak yapılmıştır.

Yarı ince kesitler (1200 nm), toluidin mavisi ile boyanarak ışık mikroskopunda (DM500, Leica, Almanya) histomorfometrik analiz amacıyla değerlendirildi. İlk olarak birim alandaki ( $100 \times 100 \mu\text{m}$ ) akson ve schwann hücresi sayısı hesaplanmıştır. Bar uzunlukları ile kesitin randomize olarak herhangi bir yerinden görüntüleri alınan kesitlere ait fotoğraflar image J(ImageJ.app, NIH, Bethesda, MD, USA) programına aktarıldı. Bar uzunluğu baz alınarak görüntünün toplam alanı hesaplandı. Görüntüdeki bütün akson ve Schwann hücreleri sayıldı ve birim alandaki yoğunlukları hesaplandı. Ölçümler, kalibre edilmiş büyütme değerine sahip histolojik kesitler üzerinden, araştırmacı tarafından körleme yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Daha sonra yapılan analizlerde, ışık mikroskopu ile  $\times 1000$  büyütme altında incelenen yarı ince kesitlerden elde edilen mikroskopik görüntüler üzerinden, miyelinli aksonların g oranları hesaplandı. G-oranı, aksonun iç çapının, miyelin kılıfı ile birlikte ölçülen toplam dış çapına oranlanmasıyla elde edildi. Her gruptan rastgele seçilen yaklaşık 200 akson, fasiyal sinirlerin transvers kesitlerinden randomize biçimde değerlendirmeye alındı. Yapısal ve fonksiyonel açıdan optimal g-oranı 0.55–0.69 aralığı olarak kabul edilmiştir [95]. Elde edilen g-oranı verileri 0–0.49, 0.50–0.54, 0.55–0.69 ve 0.70–1.00 aralıklarında sınıflandırıldı. Ölçümler, sinir araştırmaları için özel olarak geliştirilmiş Tantune 8.50 yazılımı (Başkent Üniversitesi Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye) kullanılarak gerçekleştirildi. (Şekil 3.7)



**Şekil 3.7 :** G oranı, iç akson çapının toplam miyelinli akson çapına oranıdır; miyelinizasyon düzeyini göstermektedir.

Doku örnekleri, %2.5 glutaraldehit (Sigma-Aldrich Co.) içeren fosfat tamponlu solüsyonda (pH 7.3) oda sıcaklığında 2 saat süreyle fikse edildi. Ardından, %1 osmin tetroksit (Sigma-Aldrich Co.) ile post-fiksasyon uygulandı. Örnekler sırasıyla %50, %60, %70, %80, %90 ve %100 etanol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. Dehidratasyon ardından dokular, gömme öncesi ara çözücü olarak propilen oksitten (Sigma-Aldrich Co.) ile işlendi. Daha sonra dokular, Araldite CY 212 (Ciba-Geigy), (2-dodecen-1-yl) suksinik anhidrit (Sigma-Aldrich Co.), benzyldimetil amin (Poly Sciences Inc.) ve dibütilftalat (Sigma-Aldrich Co.) içeren reçine karışımına gömüldü. Gömülen dokulardan hazırlanan ultraince kesitler (70 nm), uranil asetat (ProSciTech) ve kurşun sitrat (Sigma-Aldrich Co.) ile kontrastlandı. Hazırlanan kesitler iki bağımsız histolog tarafından 6000x büyütmede yüksek çözünürlüklü transmisyon elektron mikroskobu (FEI/Tecnaı G2 Spirit Bio Twin, ThermoFisher Scientific) altında histopatolojik değerlendirme amacıyla incelendi. Bu incelemelerde, sinir dokusu içerisinde rejenerasyon ve miyelin oluşumu analiz edildi; birim alandaki (100×100 µm) Schwann hücresi sayısı ve miyelin kalınlığı ile g-oranı verilerinin akson çaplarına göre karşılaştırmaları yapıldı. Söz konusu doku hazırlama ve analiz protokolleri, daha önce yayımlanan çalışmada da aynı yöntemle uygulanmış ve literatürde tanımlanmıştır. [96]

### 3.2.6 İstatistiksel yöntem

Bu çalışmada kullanılacak örneklem büyüklüğünün belirlenmesi amacıyla, Sahin ve ark. [97] tarafından yapılan çalışmanın verileri esas alınarak gerçekleştirilen öncül (a priori) güç analizi sonucunda, her grupta 8 hayvan yer almasının %80 istatistiksel güç

ve %95 güven düzeyi sağladığı belirlenmiştir. Bu doğrultuda, toplam 24 adet deney hayvanına ihtiyaç duyulmuştur. Verilerin normallik ve homojenlik dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Göz kırpma refleksi dışındaki tüm parametreler normal dağılım göstermiştir. Normal dağılım gösteren parametreler, gruplar arası karşılaştırmalarda one-way ANOVA testi ile analiz edilmiş; anlamlı fark saptanan durumlarda Bonferroni post-hoc testi uygulanmıştır. Göz kırpma refleksi ise parametrik olmayan değerşken olması nedeniyle Kruskal-Wallis testi ile analiz edilmiştir.

G-oranı verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Fisher'ın kesin testi ve ki-kare testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde  $p < 0.05$  değerı istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Verilerin analizi SPSS (Sürüm 22.0, Chicago, IL, ABD) yazılımı kullanılarak yapılmıştır.

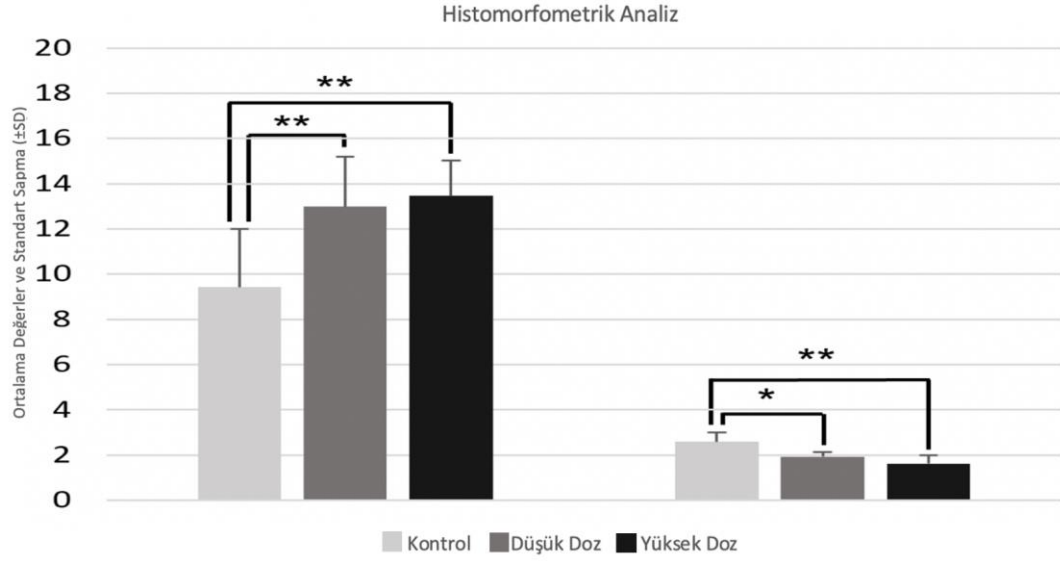
## **4. BULGULAR**

### **4.1 Histolojik Analiz Bulguları**

#### **4.1.1 Birim alandaki akson ve schwann hücresi sayısı**

Ortalama akson yoğunluğu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 5 mg/kg MLT grubunda ( $p = 0.01$ ) ve 20 mg/kg MLT grubunda ( $p = 0.004$ ) anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Ancak, 5 mg/kg ve 20 mg/kg MLT uygulanan gruplar arasında akson yoğunluğu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p = 1.00$ ).

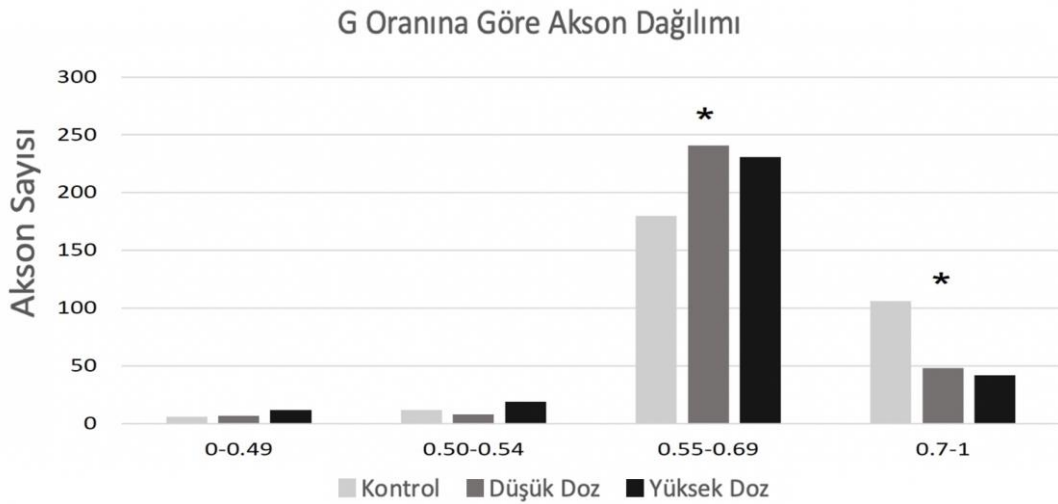
Birim  $\mu\text{m}$  başına düşen Schwann hücresi sayısı, 5 mg/kg ( $p = 0.027$ ) ve 20 mg/kg ( $p < 0.001$ ) MLT gruplarına kıyasla kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak, 5 mg/kg ve 20 mg/kg MLT uygulanan gruplar arasında Schwann hücre yoğunluğu açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p = 0.291$ ). (Şekil 4.1)



**Şekil 4.1** : Birim alandaki akson ve schwann hücresi yoğunluğunun grafiksel gösterimi. \* grupların istatistiksel olarak anlamlı farklılığını ifade etmek için kullanılmıştır.  $p < 0,05$  (\*),  $p < 0,01$  (\*\*)

#### 4.1.2 G oranı

Optimal g-oranı aralığında (0.55–0.69) yer alan aksonların dağılımı gruplar arasında anlamlı fark göstermiştir. Kontrol grubunda gözlenen optimal g-oranına sahip akson sayısı ( $n = 180$ ), beklenen değerin ( $n = 217.3$ ) anlamlı derecede altında bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Bu durum, MLT uygulanan gruplarda optimum düzeyde miyelinleşen akson sayısının arttığını göstermektedir. Yüksek g-oranı (0.70–1.00) aralığında, kontrol grubunda gözlenen akson sayısı ( $n = 106$ ), beklenen değerden ( $n = 65.3$ ) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Buna karşılık, 5 mg/kg ve 20 mg/kg MLT gruplarında bu aralıkta yer alan akson sayıları beklenen değerin anlamlı düzeyde altındaydı ( $p < 0.001$ ), bu da MLT'in rejenerasyon sürecindeki aksonlarda miyelin matürasyonunu desteklediğini göstermektedir. Diğer yandan, 0–0.49 ve 0.50–0.54 aralığında yer alan g-oranı dağılımlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Şekil 4.2)



**Şekil 4.2 :** Optimum g oranında (0.55-0.69) melatonin gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Yüksek g oranına sahip akson sayısı ise kontrol grubunda anlamlı derecede fazladır.

#### 4.1.3 Histopatolojik değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme, travma sonrası 28. günde alınan ince kesitlerin (70 nm) elektron mikroskopu altında incelenmesi ile yapılmıştır. Kontrol grubuna ait histopatolojik incelemede, küçük çaplı miyelinli sinir liflerinde miyelin kılıfında duplikasyon (çevresel ayrışma) gözlemlenmiştir. Büyük büyütmelelerde, geniş çaplı miyelinli sinir liflerinde miyelin kılıfında içe doğru katlanmalar dikkati çekmiştir. İleri düzey hasarı yansıtan hipermyelinize sinir liflerine ek olarak, akson çevresindeki yoğun miyelin görünümünü kaybetmeye başlayan sinir lifleri de izlenmiştir. Miyelin kılıfının normal yapısını koruduğu bazı aksonlarda ise periaksonal bölgede vakuol oluşumları saptanmıştır. Ara bağ dokusunda dejeneratif hücre artıkları ve lipid damlacıkları içeren bölgeler ayırt edilmiştir. MLT uygulanan tedavi gruplarında ise, Schwann hücreleri ile çevrelenmiş küçük ve büyük çaplı miyelinli ve miyelinsiz aksonların yer aldığı, göreceli olarak normal sinir yapısı gözlenmiştir. (Şekil 4.3)

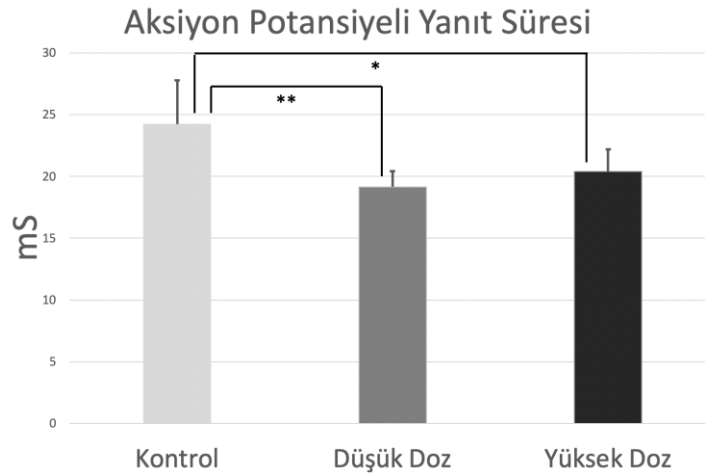


**Şekil 4.3 :** Yapılan histolojik incelemede kontrol grubunda miyelin kılıf çoğalması, içe kıvrılma, vakuolizasyon ve lipid birikimi gibi miyelin hasarı bulguları gözlenmiştir. Melatonin gruplarında ise Schwann hücreleriyle çevrili miyelinli ve miyelinsiz liflerin daha sağlıklı olduğu izlenmiştir.

#### 4.2 Elektrofizyolojik Değerlendirme Bulguları

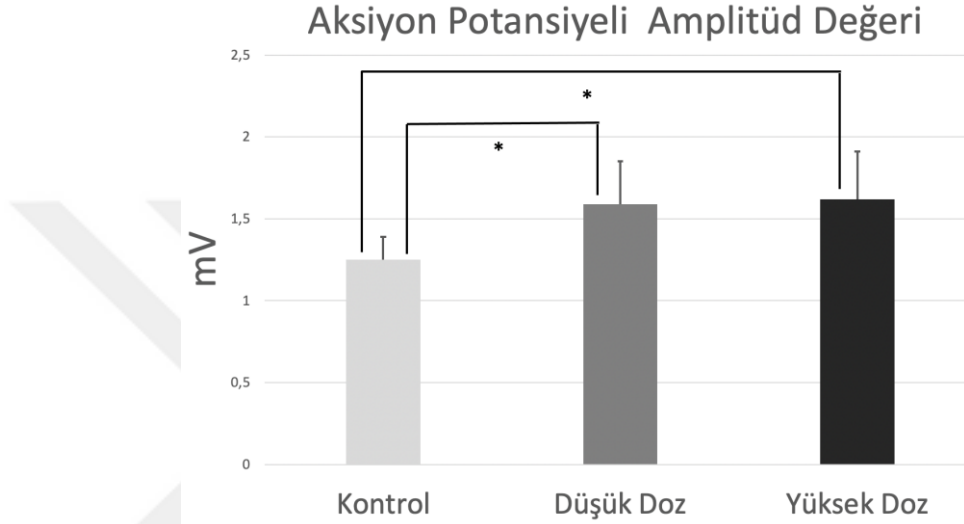
Verilen hasarı teyit etmek için hasardan hemen sonra yapılan pozitif ve negatif tepe arası mesafe ölçümünde kontrol grubunda, 5 mg/kg MLT grubunda ve 20 mg/kg MLT grubunda birbirleriyle kıyaslandığında amplitüd değeri düşüşleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuç bize tüm hayvanlara eşit derece sinir hasarının oluşturulduğunu göstermektedir.

Çalışmanın 28. gününde sakrifiye öncesi yapılan stimülasyon başlangıcı ve zemin çizgisine geri dönüş arası geçen süre ölçümlerinde yapılan karşılaştırmalarda, 5 mg/kg ( $p = 0.002$ ) ve 20 mg/kg ( $p = 0.022$ ) MLT uygulanan gruplarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir kısalma saptanmıştır. Ancak, iki MLT grubu arasında bu parametre açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p = 0.028$ ). (Şekil 4.4)



**Şekil 4.4 :** Yanıt Sürelerinin Grafiksel Gösterimi. \* grupların istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmek için kullanılmıştır.  $p < 0,05$  (\*),  $p < 0,01$  (\*\*).

Çalışmanın 28. gününde sakrifiyasyon öncesi yapılan pozitif negatif tepe arası mesafe ölçümlerinde benzer şekilde, 5 mg/kg ( $p = 0.049$ ) ve 20 mg/kg ( $p = 0.028$ ) MLT gruplarında ölçülen amplitüd değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak bu iki MLT dozu arasında amplitüd açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p = 1.000$ ) (Şekil 4.5).



**Şekil 4.5 :** Amplitüd Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi. \* grupların istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmek için kullanılmıştır.  $p < 0,05$  (\*)

#### 4.3 Davranışsal Değerlendirme Bulguları

Tüm grupların tüm haftalardaki fasiyal sinir fonksiyonel testleri ortalama ve standart sapmaları tabloda yer almaktadır. Hasar öncesi, hasar sonrası 1. hafta, 2. hafta, 3. Hafta ve 4. haftada yapılan göz kırpma refleksi açısından yapılan değerlendirmelerde, tüm zaman noktalarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). (Tablo 4.1)

**Tablo 4.1 :** Göz kırpma refleksi değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırması.

|                  | 1. Hafta | 2. Hafta | 3. Hafta | 4. Hafta |
|------------------|----------|----------|----------|----------|
| Kontrol Grubu    | 1.5      | 3.625    | 3.875    | 4        |
| Düşük Doz Grubu  | 1.25     | 3.875    | 4        | 4        |
| Yüksek Doz Grubu | 1.125    | 3.75     | 4        | 4        |

Bıyık hareketi amplitüdünün kümülatif analizi sonucunda, 5 mg/kg ( $p = 0.009$ ) ve 20 mg/kg ( $p = 0.003$ ) MLT uygulanan gruplarda, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artış saptanmıştır. Ancak gruplar arası karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık yalnızca 4. hafta değerlendirme döneminde saptanmıştır. Dördüncü hafta sonunda, 5 mg/kg ( $p = 0.002$ ) ve 20 mg/kg ( $p = 0.001$ ) MLT uygulanan gruplarda bıyık hareketi amplitüdü kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Ancak 5 mg/kg ve 20 mg/kg MLT grupları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p = 1.000$ ). (Tablo 4.2)

**Tablo 4.2 :** Bıyık hareketleri değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırması.

|                  | 1. Hafta | 2. Hafta | 3. Hafta | 4. Hafta |
|------------------|----------|----------|----------|----------|
| Kontrol Grubu    | 2.375    | 11.375   | 20.625   | 35.625   |
| Düşük Doz Grubu  | 2.25     | 13.625   | 36.125   | 61.25*   |
| Yüksek Doz Grubu | 2.25     | 19       | 34.625   | 63*      |

(\*) grupların istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmek için kullanılmıştır.  $p < 0,05$

## 5. TARTIŞMA

Fasiyal sinir yaralanmaları, klinik pratikte yönetimi karmaşık ve zorlu olabilen durumlar arasında yer almaktadır ve MLT; bu durumda potansiyel bir yeni tedavi seçeneği ya da etkili bir yardımcı tedavi yöntemi olabilir. Bu çalışmanın amacı, fasiyal sinirin bası tipi yaralanması sonrası uygulanan MLT tedavisinin aksonal rejenerasyon üzerine etkilerini değerlendirmektir. Çalışma hipotezimiz, fasiyal sinirin bası tipi yaralanması sonrası sistemik olarak uygulanan MLT'in, kontrol grubuna kıyasla yapısal ve fonksiyonel iyileşmede üstünlük sağlayacağı yönündedir.

Sinir rejenerasyonu süreci, literatürde genellikle elektrofizyolojik, histomorfometrik ve fonksiyonel testler olmak üzere üç temel ölçüm yöntemi ile nicel olarak değerlendirilmiştir. Bu ölçüm parametrelerinin birbiriyle yüksek oranda ilişkili olduğu varsayılmakla birlikte, bu ilişkiyi doğrudan inceleyen korelasyon analizlerinin sayısı sınırlıdır. Bu nedenle çalışmamızda, MLT'in fasiyal sinir iyileşmesi üzerindeki etkisini daha bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirebilmek amacıyla önceki benzer çalışmalar da referans alınarak, elektrofizyolojik, histomorfometrik ve fonksiyonel parametreler bir arada analiz edilmiştir [82].

Histomorfometrik analiz sonucunda, optimum g-oranına sahip aksonların yüzdesi kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Ortalama akson yoğunluğu, her iki MLT tedavi grubunda da istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. Her iki tedavi grubunda da kontrol grubuna göre daha yüksek EMG amplitüdlere ve daha kısa aksiyon potansiyeli süreleri gözlenmiştir. Dördüncü haftadaki iyileşme döneminde, 5 mg/kg ve 20 mg/kg MLT uygulanan gruplarda bıyık hareketi amplitüdü kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Kullandığımız hayvan modeli, fasiyal sinir hasarının incelenmesi açısından uygun ve avantajlı bir yöntemdir. Sprague-Dawley sıçanları, hem genel aksonal hasar çalışmalarında hem de özel olarak fasiyal sinir üzerine yapılan çalışmalarda sıklıkla tercih edilen bir modeldir [98]. Periferik sinir hasarı (PSH) ve rejenerasyonunu değerlendirmede, kolay elde edilebilirliği, uygun maliyeti sebebiyle, sıçan sıklıkla kullanılan bir hayvandır. Sıçanlar memeli sınıfı hayvan oldukları için periferik sinir sistemleri insanın yapısına oldukça benzer bir yapı göstermektedir. Deneysel modellerde de sıçan siyatik sinirinin çok fazla tercih edilme sebebi; uzun ve kalın olması, rahat diseksi edilmesi, dolayısıyla kolay çalışılabilir olmasıdır. Bu çalışmada sinirin yapısal devamlılığını kesintiye uğratan hasar modeli yerine bası tipi hasar modeli tercih edilmiştir; çünkü bu yöntem, araştırmacılara standartlaştırılmış bir deneysel travma uygulama imkânı sunar ve PSH'ye sahip hastalarda gözlenen lezyonlarla benzer niteliktedir [99]. Birçok çalışmada hasar modeli oluşturmak için kullanılan materyaller ve kompresyon uygulama süresi farklılık göstermektedir. Li ve ark. [100] rat siyatik sinirine portegü ile 30 saniye boyunca kompresyon uygulayıp sinir hasarı oluşturmuşlardır. Hadlock ve ark. [101] jeweler's forcepsi kullanarak 30 saniye siniri sıkıştırıp hasar oluşturmuşlardır. Khullar ve ark. [102] ise sinir hasarı oluşturmak için 10 dakika kompresyon uygulamışlardır. Yapılan çalışmalarda sinir hasarı deney modeli oluşturmak için en sık uygulanan bası süresinin 30 saniye olduğu görülmüştür. Bu çalışmalardan yola çıkarak çalışmamızda fasiyal sinir hasarı modeli olarak aksonotmezis seviyesinde hasar oluşturma hedeflenmiştir ve mikro klemp kullanarak 30 sn boyunca bası uygulanmıştır. Sinir travması sonrası, subperinöral, interstisyel ve perivasküler alanlarda ödem meydana gelmektedir. Endonöral bölgedeki lenfatik drenaj eksikliği, fasiküler mikrosirkülasyonun bozulmasına ve buna bağlı olarak vasküler konjesyona yol açmaktadır. Bu süreçte ortaya çıkan oksidatif ajanlar, aksonal bütünlüğün bozulmasına ve dejenerasyona neden olmaktadır [103].

MLT'in sinir dokusu üzerindeki nörorejeneratif ve nöroprotektif etkileri, bu çalışmanın bulgularıyla da desteklenmiştir. Yaptığımız literatür taramasına göre, özellikle akut dönemde inflamatuvar yanıtın baskılanması ve oksidatif hasarın azaltılması yoluyla nöronal korunma sağladığı gözlemlenmiştir. MLT'in bu etkilerinin, literatürde tanımlandığı üzere birden fazla biyolojik mekanizmaya bağlı olarak ortaya çıktığı bilinmektedir. Bunlar arasında, MT2 reseptörleri yoluyla serbest radikallerin doğrudan temizlenmesi ve serbest radikal üretiminin azaltılması;

glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz ve süperoksit dismutaz gibi endojen antioksidan enzimlerin gen ekspresyonunun düzenlenmesi; nitrik oksit, COX-2, iNOS ve glial fibriler asidik protein (GFAP) gibi proinflamatuvar mediatörlerin düzeylerinin modülasyonu yer almaktadır [104,105]. Ayrıca MLT'in akson gelişimi üzerine etkileri de dikkat çekicidir; yapılan hem deneysel hem klinik çalışmalarda, MLT tedavisinin akson çapını artırdığı, filopodia oluşumunu desteklediği ve bu sayede rejenerasyonu hızlandırdığı ifade edilmiştir [83]. Sinha ve ark. ile Kondoh ve ark., melatoninin hidroksil radikallerini temizleme kapasitesi bakımından Vitamin E, Vitamin C, mannitol ve glutatyondan daha güçlü bir antioksidan olduğunu öne sürmüşlerdir [106,107]. Ayrıca, MLT'in hücre çekirdeğine nüfuz edebilmesi, onu DNA'yı oksidatif hasara karşı koruyan etkili bir ajan haline getirmektedir. Melatoninin yüksek difüze edilebilirliği, onun hücrenin tüm alt birimlerine kolayca ulaşabilmesini sağlayarak, geniş kapsamlı hücresel koruma sunmasına olanak tanımaktadır [108]. Tüm bu durumlar değerlendirildiğinde, MLT'in PSH sonrasında rejeneratif süreci destekleyici etkili bir ajan olduğu sonucuna varılabilir.

Bununla birlikte, çalışmalarda kullanılan MLT dozları, elde edilen sonuçların yorumlanmasında dikkate alınmalıdır. MLT endojen bir molekül olduğu için fizyolojik düzeylerde her zaman vücutta doğal olarak bulunur. Bu nedenle, mevcut çalışmada olduğu gibi, deneysel çalışmalarda genellikle fizyolojik sınırların üzerinde (suprapizyolojik) melatonin dozları araştırılmıştır. Bu çalışmada kullanılan 5 mg/kg/gün ve 20 mg/kg/gün MLT dozları, daha önceki çalışmalarda bildirilen dozlara dayalı olarak seçilmiştir. Örneğin, Edizer ve ark. [109] , deneysel fasiyal sinir hasarı sonrasında sıçanlara 20 mg/kg MLT uygulamış; Yanılmaz ve ark. [110] ise tavşanlarda benzer bir modelde 30 mg/kg/gün MLT kullanmıştır. Zencirci ve ark. [67] , siyatik sinirde oluşturulan bası tipi hasar sonrası sistemik olarak uygulanan 5 mg/kg/gün ve 20 mg/kg/gün dozlarında melatonin tedavisini araştırmışlar ve her iki tedavi grubunda da kontrol grubuna kıyasla siyatik fonksiyonel indeks ve EMG sonuçlarının anlamlı şekilde daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Shokouhi ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, sıçanlara siyatik sinirde oluşturulan künt travma sonrası 10 mg/kg ve 50 mg/kg dozlarında MLT uygulanmıştır. Bu çalışmada, 50 mg/kg dozunun güçlü bir nöroprotektif etki gösterdiği belirtilmiştir. [108] Kaptanoğlu ve arkadaşları, deneysel bir spinal kord hasarı modelinde metilprednizolon (30 mg/kg) ve MLT'in (100 mg/kg) etkilerini karşılaştırmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, MLT'in nöroprotektif

etkisinin metilprednizolona kıyasla daha belirgin olabileceğini düşündürmüştür. [111] Yaptığımız literatür taramamızda, PSH'de MLT'in nöroprotektif etkilerini gösteren çalışmalarda genellikle 5, 10, 20, 30 ve 50 mg/kg/gün dozları kullanılmıştır [67, 82, 108, 111, 112]. Mevcut çalışmada da Zencirci ve ark.'nın bulgularıyla uyumlu olarak, fasiyal sinir bası tipi hasarı sonrası 5 mg/kg/gün ve 20 mg/kg/gün MLT uygulanan gruplarda fonksiyonel, histomorfometrik ve elektromiyografik parametrelerde benzer şekilde iyileşme saptanmıştır. Atik ve ark. [113], periferik sinir hasarı sonrası etkili rejenerasyonun sağlanabilmesi için suprapizyolojik dozlarda ve uzun süreli MLT tedavisinin gerekli olduğunu vurgulamıştır. Endojen yapısı nedeniyle MLT n genel olarak güvenli kabul edilmekte ve farklı klinik çalışmalarda yüksek dozlarda uygulanabilmektedir.

Bu çalışmada MLT, sistemik yolla uygulanmak üzere tercih edilmiştir. MLT'in PSH sonrası sistemik ya da lokal uygulama yöntemleri, daha önceki çalışmalarda da karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaların büyük çoğunluğunda MLT'in sistemik uygulaması değerlendirilmiştir. Edizer ve ark. [109], nörorafi bölgesine yerleştirilen melatonin emdirilmiş jelatin sünger (topikal uygulama) ile intraperitoneal (sistemik) MLT uygulamasını karşılaştırmış ve her iki tedavi grubunda da kontrol grubuna göre histomorfometrik daha iyi sonuçlar elde edildiğini bildirmiştir.

Göksu ve ark. [88], elektromiyografik ölçümlerde sistemik MLT uygulanan gruplarda, lokal MLT uygulamasına kıyasla daha iyi sonuçlar elde edildiğini bildirmiştir. Histopatolojik değerlendirmelerde ise her iki uygulama yöntemi benzer sonuçlar vermiştir. Yine aynı çalışmada travmatik fasiyal sinir hasarında sistemik ve lokal melatonin ile glatiramer asetat uygulamalarının nöroprotektif özellikleri karşılaştırılmış olup sistemik MLT uygulamasının, glatiramer asetat ve lokal uygulamalara kıyasla daha belirgin rejeneratif etkiler sağladığı gösterilmiştir. Elektrofizyolojik veriler doğrultusunda anlamlı iyileşme yalnızca sistemik melatonin grubunda gözlenmiş; bu durum, sistemik MLT uygulamasının periferik sinir rejenerasyonundaki güçlü nöroprotektif etkilerini desteklemektedir [88]. Ancak, Klymenko ve Lutz [114], MLT'in periferik sinir hasarına doğrudan uygulanmasının (örneğin sinir içine enjeksiyon veya melatoninle doldurulmuş polimer tüp greftler aracılığıyla) daha etkili bir tedavi yöntemi olabileceğini vurgulamışlardır.

Bu tezde fasiyal sinirde oluşturulan bası tipi hasarın 28 günlük iyileşme süreci sonunda hasar bölgesinde zamana bağlı olarak gelişen hücresel değişiklikler; 1200 nm kalınlığındaki kesitlerin standart histolojik boyamaları ile değerlendirilmiş, miyelinli aksonların g-oranları ile birlikte birim alanda ( $100 \times 100 \mu\text{m}$ ) yer alan akson ve Schwann hücresi sayıları analiz edilmiştir. Elde ettiğimiz bulgular, her iki melatonin tedavi grubunda da yapısal olarak aksonal rejenerasyonun daha üstün olduğunu göstermektedir. Kontrol grubunda, optimum g-oranı (0.55–0.69) aralığındaki akson sayısı, beklenen değerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde altında bulunmuştur. Buna karşın, yüksek g-oranı aralığında (0.7–1.0), gözlenen akson sayısı, beklenen değerin üzerinde saptanmıştır. Kontrol grubundaki aksonların g-oranı dağılımı, bu gruptaki aksonların miyelinizasyonunun yetersiz olduğunu ortaya koymaktadır. G-oranı sonuçlarıyla uyumlu şekilde, ortalama akson yoğunluğu MLT tedavi gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın, birim yüzey alanı başına düşen Schwann hücresi sayısı, kontrol grubunda MLT uygulanan gruplara göre daha yüksektir. Bu çalışmada, rejenerasyon sürecindeki aksonların miyelinizasyon durumunu değerlendirmek amacıyla g-oranı kullanılmıştır. G-oranı, sinir fonksiyonu üzerinde doğrudan etkili bir parametredir. Yüksek g-oranı değerleri, akson çevresindeki miyelin kılıfın yetersiz olduğunu gösterir; bu da Ranvier düğümüne ulaşmadan önce iletim verimliliğinin azalmasına neden olabilir. Öte yandan, düşük g-oranı değerleri ise aşırı miyelinleşmiş aksonları temsil eder ve bu durum çekirdek direncini artırarak sinir lümeninin gereğinden fazlaca işgal edilmesine, dolayısıyla optimal iletimin engellenmesine yol açabilir [115].

Bu nedenle, çalışmamızdaki gruplar arasında optimum g-oranı aralığındaki akson dağılımı, fonksiyonel miyelinizasyonun en temel göstergesi olarak kabul edilmiştir. Hasar bölgesinde oluşan skar dokusu, rejenerasyon sürecindeki aksonların proksimal uçtan distal uca doğru yönlendirilmesini engelleyerek sapmalara neden olabilir [24]. Benzer şekilde Edizer ve ark. yaptığı çalışmada PSH sonrası sistemik ve lokal MLT uygulamasını karşılaştırmış ve her iki tedavi grubunda da kontrol grubuna göre sinir çapı, akson çapı ve miyelin kalınlığı gibi histomorfometrik parametrelerde daha iyi sonuçlar elde edildiğini bildirmiştir. Ayrıca, MLT gruplarında miyelin ultrastrüktürünün neredeyse normal olduğu belirlenmiştir [109]. Shokouhi ve ark.'nın yaptığı çalışmada melatoninin PSH sonrası lipid peroksidasyonunu doz bağımlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Travmadan 6 saat sonra elde edilen siyatik sinir örneklerinde,

melatoninin düşük dozda %25, yüksek dozda ise %57 oranında lipid peroksidasyonu baskıladığı bildirilmiştir. Yaptıkları çalışmada, 50 mg/kg dozunun güçlü bir nöroprotektif etki gösterdiği, doku malondialdehit (MDA) düzeyleri ve transmisyon elektron mikroskobu incelemelerinde periferik nöronal liflerin lipid peroksidasyonuna karşı korunduğu gösterilmiştir [108]. Kaptanoğlu ve arkadaşlarının yaptığı deneysel spinal kord hasarı modelinde intraperitoneal enjeksiyon yoluyla uygulanan ajanlar arasında yapılan değerlendirmede, MLT uygulanan grupta nöronların ve hücre içi organellerin daha belirgin şekilde korunduğu bildirilmiştir [111]. Göksu ve ark.'nın çalışmasında, lokal ve sistemik MLT uygulanan tedavi gruplarında, kontrol grubuna kıyasla dejeneratif akson sayısında, ödemli ve fibrotik alanlarda anlamlı azalma; akson yüzey alanlarında ise anlamlı artış saptanmıştır [88]. Literatürdeki pek çok çalışmada, MLT'in deneysel periferik sinir hasarlarında kolajen birikimini ve nöroma oluşumunu baskılayarak rejenerasyon sürecindeki aksonların histomorfometrik parametreleri üzerinde olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir [116,117]. Turgut ve ark.'nın [118] yaptığı bir çalışmada, pinealektomi uygulanmış sıçan modelinde, MLT'in sinirin kesilmesinden sonra primer sütur ile onarımının dikiş hattında oluşan nöroma dokusunda kolajen üretimini ve skar oluşumunu azalttığı ve bu yolla sinir rejenerasyonunu anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir.

Miyelin kılıflar, zengin lipid içeriğine sahip yapılardır ve travma sırasında serbest radikallerin etkisiyle gelişen lipid peroksidasyonunun başlıca hedefidir. Travma, yalnızca sinir zarlarındaki fosfolipit yapıları hasara uğratmakla kalmaz, aynı zamanda miyelin proteinlerini de reaktif oksijen türlerinin saldırılarına karşı daha duyarlı hale getirir. MLT, rejenerasyon sürecindeki sinirde miyelin kılıfın olgunlaşmasını ve gelişimini destekler; aynı zamanda miyelin yapısındaki hasarı azaltır ve onu peroksidasyonun zararlı etkilerine karşı korur [108]. Histopatolojik incelemede, kontrol grubunda miyelinli sinir liflerinde belirgin yapısal bozulmalar saptanmış; küçük çaplı liflerde çevresel ayrışma, büyük çaplı liflerde ise içe katlanmalar ve hipermyelinizasyon gözlenmiştir. Ayrıca bazı aksonların çevresinde periaksonal vakuoller ve bağ dokuda dejeneratif artıklar tespit edilmiştir. MLT uygulanan gruplarda ise Schwann hücreleriyle çevrili miyelinli ve miyelinsiz aksonların düzenli yapısını koruduğu, genel sinir yapısının daha sağlam olduğu görülmüştür. Bu bulgular, MLT'in miyelin bütünlüğünü koruyarak rejenerasyonu desteklediğini göstermektedir.

Periferik sinir rejenerasyonunun elektromiyonörografi (EMNG) ile değerlendirilmesi, rejenerasyon sürecine dair önemli ipuçları sunmaktadır. Hasarlı sinirde ölçülen düşük amplitüd değeri, özellikle akson kaybı ve kısmi demiyelinizasyonun bir göstergesidir; ayrıca, düşük düzeyde akson kaybına bağlı demiyelinizasyon ve iletim inhibisyonunu da yansıtabilir. Amplitüd ile aktif akson sayısı arasında doğrudan bir ilişki olduğu bilinmektedir. Latans değeri ise en hızlı aksonal iletimi yansıtır. Alan (area) ve amplitüd ölçümleri, sadece en hızlı iletimi sağlayan sinir liflerini değil, aynı zamanda daha yavaş iletim yapan lifleri de kapsar. Ancak bu lifler latans ölçümünde yansıma bulmaz. Elektromiyografide (EMG) cevap süresinin (duration) uzaması, sinir lifleri arasındaki iletim hızlarının farklılık göstermesi ve bu nedenle elektriksel aktivitenin senkronize bir şekilde iletilememesiyle ilişkilidir. Bu durum genellikle sinir demiyelinizasyonu, aksonal hasar ya da reinnervasyon sürecinde gözlemlenen fizyolojik bir yanıt olarak değerlendirilir [119]. Yaptığımız çalışmada da benzer şekilde, her sıçanda iyileşme öncesi ve sonrası aynı uyarı şiddetiyle aksiyon potansiyelleri üretilmiş ve amplitüd ve süre (duration) hesaplanarak gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır. Mevcut çalışmamızda her iki MLT grubunda da kontrol grubuna kıyasla aksiyon potansiyeli süresi ve amplitüd değerlerinde iyileşme gösteren EMG sonuçları elde edilmiştir. Göksu ve ark.'nın çalışmasında, elektrofizyolojik değerlendirme bulgularına göre, cerrahi sonrası en belirgin amplitüd azalması ve latans süresinde uzama kontrol grubunda gözlenmiş, tedavi gruplarında bu değişiklikler daha hafif düzeyde olmuştur [88]. Zencirci ve ark.'nın çalışmasında, periferik sinir hasarı sonrası intraperitoneal MLT uygulanan sıçanlarda yapılan elektrofizyolojik ölçümler, MLT'in iletim hızlarını artırdığını ve latans değerlerini azalttığını göstermiştir. Bu bulgular, MLT uygulamasının periferik sinir bası tipi yaralanmalarının tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir [67]. Histomorfometrik değerlendirmeler, onarım sonrası akson sayısı ve Schwann hücresi sayısı gibi yapısal değişiklikleri ortaya koysa da, motor fonksiyonun değerlendirilmesi açısından yetersiz kalmaktadır. Rejenerasyon sürecindeki sinirin bileşik kas aksiyon potansiyeli (CMAP) amplitüdünde azalma genellikle akson kaybı ve kısmi demiyelinizasyonun bir göstergesidir; bu durum, akson sayısı ile amplitüd arasında doğrudan bir ilişki olduğu varsayımıyla iletimdeki inhibisyona işaret eder [119]. Bununla birlikte, fonksiyonel iyileşme yalnızca elektromiyografik ya da histolojik parametrelerle sınırlı değildir. Rejenerasyon sürecinde uzayan aksonlar yanlış yönlendirilerek hedef olmayan kas gruplarına yeniden bağlanabilir ve bu durum anormal kas reinnervasyonuna yol açabilir [120]. Alternatif

olarak, bazı kas lifleri birden fazla sinir tarafından innerve olabilir ve bu da periferik sinir rejenerasyonunun etkinliğini azaltabilir [121]. Bu nedenle, yalnızca elektrofizyolojik ve histomorfometrik değerlendirmelerle yapılan analizlerde, fonksiyonel iyileşme ile bu ölçüm yöntemleri arasındaki doğrudan ilişki, önceki çalışmaların çoğunda kesin olarak ortaya konulamamıştır [122].

Fonksiyonel değerlendirmeler, rejenerasyon sürecinin organizma üzerindeki etkisini ortaya koymak ve prelinik çalışma tasarımı açısından önemli bir parametre sunmak adına gereklidir. Bu çalışmada uygulanan bıyık hareketi ve göz kırpma refleksi, fasiyal sinirin fonksiyonel durumunu yansıtarak rejenerasyon halindeki sinirin trofik durumunun değerlendirilmesinde güvenilir morfometrik veriler sağlamıştır. Aynı zamanda, klinik sonuçlarla korelasyon kurmak açısından da en değerli fonksiyonel parametrelerden birini temsil etmektedir. Çalışmada bıyık hareketi ve göz kırpma refleksi değerlendirilmiştir; çünkü bu refleksler sırasıyla vibrassea kası ve orbicularis oculi kası fonksiyonlarındaki fonksiyonel iyileşmeyi doğrudan yansıtır [94]. Yine her iki melatonin grubunda, kontrol grubuna kıyasla bıyık hareketinde daha iyi bir artış gözlenmiştir. Kaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre epinöral damarların sıyrılmasından sonra uygulanan MLT'in fonksiyonel iyileşme üzerinde olumlu etkiler gösterdiği, duysal ve motor analizlerle doğrulanmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda, siyatik sinir hasarı modelinde MLT'in aksonal rejenerasyonu desteklediği ve fonksiyonel iyileşmeyi artırdığı sonucuna varılmıştır [123]. Zencirci ve arkadaşlarının çalışmasında fonksiyonel sinir iyileşmesi, deney süresince her hafta siyatik fonksiyonel indeks (SFI) kullanılarak değerlendirilmiştir. Melatonin tedavileri, hasarlanmış siyatik sinirlerde SFI değerlerini artırarak fonksiyonel iyileşmeyi desteklemiştir [67]. Atik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, pinealektomi, sistemik MLT ve kontrol grupları arasında periferik sinir hasarı sonrasında yapılan fonksiyonel değerlendirmelerde geç dönemde en belirgin iyileşmenin melatonin grubunda olduğu saptanmıştır [113].

Mevcut çalışmamızda bıyık hareketleri değerlendirmemizde istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulmamıza rağmen göz kırpma refleksi, iyileşme sürecinin ikinci haftasının sonunda tüm gruplarda bazal düzeye dönmüştür. M. orbicularis oculi kası, fasiyal sinirin terminal dallarından olan zigomatik ve temporal dallar tarafından innerve edilmektedir. Çalışmada oluşturulan hasar bölgesi göz önüne alındığında, orbicularis

oculi kasına giden tüm kolateral aksonlar hasar görmemiş olabilir. Ayrıca, hasar bölgesinin orbicularis oculi kasının nöromusküler kavşaklarına olan yakınlığı, bu kasın daha kısa sürede fonksiyonel olarak iyileşmesinde etkili olabilir. Fasiyal sinir hasarına rağmen kornea refleksinin korunabilmesi, yalnızca orbicularis oculi kasına bağlı olmadığını göstermektedir. Son çalışmalar, retractor bulbi kasının bu durumda kompensatuvar bir görev üstlendiğini ortaya koymuştur. Fasiyal sinir transseksiyonu yapılan sıçanlarda retractor bulbi kası sağlam bırakıldığında göz kapağı kapanmasının büyük oranda sürdüğü (%92 kornea bütünlüğü), ancak retractor bulbi de etkisiz hale getirildiğinde bu oranın %17'ye düştüğü bildirilmiştir. Bu durum, retractor bulbi kasının refleks göz kırpma yanıtını taklit edebileceğini ve fonksiyonel iyileşmenin değerlendirilmesinde yanıltıcı olabileceğini göstermektedir [124].

Bu çalışmada, her iki tedavi grubunda da kontrol grubuna kıyasla fasiyal sinir hasarına karşı yapısal ve fonksiyonel olarak daha üstün yanıtlar elde edildiği gösterilmiştir. Kullanılan hayvan modeli, bu önemli klinik problemin niteliksel ve niceliksel olarak incelenmesine olanak sağlayan geniş kapsamlı bir araştırma ortamı sunmaktadır. Bununla birlikte, çalışmamızın bazı önemli sınırlılıkları bulunmaktadır. Hayvan modelleri, insanlardaki yaralanma ve iyileşme süreçlerini her zaman tam olarak yansıtmayabilir. Ayrıca, sıçanlarda rejenerasyon kapasitesi insanlara göre çok daha yüksektir; bu nedenle, deneysel bulguların klinik uygulamaya doğrudan aktarılmasında dikkatli olunmalıdır. Ayrıca, periferik sinir hasarının merkezi sinir sistemine olan mesafesi ve konumu da rejenerasyon sürecini etkileyen önemli faktörler arasında yer almaktadır [125]. Öte yandan, çalışmada kullanılan hasar tipi de sınırlayıcı bir faktördür. Sürekliliğin tamamen kesildiği yaralanmalar, klinik açıdan çok daha ciddi bir tabloyu temsil etmektedir. İki MLT grubu arasında iyileşme açısından anlamlı bir fark saptanmamış olması, daha düşük MLT dozlarının da etkili olup olmayacağının araştırılmasını gündeme getirmektedir. Ayrıca, MLT'in lokal ve sistemik uygulama yolları ya da farklı sistemik uygulama yöntemleri arasında karşılaştırma yapılmamıştır. Bu bağlamda, yüksek doz MLT uygulamasının potansiyel toksik etkileri de dikkate alınmalıdır. Nitekim literatürde, MLT'in bazı antidepresan ilaçlarla (örneğin Sertralin) birlikte kullanımının retina dopamin dengesini bozarak toksik optik nöropatiye yol açabileceği bildirilmiştir [126]. Ayrıca, melatoninin mikrotübül yapılarıyla etkileşime girdiği, vinblastin ve kolşisin gibi mikrotübül bozan ajanlarla etkileşim gösterdiği de belirtilmiştir [127]. Bu bulgular, MLT'in potansiyel

yan etkilerinin, özellikle nöronal düzeyde, daha kapsamlı biçimde araştırılması gerektiğine işaret etmektedir. Benzer şekilde, Rogério ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, siyatik sinir hasarı oluşturulan sıçanlara uygulanan farklı MLT dozlarının etkileri incelenmiş ve özellikle düşük dozlarda (1–10 mg/kg) nöron sağkalımının yüksek olduğu, buna karşın yüksek dozlarda (50–100 mg/kg) nöbet, gelişim geriliği ve hatta ölüm gibi toksik sonuçlar görülebildiği rapor edilmiştir [128]. Tüm bu veriler, MLT'in dozuna bağlı etkinlik–toksisite dengesinin dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. MLT uygulamasının geciktirilmesinin etkilerinin ne olacağı da bu çalışmada değerlendirilmemiştir. Son olarak, sinir rejenerasyonunun MLT'in anti-inflamatuvar ve anti-apoptotik etkileri üzerinden gerçekleştiği düşünülse de, bu süreci yöneten temel hücresel ve moleküler mekanizmalar bu çalışmada ayrıntılı olarak araştırılmamıştır. Bununla birlikte, kullandığımız hayvan modelinin bu sınırlılıkları gidermek adına güçlü bir araştırma zemini sunduğuna inanıyoruz. Bu birinci faz translasyonel çalışmanın ardından, insanlarda fasiyal sinir hasarının tedavisinde uygulanacak MLT dozunun ve uygulama yolunun belirlenmesine yönelik ikinci faz translasyonel çalışmalar tasarlanabilir.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada MLT'in sinir hasarı sonrasında nörorejeneratif etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Elde edilen bulgular doğrultusunda:

1. Histolojik değerlendirmede Schwann hücresi sayısı kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur; bu durum, uzamış inflamatuvar süreç ve rejenerasyonun gecikmesi ile ilişkilendirilebilir. Buna karşın, birim alandaki akson sayısı MLT gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla saptanmış, bu da rejenerasyonun daha başarılı gerçekleştiğini göstermektedir.
2. Her iki dozda MLT uygulaması, amplitüd ve süre gibi elektrofizyolojik parametrelerde iyileşme sağlamıştır. Bu sonuçlar, MLT'in miyelin üretimi ve kalitesiyle ilişkili elektrofizyolojik göstergeler üzerinde olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir.
3. Histomorfometrik ve elektrofizyolojik parametrelerdeki iyileşmeye ek olarak fonksiyonel parametrelerde gözlenen belirgin iyileşmeler melatonin tedavisinin klinik sonuçlarının da başarılı olabileceğini düşündürmektedir.
4. Elde ettiğimiz bulgular, sistemik olarak uygulanan her iki doz MLT'in fasiyal sinir bası tipi hasarı sonrası rejenerasyonu artırdığını göstermektedir. MLT aracılığıyla sağlanan rejenerasyon, histopatolojik, elektromiyografik ve fonksiyonel parametrelerle deneysel olarak doğrulanmıştır.
5. Bu çalışma modeli, MLT tedavisinin etkilerinin ve altında yatan moleküler ve biyokimyasal mekanizmaların daha ayrıntılı şekilde anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Gelecekte, MLT'in, fasiyal sinir hasarını azaltmak veya onarmak amacıyla klinik uygulamalarda kullanılması mümkün olabilir.

## KAYNAKLAR

- [1] **K. R. Jessen and P. Arthur-Farraj**, “Repair Schwann cell update: Adaptive reprogramming, EMT, and stemness in regenerating nerves,” *Glia*, vol. 67, no. 3, pp. 421–437, Mar. 2019, doi: 10.1002/GLIA.23532.
- [2] **X. Li, Zhang T, Li C, Xu W, Guan Y, Li X, Cheng H, Chen S, Yang B, Liu Y, Ren Z, Song X, Jia Z, Wang Y, Tang J.** “Electrical stimulation accelerates Wallerian degeneration and promotes nerve regeneration after sciatic nerve injury,” *Glia*, vol. 71, no. 3, pp. 758–774, Mar. 2023, doi: 10.1002/GLIA.24309.
- [3] **E. Charters and S. Coulson**, “Oral competence following facial nerve paralysis: Functional and quality of life measures,” *Int J Speech Lang Pathol*, vol. 23, no. 2, pp. 113–123, 2021, doi: 10.1080/17549507.2020.1728380.
- [4] **M. H. Hohman, P. K. Bhama, and T. A. Hadlock**, “Epidemiology of iatrogenic facial nerve injury: A decade of experience,” *Laryngoscope*, vol. 124, no. 1, pp. 260–265, Jan. 2014, doi: 10.1002/lary.24117.
- [5] **Chávez-Serna E, Fukumoto-Inukai KA, Romero-Caballero R, Telich-Tarriba JE, Haro- Álvarez EN, Palafox D, Cárdenas-Mejía** (2024). A: Acute traumatic extratemporal facial nerve injury: A 5-year review. *Chinese J Plast Reconstr Surg* 6:161-65. Doi: 10.1016/j.cjprs.2024.08.004
- [6] **C. Rodriguez, Mayo JC, Sainz RM, Antolín I, Herrera F, Martín V, Reiter RJ.** “Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin,” *J Pineal Res*, vol. 36, no. 1, pp. 1–9, Jan. 2004, doi: 10.1046/j.1600-079X.2003.00092.x.
- [7] **M. L. Dubocovich, P. Delagrange, D. N. Krause, D. Sugden, D. P. Cardinali, and J. Olcese**, “International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors,” *Pharmacol Rev*, vol. 62, no. 3, pp. 343–380, Sep. 2010, doi: 10.1124/PR.110.002832.
- [8] **Y. Kaya, Sarıkcıoğlu L, Aslan M, Kencebay C, Demir N, Derin N, Angelov DN, Yıldırım FB.** “Comparison of the beneficial effect of melatonin on recovery after cut and crush sciatic nerve injury: a combined study using functional, electrophysiological, biochemical, and electron microscopic analyses,” *Child’s Nervous System*, vol. 29, no. 3, pp. 389–401, Mar. 2013, doi: 10.1007/s00381-012-1936-0.
- [9] **S. O. Seneviratne and B. C. Patel**, “Facial Nerve Anatomy and Clinical Applications,” *StatPearls*, May 2023, Accessed: Mar. 23, 2025. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554569/>
- [10] **C. D. Phillips and L. A. Bubash**, “The facial nerve: anatomy and common pathology,” *Semin Ultrasound CT MR*, vol. 23, no. 3, pp. 202–217, Jun. 2002, doi: 10.1016/S0887-2171(02)90047-8.

- [11] **K. Takezawa, G. Townsend, and M. Ghabriel**, “The facial nerve: anatomy and associated disorders for oral health professionals,” *Odontology*, vol. 106, no. 2, pp. 103–116, Apr. 2018, doi: 10.1007/S10266-017-0330-5.
- [12] **A. O. Fakoya, M. H. Hohman, K. E. Westbrook, and M. A. Varacallo**, “Anatomy, Head and Neck: Facial Muscles,” *StatPearls*, Apr. 2024, Accessed: Mar. 23, 2025, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493209/>
- [13] **R. M. G. Menorca, T. S. Fussell, and J. C. Elfar**, “Nerve physiology: mechanisms of injury and recovery,” *Hand Clin*, vol. 29, no. 3, pp. 317–330, Aug. 2013, doi: 10.1016/J.HCL.2013.04.002.
- [14] **S. Sunderland**, “A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function,” *Brain*, vol. 74, no. 4, pp. 491–516, Dec. 1951, doi: 10.1093/Brain/74.4.491.
- [15] **S. S. Sunderland**, “The anatomy and physiology of nerve injury,” *Muscle Nerve*, vol. 13, no. 9, pp. 771–784, 1990, doi: 10.1002/MUS.880130903.
- [16] **Y. Kaya and L. Sarikcioglu**, “Sir Herbert Seddon (1903-1977) and his classification scheme for peripheral nerve injury,” *Childs Nerv Syst*, vol. 31, no. 2, pp. 177–180, Feb. 2015, doi: 10.1007/S00381-014-2560-Y.
- [17] **R. Rios, A. Jablonka-Shariff, C. Broberg, and A. K. Snyder-Warwick**, “Macrophage roles in peripheral nervous system injury and pathology: Allies in neuromuscular junction recovery,” *Molecular and Cellular Neuroscience*, vol. 111, p. 103590, Mar. 2021, doi: 10.1016/J.MCN.2021.103590.
- [18] **D. Gu, Xia Y, Ding Z, Qian J, Gu X, Bai H, Jiang M, Yao D**. “Inflammation in the Peripheral Nervous System after Injury,” *Biomedicines*, vol. 12, no. 6, Jun. 2024, doi: 10.3390/Biomedicines12061256.
- [19] **M. Modrak, M. A. H. Talukder, K. Gurgenchvili, M. Noble, and J. C. Elfar**, “Peripheral nerve injury and myelination: Potential therapeutic strategies,” *J Neurosci Res*, vol. 98, no. 5, pp. 780–795, May 2020, doi: 10.1002/JNR.24538.
- [20] **X. Navarro, M. Vivó, and A. Valero-Cabré**, “Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration,” *Prog Neurobiol*, vol. 82, no. 4, pp. 163–201, Jul. 2007, doi: 10.1016/J.Pneurobio.2007.06.005.
- [21] **P. Tos, G. Ronchi, S. Geuna, and B. Battiston**, “Future Perspectives in Nerve Repair and Regeneration,” *Int Rev Neurobiol*, vol. 109, pp. 165–192, Jan. 2013, doi: 10.1016/B978-0-12-420045-6.00008-0.
- [22] **V. Salonen, H. Aho, M. Røytty, and J. Peltonen**, “Quantitation of Schwann cells and endoneurial fibroblast-like cells after experimental nerve trauma,” *Acta Neuropathol*, vol. 75, no. 4, pp. 331–336, Jul. 1988, doi: 10.1007/BF00687785.
- [23] **W. Sulaiman and T. D. Dreesen**, “Effect of local application of transforming growth factor- $\beta$  at the nerve repair site following chronic axotomy and denervation on the expression of regeneration-associated genes,” *J Neurosurg*, vol. 121, no. 4, pp. 859–874, Oct. 2014, doi: 10.3171/2014.4.JNS131251.
- [24] **W. W. Campbell**, “Evaluation and management of peripheral nerve injury,” *Clin Neurophysiol*, vol. 119, no. 9, pp. 1951–1965, Sep. 2008, doi: 10.1016/J.Clinph.2008.03.018.

- [25] **H. Huang, Lin Q, Rui X, Huang Y, Wu X, Yang W, Yu Z, He W.** “Research status of facial nerve repair,” *Regen Ther*, vol. 24, pp. 507–514, Dec. 2023, doi: 10.1016/J.Reth.2023.09.012.
- [26] **M. H. Hohman and T. A. Hadlock,** “Etiology, diagnosis, and management of facial palsy: 2000 patients at a facial nerve center,” *Laryngoscope*, vol. 124, no. 7, 2014, doi: 10.1002/Lary.24542.
- [27] **T. O. Odebode and F. E. Ologe,** “Facial nerve palsy after head injury: Case incidence, causes, clinical profile and outcome,” *J Trauma*, vol. 61, no. 2, pp. 388–391, Aug. 2006, doi: 10.1097/01.TA.0000224140.26660.5C.
- [28] **Y. W. Cheong and L. J. Lo,** “Facial asymmetry: etiology, evaluation, and management,” *Chang Gung Med J*, vol. 34, no. 4, pp. 341–351, 2011, Accessed: Mar. 29, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21880188/>
- [29] **U. Consolo and A. Salgarelli,** “Transient facial nerve palsy following orthognathic surgery: a case report,” *J Oral Maxillofac Surg*, vol. 50, no. 1, pp. 77–79, 1992, doi: 10.1016/0278-2391(92)90203-C.
- [30] **K. de Vries, P. P. Devriese, J. Hovinga, and H. P. van den Akker,** “Facial palsy after sagittal split osteotomies. A survey of 1747 sagittal split osteotomies,” *J Craniomaxillofac Surg*, vol. 21, no. 2, pp. 50–53, 1993, doi: 10.1016/S1010-5182(05)80147-7.
- [31] **Y. W. Cheong and L. J. Lo,** “Facial asymmetry: etiology, evaluation, and management,” *Chang Gung Med J*, vol. 34, no. 4, pp. 341–351, 2011, Accessed: Mar. 29, 2025. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21880188/>
- [32] **K. Hwang, Y. S. Nam, and S. H. Han,** “Vulnerable structures during intraoral sagittal split ramus osteotomy,” *J Craniofac Surg*, vol. 20, no. 1, pp. 229–232, 2009, doi: 10.1097/SCS.0B013E3181849724.
- [33] **G. Cordier, N. Sigaux, J. Giai, B. Ibrahim, and P. Cresseaux,** “Assessing the incidence of nerve injuries according to different mandibular osteotomies including Wing osteotomies,” *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, vol. 122, no. 5, pp. 472–476, Nov. 2021, doi: 10.1016/J.JORMAS.2020.09.006.
- [34] **F. Liu, H. Giannakopoulos, P. D. Quinn, and E. J. Granquist,** “Retrospective study of facial nerve function following temporomandibular joint arthroplasty using the endaural approach,” *Craniomaxillofac Trauma Reconstr*, vol. 8, no. 2, pp. 88–93, Jun. 2015, doi: 10.1055/S-0034-1393726.
- [35] **V. Malhotra, J. Dayashankara Rao, V. Arya, S. Sharma, Y. Kataria, and P. Luthra,** “Assessment of facial nerve injury with ‘House and Brackmann facial nerve grading system’ in patients of temporomandibular joint ankylosis operated using deep subfascial approach,” *Natl J Maxillofac Surg*, vol. 6, no. 2, p. 194, 2015, doi: 10.4103/0975-5950.183876.
- [36] **M. B. Hall, R. W. Brown, and M. S. Lebowitz,** “Facial nerve injury during surgery of the temporomandibular joint: a comparison of two dissection techniques,” *J Oral Maxillofac Surg*, vol. 43, no. 1, pp. 20–23, 1985, doi: 10.1016/S0278-2391(85)80008-2.
- [37] **S. Weinberg and B. Kryshtalskyj,** “Facial nerve function following temporomandibular joint surgery using the preauricular approach,” *J Oral Maxillofac Surg*, vol. 50, no. 10, pp. 1048–1051, 1992, doi: 10.1016/0278-2391(92)90488-L.

- [38] **S. Weinberg and B. Kryshchalskyj**, “Analysis of facial and trigeminal nerve function after arthroscopic surgery of the temporomandibular joint,” *J Oral Maxillofac Surg*, vol. 54, no. 1, pp. 40–43, 1996, doi: 10.1016/S0278-2391(96)90301-8.
- [39] **A. Elmadawy, A. Hegab, H. Alahmady, and M. Shuman**, “Clinical and electromyographic assessment of facial nerve function after temporomandibular joint surgery,” *Int J Oral Maxillofac Surg*, vol. 44, no. 10, pp. 1275–1280, Oct. 2015, doi: 10.1016/J.IJOM.2015.04.013.
- [40] **N. R. Saeed and N. M. H. McLeod**, “Predictive risk factors for facial nerve injury in temporomandibular joint replacement surgery,” *Br J Oral Maxillofac Surg*, vol. 59, no. 10, pp. 1243–1247, Dec. 2021, doi: 10.1016/J.BJOMS.2021.04.010.
- [41] **G. Gerbino, E. Zavattero, S. Berrone, and G. Ramieri**, “One stage treatment of temporomandibular joint complete bony ankylosis using total joint replacement,” *J Craniomaxillofac Surg*, vol. 44, no. 4, pp. 487–492, Apr. 2016, doi: 10.1016/J.JCMS.2016.01.003.
- [42] **A. J. Sidebottom and E. Gruber**, “One-year prospective outcome analysis and complications following total replacement of the temporomandibular joint with the TMJ Concepts system,” *Br J Oral Maxillofac Surg*, vol. 51, no. 7, pp. 620–624, Oct. 2013, doi: 10.1016/J.BJOMS.2013.03.012.
- [43] **S. Rastogi, Sharma A, Kumari N, Choudhury R, Tripathi S, Kumar A, Chauhan P, Kumar Das K.** “Is a deep subfascial approach better than the subfascial approach to temporo-mandibular joint in terms of facial nerve injury and quality of life?,” *J Craniomaxillofac Surg*, vol. 46, no. 8, pp. 1172–1178, Aug. 2018, doi: 10.1016/J.JCMS.2018.04.002.
- [44] **B. Hackenberg, C. Lee, and E. J. Caterson**, “Management of subcondylar mandible fractures in the adult patient,” *J Craniofac Surg*, vol. 25, no. 1, pp. 166–171, Jan. 2014, doi: 10.1097/SCS.0000000000000498.
- [45] **K. Y. Choi, J. D. Yang, H. Y. Chung, and B. C. Cho**, “Current concepts in the mandibular condyle fracture management part I: overview of condylar fracture,” *Arch Plast Surg*, vol. 39, no. 4, pp. 291–300, Jul. 2012, doi: 10.5999/APS.2012.39.4.291.
- [46] **T. Imai, M. Nakazawa, and N. Uzawa**, “Four-Step Chart of Percutaneous Approaches to the Mandibular Condyle: A Proposal of a Visualized System for Intuitive Comprehension,” *J Oral Maxillofac Surg*, vol. 77, no. 2, pp. 238–239, Feb. 2019, doi: 10.1016/J.JOMS.2018.09.017.
- [47] **A. W. Wilson, M. Ethunandan, and P. A. Brennan**, “Transmasseteric antero-parotid approach for open reduction and internal fixation of condylar fractures,” *Br J Oral Maxillofac Surg*, vol. 43, no. 1, pp. 57–60, Feb. 2005, doi: 10.1016/J.BJOMS.2004.09.011.
- [48] **J. J. Downie, M. F. Devlin, A. T. M. Carton, and W. S. Hislop**, “Prospective study of morbidity associated with open reduction and internal fixation of the fractured condyle by the transparotid approach,” *Br J Oral Maxillofac Surg*, vol. 47, no. 5, pp. 370–373, Jul. 2009, doi: 10.1016/J.BJOMS.2008.11.002.
- [49] **E. Ellis, D. McFadden, P. Simon, and G. Throckmorton**, “Surgical complications with open treatment of mandibular condylar process fractures,”

- J Oral Maxillofac Surg*, vol. 58, no. 9, pp. 950–958, 2000, doi: 10.1053/JOMS.2000.8734.
- [50] **G. Widmark, T. Bågenholm, K. E. Kahnberg, and L. Lindahl**, “Open reduction of subcondylar fractures. A study of functional rehabilitation,” *Int J Oral Maxillofac Surg*, vol. 25, no. 2, pp. 107–111, 1996, doi: 10.1016/S0901-5027(96)80052-X.
  - [51] **O. Trost, I. Abu El-Naaj, P. Trouilloud, A. Danino, and G. Malka**, “High cervical transmasseteric anteroparotid approach for open reduction and internal fixation of condylar fracture,” *J Oral Maxillofac Surg*, vol. 66, no. 1, pp. 201–204, 2008, doi: 10.1016/J.JOMS.2006.09.031.
  - [52] **B. Hammer, P. Schier, and J. Prein**, “Osteosynthesis of condylar neck fractures: a review of 30 patients,” *Br J Oral Maxillofac Surg*, vol. 35, no. 4, pp. 288–291, 1997, doi: 10.1016/S0266-4356(97)90050-4.
  - [53] **B. C. do Egito Vasconcelos, R. V. Bessa-Nogueira, and L. C. F. da Silva**, “Prospective study of facial nerve function after surgical procedures for the treatment of temporomandibular pathology,” *J Oral Maxillofac Surg*, vol. 65, no. 5, pp. 972–978, May 2007, doi: 10.1016/J.JOMS.2006.06.280.
  - [54] **L. M. Wolford**, “Clinical Indications for Simultaneous TMJ and Orthognathic Surgery,” *Cranio®*, vol. 25, no. 4, pp. 273–282, 2007, doi: 10.1179/CRN.2007.041.
  - [55] **L. H. E. Karssemakers, D. C. M. de Winter, S. L. van der Pas, J. W. Nolte, and A. G. Becking**, “The learning curve of transoral condylectomy; a retrospective analysis of 100 consecutive cases of unilateral condylar hyperplasia,” *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, vol. 51, no. 5, pp. 309–315, May 2023, doi: 10.1016/J.JCMS.2023.05.002.
  - [56] **I. Mavrikakis**, “Facial nerve palsy: anatomy, etiology, evaluation, and management,” *Orbit*, vol. 27, no. 6, pp. 466–474, Nov. 2008, doi: 10.1080/01676830802352543.
  - [57] **Y. C. Lim, Kim JW, Koh YW, Kim K, Kim HJ, Kim KM, Choi EC**. “Perivascular-submandibular lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue and floor of mouth,” *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 30, no. 6, pp. 692–698, Aug. 2004, doi: 10.1016/j.ejso.2004.02.001.
  - [58] **S. P. Murthy, A. Paderno, and D. Balasubramanian**, “Management of the marginal mandibular nerve during and after neck dissection,” *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, vol. 27, no. 2, pp. 104–109, Apr. 2019, doi: 10.1097/MOO.0000000000000523.
  - [59] **Y. Emes, U. Aga, A. Cesur, M. Soluk-Tekkesin, B. Aybar, and C. Alatli**, “Primary Closure of Oroantral Communication Using Pedicled Buccal Fat Pad Following Maxillary Cyst Enucleation,” *J Craniofac Surg*, vol. 29, no. 2, pp. e131–e133, Mar. 2018, doi: 10.1097/SCS.00000000000004213.
  - [60] **T. Pimentel, Hadad H, Statkiewicz C, Alcantara-Júnior AG, Vieira EH, Souza FÁ, Garcia-Júnior IR**. “Management of Complications Related to Removal of the Buccal Fat Pad,” *J Craniofac Surg*, vol. 32, no. 3, pp. E238–E240, May 2021, doi: 10.1097/SCS.00000000000006964.
  - [61] **X. L. Chu, Song XZ, Li Q, Li YR, He F, Gu XS, Ming D**. “Basic mechanisms of peripheral nerve injury and treatment via electrical stimulation,” *Neural*

*Regen Res*, vol. 17, no. 10, pp. 2185–2193, Oct. 2022, doi: 10.4103/1673-5374.335823.

- [62] **A. Kalyoncu, E. Balaban, T. Mercantepe, and L. Tümkaya**, “Dexamethasone and concentrated growth factors on peripheral nerve injury: A clinic-relevant animal study,” *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, vol. 125, no. 5S2, Oct. 2024, doi: 10.1016/J.JORMAS.2024.101850.
- [63] **D. Wu, Lan X, Litscher G, Zhao YL, Wu YQ, Dai RJ, Cao K, Wang Y, Chen LQ**. “Laser acupuncture and photobiomodulation therapy in Bell’s palsy with a duration of greater than 8 weeks: a randomized controlled trial,” *Lasers Med Sci*, vol. 39, no. 1, Dec. 2024, doi: 10.1007/S10103-023-03970-4.
- [64] **J. Basualdo Allende, R. Caviedes, A. von Marttens, M. Kuga, and E. Fernández**, “A case series of low-level laser therapy treatment in patients with peripheral facial palsy,” *Photodiagnosis Photodyn Ther*, vol. 49, Oct. 2024, doi: 10.1016/J.PDPDT.2024.104314.
- [65] **M. Modrak, M. A. H. Talukder, K. Gurgenashvili, M. Noble, and J. C. Elfar**, “Peripheral nerve injury and myelination: Potential therapeutic strategies,” *J Neurosci Res*, vol. 98, no. 5, pp. 780–795, May 2020, doi: 10.1002/JNR.24538.
- [66] **R. Sawangjit, S. Thongphui, W. Chaichompu, and P. Phumart**, “Efficacy and Safety of Mecobalamin on Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials,” *J Altern Complement Med*, vol. 26, no. 12, pp. 1117–1129, Dec. 2020, doi: 10.1089/ACM.2020.0068.
- [67] **S. G. Zencirci, M. D. Bilgin, and H. Yaraneri**, “Electrophysiological and theoretical analysis of melatonin in peripheral nerve crush injury,” *J Neurosci Methods*, vol. 191, no. 2, pp. 277–282, Aug. 2010, doi: 10.1016/j.jneumeth.2010.07.008.
- [68] **B. Couch, Hayward D, Baum G, Sakthiyendran NA, Harder J, Hernandez EJ, MacKay B**. “A systematic review of steroid use in peripheral nerve pathologies and treatment” *Front Neurol*, vol. 15, Sep. 2024, doi: 10.3389/FNEUR.2024.1434429.
- [69] **Z. Gümrükçü, Balaban E, Mercantepe T, Akyildiz K, Doğan A, Karabağ M, Göksu MR, Tümkaya L, Gökçe FM, Yılmaz A**. “Evaluation of the effects of low-level laser and steroid therapy, separately or in combination for the treatment of facial nerve injury: An experimental study in rats,” *Curr Probl Surg*, vol. 63, Feb. 2025, doi: 10.1016/J.CPSURG.2024.101706.
- [70] **S. Y. Choi, Kim JM, Jung J, Park DC, Yoo MC, Kim SS, Kim SH, Yeo SG**. “Review of Drug Therapy for Peripheral Facial Nerve Regeneration That Can Be Used in Actual Clinical Practice,” *Biomedicines*, vol. 10, no. 7, Jul. 2022, doi: 10.3390/Biomedicines10071678.
- [71] **A. Ehmedah, Nedeljkovic P, Dacic S, Repac J, Draskovic-Pavlovic B, Vučević D, Pekovic S, Nedeljkovic BB**. “Effect of Vitamin B Complex Treatment on Macrophages to Schwann Cells Association during Neuroinflammation after Peripheral Nerve Injury,” *Molecules*, vol. 25, no. 22, Nov. 2020, doi: 10.3390/Molecules25225426.
- [72] **A. Ehmedah, Nedeljkovic P, Dacic S, Repac J, Draskovic Pavlovic B, Vucevic D, Pekovic S, Bozic Nedeljkovic B**. “Vitamin B Complex Treatment

- Attenuates Local Inflammation after Peripheral Nerve Injury,” *Molecules*, vol. 24, no. 24, Dec. 2019, doi: 10.3390/Molecules24244615.
- [73] **T. Hara, M. Tatebe, T. Kurahashi, and H. Hirata**, “Iatrogenic peripheral nerve injuries - Common causes and treatment: A retrospective single-center cohort study,” *J Orthop Sci*, vol. 26, no. 6, pp. 1119–1123, Nov. 2021, doi: 10.1016/J.JOS.2020.09.009.
- [74] **E. Gordin, T. S. Lee, Y. Ducic, and D. Arnaoutakis**, “Facial nerve trauma: evaluation and considerations in management,” *Craniofacial Trauma Reconstr*, vol. 8, no. 1, pp. 1–13, Mar. 2015, doi: 10.1055/S-0034-1372522.
- [75] **C. Raza, H. A. Riaz, R. Anjum, and N. ul A. Shakeel**, “Repair strategies for injured peripheral nerve: Review,” *Life Sci*, vol. 243, Feb. 2020, doi: 10.1016/J.LFS.2020.117308.
- [76] **G. Hussain, Wang J, Rasul A, Anwar H, Qasim M, Zafar S, Aziz N, Razzaq A, Hussain R, de Aguilar JG, Sun T.** “Current Status of Therapeutic Approaches against Peripheral Nerve Injuries: A Detailed Story from Injury to Recovery,” *Int J Biol Sci*, vol. 16, no. 1, pp. 116–134, 2020, doi: 10.7150/IJBS.35653.
- [77] **L. F. Scaramella**, “Anastomosis between the two facial nerves,” *Laryngoscope*, vol. 85, no. 8, pp. 1359–1366, 1975, doi: 10.1288/00005537-197508000-00012.
- [78] **J. Conley and D. C. Baker**, “Hypoglossal-facial nerve anastomosis for reinnervation of the paralyzed face,” *Plast Reconstr Surg*, vol. 63, no. 1, pp. 63–72, 1979, doi: 10.1097/00006534-197901000-00011.
- [79] **B. Lopes, Sousa P, Alvites R, Branquinho M, Sousa AC, Mendonça C, Atayde LM, Luís AL, Varejão ASP, Maurício AC.** “Peripheral Nerve Injury Treatments and Advances: One Health Perspective,” *Int J Mol Sci*, vol. 23, no. 2, p. 918, Jan. 2022, doi: 10.3390/IJMS23020918.
- [80] **B. L. Brown, Asante T, Welch HR, Sandelski MM, Drejet SM, Shah K, Runge EM, Shipchandler TZ, Jones KJ, Walker CL.** “Functional and Anatomical Outcomes of Facial Nerve Injury With Application of Polyethylene Glycol in a Rat Model,” *JAMA Facial Plast Surg*, vol. 21, no. 1, pp. 61–68, Jan. 2019, doi: 10.1001/JAMAFacial.2018.0308.
- [81] **H. Y. Tan, K. Y. Ng, R. Y. Koh, and S. M. Chye**, “Pharmacological Effects of Melatonin as Neuroprotectant in Rodent Model: A Review on the Current Biological Evidence,” *Cell Mol Neurobiol*, vol. 40, no. 1, pp. 25–51, Jan. 2020, doi: 10.1007/S10571-019-00724-1.
- [82] **Y. Kaya, Sarıkcioğlu L, Aslan M, Kencebay C, Demir N, Derin N, Angelov DN, Yıldırım FB.** “Comparison of the beneficial effect of melatonin on recovery after cut and crush sciatic nerve injury: a combined study using functional, electrophysiological, biochemical, and electron microscopic analyses,” *Childs Nerv Syst*, vol. 29, no. 3, pp. 389–401, Mar. 2013, doi: 10.1007/S00381-012-1936-0.
- [83] **Y. Uyanikgil, Cavusoglu T, Kılıc KD, Yigitturk G, Celik S, Tubbs RS, Turgut M.** “Useful Effects of Melatonin in Peripheral Nerve Injury and Development of the Nervous System,” *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj*, vol. 12, no. 1, pp. e1–e6, Jan. 2017, doi: 10.1055/S-0036-1597838.

- [84] **S. Hattar, H. W. Liao, M. Takao, D. M. Berson, and K. W. Yau,** “Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity,” *Science*, vol. 295, no. 5557, pp. 1065–1070, Feb. 2002, doi: 10.1126/Science.1069609.
- [85] **A. Kalsbeek, R. A. Cutrera, J. J. Van Heerikhuize, J. Van Der Vliet, and R. M. Buijs,** “GABA release from suprachiasmatic nucleus terminals is necessary for the light-induced inhibition of nocturnal melatonin release in the rat,” *Neuroscience*, vol. 91, no. 2, pp. 453–461, Jun. 1999, doi: 10.1016/S0306-4522(98)00635-6.
- [86] **W. J. Drijfhout, A. G. Van Der Linde, J. B. De Vries, C. J. Grol, and B. H. C. Westerink,** “Microdialysis reveals dynamics of coupling between noradrenaline release and melatonin secretion in conscious rats,” *Neurosci Lett*, vol. 202, no. 3, pp. 185–188, Jan. 1996, doi: 10.1016/0304-3940(95)12245-1.
- [87] **H. Y. Tan, K. Y. Ng, R. Y. Koh, and S. M. Chye,** “Pharmacological Effects of Melatonin as Neuroprotectant in Rodent Model: A Review on the Current Biological Evidence,” *Cell Mol Neurobiol*, vol. 40, no. 1, pp. 25–51, Jan. 2020, doi: 10.1007/S10571-019-00724-1.
- [88] **M. R. Göksu, Z. Gümrükçü, E. Balaban, T. Mercantepe, and F. M. Gökçe,** “Electrophysiological and histopathological evaluation of the effectiveness of melatonin and glatiramer acetate for traumatic facial nerve injuries,” *Injury*, vol. 55, no. 10, p. 111719, Oct. 2024, doi: 10.1016/j.injury.2024.111719.
- [89] **G. Shokouhi, Tubbs RS, Shoja MM, Hadidchi S, Ghorbanihaghjo A, Roshangar L, Farahani RM, Mesgari M, Oakes WJ.** “Neuroprotective effects of high-dose vs low-dose melatonin after blunt sciatic nerve injury,” *Childs Nerv Syst*, vol. 24, no. 1, pp. 111–117, Jan. 2008, doi: 10.1007/S00381-007-0366-X.
- [90] **C. M. Cagnoli, C. Atabay, E. Kharlamova, and H. Manev,** “Melatonin protects neurons from singlet oxygen-induced apoptosis,” *J Pineal Res*, vol. 18, no. 4, pp. 222–226, 1995, doi: 10.1111/J.1600-079X.1995.TB00163.X.
- [91] **S. M. Refahee, I. Aboulmagd, R. Ragab, O. Abdel Aziz, W. A. el A. Ahmed, and A. A. Shabaan,** “The Effect of Local Melatonin Application Following the Removal of an Impacted Mandibular Third Molar,” *J Oral Maxillofac Surg*, vol. 81, no. 5, pp. 622–631, May 2023, doi: 10.1016/J.JOMS.2023.01.010.
- [92] **J. L. Mauriz, P. S. Collado, C. Veneroso, R. J. Reiter, and J. González-Gallego,** “A review of the molecular aspects of melatonin’s anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives,” *J Pineal Res*, vol. 54, no. 1, pp. 1–14, Jan. 2013, doi: 10.1111/J.1600-079X.2012.01014.X.
- [93] **S. Rink, H. Bendella, S. M. Akkin, M. Manthou, M. Grosheva, and D. N. Angelov,** “Experimental Studies on Facial Nerve Regeneration,” *Anat Rec (Hoboken)*, vol. 302, no. 8, pp. 1287–1303, Aug. 2019, doi: 10.1002/AR.24123.
- [94] **M. A. Chacon, S. R. Echternacht, and J. I. Leckenby,** “Outcome measures of facial nerve regeneration: A review of murine model systems,” *Ann Anat*, vol. 227, Jan. 2020, doi: 10.1016/J.AANAT.2019.07.011.
- [95] **U. Muglia, G. Vita, R. Laura’, C. L. Mammola, and G. Germana’,** “Morphometric Comparison between Controlateral Sciatic Nerves in the Male and Female Rabbit,” *Anat Histol Embryol*, vol. 26, no. 2, pp. 147–150, 1997, doi: 10.1111/j.1439-0264.1997.tb00115.x.

- [96] **N. Diker, B. Caglayan, F. Helvacioğlu, and E. Kilic**, “The effect of systemic rifampicin treatment on inferior alveolar nerve regeneration in rats following crush injury,” *Eur J Oral Sci*, vol. 128, no. 3, pp. 183–189, Jun. 2020, doi: 10.1111/eos.12691.
- [97] **M. M. Şahin, Cayonu M, Dinc SK, Ozkocer E, Ilhan M, Uzunoğlu E, Elmas C, Yılmaz M, Akkol E**. “Effects of chitosan and platelet-rich plasma on facial nerve regeneration in an animal model,” *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 279, no. 2, pp. 987–994, Feb. 2022, doi: 10.1007/s00405-021-06859-6.
- [98] **S. A. Ali, Stebbins AW, Hanks JE, Kupfer RA, Hogikyan ND, Feldman EL, Brenner MJ**. “Facial Nerve Surgery in the Rat Model to Study Axonal Inhibition and Regeneration,” *J Vis Exp*, vol. 2020, no. 159, May 2020, doi: 10.3791/59224.
- [99] **Y. An, H. X. Yan, J. N. Zhao, X. M. Yang, and J. T. Yan**, “Evaluation methods of a rat sciatic nerve crush injury model,” *J Integr Neurosci*, vol. 21, no. 3, Mar. 2022, doi: 10.31083/J.JIN2103091.
- [100] **R. Li, Liu H, Huang H, Bi W, Yan R, Tan X, Wen W, Wang C, Song W, Zhang Y, Zhang F, Hu M**. “Chitosan conduit combined with hyaluronic acid prevent sciatic nerve scar in a rat model of peripheral nerve crush injury,” *Mol Med Rep*, vol. 17, no. 3, pp. 4360–4368, Mar. 2018, doi: 10.3892/MMR.2018.8388.
- [101] **T. A. Hadlock, J. Kowaleski, D. Lo, S. E. MacKinnon, and J. T. Heaton**, “Rodent facial nerve recovery after selected lesions and repair techniques,” *Plast Reconstr Surg*, vol. 125, no. 1, pp. 99–109, Jan. 2010, doi: 10.1097/PRS.0B013E3181C2A5EA.
- [102] **S. M. Khullar, P. Brodin, E. B. Messelt, and H. R. Haanæs**, “The effects of low level laser treatment on recovery of nerve conduction and motor function after compression injury in the rat sciatic nerve,” *Eur J Oral Sci*, vol. 103, no. 5, pp. 299–305, 1995, doi: 10.1111/J.1600-0722.1995.TB00030.X.
- [103] **B. Rydevik and G. Lundborg**, “Permeability of intraneural microvessels and perineurium following acute, graded experimental nerve compression,” *Scand J Plast Reconstr Surg*, vol. 11, no. 3, pp. 179–187, 1977, doi: 10.3109/02844317709025516.
- [104] **X. Wang**, “The Antiapoptotic Activity of Melatonin in Neurodegenerative Diseases,” *CNS Neurosci Ther*, vol. 15, no. 4, pp. 345–357, Dec. 2009, doi: 10.1111/j.1755-5949.2009.00105.x.
- [105] **V. L. Scarabelot, Medeiros LF, de Oliveira C, Adachi LN, de Macedo IC, Cioato SG, de Freitas JS, de Souza A, Quevedo A, Caumo W, Torres IL**. “Melatonin Alters the Mechanical and Thermal Hyperalgesia Induced by Orofacial Pain Model in Rats,” *Inflammation*, vol. 39, no. 5, pp. 1649–1659, Oct. 2016, doi: 10.1007/S10753-016-0399-Y.
- [106] **K. Sinha, M. N. Degaonkar, N. R. Jagannathan, and Y. K. Gupta**, “Effect of melatonin on ischemia reperfusion injury induced by middle cerebral artery occlusion in rats,” *Eur J Pharmacol*, vol. 428, no. 2, pp. 185–192, Oct. 2001, doi: 10.1016/S0014-2999(01)01253-5.
- [107] **T. Kondoh, H. Uneyama, H. Nishino, and K. Torii**, “Melatonin reduces cerebral edema formation caused by transient forebrain ischemia in rats,” *Life*

*Sci*, vol. 72, no. 4–5, pp. 583–590, Dec. 2002, doi: 10.1016/S0024-3205(02)02256-7.

- [108] **G. Shokouhi, Tubbs RS, Shoja MM, Hadidchi S, Ghorbanihaghjo A, Roshangar L, Farahani RM, Mesgari M, Oakes WJ.** “Neuroprotective effects of high-dose vs low-dose melatonin after blunt sciatic nerve injury,” *Childs Nerv Syst*, vol. 24, no. 1, pp. 111–117, Jan. 2008, doi: 10.1007/S00381-007-0366-X.
- [109] **D. T. Edizer, Dönmez Z, Gül M, Yiğit Ö, Yiğitcan B, Adatepe T, Uzun N.** “Effects of Melatonin and Dexamethasone on Facial Nerve Neuroorrhaphy,” *J Int Adv Otol*, vol. 15, no. 1, pp. 43–50, 2019, doi: 10.5152/IAO.2018.3273.
- [110] **M. Yanilmaz, Akduman D, Sagun ÖF, Haksever M, Yazicilar O, Orhan I, Akpolat N, Gök U.** “The effects of aminoguanidine, methylprednisolone, and melatonin on nerve recovery in peripheral facial nerve neuroorrhaphy,” *J Craniofac Surg*, vol. 26, no. 3, pp. 667–672, May 2015, doi: 10.1097/SCS.0000000000001503.
- [111] **E. Kaptanoglu, M. Tuncel, S. Palaoglu, A. Konan, E. Demirpençe, and K. Kilinç,** “Comparison of the effects of melatonin and methylprednisolone in experimental spinal cord injury,” *J Neurosurg*, vol. 93, no. 1 Suppl, pp. 77–84, Jul. 2000, doi: 10.3171/SPI.2000.93.1.0077.
- [112] **M. G. Burnett and E. L. Zager,** “Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review,” *Neurosurg Focus*, vol. 16, no. 5, 2004, doi: 10.3171/FOC.2004.16.5.2.
- [113] **B. Atik, I. Erkuğlu, M. Tercan, H. Buyukhatipoglu, M. Bekerecioglu, and S. Pence,** “The Effects of Exogenous Melatonin on Peripheral Nerve Regeneration and Collagen Formation in Rats,” *Journal of Surgical Research*, vol. 166, no. 2, pp. 330–336, Apr. 2011, doi: 10.1016/j.jss.2009.06.002.
- [114] **A. Klymenko and D. Lutz,** “Melatonin signalling in Schwann cells during neuroregeneration,” *Front Cell Dev Biol*, vol. 10, Oct. 2022, doi: 10.3389/fcell.2022.999322.
- [115] **T. Chomiak and B. Hu,** “What Is the Optimal Value of the g-Ratio for Myelinated Fibers in the Rat CNS? A Theoretical Approach,” *PLoS One*, vol. 4, no. 11, p. e7754, Nov. 2009, doi: 10.1371/journal.pone.0007754.
- [116] **Y. Behram Kandemir and L. Sarikcioglu,** “Melatonin and its therapeutic actions on peripheral nerve regeneration,” *Folia Morphol (Warsz)*, vol. 74, no. 3, pp. 283–289, 2015, doi: 10.5603/FM.2015.0043.
- [117] **A. Aktas, Turgut, M., Kaplan, S., Ulkay, M.,** “The effect of intrauterine acute ethanol exposure on developing sciatic nerves and their myelination: A stereological study,” *Journal of Experimental and Clinical Medicine (Turkey)*, vol. 26, no. 1, pp. 35–41, 2009, doi: 10.5835/JECM.OMU.26.01.003.
- [118] **M. Turgut, A. Uysal, M. Pehlivan, G. Öktem, and M. E. Yurtseven,** “Assessment of effects of pinealectomy and exogenous melatonin administration on rat sciatic nerve suture repair: an electrophysiological, electron microscopic, and immunohistochemical study,” *Acta Neurochir (Wien)*, vol. 147, no. 1, pp. 67–77, Jan. 2005, doi: 10.1007/S00701-004-0426-X.
- [119] **U. Yazar, E. Çakır, C. Boz, Ü. Çobanoğlu, and S. Baykal,** “Electrophysiological, functional and histopathological assessments of high

- dose melatonin on regeneration after blunt sciatic nerve injury,” *Journal of Clinical Neuroscience*, vol. 72, pp. 370–377, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.jocn.2020.01.006.
- [120] **S. C. Bodine-Fowler, R. S. Meyer, A. Moskovitz, R. Abrams, and M. J. Botte**, “Inaccurate projection of rat soleus motoneurons: A comparison of nerve repair techniques,” *Muscle Nerve*, vol. 20, no. 1, pp. 29–37, Jan. 1997, doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199701)20:1<29::AID-MUS4>3.0.CO;2-J.
- [121] **R. S. Martins, M. G. Siqueira, C. F. da Silva, and J. P. P. Plese**, “Correlation between parameters of electrophysiological, histomorphometric and sciatic functional index evaluations after rat sciatic nerve repair,” *Arq Neuropsiquiatr*, vol. 64, no. 3b, pp. 750–756, Sep. 2006, doi: 10.1590/S0004-282X2006000500010.
- [122] **M. E. Manthou, Gencheva D, Sinis N, Rink S, Papamitsou T, Abdulla D, Bendella H, Sarikcioglu L, Angelov DN**. “Facial Nerve Repair by Muscle-Vein Conduit in Rats: Functional Recovery and Muscle Reinnervation,” *Tissue Eng Part A*, vol. 27, no. 5–6, pp. 351–361, Mar. 2021, doi: 10.1089/TEN.TEA.2020.0045.
- [123] **Y. Kaya, K. Savas, L. Sarikcioglu, N. Yaras, and D. Angelov**, “Melatonin leads to axonal regeneration, reduction in oxidative stress, and improved functional recovery following sciatic nerve injury,” *Curr Neurovasc Res*, vol. 12, no. 1, pp. 53–62, Feb. 2015, doi: 10.2174/1567202612666150102151900.
- [124] **J. T. Heaton, J. Kowaleski, C. Edwards, C. Smitson, and T. A. Hadlock**, “Evidence for facial nerve-independent mechanisms of blinking in the rat,” *Invest Ophthalmol Vis Sci*, vol. 51, no. 1, pp. 179–182, Jan. 2010, doi: 10.1167/IOVS.08-3371.
- [125] **L. B. Moran and M. B. Graeber**, “The facial nerve axotomy model,” *Brain Res Rev*, vol. 44, no. 2–3, pp. 154–178, Mar. 2004, doi: 10.1016/j.brainresrev.2003.11.004.
- [126] **N. L. Lehman and L. N. Johnson**, “Toxic optic neuropathy after concomitant use of melatonin, zolofit, and a high-protein diet,” *Journal of Neuro-Ophthalmology*, vol. 19, no. 4, pp. 232–234, 1999, doi: 10.1097/00041327-199912000-00004.
- [127] **S. Banerjee, V. Kerr, M. Winston, J. K. Kelleher, And L. Margulis**, “Melatonin: inhibition of microtubule-based oral morphogenesis in *Stentor coeruleus*,” *J Protozool*, vol. 19, no. 1, pp. 108–113, 1972, doi: 10.1111/J.1550-7408.1972.TB03423.X.
- [128] **F. Rogério, L. de Souza Queiroz, S. A. Teixeira, A. L. R. Oliveira, G. de Nucci, and F. Langone**, “Neuroprotective action of melatonin on neonatal rat motoneurons after sciatic nerve transection,” *Brain Res*, vol. 941, no. 1–2, p. 150, Jun. 2002, doi: 10.1016/S0006-8993(02)02710-5.

## **EKLER**

**EK A:** Etik Kurul Kararı

**EK B:** BAP Destek Onay Belgesi





**T.C.  
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
KARAR METNİ**

26.09.2022

KONU: Etik Kurul Kararı - Nurettin DİKER

Sayın, Dr. Öğr. Üyesi Nurettin DİKER

“Melatoninin Fasiyal Sinirin Bası Tipi Hasarı Sonrası İyileşme Süreci Üzerine Etkisi” başlıklı projenize ait başvurumuz 26.09.2022 tarihinde yapılan Yerel Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş ve onanmıştır.

| Çalışılacak Hayvanın | Türü | Seçim |
|----------------------|------|-------|
|                      | Sayı | 24    |

Prof. Dr. Fahri AKBAŞ  
Etik Kurul Başkanı

Doç. Dr. Sedat AKBAŞ  
Üye

(Katılmadı)  
Doç. Dr. Özgün Yusuf ÖZYILMAZ  
Üye

Doç. Dr. Remzi DOĞAN  
Üye

Doç. Dr. Ömer Faruk ÖZER  
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Emine Rümeyss HEKİMOĞLU  
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Özgür PASİN  
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Dilek ÖZTÜRK  
Üye

(Katılmadı)  
Vet. Hek. Mert ÇELİKTEN  
Üye

## EK B

Evrak Tarih ve Sayısı: 20.09.2023-121105



T.C.  
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Teknoloji Transfer Ofisi  
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi

Sayı : E-18245212-108.99-121105  
Konu : BAP Değerlendirme/20230618 -Doç. Dr.  
Nurettin Diker

20.09.2023

Sayın Doç.Dr. Nurettin DIKER  
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

13.07.2023 tarihinde gerçekleştirilen Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Kurulu toplantısında "Melatoninin Fasiyal Sinirin Bastı Tipi Hasarı Sonrası İyileşme Süreci Üzerine Etkisi" isimli ve 20230618 numaralı projeniz değerlendirilmiş olup, desteklenmesine karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. Mehmet BİLGİN  
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon  
Kurulu Başkanı

## ÖZGEÇMİŞ

**Ad-Soyad** : Atahan ÜNALDI

**Doğum Tarihi ve Yeri** :

**E-posta** :

## ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2020, Diş Hekimliği Fakültesi, Yeditepe Üniversitesi

## DOKTORA TEZİNDEN TÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

- **Ünaldı A., Helvacıoğlu F., Diker N.** Systemic Melatonin Improves Regeneration After Facial Nerve Crush Injury in a Rat Model. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2025 May 28. doi: 10.1016/j.joms.2025.05.016
- **Ünaldı A., Diker N.** (2025) The Regenerative Effects of Systemic Melatonin Treatment for Facial Nerve Crush Injury In Rat Model. Oral Abstract Session. 18th International Congress of the Association of Oral and Maxillofacial Surgery, April 24-27, Antalya TURKEY

## DİĞER YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

- **Diker N, Saygı AT, Ünaldı A, Atmaca SN.** Konvansiyonel ve Greftsiz Sinüs Yükseltme İşlemleriyle Beraber Uygulanan Dental İmplantların Sağkalım Oranlarının Karşılaştırılması: Retrospektif Çalışma. *Türkiye Klinikleri Diş Hekimliği Bilimleri Dergisi*. 2024; 30(3): 357–363. doi: 10.5336/dentalsci.2023-100951
- **Ünaldı A., Önal G. S., Pergel T., Akkoyun E. F., Dolanmaz D.** (2025) Benign Paroxysmal Positional Vertigo After Orthognatic Surgery: Clinical Management. Oral Abstract Session. 18th International Congress of the Association of Oral and Maxillofacial Surgery, April 24-27, Antalya TURKEY
- **Ünaldı A., Saygı A. T., Diker N.** (2024) Decompression Treatment for Ameloblastoma with Impacted Canine in 9 Years Old: A Case Report. Oral Abstract Session. 18th International Congress of the Association of Oral and Maxillofacial Surgery, May 10-14, Antalya TURKEY

- **Ünaldı A., Tuğrul S., Akkoyun E. F.** (2024) Clinical Importance of Definitive Diagnosis of Oral Malignant Melanoma: A Case Report. Oral Abstract Session. 17th International Congress of the Association of Oral and Maxillofacial Surgery, May 10-14, Antalya TURKEY

