

**T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TRAVMATİK FASİAL SİNİR HASARI MODELİNDE OZON TERAPİ VE
DÜŞÜK SEVİYE LAZER TERAPİNİN ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**DOKTORA TEZİ
Yusuf YUCA**

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

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Alper ALKAN**

TEMMUZ 2019

**T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TRAVMATİK FASİAL SİNİR HASARI MODELİNDE OZON TERAPİ VE
DÜŞÜK SEVİYE LAZER TERAPİNİN ETKİNLİĞİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

**Yusuf YUCA
(150206115)**

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

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Alper ALKAN**

TEMMUZ 2019

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 150206115 numaralı Doktora Öğrencisi Yusuf YUCA, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "Travmatik Fasial Sinir Hasarı Modelinde Ozon Terapi Ve Düşük Seviye Lazer Terapinin Etkinliğinin Karşılaştırılması" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Alper ALKAN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

.....

Jüri Üyeleri:

Doç. Dr. Nükhet KÜTÜK

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

.....

Dr. Öğr. Üyesi Berza YILMAZ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

.....

Prof. Dr. Çağrı DELİLBAŞI

İstanbul Medipol Üniversitesi

.....

Doç. Dr. Gökhan GÜRLER

İstanbul Medipol Üniversitesi

.....

Teslim Tarihi: 29 Temmuz 2019

Savunma Tarihi: 02 Temmuz 2019

ÖNSÖZ

Çalışmalarımın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve hep daha iyiye yönlendirmeye çalışan çok değerli hocam Prof. Dr. Alper ALKAN'a, her konuda desteğini üzerimde hissettiğim hocam Dr. Öğr. Görevlisi Türker YÜCESOY' a, doktora eğitimim sırasında yardımlarını esirgemeyen ve her zaman destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Doğan DOLANMAZ, Prof. Dr. Erdem KILIÇ, Doç. Dr. Nükheth KÜTÜK ve Dr. Öğr. Üyesi Özge DOĞANAY'a, tez çalışmamın histopatolojik incelemelerini gerçekleştiren Medipol Üniversitesi Olgu Enis TOK' a, manevi desteğini her zaman hissettiren, doktora eğitimim süresince önemli bir motivasyon kaynağı olan sevgili arkadaşım Dt. Özgün GÜNAY'a, çalışmamın her döneminde beni yalnız bırakmayan eşim Dt. Asena YUCA'ya, kardeşim Dt. Tuğçe YUCA'ya ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Temmuz 2019

Yusuf YUCA
Diş Hekimi

BEYAN

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

Yusuf YUCA



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	iii
BEYAN.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Fasiyal Sinirin Embriyolojisi.....	3
2.2 Fasiyal Sinir Anatomisi	5
2.2.1 Fasiyal sinir periferik dalları	9
2.2.1.1 Servikal dal.....	10
2.2.1.2 Marjinal mandibular dal	10
2.2.1.3 Bukkal dal	10
2.2.1.4 Temporal ve zigomatik dallar	11
2.3 Fasiyal Sinir Fizyolojisi.....	11
2.4 Fasiyal Sinir Histolojisi	12
2.5 Fasiyal Sinir Paralizileri	14
2.5.1 Histopatolojik sınıflama	14
2.5.1.1 Seddon sınıflaması	14
2.5.1.2 Sunderland sınıflaması	15
2.5.2 Klinik sınıflama.....	15
2.6 Fasiyal Sinir Hasarı Nedenleri	17
2.6.1 İdiopatik fasiyal paralizi (Bell paralizi).....	17
2.6.2 Travmatik fasiyal paralizi	18
2.6.2.1 Temporal kemik kırıklarında FP	18
2.6.2.2 İatrojenik fasiyal paraliziler	19
2.6.3 Barotravma sebebiyle gerçekleşen fasiyal paraliziler	21
2.6.4 Ramsey-Hunt sendromu.....	21
2.6.5 Doğum sırasında karşılaşılan fasiyal paraliziler	22
2.6.6 Sistemik hastalıklar	22
2.6.7 Melkerson-Rosenthal sendromu.....	22
2.6.8 Enfeksiyöz mononükleozis	22
2.7 Fasiyal Sinir Paralizlerinin Etyolojisi.....	23
2.8 Fasiyal Sinir Paralizileri Hastalarında Tanı Yöntemleri	24
2.8.1 Tanı yöntemleri	24
2.8.2 Sinir iletim hızının ölçülmesi	27
2.8.3 Sinir uyarılabilirlik testi (SET).....	27
2.8.4 Maksimal stimülasyon testi (MST).....	28
2.8.5 Elektronörografi (ENoG)	28

2.8.6 Elektromiyografi (EMG).....	29
2.8.7 Blink refleksi (Göz kırpma / Trigemino-fasiyal refleksi).....	29
2.8.8 Antidromik potansiyeller	30
2.8.9 Manyetik stimülasyon	30
2.8.10 Fasiyal sinir paralizilerinde kullanılan topografik testler.....	30
2.8.10.1 Schirmer testi	30
2.8.10.2 Akustik refleks testi.....	31
2.8.10.3 Tad testi (gustometri ve elektrogustometri)	31
2.8.10.4 Tükürük akım testi	31
2.9 Sinir Rejenerasyonu	31
2.10 Fasiyal Sinir Hasarı Sonucu Nörosensoriyel Rahatsızlıkların Tedavisi.....	33
2.10.1 Sinir yaralanmalarının cerrahi olarak tedavisi	34
2.10.2 Akut tedaviler.....	37
2.10.3 Geç dönem tedaviler	38
2.10.4 Sinir yaralanmalarında farmakolojik tedavi.....	39
2.10.4.1 Steroidler	39
2.10.4.2 Antidepresanlar	40
2.10.4.3 Trisiklik antidepresanlar (TCA)	40
2.10.4.4 Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI).....	41
2.10.4.5 Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI)	41
2.10.4.6 Antikonvülzanlar.....	41
2.10.4.7 Opioidler	42
2.10.4.8 Botulinum toksin.....	42
2.10.5 Alternatif tedaviler	43
2.10.5.1 Sinir stimülasyonu terapileri	43
2.10.5.2 Ozon ve lazer uygulamaları	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	60
3.1 Gereç	60
3.2 Yöntem	61
3.2.1 Cerrahi işlemler.....	61
3.2.2 Düşük seviyeli lazer terapi ve ozon terapi uygulaması.....	64
3.2.3 DDLT amacıyla SLD (süper lümine diyot) uygulaması	64
3.2.4 OT uygulaması	65
3.2.5 Işık mikroskopik preparasyon	67
3.2.6 Histomorfometrik ölçümler.....	68
3.2.6.1 Sinir liflerinin sayımı	68
3.2.6.2 Sinir liflerinin çaplarının hesaplanması	68
3.2.6.3 Sinir liflerinin alanının hesaplanması.....	68
3.2.6.4 Akson sayımı.....	68
3.2.7 İstatistiksel analiz	69
4. BULGULAR.....	70
4.1 Histopatolojik Değerlendirme	70
4.2 Histomorfometrik Değerlendirme	76
4.3 İstatistiksel Analizler.....	78
5. TARTIŞMA	81
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	92
KAYNAKLAR.....	93
EKLER.....	108
ÖZGEÇMİŞ.....	110

KISALTMALAR

ATP	: Adenozin trifosfat
BDNF	: Brain-derived neurotrophic factor
BKAP	: Bileşik kas aksiyon potansiyeli
Ca	: Kalsiyum
Cl	: Klor
cm²	: Santimetre kare
CO₂	: Karbondioksit
dB	: Desibel
DDLTT	: Düşük doz lazer tedavisi
DH	: Dentin hassasiyeti
DKY	: Dış kulak yolu
EBV	: Epstein-Barr virus
EJV	: Eksternal jugular ven
EMG	: Elektromiyografi
ENoG	: Elektronörografi
Er:YAG	: Erbium-doped yttriumaluminium garnet
FP	: Fasiyal paralizi
FS	: Fasiyal sinir
Ga-AR	: Galyum arsenid
GABA	: Gamma-aminobütirik asit
GABA	: Gamma-aminobütirik asit
HBS	: House-Brackmann Skorlaması
He-Ne	: Helyum neon
HIV	: Human immunodeficiency virus
HSV-1	: Herpes Simpleks virus
J	: Joule
K	: Potasyum
LASER	: Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
mA	: Miliamper
mm	: Milimetre
msn	: Milisaniye
mst	: Maksimal Stimülasyon testi
N₂O₂	: Nitrojendioksit
NBF	: Nötral tamponlu formalin
Nd:YAG	: Neodymium-doped yttrium aluminium garnet
NGF	: Nerve Growth Factor
Nm	: Nanometre
NT-3	: Nörotrofin-3
O₃	: Ozon
OH	: Hidroksit
OT	: Ozon terapi
PENS	: Perkütan elektriksel sinir stimülasyonu
pH	: Power of Hydrogen
SET	: Sinir uyarılabilirlik testi

sn	: Saniye
SSRI	: Serotonin geri alım inhibitörleri
TCA	: Trisiklik antidepresanlar
TENS	: Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu
TME	: Temporomandibular eklem
µm	: Mikrometre
µV	: Mikrovolt



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4.1: Sinir lifi dallanma sayısının gruplarda birbirlerine göre olan anlamlılıkları p<0.05 (*), p<0.01 (**) ve p<0.001 (***)	76
Tablo 4.2: Sinir lifleri dallanma sayısı.	76
Tablo 4.3: Sinir lifleri çapının gruplarda birbirlerine göre anlamlılıkları p<0.05 (*), p<0.01 (**) ve p<0.001 (***)	77
Tablo 4.4: Sinir lifi çapları	77
Tablo 4.5: Sinir liflerinin alanlarının gruplarda birbirlerine göre olan anlamlılıkları	77
Tablo 4.6: Sinir lifleri alanları.....	77
Tablo 4.7: Akson sayılarının gruplarda birbirlerine göre olan anlamlılıkları p<0.05 (*), p<0.01 (**) ve p<0.001 (***).....	78
Tablo 4.8: Akson sayısı.....	78

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1 : Fasiyoakustik primordium / krest (4-5. gestasyonel hafta) [14].	3
Şekil 2.2 : Yedi haftalık embriyoda fasiyal sinir horizontal, vertikal bölümleri ve dalları [16, 20].	4
Şekil 2.3 : Fasiyal sinirin kısımları ve dalları [23]	6
Şekil 2.4 : Fasiyal Sinir Periferik Dalları	10
Şekil 2.5 : Fasiyal sinirin inerve ettiği kaslar ve bez yapıları [30]	11
Şekil 2.6 : Fasiyal paralizi yüz görünümü	18
Şekil 2.7 : Temporal kemik transvers kırıkları [48]	19
Şekil 3.1 : İnsizyon hattının belirlenmesi	62
Şekil 3.2 : Fasiyal sinirin diseksiyonla açığa çıkarılması	62
Şekil 3.3 : Ratın sol fasiyal sinirine klempe 30 sn boyunca hasar verilmesi	63
Şekil 3.4 : Operasyon sonrası insizyonun kapatılması	63
Şekil 3.5 : DDLT uygulaması	64
Şekil 3.6 : Chattanooga Intellect Mobile Laser (DJO UK Ltd; İNGİLTERE)	65
Şekil 3.7 : Herrmann Medozon Compact (Herrmann Apparatebau GmbH; Elsenfeld, Almanya)	66
Şekil 3.8 : Akson sayısının belirlenmesi	69
Şekil 4.1 : Sinir lifleri, normal kalınlıkta epinöryum, endonöral bağ dokusu	70
Şekil 4.2 : Sinir liflerinde miyelinli aksonların yönü düzgün, çapları eşit büyüklükte ve normal morfolojide miyelinli aksonlar	71
Şekil 4.3 : Kontrol grubu sinir lifleri, epinöryum, perinöryum	72
Şekil 4.4 : Kontrol grubu miyelinli aksonlar	72
Şekil 4.5 : Lazer grubu sinir lifleri, dallanmalar, epinöryum, perinöryum	73
Şekil 4.6 : Lazer grubu sinir liflerinde yer yer miyelinli aksonlar görülmekle beraber daha çok miyelinsiz aksonlar	74
Şekil 4.7 : Ozon grubu sinir lifleri, epinöryum, perinöryum	75
Şekil 4.8 : Miyelinli Akson Sayısı	75
Şekil 4.9 : Akson sayısı gruplar arası istatistiksel analiz	79
Şekil 4.10: Sinir lifleri dallanma sayısı gruplar arası istatistiksel analiz	79
Şekil 4.11: Sinir lifleri çapı gruplar arası istatistiksel analiz	80
Şekil 4.12: Sinir lifleri alanı gruplar arası istatistiksel analiz	80

TRAVMATİK FASİYAL SİNİR HASARI MODELİNDE OZON TERAPİ VE DÜŞÜK SEVİYE LAZER TERAPİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

İnsanların yüz ifadesi, onların fiziksel ve kalıtsal özellikleri ile birlikte duygularını yansıtır. Kimliğin belirlenmesinde ve kişinin çevre ile olan ilişkilerinde önemli görevleri olan yüz mimiklerini kontrol eden fasiyal sinir (FS), aynı zamanda yüz kaslarının tonusu ve hareketini belirleyen sinirlerin inervasyonunu sağlar. FS, hasara uğradığında izlenebilen paralizinin nedenleri arasında Bell Paralizi şeklinde adlandırılan bir özel paralizi tipi ilk sırayı almaktadır. Klinik bulguları yüzün bir tarafındaki kasların bütününde paralizi ve parezi görülmesi, yüz kaslarında güçsüzlük, tek taraflı dudak ve kaş sarkması, göz kapağının kapanmaması sonucu göz kuruluğu gibi semptomlardır.

Hasar gören sinir dokuların, farmakolojik ve/veya diğer konvansiyonel yöntemlerle doğru ve etkin tedavisinin tam olarak sağlanmaması nedeniyle alternatif tedavi arayışı gündeme gelmiştir. Alternatif tedavi yöntemlerinden en yüksek oranda tercih edilenlerden birisi düşük doz lazer ışını kullanılarak geliştirilen tedavi yöntemi (DDLT) ve ozonun veya ozon kaynaklı ürünlerin çeşitli yöntemlerle tedavi amaçlı uygulanmasıdır (OT). Bu tez çalışmasında, ratlarda oluşturulan fasiyal sinir hasarı modelinde düşük doz lazer tedavisi ve ozon terapi yöntemlerinin, hasarlı sinir dokunun iyileşmesi üzerine etkilerinin histolojik olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 30 adet wistar cinsi albino türü, 220 ± 20 gr ağırlığında ve 10-12 haftalık dişi sıçanlar üzerinde yürütülmüştür. Tüm gruplara genel anestezi altında nöropatik hasar oluşturmak için ratların sol fasiyal sinirlerine, çapının hepsini içine alacak şekilde klemple 30sn boyunca tutularak hasar verilmiştir. Daha sonra kontrol grubu iyileşmeye bırakılırken lazer grubuna hergün düşük doz lazer terapisi 4J, 32sn uygulanırken, ozon grubuna da 2 günde bir defa 2ml, 80 µm/ml sistemik ozon terapisi uygulanmıştır. 4. haftada sakrifikasyonlar gerçekleştirilerek fasiyal sinirlerinden alınan örnekler formaldehitte muhafaza edilerek histolojik inceleme amaçlı saklanmıştır. İncelenen kesitlerde epinörium, perinörium ve endonörium varlığı ve sürekliliği değerlendirilmesi ile sinir dallanması öncesi sinir alanı ölçümü, dallanma sonrası fasikül sayısı, hasar öncesi ve sonrası kesitlerde akson sayısı incelenmiştir.

İncelenen kesitlerde, sinir lifinin dallanma sayısı, çapı, alanı ve akson sayısı açısından yapılan değerlendirmeler sonucunda tüm gruplarda ozon terapi grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark yaratacak sonuçlar elde edilmiştir. Lazer grubunda (DDLT) tüm parametrelerde kontrol grubuna göre ufak bir artış gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Fasiyal sinir, sinir hasarı, lazer, ozon, düşük seviyeli lazer terapisi, ozon terapi

THE COMPARISON OF THE EFFECTS OF OZONE THERAPY AND LOW LEVEL LASER THERAPY ON TRAUMATIC FACIAL NERVE INJURY

ABSTRACT

Facial expression of people represents their physical and genetical features along with their emotions. Facial Nerve (FN) controls facial mimics which have important role for determination of identity and environmental relationships of any person. FN has not only motor functions, but also has a complicated structure consisting of emotional, taste and parasympathetic functions. There is a special paralyses type called “Bell’s Paralyses” which takes place first among the reasons of Peripheric Facial Paralyses. Clinical findings with its symptoms can be counted as; paralyze on one side of whole facial muscles and paralysis, weakness on facial muscles, one sided hanging down of lip and eyebrow, and xerophthalmia due to reduced eyelid function.

Treatment for nerve damage consists of non-invasive methods like pharmacological approaches, invasive methods, and alternative treatments like acupuncture, laser treatment or ozone therapy. Laser treatment is one of the mostly preferred between alternative treatment methods. One of the other alternative methods is Ozone therapy or usage of products including the ozone source. In this thesis, we aimed to compare Low Level Laser Therapy (LLLT) and Ozone Therapy (OT) methods in rats with facial nerve damage model, by evaluating histologically their impacts on healing of damaged nerve tissue by.

Our study is conducted with 10-12 weeks old 30 wistar kind-albino type female rats with 220 ± 20 gr of weight. In order to create neuropathic damage under general anesthesia for all groups, a damage is generated to left facial nerves of rats by covering all diameter and keeping clamp by 30 sec. Then, while keeping control group to heal spontaneously, 4J for 32 sec for low dose laser therapy is applied to laser group, and 2 ml, 80 $\mu\text{m}/\text{ml}$ at twice a day systemic ozone therapy is applied to ozone group. At week 4, sacrificiations are done and samples taken from facial are kept in formaldehyde to analyse histologically. Epineurium, perineurium and endoneurium existence and continuation in analyzed transects, along with nerve area measurement before nerve branching, fascicule number after branching, axone number before damage and after transect were evaluated.

In analyzed transects, numbers of nerve fiber branching, diameter of nerve fiber, area of nerve fiber, number of axone, compared to control group, difference in Laser group is found, however a statistically significant difference was observed in Ozone ($p < 0,05$) group.

Keywords: Facial nerve, nerve damage, laser, ozone, low level laser therapy, ozone therapy

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsanların yüz ifadesi, onların fiziksel ve kalıtsal özellikleri ile birlikte duygularını yansıtır. Kimliğin belirlenmesinde ve kişinin çevre ile olan ilişkilerinde önemli görevleri olan yüz mimiklerini kontrol eden fasiyal sinir (FS), aynı zamanda yüz kaslarının tonusu ve hareketini belirleyen sinirlerin inervasyonunu sağlar. FS, motor fonksiyonunun yanı sıra duyuşal, tat alma ve parasempatik fonksiyonları da içeren karmaşık bir yapıya sahiptir. Bu işlevlerinden dolayı, FS etkilendiğinde hastalarda gerek fonksiyonel ve gerekse ruşsal pek çok problem meydana gelmektedir [1, 2]. Fasiyal paralizi (FP), yedinci kafa çifti olan FS'nin etkilenecek motor inervasyon yapamaz duruma gelmesidir [3]. Periferik fasiyal paralizinin nedenleri arasında Bell Paralizi şeklinde adlandırılan bir özel paralizi tipi ilk sırayı almaktadır [4]. Etyolojisi belirlenebilen diğerk en sık neden ise travmadır [5].

Periferik veya santral sinir sisteminin bir kısmının hasar görmesi; ilgili sinirlerin fonksiyonlarının bozulması veya uyarılabilirliğinin farklılaşması ile alakalı bir sorun olup, sonrasında uyuşukluk, ağrı, yanma gibi bazı istenmeyen nörosensöriyel değışikliklerle karşılaşılabilmektedir [6-8].

Maksillofasiyal bölgede periferik sinir hasarına genellikle lokal anestezi enjeksiyonları, gömülü yirmi yaş dişı operasyonları, ortognatik cerrahi, implant tedavileri, distraksiyon osteogenezisi gibi tedaviler neden olmaktadır. Fakat bu işlemler sonucu ortaya çıkabilecek sinir hasarının tedavisinde literatür genelinde bir görüş birliğı sağlanamamıştır. Bu sebeple sinir hasarı tedavisinde invaziv olmayan tedavi yöntemi olarak farmakolojik yaklaşımlar (steroidler, antidepresanlar, antiepileptik ilaçlar vs.), invaziv tedaviler (sinir blokları veya bu tedavilerin kombinasyonları) ya da alternatif tedaviler olarak akupunktur, lazer tedavileri ve ozon terapisi gibi yöntemler tercih edilebilmektedir. Fakat bu tedavilerle başarılı ve etkin bir sonuç almak için nöropatik ağrının mekanizması, etyolojisi ve semptomlarının iyi değeriendirilmesi gerekmektedir [9, 10].

Bahsi geçen alternatif tedavilerden en fazla oranda tercih edileni lazer ışını kullanarak geliştirilen tedavi yöntemidir. Çünkü, lazer ışınları periferik sinir

yaralanmaları tedavisinde analjezik, antiinflamatuvar, yara iyileştirici ve biyoaktif edici özellikleri sayesinde alternatif olarak kullanılmaktadır. Düşük doz lazer terapisi (DDLDT), iyileşme döneminde kan damarlarının oluşumunu artırarak oksijen seviyesinde artış sağlar ve dolayısıyla beslenmeyi artırdığı için dokularda biyostimülasyon etkisi gösterir. DDLDT'nin, diğer dokulardaki gibi sinir dokusunda da biyostimülasyon sağladığı düşünülmektedir. Bu yöntemin sinir doku üzerindeki iyileştirici etkilerinden bazıları, miyelin sayısında artış sağlaması ve schwann hücrelerinin stimülasyonu ile birlikte nöral tüp formasyonunu gerçekleştirmesi olarak bildirilmektedir. Bu sayede nörotrofik faktör aktivasyonu artarak aksoplazm prodüksiyonu da artmaktadır [10, 11].

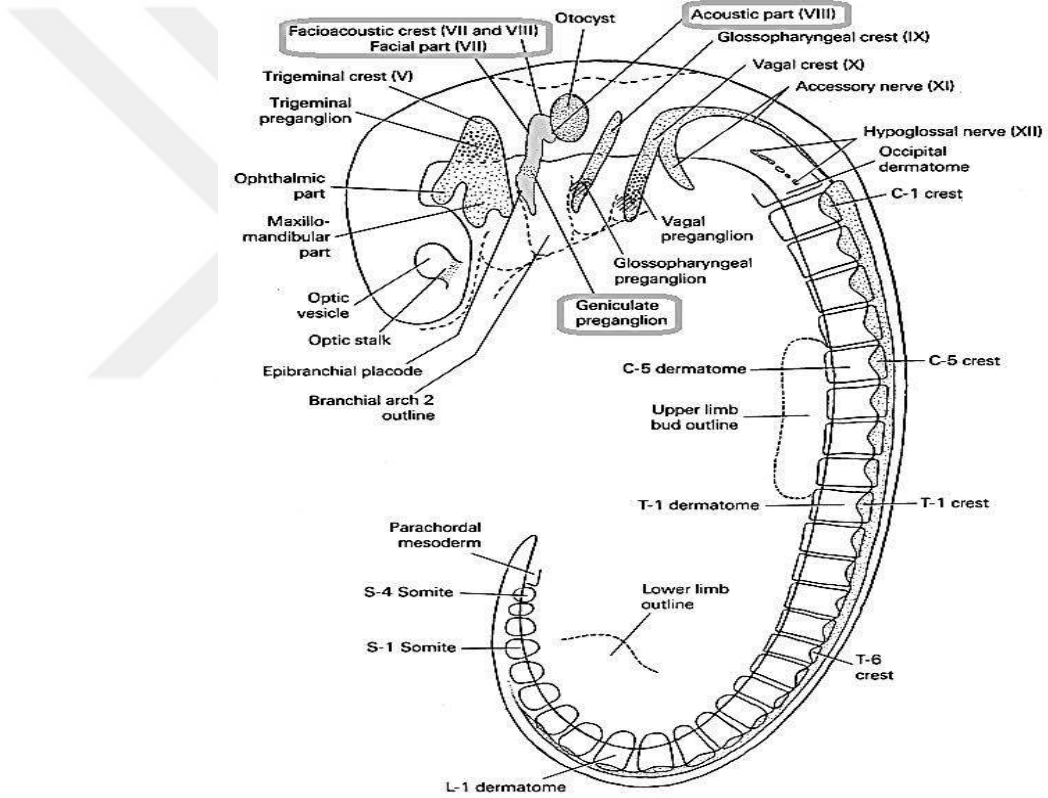
Bir diğer alternatif tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkan yöntem ise ozonun veya ozon kaynaklı ürünlerin çeşitli yöntemlerle uygulanmasıdır. Ozonun tıp alanında tedavi edici özelliği ilk olarak 1935 yılında Alman Cerrahi Birliğinin 59. Toplantısı'nda gündeme getirilmiştir [12]. Günümüzde çok sayıda farklı hastalığın tedavisinde etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Ozon terapi (OT) esnasında kullanılan ozonun ağızdaki epitel hücreleriyle, gingival fibroblastlar ve periodontal hücrelerle biyolojik olarak uyumlu olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca ozon, implantoloji ve oral cerrahide de başarılı tedavi sonuçları vermiştir [12].

Periferik sinir hasarında kullanılan tedavi yöntemlerinde, genellikle analjezik ilaçları içeren klasik tedavi yöntemlerinin yetersiz kalması sonucunda, ortaya başarısız bir klinik tablo çıkmaktadır. Bununla birlikte, hasar gören sinir dokunun doğru ve etkin tedavisinin sağlanması amaçlı alternatif tedavi arayışı gündeme gelmiştir. Bütün bu sebeplerden dolayı, bu tez çalışması, ratlarda oluşturulan fasiyal sinir hasarı modelinde düşük doz lazer tedavisi ve ozon terapi yöntemlerinin, hasarlı sinir dokunun iyileşmesi üzerine etkilerinin histolojik olarak karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Fasiyal Sinirin Embriyolojisi

Embriyolojik kökenini ikinci brankiyal arkta alan fasiyal sinir, intrauterin yaşamın ilk 3 haftasında belirmeye başlar, seyri dallanması ve komşu sinirlerle bağlantıları ilk 8 hafta içerisinde gerçekleşir. Fasiyal sinir doğumdan sonraki ilk 4 yıl içerisinde de gelişimini sürdürür [13].



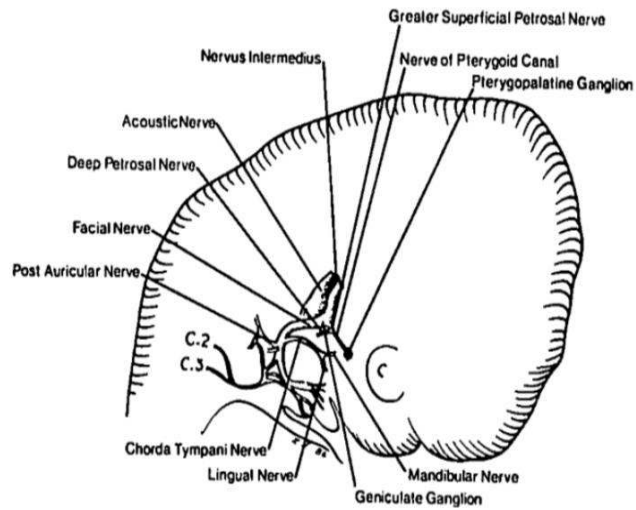
Şekil 2.1: Fasiyoakustik primordium / krest (4-5. gestasyonel hafta) [14].

İntrauterin 5. haftasının başlangıç evrelerinde, korda timpani ve genikulat gangliyon oluşurken, fasiyal sinirin ana trunkusu da, ikinci brankiyal arkta meydana gelen mezenkimal kalınlaşma sayesinde bu evrede oluşmaktadır [15, 16]. 5. haftanın sonlarında ise, sinirsel dokular akustik ve fasiyal parçalar olacak şekilde, fasiyoakustik primordiuma yakın bölümde iki ayrı parçaya ayrılır. Fasiyal sinire ait motor çekirdek ise bu dönemde belirginleşmeye başlar. İki parçaya ayrılan bu

çekirdekten önde olanı büyük esas çekirdeği meydana getirirken, arkada ve küçük olanı ise aksesuar çekirdeği meydana getirir [14].

İntrauter 7. haftada ise genikulat ganglion daha belirgin hale gelir. Nervus intermedius 7. ve 8. kraniyal sinirler arasından beyin sapını terk eder ve fasiyal sinirin duyusal parçası olma özelliğini taşır [17]. Nervus intermedius, fasiyal sinirin motor liflerinden ayrı seyreder, bu nedenden ötürü, konjenital fasiyal sinir paralizinde, motor çekirdekteki hasara bağlı olarak mimik kaslarında herhangi bir fonksiyon görülmemesine rağmen, gözyaşı ve tat fonksiyonları aktiftir. Konjenital fasiyal sinir paralizinde var olan hasar seviyesini belirlemede uygulanan topografik testler bu nedenden ötürü oldukça değerlidir [18].

Koklea, embriyo 48. güne ulaştığında, fasiyal sinirin ön bölgesinde belirginleşmeye başlar. 8. haftanın ardından, fasiyal sinir son halinde seyretmeye başlar. İntrauterin 5. ayından itibaren fasiyal kemikleşme başlar, ancak bazı durumlarda tam kemikleşme doğum sonrasına kadar uzanır [19]. Embriyo 18 mm'ye ulaştığında, 7. hafta civarındadır, fasiyal sinirin horizontal, vertikal kısımları ve bunların dalları ayırt edilebilir durumdadır (Şekil 2.2) [16, 20].



Şekil 2.2: Yedi haftalık embriyoda fasiyal sinir horizontal, vertikal bölümleri ve dalları [16, 20].

12. haftanın sonlarında ise fasiyal sinirin bütün ekstratemproal dalları gelişimini tamamlamış ve dallar arası anastomozlar oluşmuştur [19].

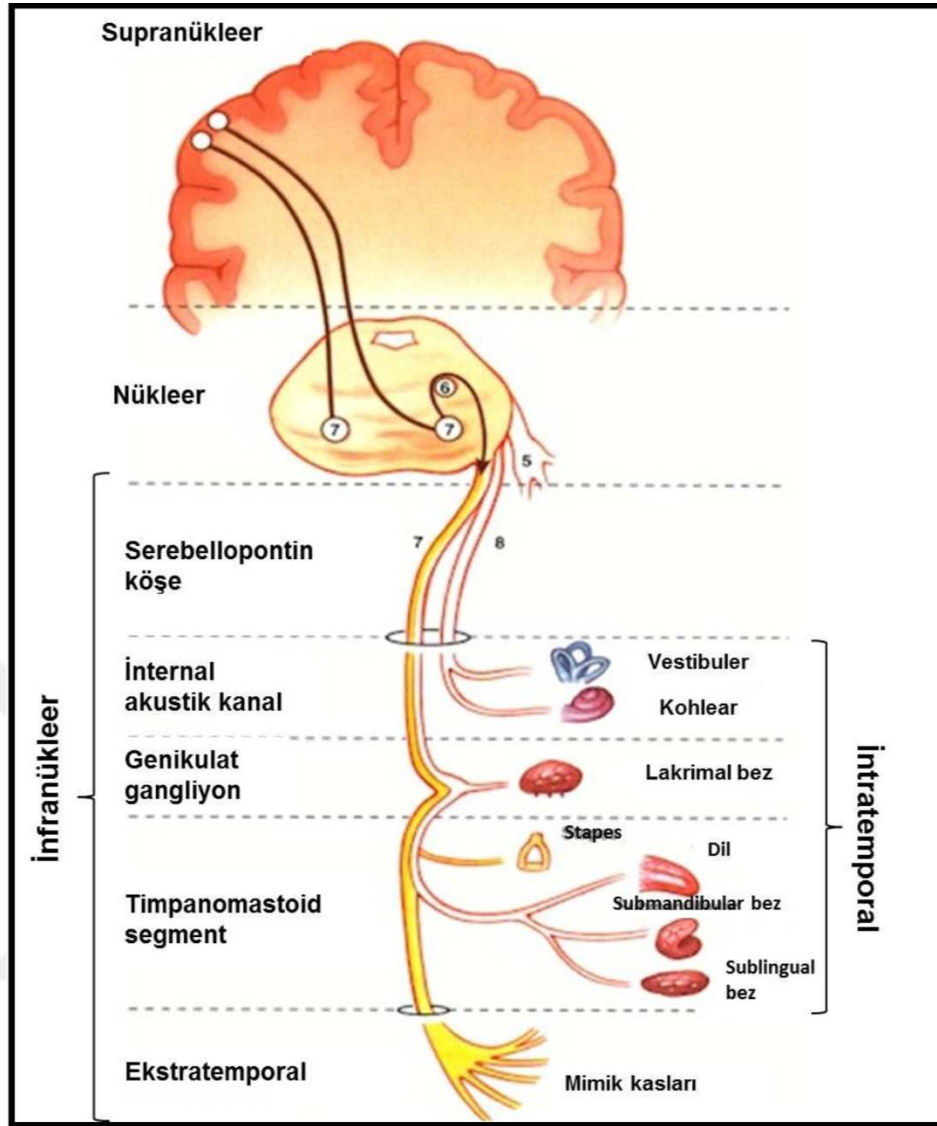
Doğumda mastoid kemik gelişmemiştir ve bu dönemde timpanik halka dardır. Bu durumdan ötürü, fasiyal sinir mastoid kemiğin çıkışında derinin altında konumlanır ve bu durum 2-4 yaş dönemine kadar sürer. Yenidoğanda cilt altında bulunan yağ

dokusu miktarı yetersiz olduğundan ötürü, parotis bezi ve kulak cerrahilerinde, fasiyal sinir hasarı oluşma olasılığı erişkine nazaran fazladır. Erişkin döneme geçildikçe, mastoid kemik gelişimine bağlı olarak, fasiyal sinirin konumu cilt altından daha mediale ve daha korunaklı alana doğru değişir [19].

2.2 Fasiyal Sinir Anatomisi

Karmaşık bir yapıya sahip olan fasiyal sinir, motor, duyu, parasempatik ve özel duyu (tat) liflerinden oluşur. Embriyolojik kökenini 2. brankiyal arkten alır. Motor çekirdek ponsta konumlanırken, 1 ana ve 2 aksesuar çekirdekten meydana gelir [21]. Ana motor çekirdekte fonksiyonel olarak 5 bölge mevcuttur. Bunlar; ventral, dorsal, superior, inferior ve medial bölgelerdir. Yanak kaslarının innervasyonunu medial bölge yaparken, peribukkal kasların inervasyonunu dorsal bölge üstlenir. İntermediyer bölge frontal ve auriküler kasları innerve ederken, orbiküler kasları ventral bölge innerve eder [22].

Aksesuar motor çekirdeğin dorsal çekirdeği, digastrik kasın arka karnının innervasyonunu sağlar. Ventral çekirdeği ise ana çekirdeğin medial bölgesi ve olivoprotuberentia ile ilişkilidir. Bu ilişkilere bakılarak, stapes refleksinde ve ossiküler adaptasyonda, aksesuar ventral çekirdeğin rol aldığı gösterilmektedir [1].



Şekil 2.3: Fasiyal sinirin kısımları ve dalları [23].

Ana çekirdeğe ait ventral bölgede bilateral kortikal innervasyon gerçekleşirken, diğer bölgelerde kontralateral kortikal innervasyon sağlanır. Kortikal bağlantılara ek olarak, serebellar trunkuslar, fasikulus genikulata ve ekstrapramidal sisteme ait çeşitli yollarla fasiyal sinire ait ana motor çekirdek arasında da bağlantılar mevcuttur. Bu bağlantılar, serebral motor merkezlerle fonksiyonel uyumu ve eş zamanlı çalışmayı sağlar [24].

Fasiyal sinire ait parasempatik lifler kökenini salivatorius pontis çekirdiğinden ve lakrimomukonazal sistemden alır. Lakrimomukonazal sistem üç vejetatif çekirdekten oluşur ve fasiyal sinire ait eksternal radiküler dal boyunca yerleşir. Bu parasempatik lifler periferik motor sinir lifleriyle birlikte uzanırlar. Ganglion genikuli ve nervus petrosus süperfisialis majör sayesinde fasiyal sinirden ayrılırlar [1].

Dilin ön 2/3 kısmının tat duyusunu ise nervus intermedius, solitarius çekirdeğinin üst bölümüne iletir. Mezensefalikus nervi trigemini çekirdeğine de, innervasyonu sağlanan muskuler bölgeden gelmekte olan propriyoseptif lifler gider. Fasiyal duyu liflerinin çok az bir kısmı da, mastoid bölgenin derisinin, aurikulanın posteriorunun ve dış kulak yolu arka duvarının duyusunu taşır [19, 25].

Fasiyal sinir, beyin sapından çıktıktan sonra yüze ait mimik ve ifade kaslarına dağılacığı terminal kısma kadar seyri klinik olarak üç bölüme ayrılır [1].

1-İntrakraniyal Bölüm: Fasiyal sinirin beyin sapını terk etmiş olduğu sulkustan, iç kulak yoluna ait fundusa kadar olan bölümüdür. Akustiko-fasiyal pedikülde, fasiyal sinir, intermediyer (wrisberg) sinir, 8. kraniyal sinir ve iç kulak yoluna uzanan damarların tümü yer alır [26]. Bu pedikülde yer alan tüm içerik piameter kılıf ile örtülüdür. Pedikül sulkustan çıkıp, sisterna pontoserebellise girer, a. serebellis posterior inferior ve petrozal sinüsün inferioru yer alırken, alt ve lateral kısımlarında 9., 10., ve 11. kraniyal sinirler konumlanır. Üst kısımda ise, petrozal sinüsün superioru ve tentorium serebelli ile komşuluk gösterirken, arka kısımda ise beyincik yarım küresine komşudur. Dış ve ön kısımda, endolenfatik kesenin yerleşim yeri olan fossa angularis ve onun altında da endolenfatik kanal yer alır. Fossanın biraz üst kısmında ise subarkuatal fossa bulunmaktadır. Pedikül bu aşamadan sonra iç kulak yoluna girer ve burada 6-8 mm kadar yol alır. Ardından fasiyal sinir, intermediyer sinir ile beraber meatal forameninden geçer ve fallop kanalına girer. Sinirler ve beraberindeki damarlar araknoid kılıf ile sarılmış biçimde iç kulak yolunun girişine kadar uzanır [26].

2-Intratemporal Bölüm: Bu bölgede fasiyal sinir fallop kemik kanalı içinde konumlanır. Kıvrımlıdır, iki dirseği mevcuttur ve labirenter (petröz) segment, timpanik segment ve mastoid segment olmak üzere üç segmentten oluşur [27]. Labirent yani petröz segmentte fasiyal sinir ile birlikte intermediyer sinir de yer alır. Yaklaşık 3-5 mm uzunluğundadır. Bu segment ilk dirsekte üçgen biçiminde bir genişleme gösterir, bu kısma “ganglion genikuli loju” adı verilir. Bu bölgede yer alan fasiyal sinire ait lifler ile intermediyal sinir makroskopik görünüm yolu ile ayırt edilemez. Bu bölümden, lakrimo-mukonazal sistemin parasempatik lifleri, petröz sinirleri oluşturacak biçimde ayrılırlar [27].

Fallop kanalına girişte fasiyal sinirin üç morfolojik özelliği önem arzeder [28].

- a. İç kulak yolunda mevcut olan her sinir piameter kılıf ile sarılmış durumdadır. Fasiyal kanalın girişinde ise bu kılıflar araknoid ile devam eder. Piameter ilişki fudusa kadar devam eder, anca bazı durumlarda foramende ve fallop kanalının içinde dahi devam edebilir.
- b. Sinir kanal içinde daralır (0.68 mm). Bu darlık patolojik bir durumun belirtisi değildir.
- c. Sinir içe ve öne doğru kavis gösterir, bu açı 132 derecedir.

Sinir ganglion genikuliden sonra ana eksene paralel ve arkaya doğru kıvrılır ve burada timpanik segment başlar. Bu segmentin uzunluğu 10-12 mm kadardır. Horizontal segment olarak isimlendirilir fakat horizontal eksen ile 40 derecelik açı yapar. Dışa, arkaya ve biraz aşağı doğru seyreder. Fasiyal sinir burada orta kulak ile komşuluk yapar [27].

Tensör timpaninin oluşturduğu çıkıntının 1-2 mm üzerinde fasiyal sinir yer alır. Bu kısım klinik açıdan önem arzeder. Bu kısımda fasiyal sinir oval pencerenin ön kenarına gelir, horizontal semisirküler kanalın altına girer ve ona paralel biçimde oval pencerenin üzerinden seyreder. Bu bölgede fasiyal sinir çok ince biçimde yer alır, kemik kanalı bulunmamaktadır ve sinir bazı durumlarda açıkta olabilir [29].

Buradan sonra ikinci kısım başlar. Bu alanda fasiyal sinir diğer dirseğini yapar. Bu kısımdaki uzunluğu 2-6 mm civarındadır. 95-125 derece civarında da açı yapar [27].

Üçüncü kısım, yani mastoid segment stiloid foramen ile ikinci dirsek arasında konumlanır. Sinir bu alanda vertikal yerleşim gösterir. Ortalama 15 mm uzunluğundadır. Stylomastoid foramende çapı azalmakla beraber 1 mm'den biraz daha fazladır [27].

3-Ekstratemporal Bölüm: Fasiyal sinir stilomastoid foramenden sonra horizontal olarak öne ve dışa doğru seyrederek parotis bezine doğru ilerler ve stilodigastrik üçgen vasıtası ile parotis bezine girer. Sinirin girişi ile bez yüzeyel ve derin loba ayrılır. Mandibula ramus kenarına yakın alanda temporofasiyal ve servikofasiyal dallara ayrılır. Bu dallar pleksus yapar ve mimik kaslarının, baş ve boyun bölgesinin üst kısımlarındaki kaslara dağılır ve bunları inerve eder [24].

Fasiyal sinir, uç (terminal) dalları dışında fonksiyonel açıdan da önemli dallara sahiptir [30, 31].

1-Akustiko-Fasiyal anastomoz

İç kulakta nöro-vegatatif dengede önem arzeder.

2-Parotis süperfisiyalis major

Pterigopalatin gangliona gidecek olan preganglioner parasempatik lifleri taşır.

3-Petrozis süperfisiyalis minör

Fasiyal sinire ait oldukça az sayıda parasempatik liflerden oluşur. Bazı durumlarda bulunmayabilir.

4-Nervus stapedi

Motor sinirdir. Fasiyal sinirin mastoid segmentinden stapes kanalına doğru uzanır.

5-Korda timpani

Uzandığı bölgedeki dil 2/3 yüzeyinin ön bölümünün tat duyusunu taşıyan bu sinirin fasiyal sinirden ayrılma yeri değişmekle birlikte genel olarak stilomastoid foramenin 4-5 mm proksimalinden ayrılacak şekildedir. Kraniumdan çıktıktan sonra lingual sinir ile birleşir. Bu sinir de submandibular gangliona uzanan parasempatik liflerle sinaps oluşturur. Ardından sublingual ve submandibular tükürük bezlerine ulaşır.

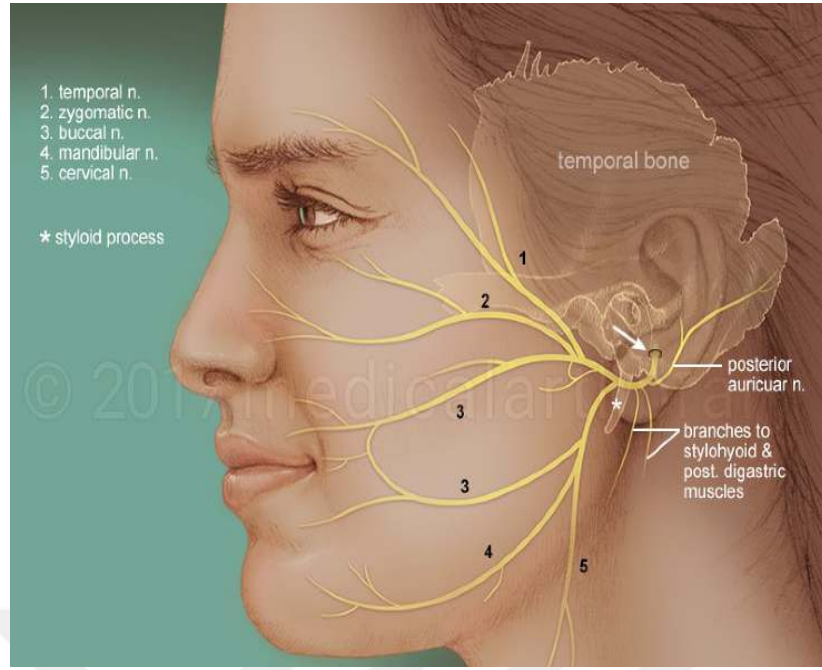
6-Dış kulak yolu sensitif dalı

Stilomastoid foramenin distalinden ayrılır. Dış kulak yolunun kıkırdak kısmından geçer ve dış kulak yolu ve kulak kepçesi cildine uzanır. Fasiyal sinirin innerve ettiği bölgeye “Ramsey Hunt Bölgesi” denir.

Bu yan dalların haricinde fasiyal sinirin vagus sinir ve glossofarengus siniri ile anastomoz yapan farklı dalları, styloglossus kası ve stylohyoid kasa giden dalları, digastrik kasının arka karnının innervasyonunu sağlayan dalı ve posterior aurikuler dalı mevcuttur.

2.2.1 Fasiyal sinir periferik dalları

Fasiyal kasların üzerinde uzanan bütün periferik dallar kolayca belirlenebilir. Ancak bütün dallar fasiyal kasların süperfisiyal fasiyasının altından ilerledikleri için cilt insizyonunda veya flep elevasyonunda hasar görebilirler.



Şekil 2.4: Fasiyal Sinir Periferik Dalları.

2.2.1.1 Servikal dal

En posteroinferiordaki daldır ve EJV altından geçer. Mandibular daldan ayrılır ve masseter kasın içinden geçmez [32, 33]. Fasiyal sinirin servikal dalının anatomisine genellikle az dikkat edilmektedir. Ancak servikal dalın bazen yanlışlıkla hasar alması önemli estetik sonuçlar doğurmaktadır. Submandibular beze yaklaşım sırasında birkaç önemli tekniğe sadık kalarak sinir kolayca kurtulabilir [34].

2.2.1.2 Marjinal mandibular dal

FS'nin en belirgin dalıdır. Masseter kasın alt santral bölümünden geçerken kolaylıkla tespit edilebilir. Makroskopik olarak, periferik dallanmadan önce mandibular dal 10–12 mm uzanır. Mandibular dalın periferik lifleri alt ve üst dudağa ulaşır. Mentalisi innerve eder.

2.2.1.3 Bukkal dal

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

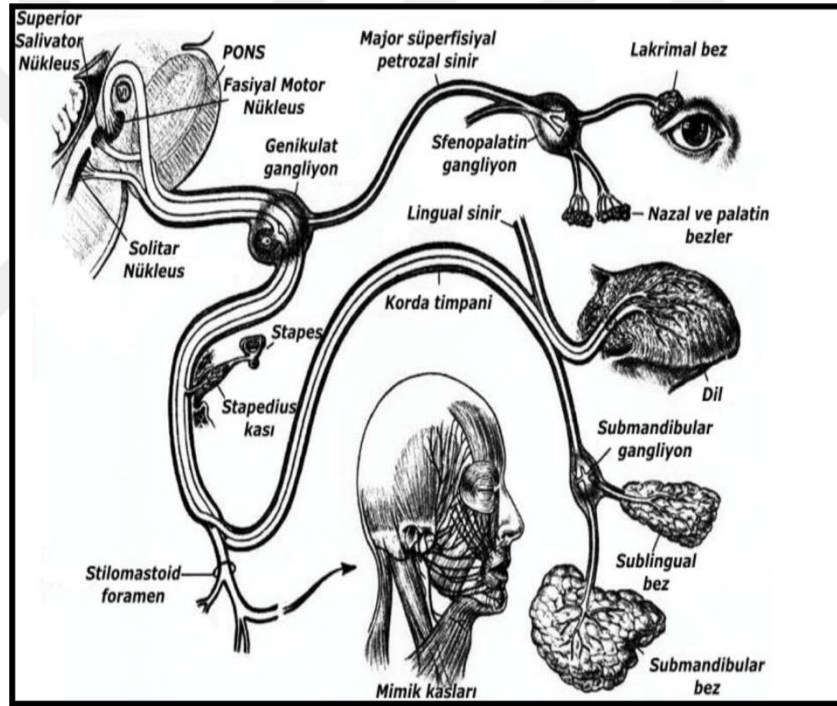
Trigeminal sinirin aurikulotemporal dalı, mandibulanın posterior sınırı etrafından ve dallanmanın 2–4 mm distalindeki bukkal dalın ayrıldığı yerden geçer. Bu sinir, FS'yi yakından takip eder, diseksiyonu mikroskopla yapılabilir. Trigeminal sinirin periferik lifleri kulak kepçesi önündeki cilde gider.

2.2.1.4 Temporal ve zigomatik dallar

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

2.3 Fasiyal Sinir Fizyolojisi

7. kranial sinir olan fasiyal sinir motor, sensitif ve parasempatik sekretuar lifleri barındıran karma bir sinirdir. Yaklaşık 7000 miyelinize ve motor görevi yerine getiren, 3000 miyelinize olmayan, duysal ve sekretuar toplam 10.000 civarı lif içerdiği kabul edilir (Şekil 2.2) [30].



Şekil 2.5: Fasiyal sinirin inerve ettiği kaslar ve bez yapıları [30].

Özelliklerine göre sınıflandırılır.

1-Özel visseral afferent lifler:

Lingual sinir ve korda timpani yoluyla perifere ilerler. Dil 2/3 ön kısmında tat duyusunu innerve eder.

2-Genel somatik afferent lifler:

Aurikula ile dış kulak kanalı girişi, dış kulak kanalına ait arka duvar ve bu bölgeye yakın timpanik membran kısmından ağrı, dokunma ve ısı hislerini alırlar.

3-Genel visseral efferent lifler:

Parasempatik sekretuar özellikteki liflerdir. Parasempatik ganglionlarda, 5. kraniyal sinir dalları ile anastomoz yaparlar. Bazı lifler sfenopalatin gangliona ulaşır ve palatin ve lakrimal bezlere ilerler. Bazı lifler otik gangliona gelir. Parotis bezine, 10. kraniyal sinirle beraber sekretuar lifler verir. Diğer bir kısım lifler ise korda timpani vasıtasıyla sublingual ve submandibular bezleri innerve eder.

4-Özel visseral efferent lifler:

Orijinini fasiyal sinirin motor çekirdeğinden alan bu lifler, platisma, skalpa, yüz kasları, stiloid kas ve digastrik arka karnına dağılırlar [35].

2.4 Fasiyal Sinir Histolojisi

Akson kısmı schwann hücrelerinin oluşturduğu miyelin kılıfla çevrilidir. İki schwann hücresi arası ranvier boğum bulunur, bu kısımlarda miyelin kılıf bulunmaz. Akson hücrelerinde, sitoplazma yerine aksoplazma bulunur. Bu aksoplazmanın içeriğinde aksonal taşımada önem taşıyan mikrotübül ve nörofilament yapıları bulunur.

Bir sinir hücresinin en önemli özellikleri arasında, her bir ranvier boğumları arasında bulunan miyelin uzunluğu, aksonun çapı ve miyelin kılıf kalınlığı bulunur.

Fasiyal sinir akson kalınlığı 3-20 mikron iken, miyelin kılıf uzunluğu 0,1-0,8 mm arasındadır. Fasiyal sinirin iletimi, normalden daha hızlı olan sıçrayıcı iletim şeklindedir [36]. Fasiyal sinir yüzeyi kılıflarla kaplıdır. Fasikülleri saran perinörium bulunur, onu da saran en dış kılıf epinöryumdur. Perinöryum beslenmede rol oynar, bunun için difüzyon yapılır, sinirin sağlamlığını sağlar, enfeksiyon bariyerini de yine perinöryum sağlar. Sinire ait intrinsik damarsal ve lenfatik sistem ise epinöryum içerisinde bulunur. Endonöryum ise her sinir lifini ayrı ayrı saran ve bir funikulus içerisinde yer alan bir katmandır. Periferik sinir sitemine ait sinir lifleri, dört tip kollajenden zengin, bazal laminayı oluşturan ekstrasellüler matriks ile çevrilidir. Bunu da schwann hücresi sarmaktadır [37].

Periferik sinirde, anatomik olarak farklı yapılarda sinirin fonksiyonuna ve biyomekaniğine destek olan üç ayrı bağ dokusu bulunur. Bunlar epinöryum, perinöryum ve endonöryumdur. Epinöryum gevşek areolar bağ dokudan oluşmuştur. İçindeki kollajen lifler sinir boyunca ilerler ve bunlar yaklaşık olarak 80 nm çapındadırlar. Epinöryumdaki kollajen lifler perinöryum ve endonöryumdakinden daha kalındır. Periferik sinirin kalınlığı arttıkça epinöryumun da kalınlığı artar.

Epinöryumun içinde önemli hücresel, vasküler ve lenfatik yapılar vardır. Bu yapılar, sinirin travmaya olan cevabını etkiler. Sinir üzerinde yapılan basıların etkisi epinöryum içindeki yağ hücreleri tarafından azaltılır [27]. Perinöryum, sinir liflerini sararak onları fasiküller haline sokan bağ doku kılıfıdır. Bu bağ doku içinde yaklaşık 15 tabaka halinde düzleşmiş poligonal hücreler bulunur. Bu hücreler bir bazal lamina ile birbirlerine bağlanırlar. Bu bazal laminanın diabetes mellitusda ve yaşlılıkta kalınlaştığı saptanmıştır [27]. Perinöral hücreler özelleşmiş fibroblastlardır. Perinöryumda kollajen lifleri boyunca uzanırlar ve bunlar yaklaşık olarak 65 nm kalınlığındadır. Perinöryumun dış tabakasında yüksek oranda endositotik veziküller bulunur. Bunlar içeriye doğru inildikçe azalır, iç tabakada ise "*tight junction*"lı hücreler bulunur [38]. Perinöryumun morfolojik özellikleri değerlendirilecek olursa, perinöryumun semielastik ve semigeçirgen olduğu görülebilir [39]. Normalde burada, diğer dokulardan daha yüksek oranda intersellüler basınç görülür. Bu basınç nedeni ile normal durumlarda bile perinöryum üzerinde bir gerginlik vardır. Bu basınca endonöral sıvı basıncı adı verilir [38]. Herhangi bir şekilde perinöryum hasarı oluştuğunda, bu basınç nedeni ile sinir lifleri bu defekten dışarı herniye olur ve iskemiye bağlı olarak demiyelinizasyon oluşur. Perinöryum uzun aksta da bir gerginliğe sahiptir. Bu durum sinir kesilerinin cerrahisini daha da zorlaştırır. Sinirler lezyon oluşmaksızın %10'u kadar gerdirilebilirler [31]. Periferik sinirde en içteki bağ doku tabakasına endonöryum denir. Bu yapı tüm aksonu sarar. İçinde kollajen lifleri ve yoğun bağ doku elemanları vardır. Bu histolojik özellikleri ile sinir liflerine destek olur ve sinir liflerini dış etkilere korur. Endonöryumdaki kollajen liflerinin endonöral fibroblastlardan çok schwann hücreleri tarafından yapıldığını gösteren bir takım bulgular da vardır [40]. Endonöryumdaki hücrelerin sinir fonksiyonuna önemli katkıları vardır. Bu hücrelerden en önemlisi endonöral hücrelerin yaklaşık %90'ını oluşturan schwann hücreleridir [41]. Periferik sinirdeki her akson Schwann hücresi tarafından sarılmıştır. Bu hücreler miyelin sentezi yaparak aksonları kaplarlar. Yapılan miyelinizasyon ile sinir lifleri yalıtkan hale gelir, böylece iletim kapasitesi artar. Miyelin kılıfta yaklaşık olarak her iki schwann hücresi arasında bir mikrometre kadar bir açıklık bulunur [41].

Burası ekstrasellüler ortamdaki sıvıya karşı uyarılabilir bölgelerdir ve Ranvier düğümü olarak bilinirler. Schwann hücreleri etrafında bir bazal lamina bulunur. Bu yapı Schwann hücrelerini fibroblastlar, makrofajlar ve mast hücrelerinden ayıran temel yapıdır. Oluşan iskemiler sırasında schwann hücreleri dejenere olabilir fakat bazal laminalar korunur. Sinir lifinin büyümesi sırasında bazal lamina yol gösterici

rolü üstlenir ve sinir lifinin distalde hedef akson lifini bulmasını sağlar. Distalde oluşan dejenerasyon Wallerian dejenerasyonu olarak bilinir ve ilk olarak Augustus Volney Waller tarafından bildirilmiştir [38]. Schwann hücreleri, endonöryumdaki iskemiye en hassas hücrelerdir. Bu hücrelerin iskemiye, mekanik basıya veya toksik etkenlere maruz kalması aksonların demiyelinize olmasına neden olur. Bu durumda yaygın bir hasar oluşarak sinir iletimi tam durabileceği gibi, sadece fokal schwann hücre harabiyeti de görülebilir. Demiyelinize akson daha sonra schwann hücreleri tarafından tekrar miyelinize edilir. Bu durum histolojik olarak, normal görülen akson üzerinde çok ince miyelin görülmesi ile anlaşılır. Ayrıca sinir iyileşmesini değerlendirmek amacıyla da çeşitli sınıflamalar yapılmıştır. “*British Medical Research Council*” e ait, sinir iyileşmesini değerlendiren sınıflama bunun en önemli örneklerindendir [42].

2.5 Fasiyal Sinir Paralizileri

Fasiyal sinir paralizileri histopatoloji ve klinik açıdan ayrı ayrı sınıflandırılır.

2.5.1 Histopatolojik sınıflama

2.5.1.1 Seddon sınıflaması

Sinirden meydana gelen histopatolojik değişiklikler 3 grupta incelenir. [25, 41, 43, 44]

Nöropraksi

Sinire bası yapılması sonucu sinir iletimi geçici süre ile reversible olarak bloke olmuş durumdadır. Akson hasarı mevcut değildir. Bası ortadan kalktığında 2-4 hafta içerisinde iyileşme gerçekleşir [25].

Aksonotmezis

Bası, viral enfeksiyon, travma gibi durumlar söz konusu olduğu zaman aksonoplazma sinir iletimini tam olarak bloke eden enflamasyon ve ödem olması durumudur. Bası kısa zaman içerisinde ortadan kalkmadığı takdirde kaybedilebilir, fakat endonöryum sağlam durumdadır. Aksonda Wallerian dejenerasyon meydana gelir. Aksonotmezis durumunda iyileşme 1-2 ay sürer, hasar olan bölgenin hemen arkasından distal yönde günde 1 mm kadar rejenerasyon meydana gelir [41].

Nörotmezis

Aksona ek olarak endonöryum da hasar almış durumdadır. Travma sonucu direkt olarak nörotmezis de meydana gelebilir, bazı durumlarda ise aksonotmezisin tedavi edilmemesi sonucu da nörotmezis gerçekleşebilir. Distal bölgeden proksimal bölgeye doğru Wallerian dejenerasyon meydana gelir. Dejenarasyonu takiben rejenerasyon gerçekleşir. Eğer yeniden yapılandırılan aksonlar, kendi tubulusları yerine başka kas gruplarını innerve eden tubuluslara doğru ilerlerse hatalı kas uyarımı veya kasların topluca uyarılması yani sinkezi gibi durumlar meydana gelir [43].

2.5.1.2 Sunderland sınıflaması

Daha detaylı bir sınıflama cinsidir. 5 farklı gruba incelenir [45].

1. Derece: Nöropraksiye denk gelen, fizyolojik sinrisel blok oluşumdur.
2. Derece: Aksonotmezise denk gelir. Endonöryum sağlamdır ama akson kaybı durumu mevcuttur. Bası ortadan kalktıktan 3 hafta ila 2 ay sonra iyileşme gerçekleşir.
3. Derece: Aksonometzis durumu ile nörotmezis arasında olan bir durum söz konusudur. Endonöral bir kayıp durumu söz konusudur. Spontan iyileşme 2-4 ay sürer. Sinkinezi meydana gelebilir.
4. Derece: Akson, perinöryum ve endonöryumda hasar mevcuttur. Epinöryum sağlamdır. İyileşme için cerrahi müdahale gereklidir.
5. Derece: Epinöryum dahi hasarlıdır. Tam kesi oluşmuştur. Nörotmezise denk gelen hasar tipidir. Cerrahi müdahale şarttır [43, 44].

2.5.2 Klinik sınıflama

House-Brackmann fasiyal sinir evreleme sistemi kullanılır [46].

1. Normal (Grade I): Bütün yüzde simetrik ve normal fonksiyon.
2. Hafif dereceli disfonksiyon (Grade II): Hassas muayene ile belirlenebilir, kaslarda hafif derecede bir zayıflık söz konusudur. Gözü kapamak için minimal efor yeterli olur. Gülümsemedeki asimetri maksimal efor uygulandığında görülebilir. Spazm ve sinkezi durumu söz konusu değildir [46].
3. Orta dereceli disfonksiyon (Grade III): Kaslarda belirgin bir zayıflık vardır. Kaşını kaldıramayabilir, gözünü ise maksimal eforla kapatabilir. Maksimal

efor uygulandığında ağız köşelerinde asimetrik fonksiyon görülür. Fonksiyon bozukluğu oluşturmamayan kas spazmları ve sinkezi mevcut olabilir [46].

4. Orta-ağır dereceli disfonksiyon (Grade IV): Kaslarda belirgin zayıflık mevcuttur. Kişi kaşını kaldıramaz. Maksimal efor dahilinde bile gözünü tam olarak kapatamaz. Maksimal eforda ağız köşelerinde asimetri varlığı söz konusudur. Şiddetli kas spazmı ve sinkinezi görülebilir [46].
5. Ağır dereceli disfonksiyon (Grade V): Yüzdeki hareketler ancak güçlkle seçilebilir. Gözünü tamamen kapatamaz ve göz kapağında çok hafif ve zayıf bir hareket söz konusudur. Aynı şekilde ağız köşelerindeki fonksiyon da çok zayıf durumdadır. Kas spazmları, kontraktür veya sinkinezi yoktur [46].
6. Total Paralizi (Grade VI): Yüzde hiç hareket yoktur. İstirahat tonusu kaybedilmiş durumdadır. Kas spazmları, kontraktür ve sinkinezi yoktur [46].

Periferik fasiyal paralize sebep olan birçok durum mevcuttur. Vakaların çoğunluğunda bir neden bulunmamaktadır ve idiopatik sınıfta incelenen Bell Paralizi olarak nitelendirilmektedirler. Fasiyal paralizin başlıca nedenleri idiopatik hastalıklar, tümoral hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar , travmatik hastalıklar ve diğer hastalıklar olacak şekilde 5 grup altında toplanabilir [30].

Travmatik Fasiyal Paralizler: Bell paralizisinden sonraki en sık karşılaşılan paraliz nedenidir. Örneğin; temporal kemik kırıkları, yüz bölgesi ve temporal kemik cerrahilerindeki iatrojenik travmalar, ateşli silah yaralanmaları, parotis bölgesindeki penetran yaralanmalar gibi durumlarda fasiyal paralizi görülebilmektedir. Trafik kazaları, düşme ve darp gibi olgularda meydana gelen kemik kırıklarında fasiyal paralizi durumu meydana gelebilir [23].

Beyin cerrahisi, baş ve boyun cerrahisi ve kulak burun ve boğaz hastalıkları bölümlerinin alanına giren cerrahi girişimler esnasında da fasiyal sinir hasarı meydana gelebilir. Timpanoplasti, mastoid obliterasyon, stapedektomi, vestibüler sinir ve endolenfatik keseye yönelik cerrahi operasyonlar, radikal masteidektomi, akustik tümör cerrahisi, parotise yönelik operasyonlar, orta ve arka kraniyal fossaya yönelik operasyonlar fasiyal sinir hasarına sebep olabilen cerrahi operasyonlar arasında gösterilebilir [23].

İatrojenik fasiyal paralizi insidansı %1 olarak rapor edilmiştir, hem hasta hem de hekim için hoş olmayan bir durumdur [42]. Fasiyal sinir anatomisinde varyasyonlar mevcut olduğunda iatrojenik hasarların oluşma olasılığı yüksektir. Fasiyal sinirin

intratemporal kısmının iatrojenik hasarının tedavisi hasarın kaynağına bağlıdır. Fasiyal nörinom gibi fasiyal sinirin kesilmek zorunda kaldığı durumlarda yapılabilirse uç uca anastomoz tercih edilmeli, mümkün olmadığında ise greft ile onarım yapılmalıdır. Fasiyal sinir hasarı %30'un üzerinde ise debride edilmeli ve reanastomoz sağlanmalıdır [47].

2.6 Fasiyal Sinir Hasarı Nedenleri

2.6.1 İdiopatik fasiyal paralizi (Bell paralizi)

Bell paralizi, tüm akut FP'lerin %25'ini oluşturmaktadır. Yıllık tahmini insidansı 100000'de 15-40 arasında değişmektedir. En sık görülen yaş grubu 15-45 yaş arasındır yaş grubudur. Cinsiyet ve ırk herhangi bir önem arz etmemektedir. Bell paralizi, hastaların % 10-12 sinde tekrarlar, pozitif aile hikayesi vakaların % 24'üne kadar rapor edilmiştir [25, 48, 49].

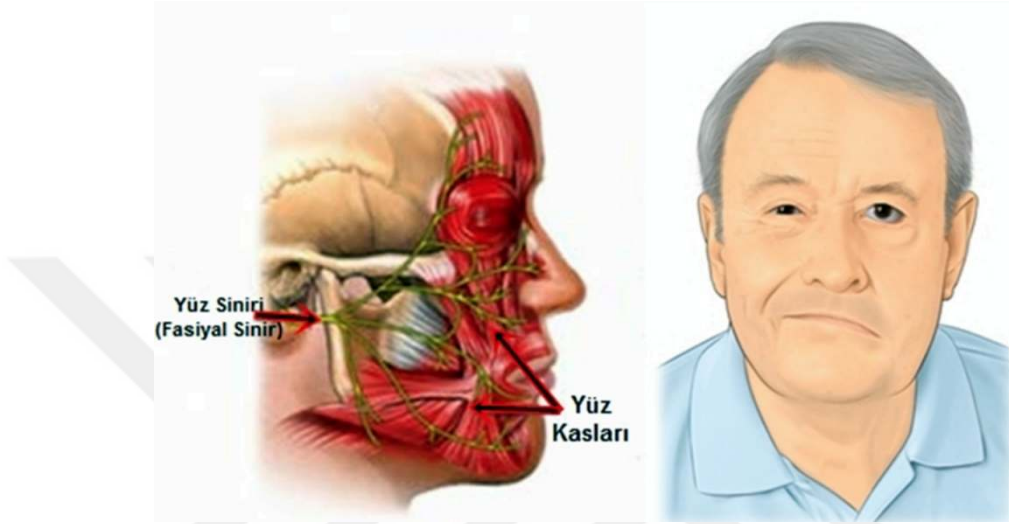
Tarih boyunca Bell paralizisinin etiyojisi hakkında birçok teori ve hipotez öne sürülmüştür. 1950'li yıllarda hastalığın soğuk algınlığından sonra ortaya çıkan romatolojik bir hastalık olduğu belirtilmiş ve bu alanda tedaviler uygulanmıştır. Daha sonra iskemi hipotezi güçlenmiştir ve buna göre sinir hasarının nedeni dolaşımdaki bozukluk olarak değerlendirilmiştir. Son 25 yıldır viral enfeksiyon etiolojiden sorumlu tutulmaktadır. Yeni moleküler biyolojik teknikler (Polimeraz zincir reaksiyonu) de bu veriyi desteklemektedir. Murakami ve arkadaşları 14 Bell paralizi hastasında fasiyal sinirden alınan endonöral sıvıda Herpes Simplex Virüs (HSV)'ye ait DNA varlığını kanıtlamışlardır. Ancak kesin etiyojinin belirlenmesi için ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır [50].

İlk olarak 1821'de Bell tarafından dökümanlaştırılmış olup, idiyopatik fasiyal paralizin tanımı, son 2 yüzyıldır değişmeden kalmıştır. Minimum tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir;

- 1) Yüzün bir tarafındaki kasların bütününde paralizi ve parezi görülmesi (Şekil 2.3)
- 2) Ani olarak başlaması
- 3) Santral sinir sistemi, kulak veya serebellopontin açılı hastalıkları ile ilgili herhangi bir bulgunun bulunmamasıdır [48].

Yüzdeki kaslardaki güçsüzlük ve paraliziye eşlik eden başka semptomlar görülebilir. Erik Peitersen ve arkadaşlarının farklı etiyojileri bulunan 2500 periferik fasiyal

paralizili hastaları dahil ettikleri çalışmada eşlik eden semptomlar şu şekilde sıralanmıştır; Hastaların %52'sinde aurikula arkasında ağrı, %34'ünde tat bozuklukları, %14'ünde hiperakuzi, %4 ünde gözde kuruluk ve %67'sinde istemsiz göz yaşı akması görülmektedir. Ancak bu göz yaşı akmasının sebebi göz yaşının fazla salgılanması olmayıp, orbicularis oculi kasının azalmış fonksiyonuna bağlı olarak gözyaşının medialdeki lakrimal keseye iletilmemesi olarak belirtilmiştir [48].



Şekil 2.6: Fasiyal paralizi yüz görünümü.

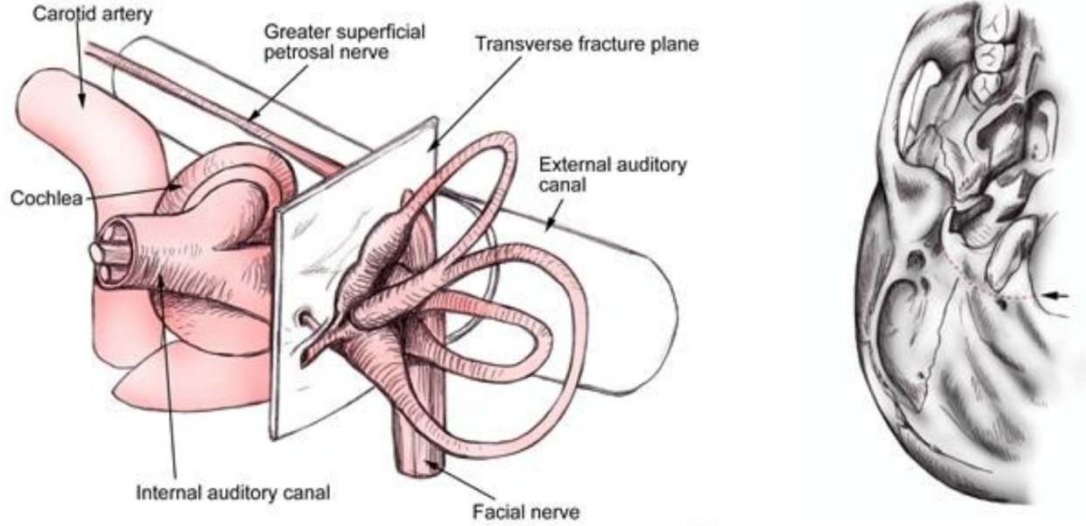
2.6.2 Travmatik fasiyal paralizi

Travmatik fasiyal sinir hasarı, ikinci en sık karşılaşılan periferik FP nedenidir.

2.6.2.1 Temporal kemik kırıklarında FP

Temporal kemik kırıklarının en önemli nedenleri arasında trafik kazaları ve yüksekten düşme yer almaktadır. Temporal kemik kırıkları iki gruba ayrılmaktadır. Kırık hattı petröz kemik eksenine paralel devam ediyorsa bunlar longitudinal temporal kemik kırıkları, kırık hattı temporal kemik eksenine dik ya da onu kesiyorsa bunlar da transvers kırıklar olarak adlandırılmaktadır. Temporal kemik kırıklarının %70-80'i longitudinal kırık olup, FP hastaların %10-20'sinde görülmektedir. Transvers kırıklar tüm temporal kırıkların %10-30 unu oluşturmalarına rağmen, hastaların %50'sine periferik fasiyal paralizi eşlik etmektedir. Temporal kemik kırıklarındaki FP'nin sebebi intranöral hematoma ya da kemik fragmanlarının fasiyal sinire baskı yapması ya da fasiyal sinirin kesilmiş olmasıdır. Fasiyal paralizinin gelişme zamanı önem taşımaktadır. Travmadan hemen sonra gelişen fasiyal paralizi sinirde kasi oluşmuş olabileceğini düşündürürken, daha geç dönemde gelişen paraliziler hematoma lehine yorumlanır. Longitudinal kırıklarda timpanik membranda perforasyon vardır.

Transvers kırıklarda ise sensörinöral işitme kaybı, kusma, bulantı otoskopik muayenede hemotimpanium görülmektedir. Tanı yüksek rezolüsyonlu temporal kemik tomografisi ile doğrulanmaktadır [25, 48] (Şekil 2.4).



Şekil 2.7: Temporal kemik transvers kırıkları [48].

2.6.2.2 İatrojenik fasiyal paraliziler

Mastoid veya orta kulak cerrahisi esnasında fasiyal sinir yaralanması yaklaşık %1 olarak görülmektedir [48]. Otolojik müdahalelerde fasiyal sinir en çok timpanik segmette hasar görmektedir [25, 48]. Paralizi riskini arttıran en önemli faktörler: bölgede polip, granülasyon dokusu, konjenital dehisenslerin olması, kolestatom varlığı, körner septumunun olması ve revizyon gerektiren vakalardır. Genel olarak bu vakalar operasyonla eş zamanlı tespit edilip uygun şekilde tedavi edilmektedir. Operasyon sonrası açığa çıkmış olan beklenmedik paralizilerde lokal anestetiklerin (örn. Lidokain) geçici paraliziye sebep olabileceği göz önünde bulundurulmalı, fakat paralizi devam ederse hasta eksplorasyon amaçlı operasyona alınmalıdır [48].

Fasiyal sinirin marjinal mandibular dalının hasar görmesi, mandibular ramusa yapılan ekstraoral yaklaşımların iyi bilinen bir komplikasyonudur.

İntraoral ramus osteotomileri ekstraoral yara izlerinden kaçınmayı sağlar ve fasiyal sinir riskini azaltır; ancak, farklı intraoral prosedürler ile sinir hasarı bildirilmiştir.

Guralnick ve Kelly, iki taraflı intraoral dikey subkondiler osteotomi sonrasında yüzün bir tarafının alt 1/3'ünün hissinin zayıf olduğunu belirtmiştir. Elektrodiagnostik testler hafif bir nöropati olduğunu göstermiştir. Tamamen iyileşme 9 haftada görülmüştür [51].

Ramusun arka sınırının arkasında, retraktörün yerleştirilmesi nedeniyle yaralanma mekanizmasının fasiyal sinir gövdesinde oluşan künt travma bağlı olabileceği iddia edilmiştir. Fasiyal sinir, bilateral sagittal split osteotomi sırasında da risk altında olabileceği de bildirilmiştir. Behrman, bilateral sagittal split osteotomi sonrasında %0.67 oranında fasiyal sinir hasarı meydana geldiğini bildirmiştir [52, 53].

Ayrıca mandibular kondil kırıklarının cerrahi tedavisi FS dallarında hasar oluşturabilmektedir. Bu oluşabilecek sinir hasarı kırık parçaların manipülasyonundan, doku diseksiyonu ve retraksiyonundan kaynaklanabilir [54]. Mandibular kondil kırık cerrahi operasyonu sonrası FS yaralanma prevalansı %12 ile %48 arasında yer almaktadır [55, 56]. Yapılan bir retrospektif çalışmada mandibular kondil kırıkları cerrahi operasyonu geçiren 18 hastadan 9'unun FS'nin bukkal dalı etkilenmiştir [57]. Ayrıca bazı çalışmalarla da en sık etkilenen sinirin FS'in bukkal dalı olduğu belirtilmiştir [58, 59]. Diğer taraftan Ellis ve Dean, Manisalı ve ark. çalışmalarında marjinal mandibular dalın en sık etkilenen sinir olduğunu belirtmişlerdir [60, 61].

Kondiler boyun kırığı için, retromandibular yaklaşımla FS hasar insidansının yüksek olduğu göz önünde bulundurularak, FS ve dallarının yakın çevresinden bir yol izlemediği için preauriküler bir yaklaşım düşünülebilir. Fakat bu yaklaşım düşük seviye subkondil kırıkları için pratik olmayabilir. Ayrıca preauriküler yaklaşım ile bildirilen FS yaralanma insidansı retromandibular yaklaşıma yakındır [62].

Retromandibular yaklaşımla oluşabilecek FS hasarı insidansını azaltmak için kullanılan diğer alternatifler, intraoral endoskopi destekli fiksasyon [63], anteroparotid transmaseterik yaklaşım [64], mini retromandibular transparotid yaklaşım [65] ve submandibular ve transoral yaklaşım [66] olarak düşünülebilir.

Fasiyal sinir hasarı cerrahi yaklaşımdan bağımsız olarak iyi bilinen bir temporomandibular eklem (TME) cerrahisi riskidir. Ancak rapor edilen çalışmalar arasında gerçek hasar insidansı %1 ile %55 arasındaki değişmektedir [67]. Keith'e göre, TME cerrahisinden kaynaklanan fasiyal sinir hasarı insidansı %1 ile %25 arasında değişmektedir [68]. 1975 yılında, Kline ve ark. bilateral ekstraoral subkondiler osteotomiyi takiben 12 haftada tamamen düzelen kısmi aksonal dejenerasyon veya aksonotmezisi bildirmiştir [51]. Ayrıca bilateral ekstraoral subkondiler osteotomiyi takiben marjinal mandibular sinirin geçici ve kalıcı yaralandığını da bildiren çalışmalar mevcuttur [52, 53].

Dental işlemler sırasında sinire zarar verme 3 şekilde gerçekleşir, fasiyal sinire enjektör ile doğrudan travma, intranöral hematoma oluşumu ve lokal anesteziye bağlı toksik hasardır. İğne fasiyal sinir etrafındaki küçük kan damarlarına hasar verebilir, bu da fasiyal sinir etrafında kanamaya sebep olup basınç ve fibroz doku oluşturur. Bu etki hızla gerçekleşir (20-30 dk) ve beklenenden daha fazla bir hasarla karşılaşmaktadır. Bu sebepten dolayı sinir etrafındaki basınç hasarla sonuçlanmaktadır [69]. Vazokonstriktörlü lokal anesteziye sempatik vasküler reflekslere sebep olup FP'ye yol açan iskemik reaksiyonlara sebep olabilir. Ayrıca iğnenin kendisi de sempatik pleksusu uyarabilir [70]. Pogrel ve ark. Sinir hasar miktarının, lokal anesteziye ve tek taraflı yapılan enjeksiyon sayısına bağlı olmadığını belirtmişlerdir. Buna ek olarak, iğne ile yaralanmada sinir konumunun önemli bir faktör olduğunu bildirmişlerdir [70].

Diş çekimi komplikasyonu olarak FP, fasiyal boşluklardan havanın diseksiyonla ilerleyip doku hasarına sebep olmasından kaynaklanabilir [71]. Bu nedenle çekim soketi temizlenirken hava değil dikkatli su kullanımı deri altı amfizemi, sekonder enfeksiyon ve sinir yaralanması riskini azaltacaktır [72].

2.6.3 Barotravma sebebiyle gerçekleşen fasiyal paraliziler

Basınç değişikliklerinin FP'ye sebep olduğu bildirilmiştir. Periferik fasiyal paralizisi gelişen 5 ayrı dalgıç olgusu literatürde yer almaktadır [25]. Barometrik periferik fasiyal paralizinin orta kulaktaki basınç değişikliklerinin fasiyal kanaldaki dehisanslar yoluyla fasiyal sinire nakledilmesi sonucu olduğu sanılmaktadır.

2.6.4 Ramsey-Hunt sendromu

Etken olan Herpes Zoster Virüs'üdür. Periferik fasiyal paralizinin en sık karşılaşılan 3. sebebidir. Serolojik ve epidemiyolojik bilgiler, reenfeksiyonun aksine, enfeksiyonun mekanizmasının latent bir virüsün reaktivasyonu olduğunu ortaya çıkarmaktadır. Veziküler döküntüler ve fasiyal paralizisi birlikteliği Ramsey-Hunt Sendromu tanısı için yeterli olmaktadır. Varisella Zoster Virüsüne karşı yükselmiş antikor varlığı ile tanı desteklenebilir. Sensörinöral işitme kaybı, yoğun kulak ağrısı, kulakta çınlama, baş dönmesi gibi belirtiler eşlik edebilecek diğer bulgulardır. Bell paralizisi ile karşılaştırma yapıldığında sinir dejenerasyonu fazladır, bu sebeple de iyileşme açısından prognozunun daha kötü olduğu belirtilmiştir. [48].

2.6.5 Doğum sırasında karşılaşılan fasiyal paraliziler

Yeni doğanda FP ile karşılaşılma oranı her 1000 canlı doğumda 23 olarak bildirilmiştir. Yenidoğan devresinde karşılaşılan FP'lerin %78'i doğum travmasına bağlı olduğu belirtilmiştir. Bu olguların yaklaşık yarısı forseps kullanılarak gerçekleştirilen doğumlarda görülmektedir. Diğer FP'ler ise konjenital olarak gerçekleşmektedir. Genellikle diğer santral sinir sistemi bulguları ile birlikte. Bunlardan en sık karşılaşılanı olan Mobius sendromunda iki taraflı FP ile birlikte 6. kranial sinir paralizi de yer almaktadır [25].

Konjenital ve travmatik sebepleri birbirinden ayırmak için ilk üç gün içinde elektrofizyolojik testler kullanılmalıdır. Konjenital fasiyal paralizilerin prognozu kötüdür.

2.6.6 Sistemik hastalıklar

Diabetes mellitus, vasküler sisteme hasar vererek periferik ve santral sinir sistemi hasarlarına neden olmaktadır. Parezi genel olarak tek taraflı olup rekürendir. Erik Peitersen ve arkadaşlarının 2500 vakal içeren bir çalışmada 76 diabetes mellitus hastası yer almaktadır. Bell paralizisinin aksine parsiyel parezili hastaların iyileşme oranı %25 ile sınırlı kalmıştır [50]. FP, HIV enfeksiyonunun herhangi bir safhasında görülebilir [48]. Sarkoidozis hastalarının %50'sinde periferik fasiyal paraliği görülür ve sıklıkla bilateraldir. Genel olarak parotitisi izleyen günler veya haftalar sonrasında ortaya çıkar; nedeni ise granulomatöz inflamasyonun sinire yayılmasıyla beraber ortaya çıkan periferik nöropatidir [25].

2.6.7 Melkerson-Rosenthal sendromu

Tekrarlayan orofasiyal ödem, tekrarlayan fasiyal paraliği, lingua plicata (yarıklı dil) triadı ile karakterize bir sendromdur [25, 48, 73]. Orofasiyal ödem ayırıcı tanı olarak kullanılır. Hastaların sadece %25'inde triad bütün olarak bulunur. Sıklıkla ikinci dekatta ortaya çıkar. FP, Bell paralizisindeki gibi akut olarak ortaya çıkar. Genellikle fasiyal ödemin bulunduğu tarafta yer alır ve tekrar eder. Hastalığın etiyolojisi bilinmemektedir [73]. Tedavide konservatif yaklaşımlar önerilmektedir.

2.6.8 Enfeksiyöz mononükleozis

Ebstein-Barr Virüs (EBV) ile enfekte olunduktan sonra ortaya çıkan hastalık, boğaz ağrısı, ateş lenfadenopati ile karakterizedir. Boğaz ağrısı ilk haftada görülmektedir. Olguların yarısında sert ile yumuşak damak sınırında peteşiler gözlenmektedir. Tanı

periferik yaymada atipik lenfositlerin görülmesi ve kanda heterofil antikorların saptanması ile kesinleşmektedir. Fasiyal ödem sonucu FP ortaya çıkmaktadır [25].

2.7 Fasiyal Sinir Paralizlerinin Etyolojisi

FS seyri boyunca kaza sonucu veya iatrojenik olarak travmalara maruz kalabilir. İdiopatik fasiyal paralizilerden (Bell paralizisi) sonra en sık sebep travmatik nedenli fasiyal paralizilerdir [74].

Periferik fasiyal paralizisi yapan birçok sebep vardır. Bu sebeplerden bazıları hayatı tehdit edebilmektedir. Vakaların büyük bir kısmında da belirgin bir sebep bulunmamakta ve bunlar idiyopatik grupta incelenen Bell paralizisi olarak kabul edilmektedir.

May ve Shambaugh (1991), tarafından tanımlanan ve günümüzde de kullanılmakta olan periferik fasiyal paralizisi nedenlerini içeren tablo aşağıda bildirilmektedir [4, 75] (Tablo 2.1).

Tablo 0.1: Periferik fasiyal paralizi nedenleri [4, 76]

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

2.8 Fasiyal Sinir Paralizileri Hastalarında Tanı Yöntemleri

2.8.1 Tanı yöntemleri

Fasiyal sinir paralizi tanısı ilk olarak anamnez ve fiziki muayeneye göre koyulur, tanısal incelemeler daha sonra yapılmalıdır. Başlangıç belirtisi sıklıkla parezidir ve FP bir iki gün içerisinde progresyon göstererek üç hafta sonrasında en üst düzeye yükselir. Fasiyal sinirin diffüz tutulumuyla alakalı olarak tüm fasiyal kaslarda paralizi izlenebilir. Hastalarda tipik olarak muayenede tek taraflı fasiyal ve platizma kaslarının hareketlerinde zayıflık, alın ve ağız köşesinde sarkma, göz ve ağız kapanmasında zorluk izlenmektedir [49, 77].

Bell paralizisinde genel olarak görüntüleme yöntemlerine ve laboratuvar testlerine ihtiyaç duyulmadan, anamnez ve fiziksel muayene ile tanı konabilir. Serumda Herpes virüs antikoru izole edilmesi güvenilir tanısal bir yöntem değildir. Ayrıca HSV-1

virüs ve Herpes zoster virüsü için tükürük polimeraz zincir reaksiyonu çalışması, çoğalma fazında virüsün gösterilmesini sağlasa da, genel olarak sürekli kullanılan bir yöntem değildir, çoğunlukla araştırma amaçlı kullanılmaktadır. Endemik bölgelerde bulunan hastalarda Lyme hastalığını ekarte etmek için serolojik testler de ek olarak yapılabilir [49, 77].

Bell paralizisinde ciddiyet ve progresyonun değerlendirilmesinde hala en sık House-Brackmann Skorlaması (HBS) sistemi kullanılmaktadır (Tablo 2.2). House-Breckmann skorlaması ilk kez 1983 yılında kullanılmaya başlanmış ve 1984 yılında Amerikan Otolaringoloji Akademisi Fasiyal Sinir Hastalıkları Komitesi tarafından FS fonksiyonlarını değerlendirmede standart metod olarak kabul edilmiştir [78]. Ancak HBS'da fasiyal fonksiyonlardaki klinik olarak anlamlı değişikliklerin yeteri kadar dökümente edilememesi ve gözlemleyen kişinin yorumuna göre değişebilir olması bu skorlamanın en çok eleştirilen yönleridir [79, 80]. Bu nedenle bu skorlama sistemine alternatif olarak Sunnybrook, Burres-Fisch, MoReSS, Sydney, Yanagihara gibi farklı bazı sistemler geliştirilmiştir. Bu sistemlerden en çok tercih edilenleri Tablo 2.3 ve 2.4 'de gösterilmiştir [81-83]. Buna karşın halen potansiyel iyileşmelerin geçerli olan standart metodla değerlendirilmesi önerilmektedir [78].

Bununla birlikte paralizide etiyolojik faktörü, prognozu, lezyonun seviyesini belirlemek ve tedavi planını oluşturmak için çeşitli topografik, elektrofizyolojik ve radyolojik görüntülemelerden faydalanılabilir.

Tablo 0.2. House-breckmann fasiyal sinir evrelemesi [84]

EVRE	TANIM	KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLER
1	Normal	Bütün alanlarda normal simetrik fonksiyon Genel Olarak: Yakın gözlemle farkedilebilen hafif güçsüzlük; çok hafif sinkinezi olabilir.
2	Hafif disfonksiyon	İstirahatte: Normal simetri ve kas tonusu vardır. Alın hareketi: Orta veya iyi fonksiyon, Göz Hareketi: Hafif eforla tam kapanabilir. Ağız: Hafif asimetri vardır. Genel Olarak: Belirgin ancak yüz şeklini belirgin bozmayan asimetri; farkedilen ancak şiddetli olmayan sinkinezi vardır.
3	Orta derecede disfonksiyon	İstirahatte: Normal simetri ve kas tonusu vardır. Alın hareketi: Hafif veya orta düzeyde hareket vardır. Göz hareketi: Eforla tam kapanabilir. Ağız: Maksimum eforda hafif güçsüzlük vardır. Genel Olarak: Belirgin güçsüzlük veya şekil bozukluğu vardır.
4	Orta-ileri derecede disfonksiyon	İstirahatte: Normal simetri ve kas tonusu vardır. Alın Hareketi: Hareket yoktur. Göz Hareketi: Tam kapanamıyor. Ağız: Maksimum eforda da asimetri vardır. Genel Olarak: Zorlukla farkedilebilen hareket varlığı
5	Ciddi disfonksiyon	İstirahatte: Asimetri vardır. Alın Hareketi: Hareket yoktur. Göz Hareketi: Tam kapanamaz. Ağız: Hafif hareket vardır.
6	Total paralizi	Hiç hareket gözlenmez.

Diğer alternatif skorlama sistemleri:

Tablo 0.3. Sydney fasiyal skorlama sistemi [82]

Beş Fasiyal Sinir Dalının İstemli Hareketleri	
Temporal (T): Alın kaldırmak/çatmak	
Zigomatik (Z): Göz kapama	
Bukkal (B): Burun kırıştırmak, somurtmak/gülmek	
Marjinal Mandibular (M): Dudağın düşmesi ve çene bölgesi	
Servikal (S): Platizma	
Normal fasiyal hareket	: 3/3
Orta düzeyde fasiyal hareket	: 2/3
Hafif düzeyde fasiyal hareket	: 1/3
Hareket yok	: 0/3
Tüm yüzde sinkinezi	
Şiddetli sinkinezi	: 3/3
Orta sinkinezi	: 2/3
Hafif sinkinezi	: 1/3
Sinkinezi yok	: 0/3
SKOR 0 1 2 3	
T:	
Z:	
B:	
M:	
S:	
Sinkinezi:	

Tablo 0.4. Yanagihara skrlama sistemi [83]

	Skrlama				
İstirahatte	0	1	2	3	4
Alın kırıştırma	0	1	2	3	4
Göz kırpma	0	1	2	3	4
Hafif göz kapama	0	1	2	3	4
Zorlukla göz kapama	0	1	2	3	4
Sadece tutulan tarafta göz kapama	0	1	2	3	4
Burun kırıştırma	0	1	2	3	4
Islık çalma	0	1	2	3	4
Dişlerini göstererek gülme	0	1	2	3	4
Alt dudağı germe	0	1	2	3	4

FS paralizisinde gelişen nöronal hasarı değerlendirmek amacıyla birçok elektrodagnostik test geliştirilmiştir. Bu testler hasarın olduğu bölgenin distalinde elektriksel stimülasyon ile birlikte kas cevabını oluşturan nöral dejenerasyonu ölçmeye çalışırlar [5].

Elektrofizyolojik testler ile sinir hasarı yalnızca basit ileti bloğu nöropraksi şeklindeyse devamlılık bozulmayacağı için, lezyonun distalinden gönderilen elektriksel uyarı ile nöronal akım sürerek kas cevabı oluşur. Aksonotmezis, nörotmezis gibi daha ağır sinir hasarında lezyonun distalinde Wallerian dejenerasyon geliştiğinden akım iletilemez. Ancak yavaş ilerleyen dejenerasyon daha çok aksonotmezisi gösterirken, hızlı ilerleyen dejenerasyon nörotmezis ile birlikte. Elektrofizyolojik testler, kötü iyileşme ile sonuçlanacak olguların önceden belirlenmesi ve bunlara yönelik tedavilerin erkenden yapılması amacıyla uygulanırlar [5, 46, 85, 86].

2.8.2 Sinir iletim hızının ölçülmesi

“Sinir latans testi” olarak da adlandırılır. Ekstratemporal kısmının herhangi bir noktasından uyarılması ile kastaki kasılma arasında geçen süre milisaniye (msn) olarak ölçülmektedir. Sağlam tarafla aralarında 4 msn'den fazla fark varsa patolojik kabul edilir [85].

2.8.3 Sinir uyarılabilirlik testi (SET)

FS dejenerasyonunu gösterme amacıyla kullanılan en basit testtir. Uyarıcı elektrod stilomastoid foramen üzerindeki cilde, diğer elektrod ise ön kola yerleştirilir. Önce sağlam taraftan başlanarak 0,3 msn süreyle elektriksel uyarı verilir ve uyarı şiddeti yüzde fark edilir kasılma oluşturan kadar arttırılır. Yüzde uyarım oluşturan en düşük akım şiddeti eşik değeri olarak kaydedilir. Aynı işlem paralizili tarafta da uygulanır ve

eşik değerler karşılaştırılır. Eşik değerler arasında 3,5 miliamper(mA)'den fazla fark olması kötü prognozu gösterir ve olguların % 85'inde kötü iyileşme ile sonuçlanacağı varsayılır [85, 86].

SET'in dezavantajları; subjektif olması, düşük uyarılma eşiklerinden dolayı sadece geniş miyelinli lifleri uyarması, bilateral paralizilerde ve ilk 3 gün ile 2-3. haftadan sonra kullanılamamasıdır. SET periferik fasiyal paralizinin iyileşmesi önceden belirlemek açısından güvenilir ve kullanışlı bir test değildir.

2.8.4 Maksimal stimülasyon testi (MST)

SET'e benzeyen subjektif bir testtir. Elektrodlar aynı şekilde yerleştirilir ancak bu testte kasılma oluşturan eşik değer yerine, maksimal kasılmaya neden olan akım ile elde edilen kas yanıtları değerlendirilir. MST' nin amacı intakt olan bütün aksonları uyatarak dejenere olan akson oranının belirlenmesidir. Paralizili taraftaki yanıtlar karşı tarafa göre %0 ile 100 arasında olacak şekilde belirtilir. Genellikle yanıtın olmaması veya çok azalmış olması anlamlı kabul edilir. Prognoz tayininde MST daha yararlıdır [86]. Dezavantajları; subjektif olması ve uyarının hastayı rahatsız etmesi, ilk 3-4 gün ve 2-3. haftadan sonra faydalı olmamasıdır [5, 85].

2.8.5 Elektronörografi (ENoG)

Uyarılmış elektromiyografi veya nöromiyografi olarak da bilinir; FS paralizisinin izleminde ve prognoz belirlenmesinde en değerli objektif testtir. Uyarıcı elektrod stilomastoid foramen üzerindeki cilde, kayıt elektrodu ise nazolabiyal sulkusa yerleştirilir. Topraklama elektrodu alına yerleştirilir. Sinirin uyarılmasıyla senkronize kasılan motor ünitlerin oluşturduğu bileşik kas aksiyon potansiyelini (BKAP) ölçer. Sağlıklı insanda iki taraf arasında %3 oranında amplitüd farklılığı olabilir. ENoG sağlam ve paralitik taraflar için ayrı ayrı uygulanır ve paralitik taraftan elde edilen BKAP değeri normal tarafın % 'si olarak ifade edilir.

Sinirdeki dejenerasyon derecesi ölçülen BKAP amplitüdü ile ters orantılıdır; örneğin paralizili taraftaki BKAP amplitüdü sağlam tarafın %10'u ise sinir liflerinin %90'ının dejenere olduğu kabul edilir.

Travmatik paralizinin başlangıcından sonra 6 gün ve Bell paralizilerde 14 gün içinde %90 veya daha fazla dejenerasyon saptanması cerrahi dekompresyon endikasyonu olarak kabul edilir. FS'de Walleriyen dejenerasyon nedeniyle 3 ile 21. günler arasında anlamlıdır [85, 87-89].

2.8.6 Elektromiyografi (EMG)

Kas kasılmasıyla beraber ortaya çıkan motor ünite aksiyon potansiyellerinin, kas içerisine yerleştirilen elektrodlar aracılığıyla kaydedildiği objektif bir testtir. EMG kayıtları istirahat halinde ve istemli kasılma durumlarında yapılır. FP'nin erken safhalarında yararlı olmazlar. EMG tetkikinin erken safhada faydalı olduğu iki durum söz konusudur. Birincisi; hasar sonrası istemli kas hareketi çabası sırasında motor ünite potansiyellerinin (MÜP) saptanması, sinirdeki kesinin tam kat olmadığını gösterir. İkincisi; paralizi sonrasındaki 2 hafta içerisinde EMG ile erken istemli kasılmaların saptanmasıyla prognozun iyi olduğu anlaşılabilmektedir [85, 86].

İstirahat halindeki kasta hiçbir motor aktivite saptanmaz; aynı şey fibrozise uğramış kaslar içinde geçerlidir. Normal istemli hareketlerin yapılması sırasında difazik ya da trifazik dalgalar görülür; bunların amplitüdları 50-1500 mikrovolt (μV) arasında değişmektedir.

EMG FP'yi izleyen 3. haftadan sonra en yararlı elektrofizyolojik testtir; çünkü MST, SET ve ENoG testleri dejenerasyonun tamamlanmasıyla beraber yararlı olamaz ve bu evrede yalnızca EMG bilgi verebilir. Denerve olan kas liflerinde 14-21. gün sonrasında EMG ile fibrilasyon potansiyelleri belirlenebilir; fibrilasyon potansiyelleri Walleriyen dejenerasyonu gösterir. Fibrilasyon potansiyelleri düşük amplitüdlü (10-200 μV) MÜP'tür. Bu potansiyeller, denerve olmuş tek bir kas lifinden kaynaklanan istemsiz ve gözle fark edilmeyen kontraksiyonları göstermektedir.

Polifazik MÜP rejenerasyon sırasında ortaya çıkan potansiyellerdir. Denerve kasın tekrar uyarı almaya başladığını gösterir [85]. EMG'de prognozun diğer bir göstergesi ise 4-6. haftadan sonra ortaya çıkan ve rejenerasyonun göstergesi olan polifazik MÜP'lerdir. Bu iyileşme döneminin başladığını gösterir [5, 85, 86].

2.8.7 Blink refleksi (Göz kırpma / Trigemino-fasiyal refleksi)

Trigeminal ve fasiyal sinirler tarafından oluşturulan bir refleks arkıdır. İlk defa 1952 yılında Kugelberg tarafından gösterilen bu refleksin aferentini trigeminal sinirin supraorbital dalı, eferentini ise FS'nin frontal dalı oluşturur. Polisinaptik bir reflekstir. Refleks tek taraf supraorbital sinir uyarılarak her iki taraf orbikularis okuliden kayıt alma esasına dayanır. Özellikle fasiyal diskinezi ve hemifasiyal spazmı olan hastalarda faydalı bir yöntemdir. Bu refleks ile FS'nin intrakraniyal ve intratemporal bölümlerinin bütünlüğü değerlendirilebilir [48, 86].

2.8.8 Antidromik potansiyeller

Bir motor sinir nöron ile nöromuskuler kavşak arasındaki bölgeden elektriksel veya mekanik olarak uyarılarak oluşan aksiyon potansiyelleri, hem kas lifine doğru (ortodromik), hem de sinir hücresine doğru (antidromik) ileti olması esasına dayanan son yıllarda üzerinde çalışılan bir yöntemdir. Antidromik potansiyellerin ölçümündeki amaç, FS'in intrakraniyal ve intratemporal bölümlerinin bütünlüğü hakkında noninvaziv şekilde bilgi edinebilmek ve sinirdeki dejenerasyonu erken dönemde saptayabilmektir. Ancak antidromik potansiyellerin kaydedilmesi zordur ve FS lezyonu hakkında net bilgilere ulaşamaz [86].

2.8.9 Manyetik stimülasyon

FS, manyetik alan sayesinde lezyonun proksimalinden uyarılır ve kas içine yerleştirilen yüzey elektrodları ile kaydedilen elektriksel aktivite değerlendirilir. Manyetik stimülasyon testinin amacı da sinirin intrakraniyal ve intratemporal bölümlerinin bütünlüğü hakkında noninvaziv olarak bilgi edinebilmek ve sinirdeki dejenerasyonu erkenden saptayabilmektir. Bu yöntemle, sinir ağrı ya da rahatsızlık hissi verilmeden maksimum uyarılabilir [85].

2.8.10 Fasiyal sinir paralizilerinde kullanılan topografik testler

FS, 4 ayrı fonksiyonu olan karma bir sinirdir ve temporal kemik içindeki seyri esnasında değişik dallara ayrılır. Farklı fonksiyonların ve sinir dallarının test edilmesi ile FS lezyonunun düzeyini saptamaya yönelik olarak kullanılan testlere topografik testler adı verilir. Ancak yapılan birçok araştırma sonucunda topografik testlerin lezyon düzeyini belirlemede yararlı olmadığı ortaya konmuştur [4, 19].

2.8.10.1 Schirmer testi

Gözyaşı sekresyonunun miktarını (n. petrozus süperfisiyalis majorun fonksiyonunu) değerlendiren bir testtir. Her iki alt göz kapağına 0,5 santimetre (cm) x 5 cm boyutlarında iki adet kurutma kağıdı yerleştirilir. Beş dakikada, sağlam ile paralitik taraf arasındaki ıslaklık farkı %30'u aşmış veya her iki tarafta 25 mm'den az ıslaklık olması testin pozitifliğini gösterir. Lezyonun genikulat ganglionda veya proksimalinde olduğunu gösterir. Schirmer testi yalancı negatif sonuçlar verebilir [4, 19].

2.8.10.2 Akustik refleks testi

Kulak zarı ve orta kulak patolojisi bulunmayan, normal işiten olgularda saf ses işitme eşiğinin 70-80 desibel (dB) üzerinde verilen akustik uyaran ile ipsilateral ve kontralateral stapes kasında kontraksiyon meydana gelir ve akustik refleks olarak adlandırılan bu durum impedansmetrik olarak kaydedilir. Refleksin alınamaması, FS hasarının, n. stapedius'un dallandığı 2. dirseğin proksimalinde, yani timpanik segment ya da daha yukarısında olduğu kabul edilir. Tanı ve izlem süresince fasiyal paralizinin klinik evrelemesinin yanı sıra akustik refleks ölçümlerinin rutin olarak uygulanması önerilir [19, 48].

2.8.10.3 Tad testi (gustometri ve elektrogustometri)

Dilin ön 2/3 kısmının tad duyusu test edilir. Tatlı, tuzlu, acı ve ekşi olmak üzere 4 farklı tadın her birinin üç farklı yoğunlukta dile uygulanması ile subjektif tad testi yapılır. Daha güvenilir olan objektif tad testinde, dilin her iki tarafına bağlanan elektrodlar ile gittikçe arttırılan akım şiddetinde uyarılarak metalik bir tadın hissedildiği eşik şiddeti saptanır. İki taraf eşik değerleri arasında farklılık olması testin pozitif olduğunu ve lezyonun korda timpaninin FS'den ayrıldığı noktanın proksimalinde olduğunu gösterir [5, 19].

2.8.10.4 Tükürük akım testi

Bu testte, her iki submandibular glandın ağız tabanına açılan Wharton kanalı kateterize edildikten sonra limon veya benzeri bir gıda ile sekresyon stimülasyonu yapılır ve tükürük miktarı ölçülür. Blatt testi ile korda timpani ile taşınan parasempatik sekretomotor liflerin fonksiyonu ölçülür. Paralizi olan taraftaki tükürük akımının sağlam tarafa göre %25' den fazla azalması durumunda test pozitifdir. Bu durumda FS'i etkileyen lezyonun korda timpaninin dallandığı bölgenin proksimalinde olduğu kabul edilir. Akım miktarının yanı sıra tükürük pH'sının ölçülmesi de önerilir. Normalde submandibular tükürük pH'sı: 6.4 veya daha yüksektir. Bu değerin 6.1'in altında olması normal değildir [4, 19].

2.9 Sinir Rejenerasyonu

Sinir cerrahisinde gelişen tekniklere rağmen hasarlı nöron fonksiyonunun tam olarak düzelmesi nadir görülür [90]. Sinir yaralanmalarında aksonal büyümeyi tekrar yapılandıracak ve sağlayacak teröpatik teknikler henüz gelişme aşamasındadır.

Sinir rejenerasyonunda, schwann hücreleri hem aksonlar için gerekli fiziksel uyarıyı meydana getirirler hem de aksonal gelişmede gerekli olan ekstrasellüler proteinleri sağlarlar. Hasar gören sinirde schwann hücreleri aktif hale geçer, çoğalır ve distal segmentin makrofaj aktivitesine katkı sağlar. Schwann hücreleri tarafından meydana getirilmiş tübüller içerisine doğru gerçekleşen aksın rejenerasyonu karmaşık bir prosestir. Rejenere olan akson, distal kısma doğru fazla sayıda tomurcuk salgılayabilmektedir. Bunu hedef organa göre belirlenen selektif atrofi izler [87, 91].

Sinirde yaralanmanın distalinde kalan akson ve miyelin kılıf tam olarak dejenere olur ve artıkları makrofaj hücrelerince uzaklaştırılır. Aynı anda Schwann hücreleri de kalan bağ dokusu içinde proliferer olur ve hücre sütunlarını oluşturur. Schwann hücreleri sinir rejenerasyonu içinde büyük bir öneme sahiptir. Hem aksonların hedeflerine ulaşmaları için gereken fiziksel uyarıları oluşturur hem de aksonal gelişmeyi destekleyen ekstrasellüler proteinlerin üretimini sağlarlar. Hasar almış bir sinirde schwann hücreleri aktif rol alır, çoğalarak distal segmentte makrofajların aktivitesine arttırırlar. Miyelin fagosite edilse de schwann hücreleri sağlam kalır. Schwann hücrelerinin yarattığı tübüller içine doğru akson rejenerasyonu kompleks bir süreçtir. Rejenere olan bir akson distale doğru birden fazla tomurcuk gönderebilir. Bunu hedef organa olan spesifiteye göre oluşan selektif atrofi izler [92]. Kesilen ve rejenere olan proksimal aksonun ucunda oluşan genişlemiş aksonal tomurcuklanmaya büyüme konisi adı verilir. Büyüme konisi aksonal büyüme ve rejenerasyon için gerekli destek dokulara ulaşacak nöritler ile bol miktarda aksonal organel ve mikrofilamalardan oluşur. Optimal olarak büyüme konisi schwann hücre tüplerine yönelmektedir. Schwann hücre sütunlarına giren lifler efektör organa ulaşınca kadar büyümeye devam ederler. Her schwann hücre sütunu çeşitli liflerden uzantılar alır. Karmaşık sinir yaralanmalarında duyu liflerinin rejenerasyonu motor son plaklara bağlı sütunlara doğru gelişirse kas fonksiyonu geri dönmez [93].

Kesilen aksonlar travmadan sonraki ilk 6 saat içerisinde rejenere olmaya başlamaktadır. Başlangıçtaki filizler genel olarak rezorbe olur; kalıcı filizler birinci günden sonra oluşmaya başlar. Bu filizlerin distal segmente ilerlemesi kesi alanı boyunca yavaş seyreder, buna yara gecikmesi denir. Bu gecikme sıçanlarda 48 saatten daha kısa olabilir, fakat insanlarda birkaç haftayı bulmaktadır. Bazı aksonlar hasar alanını geçip distal uca ulaşamazlar; kendi üzerlerinde kıvrım yaparak schwann hücreleri ve bağ dokusu ile birlikte nöroma oluştururlar. Nöromalar sinir gövdesi içinde kaldıklarında “neuroma-in-continuity” adını alırlar ve yaptıkları bası ile

fonksiyonel rejenerasyonu gerçekleştirecek aksonları da engellemiş olurlar. Bu olay, sinir onarımlarındaki başarısızlıkların en önemli nedenlerindendir. Distal segmentte aksonların ilerleme hızı türe bağlıdır. Kemiricilerde 2-3,5 mm/gün iken insanda maksimum 1-2 mm/gün'dür. İlerleme hızı perifere yaklaştıkça azalır [94].

Akson distal segmente ilerledikten sonra perifere doğru büyümeye devam eder ve hedef organa varmasından sonra maturasyon safhası başlar. Proksimalden distale doğru akson çapı artar, miyelinizasyon bunu takip eder. Rejenere olmuş bir akson normalden daha incedir ve daha ince bir miyelin tabakası vardır [95].

Sinir kesisi veya ciddi ezilme yaralanmalarının ardından proksimal ve distal sinir uçlarının primer reanastomozu ile hedef iskelet kasının optimal rejenerasyonu sağlanabilmektedir. Eğer sütür hattında gerginliğe yol açmadan primer onarım yapılamıyorsa interpozisyonel sinir greftleri ile onarım en iyi fonksiyonel sonucu verir.

İnterpozisyonel sinir greftleri reinnervasyona üç şekilde yardımcı olur. Öncelikle greftte yer alan endonöral tüpler rejenere olan aksonların defekti geçebileceği bir çatı sağlar. İkinci olarak schwann hücreleri canlı oldukları sürece aksonal rejenerasyonu uyaran trofik faktörler sağlar. Üçüncü olarak greftteki schwann hücreleri rejenere olan sinir liflerinin remiyelinizasyonuna yardımcı olur [96].

Sinir rejenerasyonunun daha etkili anlaşılmasına ve cerrahi tekniklerin daha da ilerlemesine rağmen bile hasar almış nöronda tam bir fonksiyonel olarak iyileşme olması çok nadir görülür [90]. Yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde senede yaklaşık 200.000'den fazla sinir iyileştirme girişimleri yapılmaktadır [97]. Sinir hastalıklarında ve yaralanmalarında tekrardan aksonal büyümeyi stimule edecek terapötik yollar ve tedavi yöntemleri halen emekleme döneminde.

2.10 Fasiyal Sinir Hasarı Sonucu Nörosensoriyel Rahatsızlıkların Tedavisi

Fasiyal sinir paralizinin güncel tedavi yaklaşımlarına bakıldığında periferik FP, tüm fasiyal sinir dallarında zayıflık, kaşın sarkması, ağız köşesinin sarkması, ağızın simetrik olarak kapanmaması, kuru göz, hiperakus, bozulmuş tat alma duyusu veya kulak etrafındaki ağrı gibi belirtilere sahip olduğu görülmektedir. Fasiyal sinir lezyonlarının prognozu için sinir iletim çalışmalarının geçerliliğini değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmasına rağmen sinir ileti çalışmaları lezyonun ciddiyeti ve doğası hakkında faydalı bilgiler sağlayabilir [49]. Özellikle Bell

paralizisinin tedavisi, geniş, prospektif, randomize ve kontrollü çalışmaların eksikliğinden dolayı tartışılmalıdır [98]. Tedavinin ana amaçları iyileşmeyi hızlandırmak, iyileşmeyi tam anlamıyla gerçekleştirmek, kornea komplikasyonlarını engellemek ve viral replikasyonunu inhibe etmektir [49]. Ayrıca psikolojik destek de gerekmektedir. Hastalar düzenli takip gerektirir. Bell paralizi olan hastalar bir uzmana yönlendirilmeli ve tedavi mümkün olan en kısa sürede başlamalıdır [49].

Tedavi şekli, orta ve ağır dereceli paralizileri tedavi etmek için kullanılan önlemler ve akut önlemler olarak ikiye ayrılabilir;

2.10.1 Sinir yaralanmalarının cerrahi olarak tedavisi

Travmatik fasiyal paralizleri değerlendirilirken, anamnez, fizik muayene ve laboratuvar verileri büyük önem arz eder. Paralizin meydana gelme şekli, travma esnasında mı yoksa ilerleyen süreçte mi meydana geldiği, tedavi planlamasında ve hasta takibinde belirleyici etkenlerdir. Travma esnasında fasiyal sinir paralizinin meydana geldiği veya sinirde kesi olduğu düşünülen bir vaka durumunda acil cerrahi tedavi planlanmalıdır. Travmatik paraliz var olduğu düşünülen vakada ise temporal ve mastoid bölgelerde ekimoz var olup olmaması önem taşır [40].

Künt ve penetran travmalar sonucunda, travma esnasında olmayıp, zaman içerisinde yavaş seyirli ilerleme gösteren fasiyal paralizlerin nedeni sinirde ödem oluşmasına bağlıdır. Bu durumda tedavi Bell paralizi tedavisi gibi, yapılacak elektrofizyolojik test sonuçlarına bağlı olarak planlanır. FP ilerleme gösterip sinirde ileri dejenerasyon geliştiği gözlemlenen vakalarda ve travma sonrasında ani gelişen FP olgularında, hasar bölgesinin cerrahi eksplorasyon endikasyonu mevcuttur [23].

Cerrahi operasyonlara bağlı olarak meydana gelen fasiyal paralizler en yaygın olarak serebellopontin köşe cerrahisi, iç ve orta kulak cerrahisi ve parotis bezi cerrahisi esnasında meydana gelmektedir. Eğer sinirde meydana gelen kesi cerrahi esnasında farkedildiyse, gerekli onarım derhal yapılmalıdır. Travma esnasında gelişen paraliz veya kaybedilen sinir devamlılığı söz konusu ise acil cerrahi girişim planlanmalıdır. Temiz, keskin ve 24 saatten az süreden evvel meydana gelmiş yaralanmalarda primer tamir endikasyonu bulunur ve normal görünüme sahip anatomik yapılar içerisinde skar dokusu meydana gelmeden cerrahi tedavi sağlamak mümkündür. Distalde kalan ve deinnerve olan dokunun kısa süre içerisinde reinnervasyonunun sağlanması acil cerrahi girişimin önemini artırmaktadır, Grabb'in [99], yapmış olduğu çalışmada primer cerrahinin sekonder cerrahiye nazaran daha üstün olduğu belirtilmiştir. Cerrahi

sonrası fark edilen inkomplet paralizilerin sebebi sinirde oluşan gerilme, sıkıştırılma veya bozulan kanlanma durumlarına bağlı olarak gelişen ödemdir. Bell paralizisi tedavi protokolü yapılır [30].

Periferik sinir yaralanmaları sonucunda; sinir bütünlüğünün bozulması, 4 aydan fazla süren anestezi veya hipoestezi gelişme göstermemesi cerrahi tedaviyi gerektirmektedir. Bu onarımlar aşağıdaki yollarla yapılmaktadır;

1. Dikiş: Epinöral veya fasiküler olmak üzere iki şekilde yapılabilir. Epinöral dikiş; tamamıyla kesik olmuş sinirlerde kısa sürede kolayca uygulanabilen klasik bir yöntemdir, fakat fasiküllerin tam uç uca yaklaştırılamaması dezavantajdır. Fasiküler dikiş yönteminde ise; fasiküler bütünlüğün daha kolay sağlanabilmesine karşılık daha uzun sürmesi ve uygulanabilirliğinin zor olması dezavantajdır. Yapılan çalışmalarda uç uca anastomozun en iyi onarım metodu olduğu, bunun mümkün olmadığı durumlarda otojen dondurulmuş kas greftinin sinir greftine tercih edilmesi gerektiği belirtilmiştir [100, 101].
2. Greft: Sinir grefti veya kas grefti kullanılabilir. Greftin uzunluğu gerilim oluşmaması için önemliyken özellikle sinir greftlerinde santral nekrozu önlemek adına greft çapı çok geniş olmamalıdır. Yapılan çalışmalarda 2 ile 4 cm uzunluğundaki defektlerin kas grefti ile başarılı bir şekilde onarılabildiği fakat 5 cm uzunluğundaki defektlerde kas greftlerinin başarısız olduğu bildirilmiştir [100, 102].
3. Politetrafloretillen tüpler: Politetrafloretillen (PTFE) kardiyovasküler, ürolojik, plastik ve rekonstrüktif, kulak, burun, boğaz ve abdominal ameliyatlarda yaygın olarak kullanılan fizyolojik bir materyaldir [103, 104]. İdeal bir sinirin 2 temel özelliği olan biyouyumlu ve yarıgeçirgen olması büyük önem taşır [105]. Bu nedenle sinir rekonstrüktif cerrahi operasyonlarında kullanımının değerlendirilmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Çoğu çalışmada hematoma veya enfeksiyon riskini ortadan kaldıran genişletilmiş politetrafluoroetilen (PTFE) tüpler kullanılmaktadır. Bu sonuçlar çeşitli PTFE tüp kullanılarak yapılan çalışmalarla da uyum göstermektedir. PTFE tüplerinin farklı bölgelerdeki etkinliği birkaç araştırmacı tarafından da belirtilmiştir [106, 107].
4. Kranial Sinir Transfersleri: Mimik kasları henüz atrofiye uğramamış olduğu proksimal fasiyal sinirin irreversibl hasarlarında, bu kaslara innervasyon

sağlamak amacıyla kraniyal sinirlerin distal segmente koaptasyonudur. Bu amaçla hipoglossal sinir ve aksesuar sinir sıklıkla kullanılan kafa çiftleridir. Bir kraniyel sinir olmamakla beraber, frenik sinir de daha seyrek olarak fasiyal innervasyonunda tercih edilebilmektedir. Bu yöntem tercih edilen sinire ait kaslarda fonksiyon kaybı yaratacağı gibi, sağladığı fasiyal hareketin de sınırlılığı ve karşı yüz yarısı ile farklı olması dezavantajlarına sahiptir [108, 109].

5. Fasiyofasiyal anastomoz: Sağlam taraf fasiyal sinir dallarının %50 ye varan liflerin denervasyona yol açmadan kesilebilmesi ve bu feda edilen sinir dalcıklarına bir sinir grefti ile yapılan anastomoz sonrasında paralizli ağız yarısına innervasyonun taşınması esasına dayanır. İlk aşamada sağlam tarafta fasiyal sinirin bukkal dalları izole edilir. Sinir uyarıcısı yardımıyla dalların innervasyon alanları saptanır ve sural sinir kesitine uygun bir dal feda edilerek sinir greftine bağlanma gerçekleştirilir. Bazen sural sinir fasiküllerine uygun birkaç dal feda edilerek greftin her fasikülü başka bir dala anastomoze edilebilir. Tek bir sinir grefti yanısıra birden fazla greft ile birkaç bant halinde fasiyofasiyal anastomoz da yapılabilmektedir. Sıklıkla üst dudak, çene altı ve frontal bölgede hazırlanan tünellerle, cilt altından geçirilen greftler karşı yüz yarısına taşınırlar. Sinir rejenerasyonunun karşı yüz yarısına taşınması 6-12 aylık bir dönemi içerir. Bu bekleme periyodu içerisinde perküsyon ile Tinel bulgusu araştırılarak sinir rejenerasyonu takip edilebilir. Tek başına Tinel bulgusu sinir rejenerasyonunun izlemi için yeterli olabilmektedir. Ancak şüphede kalınan olgularda, ikinci operasyonda sinir greftinin distal ucundan hazırlanacak “frozen section” ile rejenerasyonun distal uca ilerleyip ilerlemediği kesin olarak gösterilebilir. Bu seansta sinir grefti uygun fasiyal sinir uçlarına veya mimik kaslarının irreversibl hasarı söz konusu olan olgularda rekonstrüksiyonu sağlamak üzere bölgeye taşınan fonksiyonel kasa ait motor sinire anastomoze edilebilir [110-114].
6. Doku Adezivleri: Mikronöral anastomoz sağlamada kullanılan bu materyallerin sinir fleksibilitesini ve elastisitesini azalttığı, sitotoksik etkisi ile uygulama bölgesi çevresinde büzülmeye ve progresif fibröz doku reaksiyonuna neden olduğu belirtilmiştir [115]. Çalışmalarda fasiyal sinir onarımında epinöral dikiş ve fibrin yapıştırıcı deneysel olarak kıyaslanmış ve

epinöral dikişin anastomoz sağlamada fibrin yapıştırıcıya göre etkili ve hızlı olduğu bulunmuştur [116].

Periferik sinir sistemi onarımına ilişkin yapılan çalışmalara gözatacak olursak;

Sinir defektine kemik iliği stroma hücrelerinin transplante edildiği bir çalışmada sinir liflerinin sayıca ve boyutça arttığı [117], başka bir çalışmada ise 1 mm'lik sinir defektine sinir büyüme faktörü (NGF) ekilmiş ve sadece termosensitif kısımlarda rejenerasyon gözlenmiş [118], transplante edilen nörotrofin-3 (NT-3)'ün ise duyuusal ve anatomik fibrillerin uzun dönem fonksiyonel iyileşmesinde negatif etkisi olduğu ifade edilmiştir [119].

Bununla beraber lingual sinir onarımında eklenen insan rekombinant BDNF (brain-derived neurotrophic factor)'nin kullanıldığı bir çalışmada endojen BDNF'nin rejenerasyonda olumlu etkisi olduğu buna karşılık eksojen BDNF'nin negatif yönde etkisi olduğu gözlenmiştir [120].

Lingual sinir onarımını takiben 1 yıl sonra insanlarda fungiform tat reseptörlerinin, tat duyusunun ve bazı duyuusal fonksiyonların onarıldığı bildirilmiştir [121]. Fungiform papillaların kaybı lingual sinir hasarı için teşhis aracı olabilirken bunların tekrar artışı sinir onarımının ardından cerrahinin başarısını göstermektedir [121].

2.10.2 Akut tedaviler

Göz koruma; Bell paralizi ile ilgili en büyük sorunlardan biri, göz kapağının açık kalması sonucunda göz tutulumu yaşanmasıdır. Bu durumda, göz bakımı, yetersiz göz kapağı kapanması ve yırtılmaya bağlı olarak korneanın dehidrasyon, kuruma veya aşınmaya karşı korunmasına odaklanır [49]. Gündüz ve gece boyunca göz merhemleri ve bandajla göz kontrolünün sağlanması önerilmektedir.

Mim ve fizyoterapi; FP fizik tedavinin etkinliği konusunda sadece birkaç kontrollü çalışma vardır [49]. BP olan 50 hastanın randomize edilmiş bir çalışmada, otomasaj, gevşeme egzersizleri, senkinezin inhibisyonu, koordinasyon egzersizleri veya duyuusal ifade egzersizlerini içeren mime terapisi uygulanmış ve sonucunda yüz sertliği, dudak hareketliliği ve yüz sakatlık endeksinin fiziksel ve sosyal endekslerinde gelişme olduğu belirtilmiştir [122]. Bell paralizinden geriye kalan semptomları olan hastalarda fizyoterapi uygulamasından olumlu etkiler rapor edilmiştir [123].

Steroidler BP tedavisinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen, bu endikasyondaki etkinliği açıkça gösterilmemiştir [98]. BP'de steroidlerle ilgili çalışmaların çoğu

küçük bir örneklem boyutuna sahip, geriye dönük, gözlemsel tasarıma sahip ve grafik incelemelerine dayanmaktadır. Bazı çalışmalar BP tedavisinde steroidlerin faydalı etkilerini açıkça gösterirken [124-126], bazı çalışmalar steroidlerin hiçbir etkisi olmadığını belirtmektedir [127-129].

2.10.3 Geç dönem tedaviler

Darbeleri elektrik akımı; Özellikle zayıf sonuç vermiş FP ve kronik fasiyal sinir hasarı olan hastalarda uzun süreli elektrik stimülasyonu yararlı olabilir. Kronik BP olan 12 hasta ve fasiyal sinirleri cerrahi olarak sakrifiye edilmiş 5 hastaya 6 ay boyunca günde 6 saat elektroterapi uygulanmış ve hastaların fasiyal sinir latanslarının anlamlı olarak azaldığı görülmüştür [130].

Altın ağırlıklı implant; Bell palsisine bağlı olarak lagofthalmisi (göz kapatamama) olan 16 hastanın üst göz kapaklarına altın implantasyonu uygulamasıyla lagofthalminin belirgin şekilde azalmasına ve korneadaki korozyonun %100 azalmasına neden olmuştur [131].

Fasiyal sinir grefti; 1982- 1997 yılları arasında fasiyal sinir grefti yapılan 27 hastanın retrospektif bir çalışmada, siniri, meatal foramenlerin distalinde bir bölgeye greftlenenlerin, meatal foramenlerin proksimalinde anastomoz olanlara göre daha iyi bir sonucu olduğu belirtilmiştir [132]. Mikronörovasküler serbest kas transferi ve çapraz yüz sinir grefti diğer tedavi seçenekleridir. İkincisi ısırma için kullanılan sinirlerden birini içermektedir [133].

FP bir yıl sonrasına kadar iyileşebilir. Tamamlanmamış paralizili hastalar tam paralizili hastalara göre daha iyi prognoza sahiptir [134] ve hasta ne kadar gençse prognoz o kadar iyi olmaktadır [50, 135, 136]. Tamamlanmamış BP'li hastalarda %94'e kadar tam iyileşme sağlanır [49]. Yaşlı hastalar ve şiddetli zayıflığı olanlar için sonuç daha az olumludur [137]. Tedavi olmadan, tam Bell paralizisinin prognozu genel olarak adil olmakla birlikte, vakaların yaklaşık %20–30'unda çeşitli derecelerde kalıcı sakatlık kalmaktadır [133, 138, 139]. BP'nin 9 ay sonra tam olarak düzeldiği 496 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %94'ünde tek başına veya asiklovir ile kombinasyon halinde kortikosteroid aldığı belirtilmiştir [124]. BP olan hastalarının yaklaşık %10'u ortalama 10 yıllık bir gecikmeden sonra bir veya daha fazla rekürrens yaşar [140].

Nörosensoryel rahatsızlıklarda daha başarılı bir tedavi uygulamak için ilk şart, etkin değerlendirme ve erken tanının yapılmasıdır. Erken yapılmış bir sınıflama ve doğru

yapılmış bir sensoriyel değerlendirme, tedavide çok önemli rol oynamaktadır. Hastalıkları benzer olan bireyleri benzer şekilde tedavi etmek, tek bir hastalık için semptomların ortaya çıkışında birden fazla mekanizmanın olabileceğini unutmamak, hastalığın seyri sırasında değişik mekanizmaların dönemsel olarak baskın karakter kazanabileceğini ve değişik hastalıkların aynı semptomları yapabileceğini akılda tutmak gerekmektedir. Nörosensöriyel şikayetleri olan hastalarda tedavinin amacı, o hastalığa ait spesifik belirti ve semptomlara karşı olmalıdır. Tedavi yaklaşımı ağrının olabildiğince hafifletilmesi ve yaşam kalitesinin yükseltilmesini kapsamaktadır.

Nörosensöriyel rahatsızlıkların tedavisinde antidepresanlar, antikonvülzanlar, opioidler, topikal ajanlar (kapsaicin gibi) gibi farmakolojik tedavinin yanı sıra transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) ve spinal kord stimülasyonu, kriyoterapi, ozon terapi, düşük doz lazer terapi ve nöroşirürjikal cerrahi yaklaşımlar gibi çeşitli girişimsel yöntemlere de yer verilmektedir.

2.10.4 Sinir yaralanmalarında farmakolojik tedavi

Bu hastalarda tedavi cevabının belirleyicileri tam anlamıyla belirlenmemiştir. Ayrıca ilaç etkilerinin, altta yattığı ağrı mekanizması ile tam olarak uyum sağlamadığı düşünülmektedir. Bu sebeple, genel yaklaşım ilaç veya ilaç kombinasyonlarının en az yan etki ile en başarılı tedavi sağladığını düşünmeye yönelik sıralı bir tedavi yöntemi uygulamaktan geçmektedir [141].

2.10.4.1 Steroidler

Bu tedavinin amacı perinöral ödemi azaltıp sinir üzerindeki basıyı kaldırmaktır. Sistemik steroid tedavisinin bu alanda etkinliği hakkında çok az veri olmasına karşın, sinir zedelenmesi sonrası kullanımı hekimin sorunu çözmek için uygulayabileceği basit bir müdahalededir. Seo ve ark. sagittal split osteotomisi uyguladığı ve 4 farklı gruba ayırdığı 27 hastaya farklı sürelerde steroid tedavisi uygulamış ve tedaviden 4 hafta sonra değerlendirilen sonuçlarda steroid kullanımının sinir yaralanmalarının iyileşmesinde anlamlı etkisi olduğunu belirtmişlerdir [142].

Metilprednizolon uzun etkili sentetik bir glukokortikoiddir, mineralokortikoid etkinliği çok düşüktür. Genel olarak glukokortikoidler karbonhidrat metabolizması üzerinde insüline zıt etkilere sahiptir. Karaciğerde glukoneogenezi artırır, karaciğer hariç diğer dokularda protein sentezini inhibe eder. Altta yatan neden ne olursa olsun suprafizyolojik konsantrasyonlarda enflamasyonun tüm bulgularını ortadan kaldırır. Bu etkiyi başlangıç döneminde nötrofil, bazofil ve makrofajlardan salınan

kemotaktik ajanların salınım ve sentezini inhibe ederek, daha sonra makrofaj migrasyonunu önleyerek ve trombosit aktive edici faktörü inhibe edip lizozom membramlarını stabilize ederek sağlar [143].

Antiinflamatuvar ve antialerjik etkileri nedeniyle metilprednizolon tüm otoimmün hastalıkların tedavisinde, aspirasyon ve kimyasal pnömoni tedavisinde, malign tümörlerin ve birçok hematolojik hastalığın tedavisinde yağın olarak kullanılan bir ilaçtır. Antioksidan özelliği ve lipid peroksidasyonunu inhibe etme özelliğinden dolayı yüksek dozlarda doku hasarını azaltmaktadır. Yüksek doz metilprednizolon kullanımının spinal kord hasarını azalttığı gösterilmiştir [144, 145].

Bell paralizisinin rutin tedavisinde en çok tercih edilen ajan steroidlerdir. Antiinflamatuvar ve antiödem etkiden yararlanılarak FS'nin fallop kanalı içindeki sıkışmasını azaltmak ve dejenerasyonu önlemek amacıyla kullanılır. Klasik tedavi protokolünde 1mg/kg/gün prednizolon iki eşit dozda uygulanır ve başlangıç dozu altı gün devam ettikten sonra dört gün içinde ilaç azaltılarak kesilir [146]. İnkomplet paralizi durumunda yüksek iyi prognoz nedeniyle kimi yazarlar steroid tedavisi önermemiştir [147], ancak tedavi başlandığında paralizinin ağırlığı ile tedavi etkinliği arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar vardır [146].

2.10.4.2 Antidepresanlar

Depresyonun sıklıkla nöropatik ağrıya eşlik etmesi sebebiyle antidepresanlar tedavide faydalı olabilirler [8].

2.10.4.3 Trisiklik antidepresanlar (TCA)

Nöropatik ağrı tedavisinde, uzun yıllardır TCA'lar ilk seçenek olarak görülmektedir. Serotonin ve norepinefrin, endojen opioidler ve Gamma-aminobütirik asit (GABA) ile birlikte nosiseptif yolların aktif olmasını modüle eden inhibitör nöron ağını oluşturan nörotransmitterler arasında yer alır. Nöropatik ağrıdaki TCA mekanizması multimodal yapıdadır. TCA'lar, Na kanal blokajı aracılığı ile periferik sensitizasyonu önler ve aynı zamanda inhibitör kontrollerin kaybını engelleyerek de etki gösterirler [148].

Amitriprilin TCA'ların en sık kullanılanıdır. Oral başlangıç dozu 10mg/gün olup gece verilir ve her 3 günde bir doz 10 mg arttırılarak 25-150 mg/gün dozuna çıkartılabilir. Etki göstermesi birkaç gün içerisinde gerçekleşir. TCA'nın diyabetik nöropati ve

postherpetik nevraljide kanıt düzeyi A'dır. Diyabetik hastalarda tutulum bulguları otonomsa kontrendikedir [141, 149].

2.10.4.4 Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)

SSRI'lar serotoninin presinaptik geri alımını inhibe eder ve bu şekilde sinaptik serotonin seviyesini arttırarak ağrının inen inhibitör yolları aracılığı ile baskılanma düzeyini arttırmaktadırlar. Na kanal blokajı etkisi olmadığı için periferik sensitizasyon giderici özelliklerine sahip değildirler. Serotoninin presinaptik geri alımına spesifikite göstermeleri nedeniyle TCA'larda gözlemlenen yan etkiler bu ilaç kullanımında görülmez [148, 150]. Bu olumlu özelliklerine karşın yine de yapılan çalışmaların şüpheli sonuçları nedeni ile SSRI'lar nöropatik ağrı tedavisinde çok fazla önerilmemektedir. Yine SSRI'larda görülen bazı yan etkiler de; ishal, anksiyete, rahatsızlık hissi, bulantı, uykusuzluk ve seksüel disfonksiyonlardır [141, 148, 150].

2.10.4.5 Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI)

Bu grupta yer alan venlafaksin ve duloksetin; hem noradrenalin hem de serotonin geri alım inhibitörü olarak bilinmektedirler. SNRI'lar dopamin geri alımını çok zayıf bir şekilde inhibe etmektedirler. Antikolinergik yan etkileri minimal düzeyde olup, histaminergik etkileri de olan ilaç türevleridirler [148].

Venlafaksin'in en çok görülen yan etkileri; hipertansiyon, irritabilite, bulantı, insomnia, kusma ve kabızlık olup, duloksetinde ise bu yan etkiler somnolans, terleme, dispepsi, bulantı, kabızlık, ağız kuruluğu ve sersemlik olarak görülmektedir [150].

2.10.4.6 Antikonvülzanlar

Kalsiyum kanal $\alpha 2\text{-}\delta$ ligandları

Nöropatik ağrıda ana etki mekanizması halen bilinmeyen bu ilaçların, voltaja bağlı kalsiyum (Ca) kanallarının, alfa 2 delta ($\alpha 2\text{-}\delta$) subünitine yüksek affinitesi vardır. Bu ilaçlar Ca akışını presinaptik sinir terminallerine azaltıp pronosiseptif nörotransmitterlerin salınımını inhibe etmektedirler [148, 149].

Gabapentin ve pregabalin

Gabapentin ve pregabalinin hem postherpetik nevralji hem de diyabetik nöropatide kanıt düzeyi A'dır [149]. Gabapentinin başlangıç dozu günde 3 eşit doza bölünmüş olarak verilen 900 mg/gün olarak bildirilmektedir. Başlangıç dozunun düşük seviyede tutulması ve 3-4 günlük doz titrasyonu ile yükseltilmesi önerilmektedir. Gerek duyulduğunda doz 3600 mg/gün'e kadar arttırılabilmektedir. Böbrek fonksiyonları

doğru çalışmayan hastalarda gabapentin dozu kreatinin klirensi dikkate alınarak ayarlanmalıdır. Gabapentinin nonlinear farmakokinetik ve etkin dozu yakalamak için uzun süreli doz titrasyonu gerektiren zayıf oral emilim gibi kullanımlarında sınırlamalar bulunmaktadır. Sıklıkla karşılaşılan yan etkileri somnolans, karın ağrısı, baş ağrısı, dengesizlik, bulantı ve konfüzyondur. Nadiren de olsa miyoklonik yan etki de görülebilir [150].

Karbamazepin

Karbamazepinin, altın standart olarak trigeminal nevralji tedavisinde gösterilmekte olup tedavide başarılı ve yüksek etkinliği bilinmektedir. Tanısı yeni konulmuş hastalarda ilk tercih olarak kullanılmakta olan karbamazepinin yan etkileri minimuma indirmek için düşük dozda başlanarak yavaş bir titrasyon yapılmalıdır. 300mg/gün dozunda başlanarak her üç günde bir 100 mg arttırılarak mümkün olan etki en düşük dozda kullanılmalıdır. Özellikle yaşlı bireylerde daha dikkatli kullanılması gereken bu ilaçların lökopeni, trombositopeni, ve hiponatremi açısından yakın takip yapılmalıdır. İlaç etkileşimleri hususunda daha dikkatli olunmalıdır. Trigeminal nevralji tedavisinde diğer bir seçenek olarak önerilen okskarbazepin, karbamazepinden daha iyi tolere edilmektedir ve daha az ilaç etkileşimi bulunmaktadır. Yüksek doz kullanımlarda hiponatremi konusunda dikkatli olunmalıdır. Lamotrijin ise ikinci seçeneklerden biridir [149, 151, 152].

2.10.4.7 Opioidler

Opioid analjezikler presinaptik ve postsinaptik opioid agonistleri olup bir kaç randomize kontrollü çalışmada farklı periferik ve santral nöropatik ağrılı durumlarda etkinliği gösterilmiştir. Tramadol μ -reseptör agonizminin yanı sıra serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe ettiği için SSRI ve SNRI'lar gibi serotonerjik ilaçlar ile etkileşimi sonucu "Serotonin Sendromu" na yol açabilirler. Bu sebeple birlikte kullanılmamaları önerilmektedir. Bağımlılık potensi, tolerans gelişimi ve yan etkileri kanser ile ilişkili olmayan ağrılarda kullanımını sınırlayabilmektedir [141].

2.10.4.8 Botulinum toksin

Ağrılı diabetik nöropatisi ve periferik sinir hasarı olan hastalarda yapılan plasebo kontrollü 2 çalışmada botulinum toksin enjeksiyonunun analjezik etkisi belirtilmiş olup bu konuda daha ileri düzeyde çalışmalar gerekmektedir [153, 154].

2.10.5 Alternatif tedaviler

Genel olarak girişimsel tedaviler, farmakolojik tedaviye cevap vermeyen veya yetersiz cevap veren hastalarda diğer tedavilerle birlikte kullanılmaktadır. Bu tedavilerin etkinlik ve güvenilirliği konusunda yapılmış çalışmalar bulunmakta olup önerilerin geçerliliğinin sınırlı olduğu bildirilmiştir [141].

2.10.5.1 Sinir stimülasyonu terapileri

Sinir stimülasyon terapileri iki farklı şekilde uygulanabilmektedir. Bunlar; transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), perkütan elektriksel sinir stimülasyonu (PENS)'u içermektedir. Etki mekanizmalarının spinal kord düzeyinde endojen opioidlerin stimülasyonu ile ağrılı stimulusun iletimine engel olabileceği düşünülmektedir [155].

TENS'in önemli avantajlarından biri taşınabilir ve kolay uygulanabilir olmasıdır. TENS'in ağrılı diyabetik nöropatide etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği bir meta-analizde 6 haftalık takip sonucunda TENS'in ağrı skorlarında anlamlı azalmaya yol açtığı ve hiçbir yan etkisi gözlenmediği bildirilmiştir. Fakat yapılan çalışmaların kısa süreli ve örnek sayıları küçük çalışmalar olması sebebiyle uzun süreli etkinlik değerlendirilmesi için daha ileri çalışmalara gereksinim duyulduğu bildirilmiştir [155]. PENS; elektrotlara bağlı akupunktur benzeri iğnelerle periferik sinirlerin stimülasyonu sağlanmaktadır. PENS'in diyabetik nöropatide kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar olumlu sonuçlar vermiştir [156]. Kullanılan bu teknikte, elektriksel spinal kord stimülasyonu epidural aralığa sabitlenen elektrotlar aracılığı ile dorsal kolon veya sinir köklerinin uyarılması ile gerçekleştirilmektedir. Torasik spinal korda spinal dinorfin salınımı ile inen inhibitör yolların modülasyonu ile ağrı kontrolünde rol aldığı düşünülmektedir ve bu teknik invaziv bir teknik olmakla beraber birçok medikal tedaviye cevap vermeyen kronik nöropatili hastalarda denenebileceği sonucuna varılmıştır [156]. Motor korteks stimülasyonu veya transkraniyal manyetik stimülasyonu da nöropatik ağrı sendromlarında, hem tedavi amaçlı hem de araştırma amaçlı kullanılmaktadır [157].

2.10.5.2 Ozon ve lazer uygulamaları

Ozon

Ozon (O₃), oksijenin doğada yüksek enerjili elektrik akımına ve ultraviyole ışınlarına maruz kalması sonucunda üç oksijen atomundan oluşan keskin kokulu ve renksiz bir moleküldür.

Medikal ozonun tarihçesi

Ozon gazı 1839 yılında Alman kimyacı Christian Friedrich Schönbein tarafından keşfedilmiştir. Adı Yunanca “koklamak” anlamına gelmektedir. Keşfinden sonraki yıllarda ozon, dezenfektan olarak kullanılmıştır. 1860 yılında Monaco şehrinin su tesisatında dezenfektan olarak ozon kullanılmaya başlanmıştır. Ozonun bu dezenfektan etkisi güçlü okside edici özelliğinden kaynaklanmaktadır. Ozon, tüm toksinleri okside edebilme kapasitesine sahiptir [158]. Ozon, ilk olarak tıp alanında Birinci Dünya Savaşı sırasında Albert Wolff tarafından Alman askerlerin kangren ve ciddi yaralanmalarını tedavi etmek için kullanılmıştır [159]. Doktor Erwin Payr 1935 yılında cerrahide, E. A. Fisch ise ilk defa diş hekimliğinde ozonu kullanmıştır [160].

1935 yılında Berlin’de toplanan 59. Alman Cerrahi Birliği Toplantısı ozonun tedavi edici bir ajan olarak gündeme alındığı ilk önemli bilimsel toplantıdır. Bu toplantıda, Dr. Erwin Payr “Cerrahi’de Ozon Uygulamaları” başlığı altında kendi vakalarından oluşan bir sunum yapmıştır. 1957 yılında Alman asıllı Dr. J. Hansler medikal ozon jeneratörü patentini almıştır. 1958 yılında ise Dr. J. Hansler ve Dr. Hans Wolf derideki hastalıklarda ozonu torbalama yöntemi ile uygulamıştır. 1968 yılında Dr. Hans Wolf, major otohemoterapi yöntemini sergilemiştir [160].

1976 yılında Diş Hekimi R. Türk ozonlu su ile ağız enfeksiyonlarını ve ağız yaralarını tedavi etmiştir. 1977 yılında Dr. R. Viebahn ozonun vücuttaki etkilerini fizyolojik olarak açıklamıştır. 1979 yılında Dr. G. Freibott ilk kez AIDS hastalarına ozon terapi uygulamıştır. 1981 yılında Dr. H. Werkmeister düşük ozon dozlarının yara iyileşmesini sağladığını göstermiştir [160]. 1981 yılında Dr. Z. Fahmy intraartiküler ozon tedavisiyle eklem rahatsızlığı olan hastalarını tedavi etmiştir. 1987 yılında Dr. H. G. Knoch cerrahi kolit hastalarını rektal uygulama ile tedavi ettiğini bildirmiştir. 1990 yılında Dr. Bocci günümüzde de geçerliliği olan ozonun immün sistemi güçlendirdiğini bilimsel olarak kanıtlamıştır. 1991 yılında H. Kirchner diş hekimliğinde kök kanal tedavilerinde dezenfektan ve antiseptik ajan olarak ozonu başarıyla uygulamıştır. 1998 yılında Dr. Bocci ve Dr. Leon, ozonun serbest radikallere karşı antioksidan sistemlerini aktive ettiğini bilimsel olarak göstermişlerdir. 2001 yılında Dr. Lell ve çalışma ekibi ozon verilmiş hayvanların daha sonra sıtma etkeni ile hasta edildiklerinde etkenin kan hücrelerinde büyüüp üreyemediğini göstermiştir [160, 161].

Ozonun fiziksel özellikleri

Ozon atmosferin genellikle üst tabakalarında bol miktarda bulunan bir moleküldür. Oda sıcaklığında açık mavi renkli bir gaz olan ozon, havadaki konsantrasyonu 2 milyonda bir (ppm) dir ve kendine has farklı bir kokusu bulunmaktadır [162]. Tablo 2.6'de ozonun fiziksel özellikleri bildirilmiştir.



Tablo 0.5. Ozonun Fiziksel Özellikleri [162]

Fiziksel Özellik	Değer
Molekül ağırlığı	47,98 g/mol
Kaynama noktası	-111,9 °C
Erime noktası	-192,7 °C
Kritik sıcaklık	-12,1 °C
Kritik basınç	5,53Mpa
Yoğunluk (gaz)	2,144kg.m ³
Yüzey gerilimi	3,84*10N ⁻² .mm ⁻¹
Isı kapasitesi (Sıvı)	1884J.kg-1.K ⁻¹
Isı kapasitesi (Gaz)	818J.kg-1.K ⁻¹
Buharlaşma enerjisi	12.2kJ.mol ⁻¹

Ozonun kimyasal özellikleri

Ozonun molekül ağırlığı 47,98 g/mol olan üç atomlu, oldukça kararsız bir oksijen bileşiğidir. Kısa yarılanma ömrü ile ısı ve basınç gibi çevre koşullarına bağlı olarak hızlı bir şekilde moleküler oksijenden atomik oksijene dönüşmektedir. Ozonun suda ayrışma işleminde ikinci oksidan olarak oluşan hidroksit (OH) molekülü ayrışmayı hızlandırır[163].

Ozonun medikal alanda kullanımı

Ozon terapi genellikle belli bir miktarda oksijen-ozon karışımının vücut boşluklarına ya da dolaşım sistemine uygulanmasıdır. Bu karışım intramuskular, intravenöz, intraartiküler, intrarektal, intraplevral ve intradiskal uygulanabildiği gibi topikal yolla da uygulanabilir [164]. Ozon reaktif bir molekül olması sebebiyle medikal alanda kullanım esnasında dikkat edilmesi gereken bazı önemli hususlar söz konusudur. Ozon, hiçbir zaman saf olarak verilmemeli ve belli oranda oksijenle karıştırılarak uygulanmalıdır. Bu karışım da oksijen %95'den az, ozon %5'ten fazla olmamalıdır. Günümüzde çoğu ozon jeneratörü bu karışımı sağlayacak özellikte üretilmiştir. Normal atmosfer havası bu karışıma penetre olmamalıdır. Ozon reaktif bir molekül olduğundan atmosfer havası ile tepkimeye girerek nitrojen dioksit (N₂O₂) oluşabilmektedir. Bu gaz vücut dokuları için oldukça toksik bir gazdır. Ayrıca emboliye sebep olmaması için ozon gaz olarak damar sistemi içerisine verilmemelidir. Ozon, diğer gazlar (O₂, CO₂) gibi suda çözünür. Çözünmesi basınca, sıcaklığa ve yoğunluğuna bağlıdır. Biyolojik sıvılarda ise ozon, oksijenden farklı olarak hızlıca biyomoleküler yapılar ile reaksiyona girer [164].

Ozon terapi tıp alanında enflamatuvar sürecin uzun ve yoğun olarak yaşandığı ve immün sistemin ön planda yer aldığı fizyopatolojik durumlarda başarılı ve etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Ozon yara iyileşmesi, enfeksiyöz ve iskemik hastalıklar ve yaşa bağlı maküler dejenerasyon gösteren vaka raporlarında olumlu etkileri göstermektedir[165, 166].

Bunlara ilave ozon medikal olarak;

Dejeneratif hastalıklarda (Diyabetik retinopati, maküler dejenerasyon), Akciğer hastalıklarında (Astım, amfizem, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, akut solunum bozuklukları),

- Fibromiyalji tedavisinde,
- Osteoartrit gibi bazı ortopedik hastalıkların tedavisinde,
- Osteomiyelit, abse, kronik ülser, diyabetik ayak, yanık tedavilerinde,
- Akut ve kronik enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde (açık yaralar ve kolit hepatit),
- Herpetik enfeksiyon, herpes zoster, papilloma virüs enfeksiyonları, kandida enfeksiyonları tedavisinde,
- Otoimmün hastalıklarda,
- Dolaşım bozukluklarının tedavisinde,
- Antiaging ve geriatri,
- Kanser tedavisinde,
- Nörolojik hastalıkların tedavisinde (Trigeminal nevralji, senildemans-alzheimer ve migren),
- Kronik yorgunluk ve haalsizlik durumlarında,
- Metabolizma hastalıklarında etkili olarak kullanılmaktadır [167].

Medikal Alanda Ozon uygulaması farklı yollarla yapılabilmektedir. Medikal alanda en yaygın olarak kullanılan başlıca ozon uygulama yöntemleri şunlardır:

1. Majör Otohemoterapi: Bu yöntemde ozon ve kan reaksiyonu, hastanın vücudunun dışında gerçekleşmektedir ve daha sonra hastanın kanı aktif alyuvar hücreleri ile reinfüzyona uğrattılmakta ve immün sistemi aktif eden

hücreler aktive olmaktadır. Bu işlem basıncı alınmış ve kapalı bir sistem içinde yapılır. Hastadan 50-100 ml kan alınır ve vücut dışında uygun dozda ozon ile zenginleştirilmektedir. Kan daha sonra hastaya rutin transfüzyonda olduğu gibi tekrar infüze edilmektedir. Majör otohemoterapinin en önemli endikasyonları arteriyel dolaşım bozuklukları, enfeksiyonlar, immün sistemin yetersizliğinden kaynaklanan hastalıklar ve romatizmal hastalıklardır [160].

2. Minör Otohemoterapi: 30 ml ozona dirençli tek kullanımlık enjektöre 10 mL oksijen/ozon karışımı doldurulur. 20 mg/ml, hastanın 3-5 ml kanına eklenir ve karıştırılır. İntramuskuler olarak yeniden enjekte edilir. Minör otohemoterapinin temel endikasyonları allerjik vakalar, furunculosis ve aknedir [168].
3. Rektal insuflasyon: Çocuklarda genellikle kullanılan yöntem olan rektal insuflasyon, rektal yolla ozon gazı uygulanmasıdır. Sistemik etkileri nedeniyle majör otohemoterapiye alternatiftir. İntravenöz reinfüzyonun damarların izin vermemesi sebebiyle uygulanamadığı yaşlı bireylerde, proktit ve kolit gibi patolojik durumlarda ve immün sistemi zayıflamış olan pediatrik hastalarda kullanılmaktadır.
4. İntraartiküler Ozon Enjeksiyonu: En çok diz ve omuz eklemleri dahil olmak üzere akut veya kronik ağrılı eklem rahatsızlıklarında kullanılmaktadır. İntraartiküler ozon enjeksiyonu, özellikle enflamatuvar ve dejeneratif kemik ve eklem hastalıkları, post-travmatik rahatsızlıklar ve ortopedik uygulamalarda uygulanmaya devam edilmektedir. İntraartiküler ozon tedavisi, ağrıda hızlı azalma sağlayıp, enflamasyonu azaltıp, buna bağlı olarak da erken mobilizasyon sağlamaktadır [168, 169].
5. Ozonize Su Uygulaması: Ozonize su, enfekte olmuş yaraya karşı topikal uygulama amacıyla kullanılmaktadır. Ozonize su kompresler biçiminde uygulanabilir. Kompresler, özellikle ödem oluşumu gibi enflamatuvar süreçlerin başlangıç aşamalarında ağrıyı azaltmada etkilidir. Ozonun lokal olarak tatbiki hücrel metabolizmayı aktive eder ve ATP'de artış sağlar. Ozonize su, çift damıtılmış sudan taze olarak hazırlanır. Bu suyun ml'si azami 20 mg ozon absorbe eder, oda sıcaklığında yarı ömür süresi yaklaşık 10 saattir; dolayısıyla gün boyu kullanılması mümkündür. Buzdolabında yarı ömür 5 güne çıkar, böylece ozonize suyun evde sürekli kullanılması da mümkündür. Ancak ozonize suyun cam kaplarda, tercihen serin yerde

hazırlanması, saklanması ve güneş ışığından sakınılması gerekmektedir. Ozonize su yeni yaralar, enfekte yaralar, mantar enfeksiyonları, herpes zoster ve dış otitis gibi durumlarda sıklıkla tercih edilmektedir [160].

6. Düşük basınçlı ozon gazı uygulaması: Lokal olarak sınırlı yaralarda ozon/oksijen karışımı plastik kap biçiminde bir cihazdan sürekli olarak tedavi edilecek olan bölgeye ulaştırılır. Bölge daha önce su ile ıslatılır. Basınç, yani kısmi vakum, hastanın kendisini en az rahatsız hissedeceği biçimde ayarlanır. Uygulamanın, özellikle radyasyon hasarında ve fistüllerde yararlı olabileceği bilinmektedir. Diyabetik ayak yaralarında plastik bir bot kullanılır ve hastanın bacağı bot içine yerleştirildikten sonra botun üst kısmı gaz kaçırmayacak şekilde kapatılarak ozon terapi uygulanmaktadır [170].
7. Ozona dirençli plastik kaplarda transkütan ozon irrigasyonu: Venöz ülserler ve geniş alana yayılan aşırı enfekte olmuş yaraların tedavisinde ozona dirençli plastik torbaların kullanılması pratiktir. Yara, uygulama öncesinde serum fizyolojik ile yıkanır; ardından özel bir bant ile gaz kaçırmayı önlenir. Ülser veya yara bölgesi ile gaz karışımının teması sağlanır. Medikal ozon ortalama 10-15 dakika kadar süreyle uygulanmaktadır [168].

Ozonun diş hekimliğinde kullanımı

Diş hekimliğinde ilk olarak 1933 yılında İsviçreli bir diş hekimi olan Fisch E tarafından, enfekte yara yüzeyini ve kronik olan periodontal enfeksiyonları tedavi etme amacıyla, sıvı formda ozon kullanılmıştır [171]. Medikal ozon diş hekimliğinde şu şekillerde kullanılmaktadır.

Sıvı ozon

Ozonun, oksijene oranla suda yaklaşık 10 kat daha fazla çözündüğü bilinmektedir. Ozonize suyun ağız içinde kullanılabilen diğer antibakteriyellere oranla biyoyumumluluğunun daha iyi olduğu toksisite araştırmalarında ise bilinen tüm antiseptiklere oranla en düşük toksisiteyi gösterdiği rapor edilmiştir (184). Ozonize suyun hemostaz sağlaması, lokal antioksidan etki ve anti bakteriyel etkileri nedeniyle diş hekimliğinde kullanılmaktadır. Ağız dezenfeksiyonu, enfekte yaraların tedavisi, stomatit ve diş çekimi sonrası kullanımı önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda ozonun sıvı formu, su (ozonize su) ve yağ (ozonize yağ) olarak kullanılmış olup, yakın zamanda jel (ozonize zeytinyağı) formu da bir çalışmaya konu olmuştur [172, 173].

Gaz ozon

Medikal ozon %95 ile %99,95 oranında saf oksijen ve %5 ve %0.005 ozon gazı karışımından oluşmaktadır [174]. Organik bileşenlere teması sonrası bozulması ve böylece sitotoksitesinin düşük olması, ozon gazının en büyük avantajıdır [175]. Ancak inhalasyon sonucunda ağız ve boğazda kuruluk, baş ağrısı, göğüste sıkışma ve öksürük bulguları ortaya çıkabilme ihtimalinden dolayı bu gibi sorunların önüne geçilebilmesi için aspiratör kullanılmalıdır.

Diş hekimliği dallarında ozon kullanımı

Restoratif diş tedavisi alanında ozon, genellikle başlangıç ve ileri derece çürüklerin tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca restorasyon sürecinde antibakteriyel etkiden yararlanmak amacıyla da kullanılmaktadır. Bir araştırmada, ozonun antibakteriyel etkinliğinin yanı sıra remineralizasyonda da etkili olduğu bildirilmiştir [176].

Endodontide ise, antibakteriyel etkiden yararlanmak amacıyla kullanılmaktadır. Yine bir çalışmada güvenli bir kanal içi medikament olarak kullanılan ozonize zeytinyağının başarılı sonuçları bildirilmiştir [177]. Diğer bir çalışmada ise ozonun çatlak diş sendromunda restorasyondan önce kullanımının faydalı olabileceğini bildirilmiştir [178].

Protetik diş tedavisinde ozon, genel olarak kullanılan malzemelerin dezenfekte işlemi sırasında kullanılmaktadır. Oizumi ve ark. ozonun hareketli protezlerin dezenfeksiyonu üzerine etkilerini araştırmış ve Staphylococcus aureus, Candida albicans, Streptococcus mutans, gibi tipik bakteriler üzerinde etkili olduğunu rapor etmişlerdir [179]. Periodontolojide olan çalışmalar ise daha çok patojen bakterilerin elimine edilmesi ve bouna bağlı periodontal ve peri-implanter hastalıkların tedavisinde başarılı sonuçlar alma üzerine yoğunlaşmıştır. Yapılan bir çalışmada 20 agresif periodontitisli hasta incelenmiş ve sonucunda Ozon uygulaması + mekanik tedavi ve sadece mekanik tedavi uygulanan bölgelerde cep derinliğinde anlamlı azalma görülmüştür. Ozon uygulaması ve mekanik tedavi bakteri sayısında anlamlı sayıda azalma sağlamıştır [180]. Dhingra ve arkadaşları ortodontik tedavi uygulanan hastalarda ozon ile subgingival irrigasyon yapmış ve klinik etkilerini değerlendirmişlerdir ve sonucunda subgingival ozonize su irrigasyonunun dişeti inflamasyonun azaltılmasında etkili olduğu görülüp, laktat dehidrogenaz enzim seviyesinde azalma saptanmıştır [181].

Literatür taraması yapıldığında sert ve yumuşak doku dahil tüm maksilofasiyal bölgede karşılaşılan sorunlarda oldukça fazla ozon çalışması bulunmaktadır. Ağız Diş ve Çene Cerrahisinde ozon uygulaması, önceleri yalnızca ağız içi ve ağız çevresi yaraların tedavisinde (aft ve herpes simplex) ve cerrahi işlemler sonrası ağrı, şişlik gibi problemlerin minimumda tutulmasında ya da ortadan tamamen kaldırmasında kullanılmakta iken günümüzde birçok alanda kullanıldığını görülmektedir. Ratlarda sinir hasarında OT uygulanan bir çalışmada ozonun siyatik sinir üzerinde iyileştirici etkisi ve etkili olduğu bildirilmiştir [182]. Ratlarda fasiyal sinir yaralanması üzerindeki etkilerini değerlendiren diğer bir araştırmada, ozon grubunda daha az vasküler tıkanıklık ve makrovakulasyon olduğu ve gruplar arasında miyelin kalınlığında bir fark olmadığı sonucu tespit etmiştir [183]. Buna rağmen literatür incelemeleri yapıldığında nöropati alanında ozon terapi uygulamasının yetersiz olduğu görülmektedir.

Ozonun yara iyileşmesine etkisi

Bilindiği üzere ozon güçlü bir oksidatiftir. Oksijen radikallerinin bulunulan ortamda artışı yara iyileşmesinde negatif yönde etki gösterebilmektedir. Bununla birlikte düşük dozlarda uygulanan ozon terapi antioksidan sistemi aktif hale getirerek, yara iyileşmesini pozitif yönde etkileyebilmektedir [171]. Ozonun yara iyileşmesinin üzerindeki etki mekanizması tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Yine de farklı mekanizmalar ile yara iyileşmesini etkileyebildiği düşünülmektedir [184]. İmmun sistemi aktive etmesi yoluyla, hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezi aktive edici etkileriyle de dolaylı olarak etkili olan ozon, yara iyileşmesinde antibakteriyel, antifungal ve antiviral etkileriyle doğrudan etkili olabilmektedir [171, 184, 185]. TNF-alfa, TGF-B1, interferonlar ve sitokin salınımının artması ile ilişkilendirilebilecek olan ozon terapinin başarısı yapılan çalışmalarla desteklenmiştir [171, 184]. Araştırmacılar bu durumu, ozon uygulamasının vasküler endotelial büyüme faktörünü ve anjiyogenezi aktive etmesi ve epitel proliferasyonunu artırılmasının yara iyileşmesinde pozitif yönde etki gösterdiğini bildirerek açıklamaktadırlar [171, 186].

Lazer

Lazerin tanımı ve tarihçesi

Uzun süreli araştırma ve çalışmaların sonunda üretilmiş şiddetli, koherent ve tek renk ışık elde etmek için geliştirilmiş optik düzeneklere MASER ve LAZER denir.

İlk kez C. H. Townes (1953) tarafından mikrodalga konusunda geliştirilen ve Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation (Uyarılmış Işıma ile Mikrodalga Yükseltici) kelimelerinin baş harflerinden yararlanarak önce MASER adı verilen düzenekler sonradan T. H. Maiman (1960) tarafından LASER (Lazer) (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) olarak tanımlanmıştır. Lazerler, fotonları uyum içinde hüzmeye şeklinde oluşturulan optik kaynaklardır.

Radyasyonunun uyarılmış emisyonu ile ışığın güçlendirilmesi anlamına gelmektedir. Lazer prensibi, temelini Albert Einstein'ın 1917 yılında ortaya attığı kuantum teorisinden alır. İlk lazer ışığı 1960 yılında üretilmiş olup tıp alanında ilk kez 1962 yılında retina rekolmanı için olmuştur. 1974 yılında lazer ışığının yara iyileşmesi, hücre bölünmesi, metabolik aktivite üzerindeki etkinliğini ve analjezik etkisini ortaya çıkaran çalışmalar yapılmıştır (197,198).

Lazerin gerçekleşme prensibinde, söz konusu molekülün; kimyasal, optik veya elektronik bir dış etken ile iç düzeninin bozulması ve elektronları bir üst enerji düzeyindeki yörüngeye yer değiştirmesinden bahsedilmektedir. Uyarılmış atomlarda, farklı yörüngeye yer değiştiren elektronların eski seviyelerine geri gelirken foton şeklinde enerji yaydığı görülür. Lazer cihazında aynalar ile elde edilen fotonların enerjisinin artmasını sağlar ve bu sayede yoğunlaşmış ışın demeti oluşumu izlenir. Monokromatik olması, organize ışık dalgasına sahip olması, lazer ışığının doğrusal biçimde enerji taşıyor olması, lazer ışığının normal ışıktan farklılaştıran özelliklerdir.

Lazer sınıflaması

Kullanım alanlarına göre lazerler

- 1) Cerrahi (sıcak lazerler): Yüksek ısı oluşturdıkları için artan termal durum ile koagülasyon, dehidratasyon, ve karbonizasyon etkileri söz konusudur. Dokuya zarar vermemesi için dikkatli kullanım gerektirir.
- 2) Fotokoagulator lazerler: Kanama kontrolünde kullanılırlar.
- 3) Fotoradyan lazerler: Kanseri tedavisi için kullanılırlar.
- 4) Soğuk lazerler: Düşük enerjiye sahip ve termal etkisi olmayan lazerlerdir.

Kullanılan ana maddeye göre lazerler

- 1) Katı lazerler: Yakut ve neodymium YAG gibi yüksek enejili lazerlerdir.
- 2) Sıvı lazerler: Rhodamine, dye gibi maddelerden elde edilen ve ışık güçlendirici veya pompalama işlemleri için kullanılan lazerlerdir.
- 3) Gaz lazerler: He-Ne, Argon, CO₂ ve kriptan gazları ile elde edilirler.
- 4) Yarı iletken lazerler: GaAs, GaAlP gibi değişken elektriksel iletici nitelikleri olan lazerlerdir.

Dozlarına göre lazerler

- 1) Yüksek doz lazerler: Sert veya sıcak lazerlerdir. Foton kaynağı olarak Argon, CO₂ ve neodymium yitrium alüminyumoksit garnet (YAG) kullanılır. Neodymium-Doped Yttrium Aluminium Garnet (Nd-YAG) lazerlerin dalga boyu 1064 nm'dir. Cerrahi ve sanayi dallarında daha çok tercih edilmektedirler.
- 2) Orta doz lazerler: Aktif madde olarak genel olarak galyum-alüminyum-arsenid gazı kullanılmaktadır. Dalga boyları 830-904 nm'dir. İndirek penetrasyon ile 5 cm ye kadar etki edebilir. Atermik özelliğe sahip lazerlerdendir.
- 3) Düşük doz lazerler: Soğuk ya da yumuşak lazerler bu grup içinde yer alır. Aktif madde çoğunlukla helyum- neon gazıdır. Transkütanel tedavilerde 600-650 nm arası dalga boyu ışınımı kullanılmaktadır. Bir dereceye kadar ısınma özellikleri sayesinde dokuda termal etki göstermezler. Yüksek dağılım ve düşük absorpsiyon nitelikleri ile geniş bir yüzeyde etkin olurlar. Düşük doz lazer ile uygulanabilecek bu terapi yöntemi; fotobiyostimülasyon, fotobiyomodülasyon, ve biyostimülasyon olarak da adlandırılmaktadır. (197, 198).
- 4) Süper Lümine Diyot Lazerler (SLD): SLD, LED tarafından sağlanandan ışıktan daha az dağınık ve daha dar dalga boyu aralığına sahip ışık sağlar ve LED lazerlerin yaydığından daha yüksek güç yaymaktadır. SLD'ler, dalga boylarına bağlı olarak yüzeysel veya orta derecede derin alanları tedavi etmek için kullanılmaktadır. Her bir SLD lazerin gücü genellikle 5 ila 35 mW aralığındadır, fakat bazı durumlarda 90 mW veya daha yüksek olabilir. Sonuç

olarak SLD dar frekans aralığında yüksek güçte ışık üretmek için, yarı iletken diyot teknolojisini kullanan bir ışık kaynağı olarak tanımlanmaktadır [187].

Lazer doku etkileşimi ve etki mekanizmaları lazerin fiziksel etkileri

Yansıtma: Termal etkinin hedef dokuda etki yaratmadan doku dışına tekrardan yönlenmesi durumudur.

Absorbsiyon: Hedef doku tarafından emilen enerji genellikle, pigmentasyon, su içeriği gibi doku özelliklerine veya lazerin dalga boyuna bağlıdır.

Geçirgenlik: Lazer ışınının hedef dokuda etki oluşturmada o dokudan geçmesidir.

Sıçrama: Enerjinin yansıtılarak hedef biyolojik dokuda beklenen etkinin meydana gelememesidir [188].

Analjezik ve antienflamatuvar etki: Lazer ışınının etki göstermesiyle kas arteriollerindeki spazm azalır ve reaktif vazodilatasyon meydana gelir. Artmış lokal kan akımı sağlanmış olur ve endotelyumdaki düz kaslarda gevşeme sağlanır. Böylelikle hedef dokuya daha fazla oksijen ve immun hücre ulaşmış olur [189].

Duyusal sinir uçlarında ağrı eşik seviyesinin artması, iyileşme hızının artması, anti-enflamatuvar aktivite, otonom sinir etkisi ve inen yol inhibisyonundaki nörohumoral (serotonin, norepinefrin) cevaplar yoluyla temel analjezik etki sağlanmış olur. Anti-enflamatuvar etki kan kortizol seviyesinin yükselmesi, lokal kanlanmanın artması ve antikor üretiminde yükselme sonucu meydana gelir (198).

Biyostimulan etki: Canlı organizmanın kendini tamir ve tedavi yeteneğinin uyarılması, hızlandırılması canlandırılmasına biyostimulan etki olarak adlandırılmaktadır. Bu yapıcı etki iki farklı mekanizma ile açıklanmaktadır.

- 1) Lazer uygulaması ile hücre zarı üzerindeki lipid yapı değişmektedir. Değişim sonrasında hücre zarının geçirgenlik özelliği artar ve böylelikle oksijen, glikoz ve aminoasit miktarlarının geçirgenlik sayesinde artmış olması ile hücresel metabolik aktivite artmış olur ve lokal kan akımı hızlanır [10].
- 2) Fotokimyasal teori esaslarına göre ise hücrelere foton yolu ile etki eden enerji, hücrelerde mevcut fotoreseptörler (sitokromoforlar ve antena pigmentleri) yolu ile emilirler ve bu etki eden enerji hücrede mitokondri içinde ATP ye dönüştürülür. Fotoreseptör olarak çalışan endonejiaz porfirinler ve sitokrom C oksijenaz gibi solunum mekanizmasındaki yer alan moleküller ile ATP sentezi gerçekleşmiş olur [189]. Bunun dışında fotosensitif olan 300'den fazla protein

belirlenmiştir. Bunlara gözdeki kon ve rodler, pineal bezdeki pinopsin ve beyindeki ensefalopsin örnek verilebilir.

Yara iyileştirici etki: Bu etki genellikle düşük seviyeli lazer terapilerinde mümkün olmaktadır. Düşük dozdaki lazer uygulamaları ile yara iyileşmesinde bazı metabolik düzenlemeler amaçlanır. Düşük seviyeli lazer uygulaması, iyileşme esnasında biyostimülasyonu başlattığı için ve kan damarlarının artışı sağlayarak beslenmeyi artırdığı ve oksijenizasyonu sağladığı için tercih edilmektedir. Ayrıca sinir dokusunda da biyostimülasyon gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Düşük seviyeli lazerin sinir üstündeki iyileştirici etkilerinden bazıları miyelin kapasitesindeki artışı sağlaması ve schwann hücresi stimülasyonu ile nöral tüp formasyonunu sağlaması olarak bildirilmektedir. Bu da nörotrofik faktör aktivasyonunu artırarak aksoplazm prodüksiyonunu arttırmaktadır [10, 11]. İyileşme sürecindeki yara esnekliği, kollajen sentezi, germe dayanıklılığının artması, fibroblastlarla alakalıdır ve epitelizasyon; hücre çoğalması ve farklılaşması sayesinde sağlanmaktadır. Düşük doz lazer tedavisi ile pek çok yapıcı hücre gibi fibroblastlar stimüle edilir ve mezenkimal hücrelerin farklılaşması, çoğalması tetiklenir. Böylelikle yara iyileşmesi hızlanmış olur (198).

Düşük doz lazer terapi (DDLTL)

DDLTL; enflamasyonun, ödemin ve ağrının azaltılması başta olmak üzere çok daha fazla yapıcı etkiye sahip olup 30 yılın üzerinde medikal tedavide başarılı şekilde uygulanmaktadır. Lazer ışınının, antienflamatuvar ve analjezik etki, yara iyileştirici ve biyoaktif edici etkileri bu grubun başta gelen özelliklerindendir. (Şekil 2.10).

1 ile 25 J/cm² arası enerji dozu, biyolojik süreçlerin tetiklenmesinde etkin doz olarak kabul edilmektedir. Bu enerji dozundan yüksek dozlar metabolik yavaşlama veya inhibisyona sebep olmaktadır, daha düşük dozlar ise etkisiz kalmaktadır.

Analjezi/Ağrı Azalmasında DDLTL: Maksillofasiyal cerrahi işlemlerinden sonra lokal anestezi etkisinin azaldığı ve/veya geçtiği ilk saatler hastanın en yoğun ağrı duyduğu dönemlerdir. DDLTL'nin cerrahi işlemin ardından kullanım amacı en az ağrı ve konforsuzluk ile iyileşme sürecini kısaltmak olup bu sebepten ötürü de DDLTL postoperatif ağrı kontrolünde farklı bir yöntem olarak önerilmektedir. Lazer ışınının endorfin hormon salımını arttırdığı ve bradikinin salımını azalttığı ayrıca ağrı eşiğini de yükselttiği çeşitli araştırmalarda bildirilmiştir [190, 191]. DDLTL'nin hücrenin arttırılmış redoks sistemleri ve ATP üretiminde yükseliş sağlayarak nöral membranları restore ettiğini ve ağrının daha kısa sürede azaldığını da belirtilmiştir

[190, 192]. Bazı çalışmalarda ise DDLT'nin nörofizyoloji sürecini etkilediğini [192], ağrıyı ciddi ölçüde azalttığını belirtilmişlerdir [190, 193].

Yapılan bir çalışmada farklı temel ve klinik çalışmalar derlenmiş, doku yaralanmasının hemen ardından oluşan akut ağrıda DDLT'yi kullanmışlardır. Yazarlar akut ağrıda, DDLT'nin ilk 72 saatte yüksek enerji yoğunluklarında optimal etki olacağını doğrulamışlardır [194]. DDLT in vivo olarak periferel sinirlerden kaynaklanan nonsiseptif sinyallerin oranını engellemektedir [195, 196].

Antimikrobiyal Tedavide DDLT: Antibiyotiklere dirençli bakterilerin de konvansiyonel periodontal tedavinin başarısını etkilediği bilinmektedir [190, 197]. Bu sebeplerden dolayı daha başarılı bir tedavi sağlayabilmek için alternatif çalışmalar yapılmaktadır. Lazer teknolojisinin gelişmesiyle ve etkin antimikrobiyal etkisinin keşfedilmesiyle bu tedavi yönteminin periodontitisin tedavisinde faydası olabileceği düşüncesi ortaya atılmıştır. Yüksek doz lazerlerden farklı olarak DDLT'lerin dokunun sıcaklığını etkileyip arttırmadığı görülmüştür [190, 198].

Bakterilerin etken olduğu hastalıklarda başarılı tedavi gerçekleştirilmesi için etkin bir ışık kaynağı ve hedeflenen patojenleri bağlama kapasitesi olan bir fotosensitizere sahip olmak gerekmektedir. Böylece fotosensitizasyon subgingival ve superfisial dokularda gerçekleştirilebilmektedir. Çeşitli in vitro çalışmalarda periodontal hastalıklarla ilişki içinde olan *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, ve *Streptococcus sanguis*'un DDLT ile anlamlı derecede baskılandığı gösterilmiştir [199, 200]. Antimikrobiyal DDLT cerrahi içermeyen periodontal tedavide mikrobiyal enfeksiyonu ve inflamasyonu periodontal dokulara zarar vermeden azaltmaktadır [201, 202]. Buradan yola çıkılacak olursa, DDLT konvansiyonel periodontal tedavi ile beraber kullanıldığında antienfeksiyöz süreçte daha etkili olabileceği sonucuna varılabilir.

Dentin Hassasiyetinde DDLT: Diş hekimliğinde diş katmanlarından minenin uzaklaştırılması kök yüzeyinin periodontal doku ve sement kaybı ile açığa çıkması dentin hassasiyetinin (DH) oluşmasına yol açmaktadır. Bu rahatsız eden durumu giderebilmek için çeşitli desensitize edici ajanlar kullanılmaktadır [190, 193]. Lazerin plasebo etkisi, subjektif faktörlerin varlığı ve nedeniyle, yapılan çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir ve bu sebeple DH'de DDLT kullanılması gündeme gelmiş ve yakın zamanda birçok çalışma yapılmıştır.

DH’de kullanılabilecek en uygun lazerler; CO₂, Nd: YAG ve Erbium-doped yttrium aluminium garnet (Er: YAG) lazerlerdir [190, 203]. Bu lazerlerin kullanımını takiben dentin yüzeyinde tekrardan kristalizasyonla beraber dentin tübüllerin kısmi ya da tam olarak kapanması gerçekleşmektedir [193]. DH’de DDLT’nin ardından ağrı seviyesi azalmasında çeşitli mekanizmalar açıklanmıştır. Üçüncü derece dentinlerin oluşması ve hassas sinir aktivasyonunda azalma gibi pozitif etkiler üzerinde yoğunlaşılın çalışmalar yapılmaktadır [204].

DDLTL, C-fibril ileticilerinde depolarizasyona etki ederek analjezik etki yarattığı teorisiyle beraber nörofizyolojik mekanizma ile alakalı bilgiler ise hala yetersizdir. DDLT’nin DH’deki etkinliğinin, mekanizmasının anlaşılması için daha çok ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu bilinmektedir. Fakat pozitif sonuçların ortaya çıktığı ve yan etkisinin olmadığı rapor edilmektedir. Bu sebeple de DH’ de etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemi olarak önerilmektedir [205].

Kemik iyileşmesi ve rejenerasyonunda DDLT: Son zamanlarda lazerle biyostimülasyon uygulamaları kemik defektlerinde iyileşmeyi uyarmak amacıyla rejeneratif yollarla kombine olarak uygulanmaktadır [206, 207]. Yapılan bir çalışmada kemik rejenerasyonu amacıyla deneysel model oluşturarak yaptıkları histolojik çalışmalarda DDLT uyguladıkları grupta kontrol grubuna göre 4 ve 8 hafta kontrollerinde kemik oluşumunun anlamlı derecede yoğun olduğu belirtilmiştir [208, 209]. DDLT’nin kemik iyileşmesinde, başarılı olduğunu belirten çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. DDLT’nin kemik iyileşmesi konusundaki etkileri, osteoblastik aktivitede ve kemik tamirinde teşvik edici etkisi tarafından gösterilmiştir [194, 210, 211]. Son yıllardaki birçok çalışmada da DDLT’nin kemik oluşumunu uyarıcı etkisi konusunda çalışmalar devam etmekte ve yapılan araştırmalar DDLT’nin kemik mineralizasyonunda ve osteoblast hücrelerin sayısında artırıcı etkisini göstermektedir [190, 212, 213]. Fakat DDLT’nin kemik üstündeki etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. mRNA sentezini osteoblastik farklılaşma markerlarından osteokalsin, osteopontin, ve kemik sialoprotein yönünde, osteoblastlarda mineralize nodül oluşumunda artırmaktadır [190].

Sinir hasarında DDLT: Periferik sinir hasarının tedavisinde en sık tercih edilen alternatif tedavilerden birisi DDLT’dir. DDLT’nde kullanılan lazerlere genel olarak “terapötik lazerler” adı verilmektedir. Non-invaziv olan bu tip lazerler için; soft lazer, tıbbi lazer, biyostimülatör lazer, yumuşak lazer, soğuk lazer gibi adlandırmalar da kullanılmaktadır. DDLT’nin en önemli amacı, dokularda oluşan yaraların iyileşmesini

hızlandırmaktır. Bunun yanında ödemi, enflamasyonu ve ağrıyı azaltıcı etkilere de sahiptir. DDLT, medikal tedavi olarak 40 yılı aşkın süredir başvurulan bir tekniktir [141].

DDLDT biyokimyasal etkileri: Beta-endorfinlerin sentezlenmesini ve salınımını indükle etmektedir. Kortizol üretiminde artış sağlamaktadır. ATP üretiminde artış gözlenmektedir. DNA fonksiyonlarındaki artış sebebiyle protein sentezinde de artma sağlanmaktadır. Serotonin ve asetilkolin seviyelerindeki artış ile beraber nörotransmisyon kolaylaşmaktadır. Hücre değişimi ile birlikte mitokondriyel aktivite stimüle olmaktadır. Fibroblast, makrofaj ve diğer hücrelerin modülasyonu gerçekleşmektedir. Na, Cl ve K iyonları hücre membran potansiyelini düzenlenmektedir. Hücresel iletişimi arttıran sitokinler ve diğer kimyasallar salınmaktadır. Lenfatik ve venöz akışın artışı sayesinde ödem miktarında azalma sağlanmaktadır. Azalmış keloid miktarı ve minimal skar görülmektedir. Kollojen formasyonu, epitel gelişimi ve hücre bölünmesinde artış sağlanmaktadır.

Kontraendikasyonları: Diş hekimliğinde DDL kullanımlarında belirgin bir sınırlama söz konusu değildir. Uygulayanın ve hastanın uzun süreli ışınlı göz teması kurmaması ve malignite şüphesi taşıyan dokularda stimülasyon etkisi dikkate alınmalı ve olabildiğince dikkatli bir şekilde yaklaşım sağlanması gerekmektedir.

Diş hekimliğindeki klinik uygulamaları: Tıp alanında ilk defa 1962 yılında dermatolog Goldman tarafından kullanılan lazer, 1963 yılında oftalmolojistlerin kullanmasını takiben çeşitli dallarda uygulanmaya başlanılmıştır. Diş hekimliği alanında ise lazer kullanımı Sognnaes ve Stern tarafından mine ve dentin dokuları üzerinde gerçekleştirilmiştir. 1989'da ise yumuşak doku cerrahi uygulamalarında Nd:YAG lazerin kullanılabileceğinin belirtilmesiyle birlikte lazer periodontolojide de kullanılmaya başlanmıştır. Diş hekimliğinde DDLT genellikle, çekim öncesi ve sonrasında uygulanması ile çekim boşluğunun rejenerasyonunu hızlandırılması ve oluşacak ağrının azaltılması amaçlarına ulaşabilmek için kullanılmaktadır. Dentin hassasiyetinin giderilmesinde, pulpatomi tedavisi sonrası sekonder dentin oluşumunda etki oluşturulması, viral enfeksiyonlar, kemoterapiye bağlı oral ülserlerin tedavisinde, oral yumuşak dokudaki cerrahi alanlarda, dişeti insizyonlarından hemen sonra ,aftöz ülserler tedavi sürecinde, trigeminal nevralji ve parestezi durumlarında, TME disfonksiyon tedavilerinde ve artritlik hastalıklarda, ortodontik tedavide diş hareketlerinin hızlandırılmasında, ağrı oluşumunun azaltılmasında, ortodontik

maksiller sutur osifikasyonunda, ve distraksiyon osteogenezi konsolidasyonunda kullanımı konusunda girişimler, çalışmalar ve araştırmalar mevcuttur [214, 215].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu proje kapsamındaki hayvan deneyleri için, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu' nun 21/08/2017 tarih ve 2017/215 sayılı kararı ile onay alınmıştır (EK1). Deney hayvanlarının ameliyatlarını ve sakrifikasyonlarını içeren deneysel kısmı Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarları'nda, elde edilen kesitlerin histopatolojik incelemeleri Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

3.1 Gereç

Çalışmamız 30 adet Wistar cinsi albino türü, 220 ± 20 gr ağırlığında ve 10-12 haftalık dişi sıçanlar üzerinde yürütülmüştür. Deneylerde Ketalar® flakon (Ketamin HCL, Pfizer İlaçları Limited Şirketi, Türkiye), Rompun® flakon (Xylazin hidroklorid, Bayer Türk Kimya Sanayi Limited Şirketi, Türkiye), Jetokain 2 ml ampul (Lidokain HCL; Adeka, Türkiye), steril ameliyat takımı, Povidon iyodin çözeltisi (%10) (Kimpa® İlaç Lab. Ve Tic. Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye), steril enjektörler (5cc), 5/0 yarım yuvarlak 20 mm vikril dikiş ipliği (Doğsan Tıbbi Malzeme Sanayi A.Ş., Türkiye), 3/0 yarım yuvarlak 20 mm ipek dikiş ipliği (Doğsan Tıbbi Malzeme Sanayi A.Ş., Türkiye), Kohler eğri hemostat (Kohdent Roland Kohler Medizintechnik GmbH Co, Almanya), 15 numara cerrahi bistüri (Braun Aesculap AG, Almanya), ozon cihazı Herrmann Medozon Compact (Herrmann Apparatebau GmbH; Elsenfeld, Almanya), lazer cihazı Chattanooga Intellect Mobile Laser (DJO UK Ltd; İngiltere) materyaller kullanılmıştır.

Sıçanların fizyolojik gereksinimleri, bakımları, anestezileri ve tüm cerrahi işlemler aynı merkezde bulunan veteriner hekim kontrolünde sağlanmıştır. Sıçanlar önceden numaralandırılmış polikarbonat kafeslerde (Optima, Optima Besin Maddeleri Sanayi ve Ticaret A.Ş. Kırıkkale, Türkiye) her kafes içine 4 hayvan yerleşecek şekilde barındırılmıştır. Normal su ve standart sıçan pelet yem (Optima, Optima Besin Maddeleri Sanayi ve Ticaret A.Ş. Kırıkkale, Türkiye) ile ad libitum olarak beslenmişlerdir.

3.2 Yöntem

Bu proje kapsamındaki hayvan deneyleri için, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'ndan 21/08/2017 tarih ve 2017/215 sayılı kararı ile onay alınmıştır (EK1). Deney hayvanlarının ameliyatlarını ve sakrifikasyonlarını içeren deneysel kısmı Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarları'nda, elde edilen kesitlerin histopatolojik incelemeleri Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Deney hayvanları, $22\pm1^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta, bağıl nem oranı %40-60 olan ortamda, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamı sağlayacak ve her metal kafes içerisinde 5 deney hayvanı olacak şekilde muhafaza edilmişlerdir. Denekler, %21 oranında protein içeren standart sıçan yemi ve çeşme suyu ile beslenmişlerdir.

Hayvanların post-operatif bakımları ve yaşam kaliteleri düşünülerek her bir sıçanda tek taraflı fasiyal sinir trunkus bölgesinden açığa çıkartılıp klemple 30 sn boyunca tüm çapı içine alacak şekilde hasar verilip işlemler gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla sıçanların sağ fasiyal sinirleri çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2.1 Cerrahi işlemler

Gecedan aç bırakılan hayvanlara intramuskuler yolla 1 mg/kg Ketamin (Ketalar 50 mg/ml, Pfizer Inc, New York, ABD) ve 0,5 mg/kg Xylazine (Rompun 23,32 mg/ml; Bayer, Mefar İlaç San AŞ, İstanbul, Türkiye) verilerek anestezi uygulanmıştır. Hayvanların sol fasiyal sinir dermatom bölgeleri traş makinesi ile traşlanarak povidoniodine ile temizlenmiş cilt antisepsisi sağlanmıştır. Steril şartlar sağlandıktan sonra sıçanların sol fasiyal sinir bölgesinde 0,2 ml articaine solusyonu ile subkütan olarak infiltratif anestezi yapılmıştır. Fasiyal sinir bölgesi steril edildikten sonra insizyon hattı belirlenmiştir (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1: İnsizyon hattının belirlenmesi.

Daha sonra fasiyal sinir trunkus bölgesini açığa çıkaracak şekilde kulak altını takiben 1 cm uzunluğunda yapılan bir insizyonla fasiyal sinir bölgesine ulaşılmış ve diseksiyonla fasiyal sinir açığa çıkarılmıştır (Şekil 3.2).



Şekil 3.2: Fasiyal sinirin diseksiyonla açığa çıkarılması.

Nöropatik hasar oluşturmak için ratların sol fasiyal siniri, çapının hepsini içine alacak şekilde klemple 30 sn boyunca tutularak hasar verilmiştir (crush injury) (Şekil 3.3).



Şekil 3.3: Ratın sol fasiyal sinirine klempe 30 sn boyunca hasar verilmesi.



Şekil 3.4: Operasyon sonrası insizyonun kapatılması.

Tüm deney hayvanlarında cilt insizyonu 3-0 rezorbe olabilen (vikril) dikişle kapatılmıştır (Şekil 3.4.). Cerrahi işlemler sonrasında deney hayvanları rastgele, herbiri 10 sıçandan oluşan 3 gruba ayrılmıştır. Gruplar aşağıdaki gibidir:

Grup I (Kontrol grubu, n=10): Fasiyal sinir hasarı verildikten sonra herhangi bir cerrahi işlem uygulanmamıştır.

Grup II (DDLT grubu, n=10): Fasiyal sinir hasarı verildikten sonra hasar bölgesine düşük doz lazer terapisi uygulanmıştır.

Grup III (OT grubu, n=9): Fasiyal sinir hasarı verildikten sonra sistemik olarak ozon terapisi uygulanmıştır.

Cerrahi prosedür gerçekleştirildikten sonra deney hayvanları, her biri için ayrılmış polikarbonat kafeslerde barındırılmıştır. Deney hayvanlarının bakımı aynı odada olacak şekilde, ortam ısısı ve beslenme rejimleri aynı olmak kaydıyla, optimum yaşam koşulları sağlanmıştır.

3.2.2 Düşük seviyeli lazer terapi ve ozon terapisi uygulaması

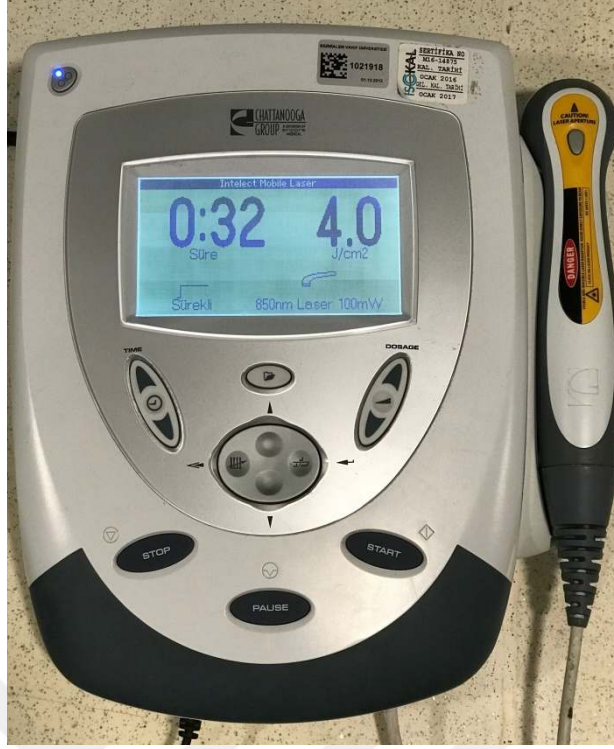
DDLT ve OT gruplarında, gecedan aç bırakılan hayvanlara fasiyal sinir hasarından sonra 21 gün boyunca her gün cerrahi işlemlerde belirtilen şekilde intraperitoneal yolla anestezi sağlanmıştır. Kontrol grubunda herhangi bir işlem uygulanmamış, DDLT grupta fasiyal sinir proksimali ve distalini içine alacak şekilde düşük seviye lazer terapi uygulanmıştır. OT grupta sistemik olarak ozon terapisi uygulanmıştır. Uygulama sonrasında kafeslerine alınan sıçanlar gözetim altında tutulmuştur.

3.2.3 DDLT amacıyla SLD (süper lümine diyot) uygulaması

İkinci gruptaki sıçanlara tüm deney süresi boyunca her gün ağız dışı yaklaşımla ve otuzikişer saniye süre ile Chattanooga Intelect Mobile Laser (DJO UK Ltd.; İNGİLTERE) (Şekil 3.6) kullanılarak 850 nm dalga boyunda ve 100 mW/cm^2 çıkış gücünde başlık aracılığı ile düşük doz lazer uygulaması 21 gün boyunca gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.5).



Şekil 3.5: DDLT uygulaması.



Şekil 3.6: Chattanooga Intelect Mobile Laser (DJO UK Ltd; İNGİLTERE).

3.2.4 OT uygulaması

Üçüncü gupta, ozon cihazının Herrmann Medozon Compact (Herrmann Apparatebau GmbH; Elsenfeld, Almanya) (Şekil 3.7) ürettiği 80 ug/ml 2ml olacak şekilde 3 hafta boyunca enjektörle intraperitoneal bölgeden sistemik olacak şekilde ozon uygulaması yapılmıştır (Şekil 3.8). İşlem, her seansta 2 ml olacak şekilde 2 günde 1 uygulanmıştır.



Şekil 3.7: Herrmann Medozon Compact (Herrmann Apparatebau GmbH; Elsenfeld, Almanya).



Şekil 3.8: Ratlara intraperitoneal bölgeden sistemik ozon uygulaması (80µm, 2ml). Tüm deney hayvanları, deney sonunda yüksek doz (200 mg/kg) intraperitoneal tiyopental enjeksiyonu uygulanarak sakrifiye edilmiştir. Fasiyal sinirin diseksiyonunu takiben elde edilen ve hasar bölgesini içeren doku örnekleri formaldehitte muhafaza edilerek histolojik inceleme amaçlı saklanmıştır.

Bu tez çalışmasında histolojik incelemeler, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Bu merkezdeki çalışmanın kapsamı, elde edilen sinir dokusunun takibi, uygun boyalarla boyanması ve sinir dokunun histomorfometrik değerlendirmelerini içermektedir.

İncelenen fasiyal sinirin diseksiyonunu takiben elde edilen ve hasar bölgesini içeren doku örneklerinde epinörium, perinörium ve endonörium varlığı ve sürekliliği değerlendirilmesi ile sinir dallanması öncesi sinir alanı ölçümü, dallanma sonrası fasikül sayısı, hasar öncesi ve sonrası kesitlerde akson sayısı incelenmiştir. Alınan örneklerden Mikrotom (Thermo Scientific, HM 340E) ile kesitler alınmıştır ve hücrelerin sağlıklı bir şekilde sayılabilmesi için bu kesitlerin kalınlıkları için 5 µm olarak belirlenmiştir.

Histolojik inceleme sonucunda hasar dışı bölgelerde fasikül alanları ölçülerek, epinörium, perinörium ve endonörium varlığı ve sürekliliği değerlendirilmiştir. Sinir dallanması öncesi sinir alanı ölçülmüştür.

Yapılan bu çalışmada herhangi bir elektrofizyolojik fonksiyon testi yapılmamıştır. Çünkü rat fasiyal sinir hasarı sonucu oluşan paralizinin saptanması anatomik özellikleri nedeniyle ratlarda oldukça güçtür. Bu sebepten Lin ve ark yapmış olduğu rat çalışmasında olduğu gibi sıçanların görünüm ve hareketlerinin gözlemlenmesi düşünülmüştür ve bu amaçla aksiyon, beslenme alışkanlıkları, klodikasyon (topallama, aksama benzeri hareketler) olup olmadığı, enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon olup olmamasına bakılmıştır [182].

3.2.5 Işık mikroskopik preparasyon

Tüm gruplardan alınan fasiyal sinir dokuları %10'luk nötral tamponlu formalin (NBF) içerisinde 72 saat fikse edildi. Dokular yükselen alkol serilerinden (%70, %90, %96, %100) geçirilerek dehidrate edildi, ksilen ile şeffaflaştırıldı, 60°C'lik parafinde gece boyunca bekletildi ve parafin içine fasiyal sinirin enine kesiti alınacak şekilde gömülerek bloklandı. Parafin bloklardan yaklaşık 5 µm kalınlığında alınan kesitler morfolojik değerlendirme için Hematoksilin-Eosin (H&E) boyası ile boyandı. Boyanan kesitler Nikon DS-Fi1c (Tokyo, Japonya) kamera ataçmanlı Nikon Eclipse i5 (Tokyo, Japonya) ışık mikroskobu ve NIS Elements sürüm 4.0 görüntü analiz sistemi (Nikon Instruments Inc, Tokyo, Japonya) ile incelenip görüntülendi.

3.2.6 Histomorfometrik ölçümler

Tüm gruplara ait fasiyal sinir kesitleri histopatolojik olarak incelenmiştir. Alınan kesitlerde sinir lifi çapı, sinir lifi alanı, sinir lifinin dallanma sayısı ve akson sayısı ölçümleri yapılarak histomorfometrik analizler gerçekleştirildi. Dallanma gösteren liflerde çap ve alan ölçümleri her bir dallanan sinir lifinde ayrı ölçüm yapılarak çıkan sonuçlar toplanıp tek bir değer olarak kabul edildi. Akson sayımı için 400X büyütmede 5 farklı mikroskop alanında sayım yapıldı. Sayım yapılan total alan sinir lifinin alanı ile oranlanarak total akson sayısı hesaplandı.

3.2.6.1 Sinir liflerinin sayımı

Tüm gruplara ait fasiyal sinir kesitlerinde liflerin sayımı 100 µm'lik mikroskopik görüntülerde miyelinli ve miyelinsiz aksonlar ile beraber perinöryum ile çevrili bütün dairesel yapıların toplamı hedeflenerek şekilde hesaplanmıştır.

3.2.6.2 Sinir liflerinin çaplarının hesaplanması

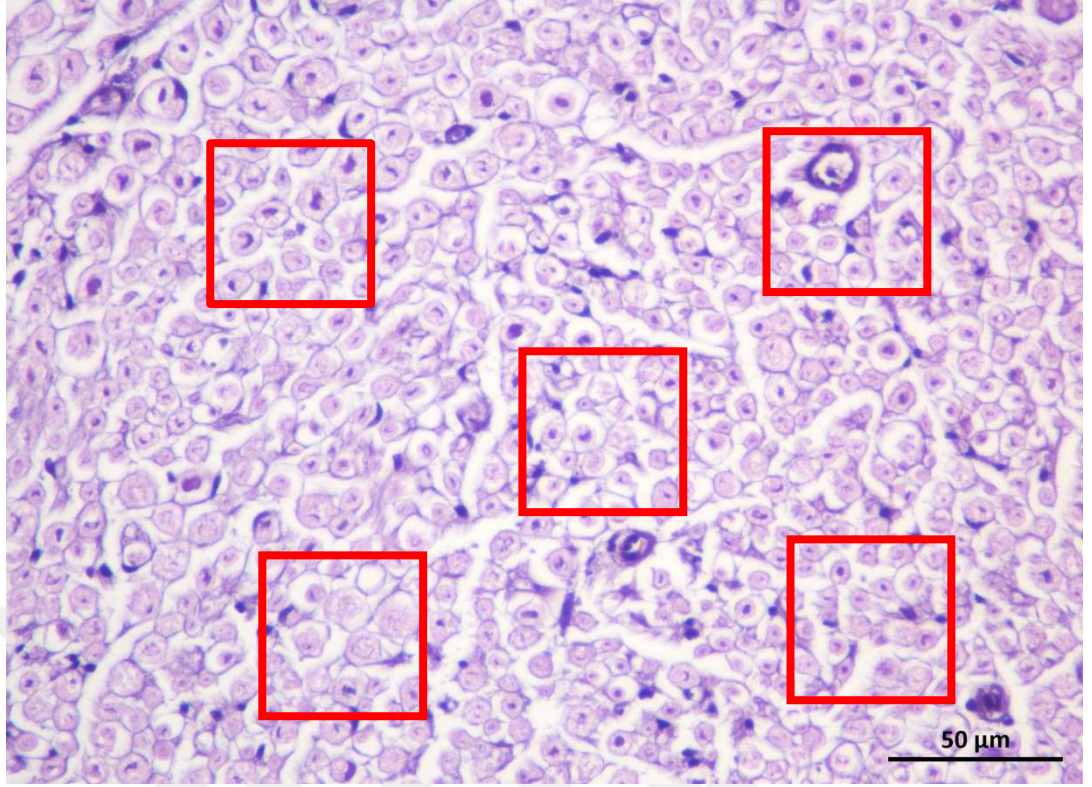
Tüm gruplara ait fasiyal sinir kesitlerinde çap ölçümü 500 µm'lik mikroskopik görüntülerde sinir liflerinin perinöryum tabakası üzerinde çok sayıda seçilen birbirlerine göre en uzak konumda olan noktalardan geçen doğruların uzunluklarının ortalamasının hesaplanmasıyla elde edilmiştir.(Şekil 4.1.)

3.2.6.3 Sinir liflerinin alanının hesaplanması

Elde edilen sinir lifleri çapları doğrultusunda sinir liflerinin alanları hesaplanmış ve ortalama değerleri alınmıştır.

3.2.6.4 Akson sayımı

Akson sayımı için 400X büyütmede 5 farklı mikroskop alanında sayım yapıldı. Sayım yapılan total alan sinir lifinin alanı ile oranlanarak total akson sayısı hesaplandı.



Şekil 3.8: Akson sayısının belirlenmesi.

3.2.7 İstatistiksel analiz

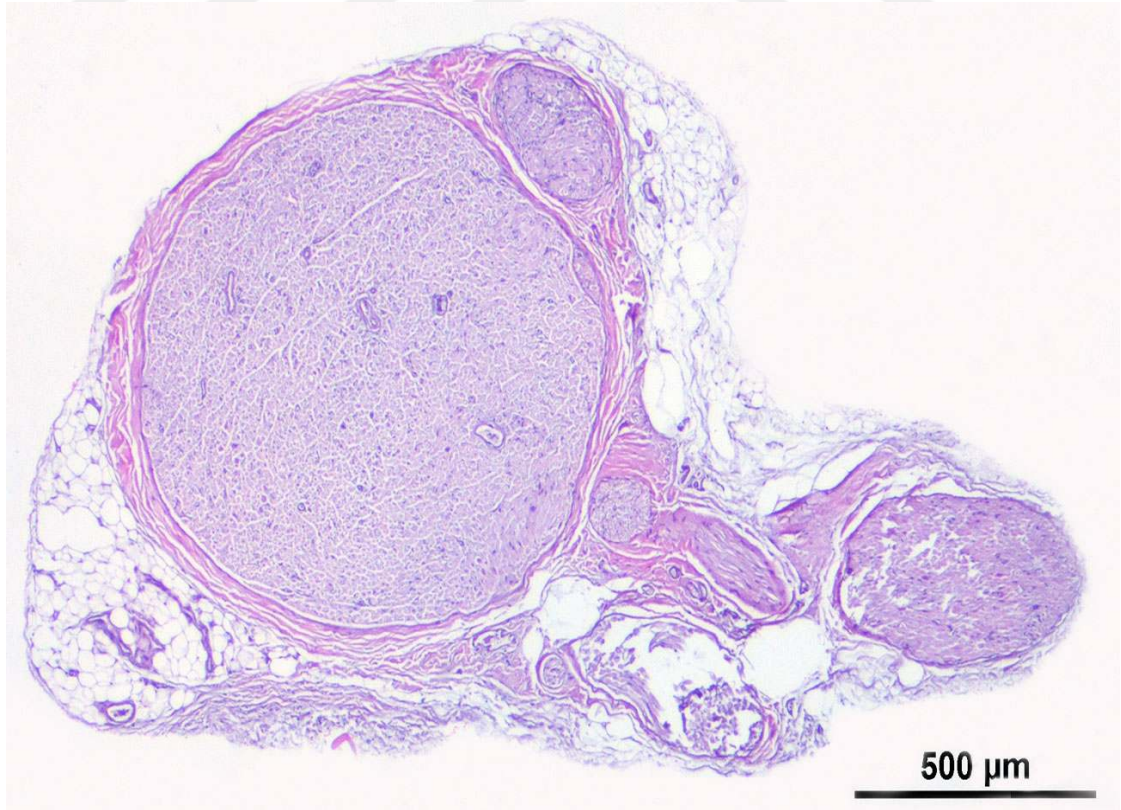
İstatistiksel analiz Graph-Pad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, ABD) programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel analizler için One-Way ANOVA yöntemi ve Tukey testi kullanılarak $p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**) ve $p < 0.001$ (***) anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

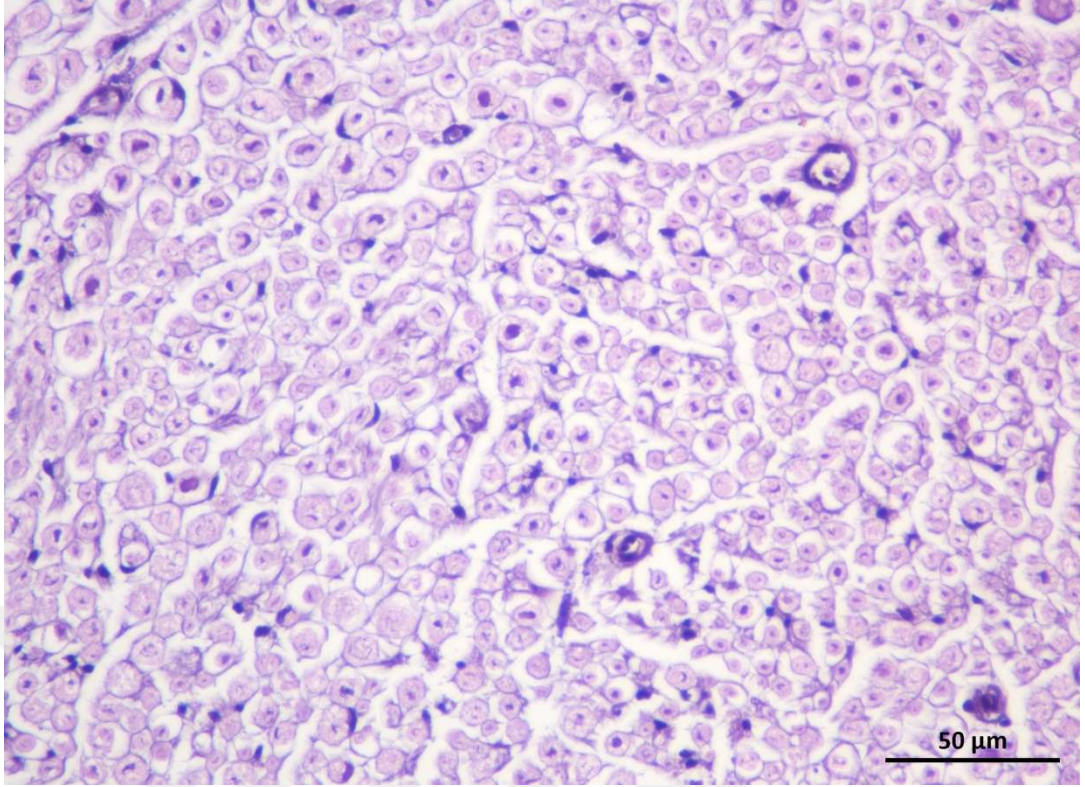
4.1 Histopatolojik Değerlendirme

Yapılan incelemeler sonucunda diğer tüm gruplarda sinir lifine uygulanan defekt sonrası Sham grubu ile tüm gruplar kıyaslandığında farklı boyutlarda ve sayıda sinir lifleri oluşumu gözlenmiştir. Bu dallanma bütün gruplarda gözlenmesine rağmen sinir liflerindeki rejenerasyon farklı seviyelerde gözlenmiştir.

Sham grubuna bakıldığında sayıca fazla ve geniş çaplı normal morfolojide sinir lifleri gözlenmiştir. Sinir lifleri normal kalınlıkta epinöryum ile çevrelenmiştir. Hem sinir lifleri arasında hem de endonöral dokuda bağ dokusu artışı gözlenmeyip normal morfolojide izlenmektedir. Sinir liflerinde miyelinli aksonların yönü düzgün, çapları eşit büyüklükte ve normal morfolojide miyelinli aksonlar izlenirken dejenerasyon ve enflamasyon gözlenmemiştir (Şekil 4.1).

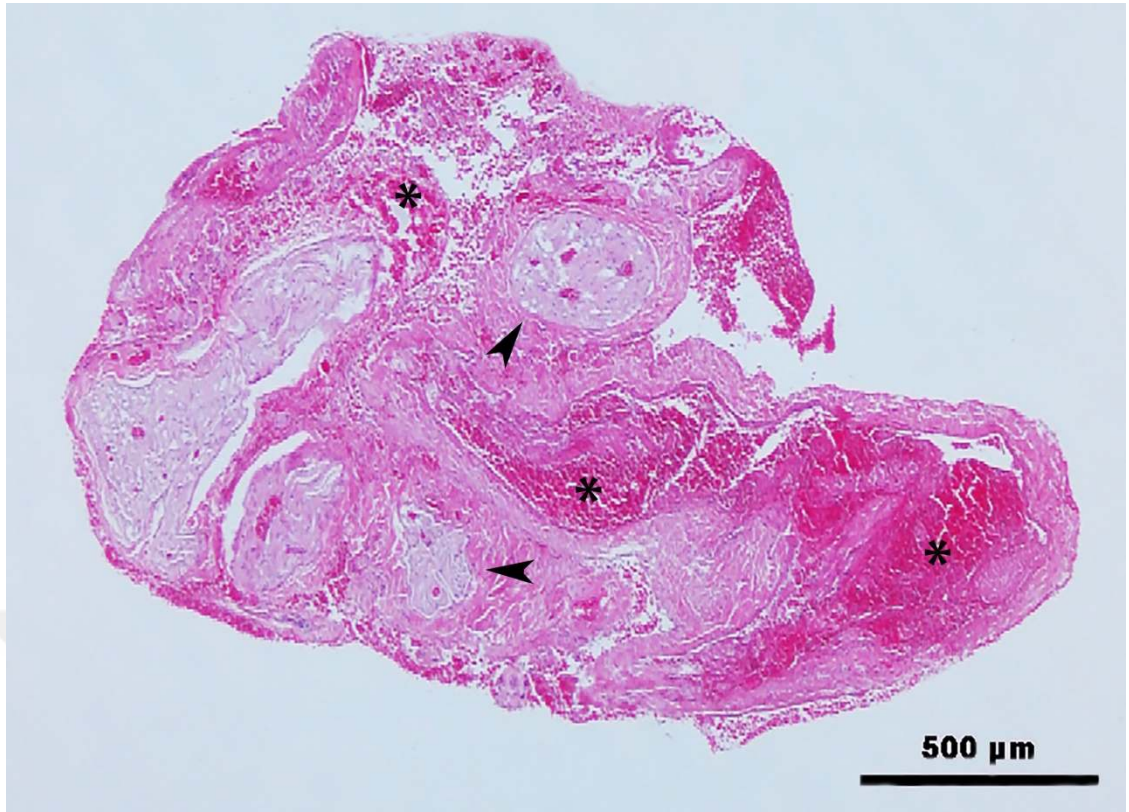


Şekil 4.1: Sinir lifleri, normal kalınlıkta epinöryum, endonöral bağ dokusu.

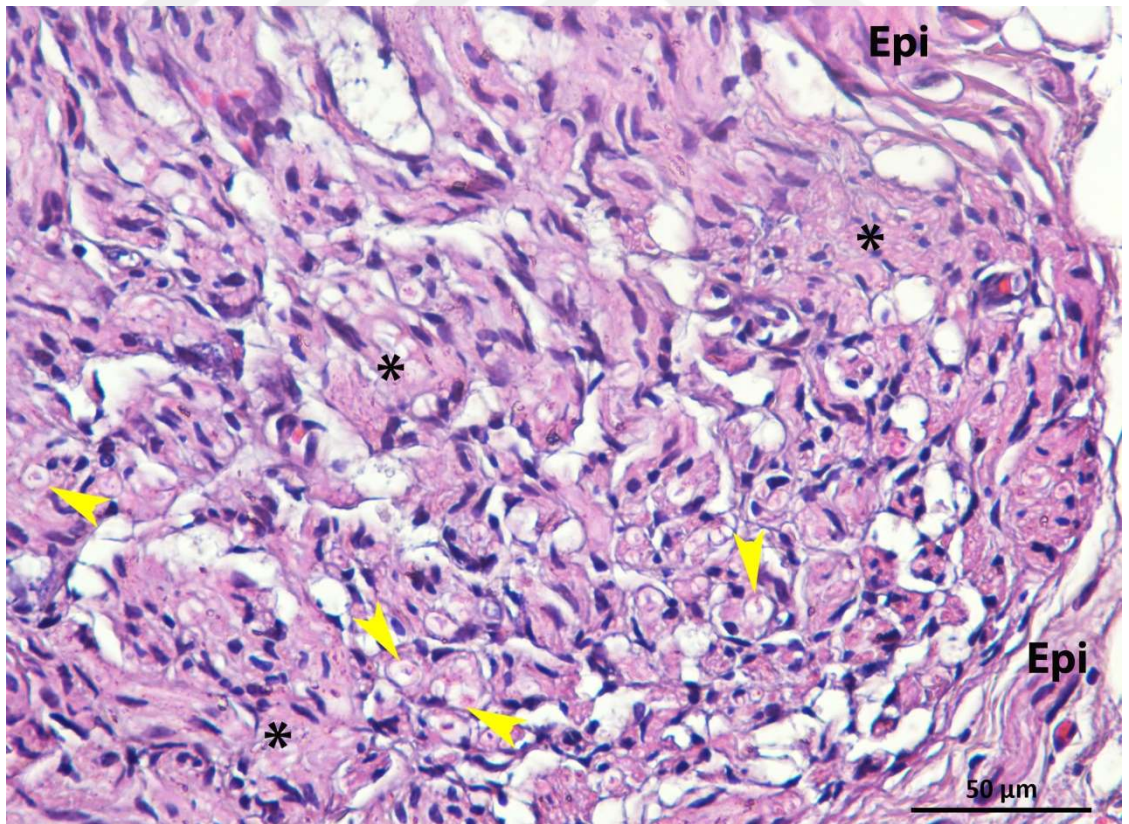


Şekil 4.2: Sinir liflerinde miyelinli aksonların yönü düzgün, çapları eşit büyüklükte ve normal morfolojide miyelinli aksonlar.

Sadece hasar modeli olan Kontrol grubu incelendiğinde, fibröz skar doku içerisinde düzensiz diziliimli daha küçük çaplı sinir lifleri bulunmaktadır. Sinir lifleri arasında çok sayıda kapiller ve bağ dokuda hemoraji gözlenmiştir. Epinöryum ve perinöryumda kalınlaşma ile birlikte endonöranal fibrozis ve kapiller görülmektedir. Sinir liflerinin çapında azalma ve miyelinli akson kaybı bulunmaktadır.

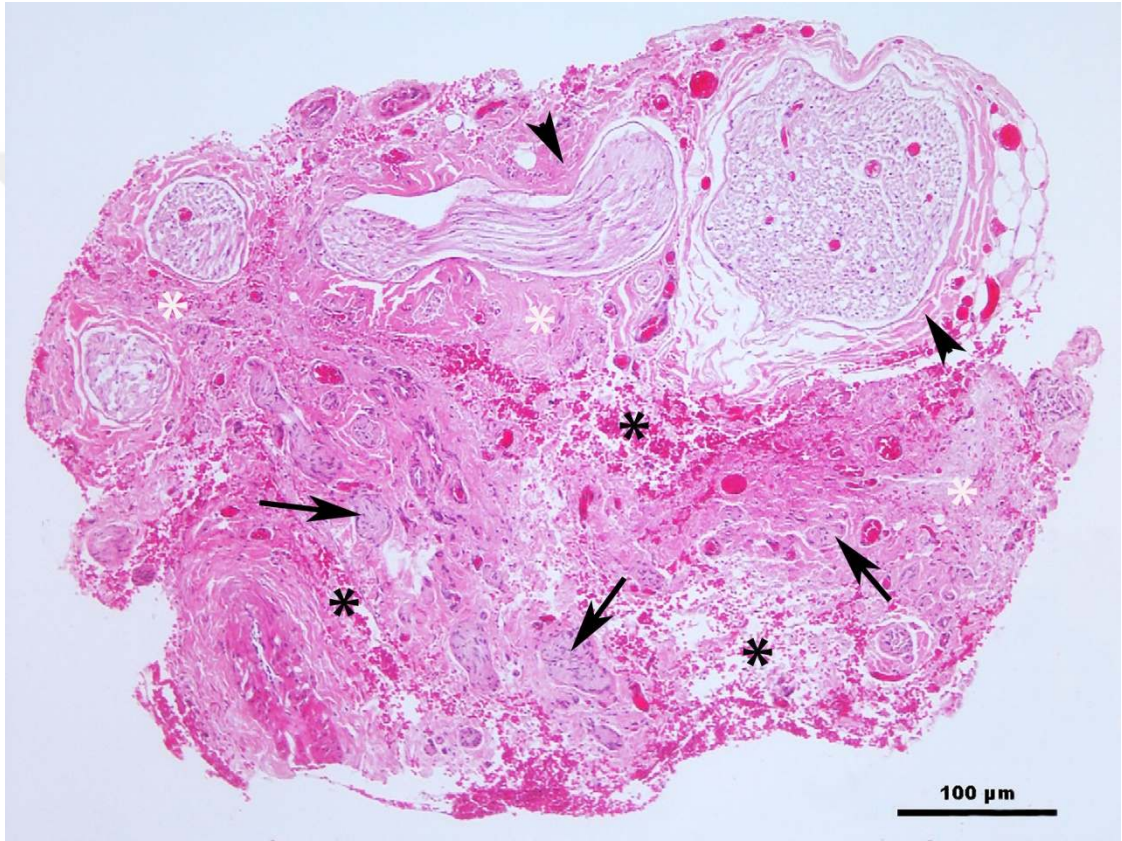


Şekil 4.3: Kontrol grubu sinir lifleri, epinöryum, perinöryum.

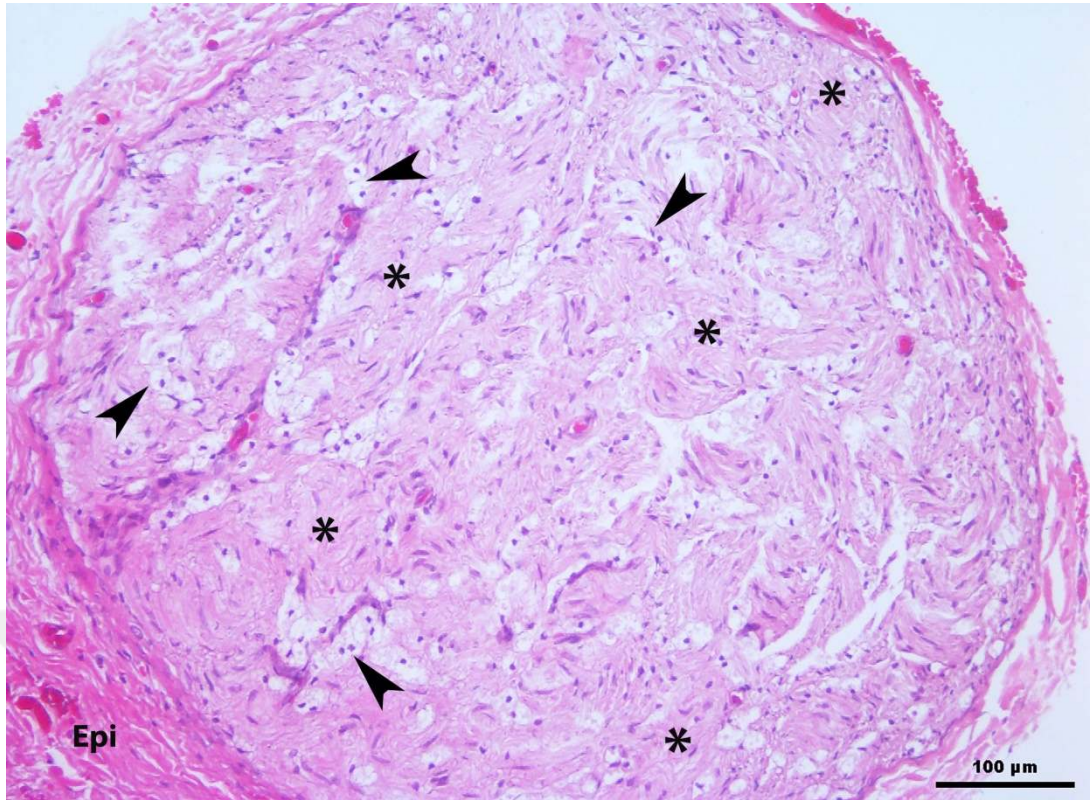


Şekil 4.4: Kontrol grubu miyelinli aksonlar.

Lazer grubunda ise kontrol grubuna yakın morfolojide sinir lifleri izlenmektedir. Sinir lifleri arasında hemoraji görülmekle beraber azalmıştır. Sinir lifleri ufak çaplı ve dallanma sayısı kontrol grubuna yakındır. Bu gruba ait bazı örneklerde fibrotik bağ dokusu içerisinde çok sayıda küçük çaplı ufak sinir lifleri de gözlenmiştir (Şekil 4.5). Bu durum hasar sonrası düşük oranda sinir lifi rejenerasyonunu göstermektedir. Sinir lifleri arasındaki bağ dokuda ve epinöryumda fibrozis görülmekle birlikte kontrol grubuna kıyasla azalmıştır. Sinir liflerinde yer yer miyelinli aksonlar görülmekle beraber daha çok miyelinsiz aksonlar bulunmaktadır (Şekil 4.6).



Şekil 4.5: Lazer grubu sinir lifleri, dallanmalar, epinöryum, perinöryum.

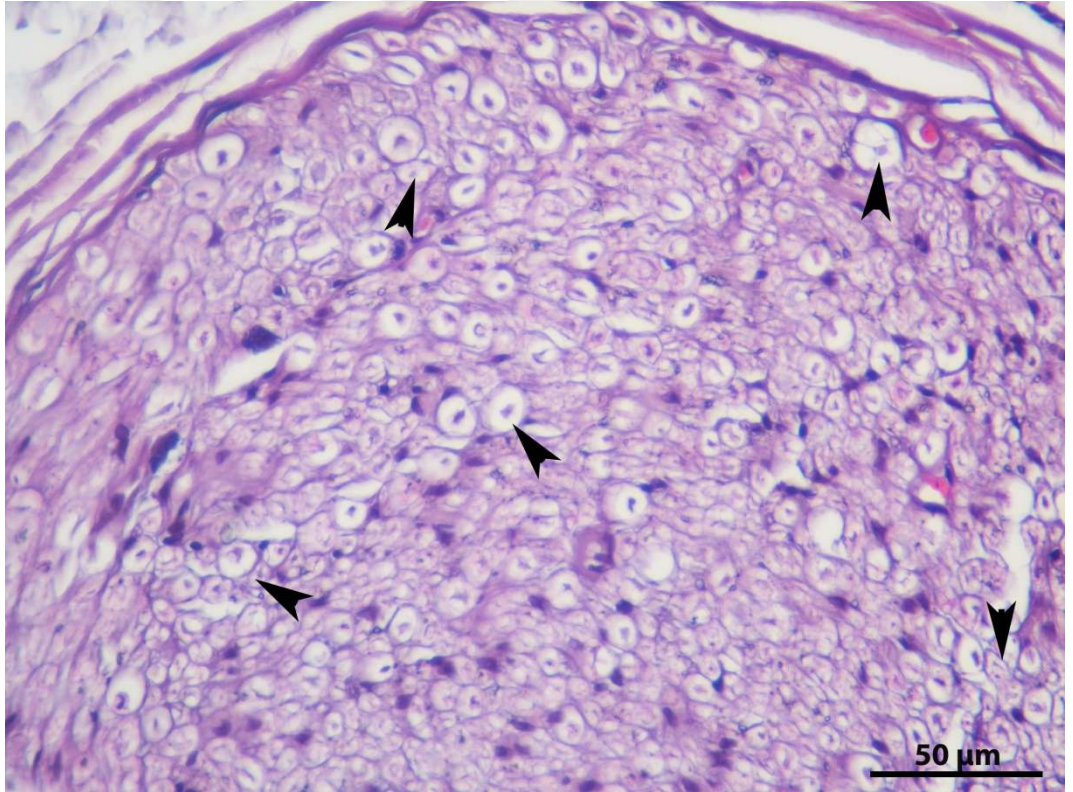


Şekil 4.6: Lazer grubu sinir liflerinde yer yer miyelinli aksonlar görülmekle beraber daha çok miyelinsiz aksonlar.

Ozon grubunda sinir liflerinin çaplarında ciddi genişleme izlenmiştir. Sinir lifleri bağ dokusu içerisinde daha düzgün seyretmektedirler. Sinir lifleri arasında ki bağ doku normal görünümlü ve epinöryum normal kalınlıktadır. Hemoraji bazı örneklerde çok az görülmekle birlikte genel olarak izlenmemektedir. Sinir lifleri normal morfolojiye yakın görünümündedir (Şekil 4.7). Sinir liflerinde artan rejenerasyon ile birlikte miyelinli akson sayısında ciddi artış gözlenmektedir. Miyelinli aksonlar sinir lifi içerisinde birbirine paralel şekilde düzgün dizilimli görülmektedir (Şekil 4.8).



Şekil 4.7: Ozon grubu sinir lifleri, epinöryum, perinöryum.



Şekil 4.8: Miyelinli Akson Sayısı.

4.2 Histomorfometrik Değerlendirme

Sinir lifinin dallanma sayısı Sham grubunda $6 \pm 1,7 \mu$; Kontrol grubunda $2,9 \pm 1,5 \mu$; Lazer grubunda $3,6 \pm 2 \mu$ ve Ozon grubunda $5,2 \pm 2,3 \mu$ olarak ölçülmüştür. Sham grubu ile kıyaslama yapıldığında Kontrol grubunda ($p<0,001$) ve Lazer grubunda ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmiştir. Kontrol grubu ile Ozon grubu kıyaslandığında ise Ozon grubunda ($p<0,01$) istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Sinir lifi dallanma sayısının gruplarda birbirlerine göre olan anlamlılıkları $p<0.05$ (*), $p<0.01$ (**) ve $p<0.001$ (***)

Tukey çoklu karşılaştırma testi	Sonuç	P değeri
Sham vs. Kontrol	***	0,0003
Sham vs. Lazer	*	0,0102
Sham vs. Ozon	ns	0,698
Kontrol vs. Lazer	ns	0,6804
Kontrol vs. Ozon	**	0,003
Lazer vs. Ozon	ns	0,0834

Tablo 4.2: Sinir lifleri dallanma sayısı.

	Sham	Kontrol	Lazer	Ozon
Ortalama	6 μ	2,889 μ	3,625 μ	5,222 μ
Standart sapma	1,706 μ	1,491 μ	1,996 μ	2,315 μ
Ortalama standart hata	0,4924 μ	0,3514 μ	0,499 μ	0,5457 μ

Sinir lifleri çapı Sham grubunda $1021 \pm 165 \mu\text{m}$; Kontrol grubunda $617 \pm 306 \mu\text{m}$; Lazer grubunda $732 \pm 391 \mu\text{m}$ ve Ozon grubunda $929 \pm 344 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür. Sham grubu diğer gruplar ile kıyaslandığında bütün gruplarda düşüş gözlenmekle birlikte Kontrol grubunda istatistiksel ($p<0,01$) anlamlı olarak düşmüştür. Kontrol grubu ile Lazer grubu kıyaslandığında ise Lazer grubunda artış olmakla birlikte, Kontrol grubu ile Ozon grubu kıyaslandığında, Ozon grubunda ($p<0,01$) istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Sinir lifleri çapının gruplarda birbirlerine göre anlamlılıkları $p<0.05$ (*), $p<0.01$ (**) ve $p<0.001$ (***)

Tukey çoklu karşılaştırma testi	Sonuç	P değeri
Sham vs. Kontrol	**	0,0091
Sham vs. Lazer	ns	0,0983
Sham vs. Ozon	ns	0,8749
Kontrol vs. Lazer	ns	0,7424
Kontrol vs. Ozon	*	0,0398
Lazer vs. Ozon	ns	0,319

Tablo 4.4: Sinir lifi çapları

	Sham	Kontrol	Lazer	Ozon
Ortalama	1021 μm	617,4 μm	732,5 μm	928,9 μm
Standart sapma	165,5 μm	306,8 μm	391,5 μm	343,7 μm
Ortalama standart hata	47,77 μm	76,69 μm	97,89 μm	85,92 μm

Sinir liflerinin alanı Sham grubunda $12 \pm 4,6 \times 10^5 \mu\text{m}^2$; Kontrol grubunda $3,8 \pm 3,3 \times 10^5 \mu\text{m}^2$; Lazer grubunda $5,6 \pm 4,4 \times 10^5 \mu\text{m}^2$ ve Ozon grubunda $8,4 \pm 6,2 \times 10^5 \mu\text{m}^2$ olarak ölçülmüştür. Sham grubu diğer gruplarla kıyaslandığında Kontrol ($p<0,001$) ve Lazer grubunda ($p<0,01$) istatistiksel anlamlı olarak düşmüştür. Kontrol grubu ile Ozon grubu kıyaslandığında ise Ozon grubunda ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Sinir liflerinin alanlarının gruplarda birbirlerine göre olan anlamlılıkları

Tukey çoklu karşılaştırma testi	Sonuç	P değeri
Sham vs. Kontrol	***	0,0002
Sham vs. Lazer	**	0,0044
Sham vs. Ozon	Ns	0,1942
Kontrol vs. Lazer	Ns	0,7048
Kontrol vs. Ozon	*	0,042
Lazer vs. Ozon	Ns	0,3636

Tablo 4.6: Sinir lifleri alanları

	Sham	Kontrol	Lazer	Ozon
Ortalama	1205000 μm^2	380790 μm^2	562129 μm^2	838648 μm^2
Standart sapma	46176 μm^2	331984 μm^2	444721 μm^2	618139 μm^2
Ortalama standart hata	133299 μm^2	82996 μm^2	111180 μm^2	154535 μm^2

Akson sayısı Sham grubunda 4114 ± 1608 adet; Kontrol grubunda 1702 ± 1511 adet; Lazer grubunda 2379 ± 1898 adet ve Ozon grubunda 3640 ± 2514 adet olarak ölçülmüştür (Tablo 4.8). Sham grubu ile bütün gruplar kıyaslandığında Kontrol grubu hariç bütün gruplarda düşüş gözlenmekle birlikte, Kontrol grubunda ($p<0,05$) istatistiksel anlamlı olarak düşmüştür. Kontrol grubu ile Lazer grubu kıyaslandığında ise Lazer grubunda ufak bir artış gözlenmekle birlikte, Kontrol grubu ile Ozon grubu kıyaslandığında Ozon grubunda ($p<0,05$) istatistiksel anlamlı olarak artmıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Akson sayılarının gruplarda birbirlerine göre olan anlamlılıkları
 $p<0.05$ (*), $p<0.01$ (**) ve $p<0.001$ (***)

Tukey çoklu karşılaştırma testi	Sonuç	P değeri
Sham-Kontrol	*	0,0103
Sham-Lazer	ns	0,1015
Sham-Ozon	ns	0,9188
Kontrol-Lazer	ns	0,7588
Kontrol-Ozon	*	0,0327
Lazer-Ozon	ns	0,268

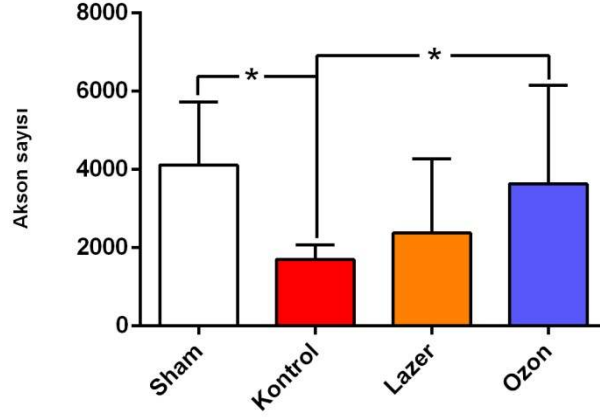
Tablo 4.8: Akson sayısı

	Sham	Kontrol	Lazer	Ozon
Ortalama	4114	1702	2379	3640
Standart sapma	1608	1511	1898	2514
Ortalama standart hata	464,2	377,9	474,6	628,5

4.3 İstatistiksel Analizler

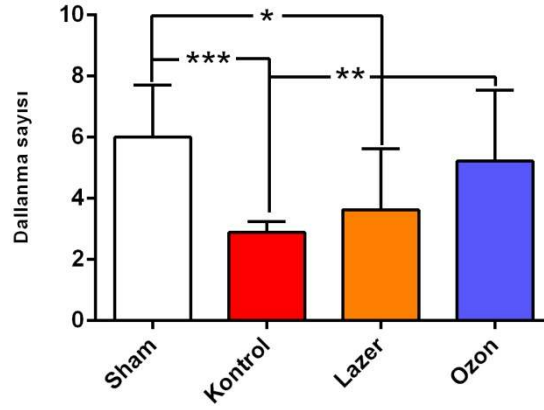
İstatistiksel analiz Graph-Pad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, ABD) programı kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel analizler için One-Way ANOVA yöntemi ve Tukey testi kullanılarak $p<0.05$ (*), $p<0.01$ (**) ve $p<0.001$ (***) anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Sham grubu ile kıyaslandığında bütün gruplarda düşüş gözlenmekle birlikte Kontrol grubunda ($p<0,05$) anlamlı olarak düşmüştür. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ise Lazer grubunda ufak bir artış gözlenmekle birlikte Ozon grubunda ($p<0,05$) anlamlı olarak artmıştır (Şekil 4.1).



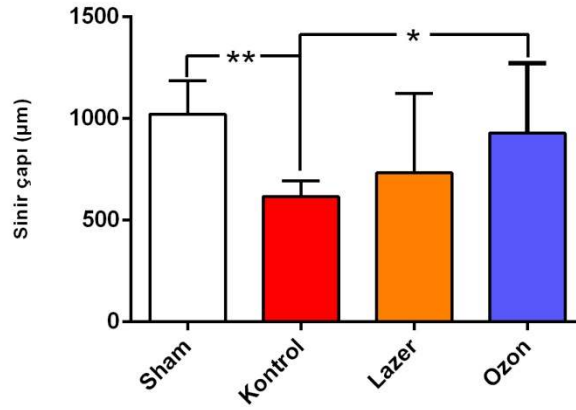
Şekil 4.9: Akson sayısı gruplar arası istatistiksel analiz.

Sham grubu ile kıyaslandığında Kontrol ($p<0,001$) ve Lazer grubunda ($p<0,05$) anlamlı düşüş gözlenmiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ise Ozon grubunda ($p<0,01$) anlamlı artış gözlenmiştir (Şekil 4.2).



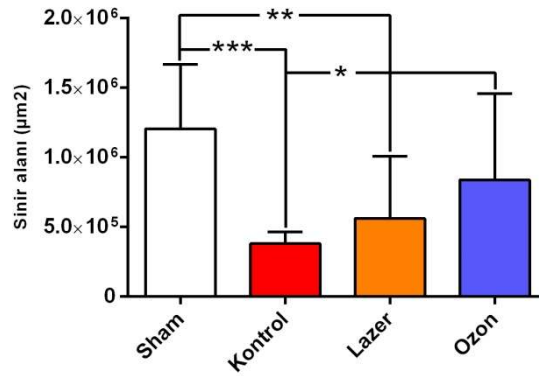
Şekil 4.10: Sinir lifleri dallanma sayısı gruplar arası istatistiksel analiz.

Sham grubu ile kıyaslandığında bütün gruplarda düşüş gözlenmekle birlikte Kontrol grubunda ($p<0,01$) anlamlı olarak düşmüştür. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ise Lazer grubunda artış olmakla birlikte Ozon grubunda ($p<0,01$) anlamlı artış gözlenmiştir (Şekil 4.3).



Şekil 4.11: Sinir lifleri çapı gruplar arası istatistiksel analiz.

Sham grubu ile kıyaslandığında Kontrol ($p<0,001$) ve Lazer grubunda ($p<0,01$) anlamlı olarak düşmüştür. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ise Ozon grubunda ($p<0,05$) anlamlı artış gözlenmiştir (Şekil 4.4).



Şekil 4.12: Sinir lifleri alanı gruplar arası istatistiksel analiz.

5. TARTIŞMA

Fasiyal paraliz, yedinci kafa çiftinin (fasiyal sinir) motor inervasyonunu yapamaz durumda olmasıdır [3]. Fasiyal paraliz, kişinin çevresi ile olan ilişkilerinde önemli role sahip olan yüz mimiklerinin etkilenmesine, fonksiyonel ve ruhsal bir çok probleme sebep olmaktadır [1, 2]. Bu nedenle tedavisi büyük öneme sahiptir.

İdiyopatik fasiyal paralizlerden sonra en çok karşılaşılan paralizi sebebi travma kaynaklı fasiyal paralizilerdir [4, 74]. Kafa travmaları sebebiyle oluşan fasiyal paralizilerin sıklığı yapılan araştırmalara göre %2–3 arasında değişmektedir. N.olfactoryus dışında kafa travmalarında en çok hasar gören sinir de FS'dir (%6) [2]. Travmatik fasiyal paralizilerin sebebi genellikle ateşli silah yaralanmaları, trafik kazaları, düşme ve darp sonucunda karşılaşılan temporal bölgede kemik kırıklarıdır. Temporal bölge kemik kırıkları tüm kraniyum kırıklarının %21'ini oluşturur [216]. Kraniyum ve temporal kemiğin ateşli silah yaralanmaları da fasiyal paraliziyle ilişkilidir. Haberkamp ve ark. temporal kemik ateşli silah yaralanması olan 12 hastaların %75'inde fasiyal paralizi tespit etmiştir [217].

Sinir yaralanmalarının tedavisinde pek çok farklı yöntem mevcut olmakla birlikte herhangi bir görüş birliğine varılamamıştır. Bu sebeple invaziv terapiler, invaziv olmayan ilaç tedavileri (steroidler, antidepresanlar) ve alternatif tedaviler (akupunktur, ozon terapi, vs.) kullanılabilir. Tedavide daha etkili yöntemlerin geliştirilebilmesi için hayvanlarda oluşturulabilecek modeller üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar her geçen gün önem kazanmıştır.

Sinir yaralanmalarının tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılacak deney hayvanlarının ve yaşadıkları şartların standart olması şarttır. Bu tez çalışmasında kullanılan deney hayvanları, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık olacak şekilde otomatik ayarlanan sıklusa tabi tutulmuş, 20°C sıcaklık ve %60 neme sahip laboratuvarında barındırılmıştır.

Deneyisel çalışmalar için uygun olan rat FS'i herhangi bir büyütme gerektirilmeyen şekilde duyulmadan diseke edilebilmekte ve kolayca saptanabilmektedir. Bu avantajlar sayesinde bu tez çalışmasında rat FS'si tercih edilmiştir. Trunkusun kalın ve ortalama

5 mm uzunluğunda olması, mandibular ve bukkal dallarının uzun olması deneysel çalışmalar için uygundur ve sinir dallanma şekli insanlarınkine benzemektedir. FS dalları ciltte yapılan insizyonla hemen görülüp takip edilebilir. Mattox ve Felix rat anatomisini inceleyen yayınlarında trunkus ve büyük dalların aksonları sayılmış ve trunkusun histolojik olarak monofasiküler olduğu gösterilmiştir [218]. İnsanlardakinin tersine sinirin perinöral bağ dokusu ile fasiküllere bölünmesi, makroskopik olarak dallanmanın izlenebildiği yere kadar ortaya çıkmamaktadır. İnsanlar ve ratlar arasında fasiyal sinir rejenerasyonu arasındaki fark ratlarda rejenere olan aksonların yanlış yöneliminin daha az olmasıdır [218].

FS travmaya uğradıktan hemen sonra tedavi edilmelidir. Aksi halde denervasyon süresi arttığı için kaslarda atrofi ve fibrozis gelişir [219]. Ratlar üzerinde gerçekleştirilen deneysel çalışmada denervasyon sonrası hemen anastomoz uygulananlar ile 4 hafta sonra anastomoz uygulananlarda belli aralıklarla kaslardan alınan lif örnekleri incelenmiş ve sonuç olarak geç cerrahi uygulananlarda kas aktivitesinde geri dönüşü olmayan hasarlar saptanmış, acil cerrahinin aksonal rejenerasyonu kolaylaştırdığı görülmüştür [220].

Sinir hasarı oluşturmak üzere birçok teknik mevcuttur. Örnek olarak, deneysel nöropati modelleri arasında bir dönem yaygın bir şekilde kullanılan, ancak daha uygun modellerin bulunmasıyla kullanımı azalan aksotomi modelinde siyatik sinirin bütün olarak ayrılması gerçekleştirilir ve bu girişimden sonra rat kendi kendine zarar verecek davranışlarda (self-mutilasyon) bulunabilir, özellikle etkilenmiş pençeyi ısırabilir, hatta zaman zaman belirli bir kısmını koparabilir [221]. Benzer aksotomi metodları da bulunur ve nadiren de olsa kullanılabilir. Bunlar arasında bir krioprob ile siyatik sinir dondurulup çözündürüldükten sonra yapılan kesi, elektrokoter bıçağı ile kesi, makasla kesi sayılabilir [222]. Ayrıca krionöroliz adı verilen teknik de kullanılmaktadır. Siyatik sinir hafifçe kaldırılıp altına bir krioprob yerleştirilerek 2 kez 30 sn.lik periyodlarla 10 mm'ye kadarlık bir bölümü dondurulur [223, 224]. Parsiyel sıkı ligasyon modeli (Seltzer) ise insanlarda sinir kontüzyonuna karşılık geldiği düşünülebilir. Trifurkasyona proksimal olarak, yukarı uyluk seviyesinden, siyatik sinirin dorsal 1/3 ila 1/2'si 8/0 dikiş materyali ile sıkıca bağlanır. Ototomi görülmemesi tekniğin avantajlarından [225]. Bu teknikte ise her hayvanın sinirinin eşit şekilde zedelenmesi pek mümkün değildir. Bu sebeple sonuçlarda farklılık gösterip ölçümlerde değişikliğe yol açabilir. Dolayısıyla sinir hasarını her denekte eşit derecede uygulayabilmek büyük önem taşımaktadır. Bu tez çalışmasında De Koning

tarafından geliştirilmiş ve klinik manipölasyonu kolay bir yöntem olan crush-force tekniği kullanılmıştır. Bu yöntemde sinir hemostatik pens yardımıyla 30 sn boyunca sıkıştırılmıştır [226].

Yapılan çok sayıdaki çalışmada sinir hasarı sonrası rejenere olan akson sayısı ile fonksiyonel geri dönüş arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir [227, 228]. Barrs'ın domuz fasiyal sinirinde yaptığı çalışmada 0. günde ve 5. günde yapılan sinir onarımlarında elde edilen rejenere akson sayılarını geç dönemde yapılan onarımlardan anlamlı derecede farklı bulmuştur [229]. Sinir kesilerinde onarım sonrası iyileşmenin kalitesini ve aksonal rejenerasyonun hızını birçok faktörün etkilediği bilinmektedir. Uç organlardan salgılanan trofik maddeler bu yönlenmeyi düzenlemektedir [230]. Akson kesisi sonrası, hedef hücrelerce salgılanan nörotrofik faktörler retrograd aksonal transportla hücre gövdesine taşınır. Bu reaksiyonel değişiklikler hasar sonrası ilk haftalarda en yüksek değerine ulaşır. Bu değişikliklerin amacı kaybolan aksoplazmik hacmi yerine koyabilmektir [230, 231]. Nörotrofik aktivite, sinir kesisinden sonraki ilk 3-6 saat arasında pik yapmakta ve sonraki 1-7 gün içinde normale dönmektedir [232]. Bu temas erken dönemde koaptasyon ile sağlanırsa daha hızlı ve kaliteli rejenerasyon elde edilebilecektir. Bütün bu veriler klinik olarak periferik sinir kesisinde sinir onarımının acil bir cerrahi girişim olduğu ve mümkün olan en erken zamanda yapılması gerektiğini göstermektedir. Bütün bu sebeplerden ötürü, bu tez çalışmasında sinir yaralanmalarını hemen tedavi edilmesi uygun görülmüştür.

Sinir iyileşmesini arttırmak için yapılan geniş çaplı deneysel çalışmalara rağmen periferik sinir yaralanmalarında iyileşme sonuçları nadiren tatmin edicidir. Sinir iyileşmesini değerlendiren yöntemlerin seçimi araştırmacılar için en önemli noktadır ve rat siyatik sinir modeli, deneysel periferik sinir morfometrisini ve iyileşmesini değerlendiren çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır [233-236]. Periferik sinir yaralanmalarında sinir düzeyindeki iyileşme akson sayısı ve çapları ile de değerlendirilebilir [237]. Histopatolojik çalışmalar duyuyu değerlendirmede önemli katkıda bulunurken, motor işlevi değerlendirmede yetersiz kalmaktadır [238, 239]. Siyatik sinir hasarı konusunda yapılan bir çalışmada 22 erkek rat kullanılmış ve hasar sonrası tedavi uygulandıktan sonra hazırlanan 0.5 µm'lik kesitler hematoxilen-eosin, toluidin mavisi ile boyanmış ve ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir. Kök gangliyonları biyopsisindeki nöronların ve periferik sinir biyopsisindeki aksonların sayımı grupları bilmeyen aynı patoloji uzmanı tarafından gerçekleştirilmiştir. Siyatik

sinirdeki akson çapları μm biriminden ölülmüştür. Anlamalı kesin sonuçlar alınmıştır. Aynı çalışmada elektrofizyolojik yöntem de kullanılmıştır fakat gruplar arası anlamalı bir fark bulunamamıştır [240].

Yine başka bir başka çalışmada, periferik sinir hasarında intranoral skar oluşumunun nlenmesinde düşük doz radyoterapi (RT) uygulanmasının elektrofizyolojik ve histopatolojik etkilerinin değerlendirilmesi yapılmış. Bunun için 20 rat rastgele iki gruba ayrılmış. Sol siyatik sinirlerine geçici anevrizma klibi ile 5 dakika kliplenmiş. Siyatik sinir hasarı oluşturulduktan sonra 22-24 saat arasında elektrofizyolojik değerlendirilme yapılmış. Kontrol grubu olarak belirlenen gruba hasarlandırma sonrası herhangi bir tedavi uygulanmamış. Deney grubunda, kliplemeden 24 saat sonra, sol siyatik sinire 700 cGy düşük doz RT uygulanmış. 6 hafta sonra her iki gruba da elektrofizyolojik çalışma yapılmış ve tüm hayvanlar sakrifiye edilerek hasarlı sinirlere histopatolojik değerlendirilme yapılmış. Düşük doz RT'nin elektrofizyolojik incelemede amplitüd değerlerini artırdığını ve latans değerlerini düzelttiğini gözlemlemişler. Deney grubu ile karşılaştırıldığında, kontrol grubunda histopatolojik olarak aksonal dejenerasyon ve vakuolizasyonun daha fazla olduğu, endonoral mesafede ise minimal bir artış olduğu saptanmıştır [241].

Diyabetik ratlarda yapılan diğer bir siyatik sinir hasarı çalışmasında ratlara sinir hasarı ropivacaine enjeksiyonuyla verilmiştir. Ve sonrasında histolojik inceleme hem ışık hem de elektron mikroskobu ile yapılmıştır. Işın mikroskobuyla yapılan incelemede akson sayısında azalma ve miyelin kılıfın iç kısmının dışa oranında azalma görülmüştür. Elektron mikroskobu ile yapılan incelemede ise demiyelinizasyon, akson kaybolması ve boş vakuoller belirlenmiştir [242]. Bu tez çalışmasında akson sayısı, sinir çapı, sinir alanı gibi parametreler değerlendirmeye alındığı için ışın mikroskobu yeterli görülüp sadece bu yöntemin kullanılması tercih edilmiştir.

Periferik sinir yaralanması kesin olarak etkili bir tedavisi olmayan önemli bir yaygın sorundur. Paresteziden paralize kadar nörolojik bozukluklara neden olabilir. Hasar görmüş nöronlar ve periferik sinir hücreleri, büyümeyi destekleyici etki oluşturamazlar ve bu durum genellikle insanlarda eksik fonksiyonel iyileşme ile sonuçlanır. Mikrocerrahi teknikler ve rehabilitasyon olanaklarına rağmen, istenen fonksiyonel periferik sinir rejenerasyonu başarısının hala yetersiz olduğu görülmektedir [141].

Farmakolojik tedaviyle yanıt alınamayan veya yeterli yanıt alınamayan vakalarda girişimsel tedaviler diğer tedavilere ek olarak kullanılabilmektedir. Bu tedavilerin

güvenilirliğini değerlendiren çalışmalar mevcut olup, bu tedavi yöntemlerinin etkinliğinin sınırlı olduğu beyan edilmiştir [141]. Bundan dolayı nöropatik vakaların tedavisinde alternatif yöntemlere başvurulabilir. Literatürde ozon terapi (OT) ve düşük doz lazer terapi (DDLTL) ayrı ayrı birçok çalışmada kullanılmışken fasiyal sinir yaralanmalarının tedavisinde birbirlerine göre farklılıkları karşılaştırılmamıştır. Bu sebeple bu tez çalışmasında fasiyal sinir yaralanmalarını tedavi etmek amacıyla ozon terapi (OT) ve düşük doz lazer terapisi (DDLTL) yöntemleri tercih edilmiştir. Ayrıca, bu iki yöntemin tedavi edilmemiş kontrol grubuna ve birbirlerine göre üstünlükleri değerlendirilmiştir.

Periferik sinir hasarının tedavisinde en sık tercih edilen alternatif tedavilerden birisi DDLTL'dir. DDLTL'de kullanılan lazerlere genel olarak "terapötik lazerler" adı verilmektedir. Non-invaziv olan bu tip lazerler için; soft lazer, tıbbi lazer, biyostimülatör lazer, yumuşak lazer, soğuk lazer gibi adlandırmalar da kullanılmaktadır. DDLTL'nin en önemli amacı, dokularda oluşan yaraların iyileşmesini hızlandırmaktır. Bunun yanında ödemi, enflamasyonu ve ağrıyı azaltıcı etkilere de sahiptir. DDLTL, medikal tedavi olarak 40 yılı aşkın süredir başvurulmuş bir tekniktir [243].

Literatüre bakıldığında DDLTL sağlamak amacıyla ağırlıklı olarak light emitted diode (LED) ışınları, düşük güç seviyeli lazerlerin uygulanması (gazlar aracılığı ile) veya süper lümine diotlar (SLD) tercih edilmektedir. Her ne kadar uygulama yöntemleri farklı da olsa sonuçları ve etkinlikleri benzer olarak görülmüştür [244].

Örneğin He-Ne lazerler, epitelyal büyüme ve periferik sinir sistemi yaralanmalarının iyileşmesini indüklemektedir. Uygulanacağı bölge yüzeyine temas ettirilerek ya da ettirilmeden rahatça uygulanabilmektedir [245]. Buna ek olarak diyot lazerlerin aktif ortamlarında yarı iletken özelliğe sahip alüminyum (Al), indiyum (In), galyum (Ga) ve arsenid (Ar) gibi katı elementler bulunmaktadır. Elde edilen lazer ışınları fiberoptik kablolar yardımıyla devamlı ya da atımlı modlarda iletilebilmektedir [246]. Yarı iletken diyot lazer sistemleri, üzerlerinde bulunan kontrol paneli ile ışın parametrelerinin ayarlanabilmesine imkan verir [247]. GaAlAs lazerler, dalga boyları 820 ile 830 nm aralığında ve 10-200 mW arasında değişen çıkış güçlerine sahip yüksek doku penetrasyonu sağlayan sistemlerdir. Oral mukoza ve kemiğin 4-8 mm altına kadar penetre olabilmesi, nervus alveolar inferior parestezilerinde ve nervus trigeminus nöropatilerinde tedavi uygulayabilmeye imkân vermektedir [248]. GaAlAs lazerler de He-Ne lazerler gibi dokuya temas ettirilerek ya da ettirilmeden

uygulanabilmektedir [249]. Yapılan bir çalışmada, DDLT olarak Ga-Ar (Galyum-Arsenid) kullanılarak kronik miyofasiyal ağrı sendromlu 30 hastanın tedavisinin yapılmaya çalışılmıştır. Bu çalışmada hastaların ağrıları, istirahat sırasında, hareket sırasında ve trigger noktalar bölgesinde ayrı ayrı kayıt altına alınıp, 2., 3. ve 12. haftalardaki değerleri yeniden incelenmiş ve sonuçlar DDLT yönünden anlamlı derecede farklı çıkmıştır [250]. Diğer bir çalışmada ise bu sefer haftasonları olmayacak şekilde 2 hafta, toplamda 10 kez DDLT uygulaması yapılmış. Bu çalışmada ise kronik bel ağrıları tedavi edilmeye çalışılmış. Bu hastalarda egzersiz hareketleri de verilerek iyileşme takip edilmiş. Sonuç olarak lateral fleksiyon hariç tüm sonuçlarda anlamlı derecede fark izlenmiş ve bu gibi kronik ağrı sendromlarında DDLT'nin bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceği desteklenmiştir [251].

DDLT'nin dalga boyu ve uygulama süresi ile alakalı birçok çalışma bulunmaktadır. Örnek verilecek olursa; Hakgüder ve ark.'ın yapmış olduğu bir çalışmada hasar noktalarını Ga-As-Al lazer kullanılarak dalga boyu 780 nm ayarlanıp lazer terapisi, 10 gün boyunca günde 10 kere ve her seans 3 dakika 16 saniye olacak şekilde uygulanmıştır. Uygulanan 5 J/cm^2 'lik enerji seviyesi hücrelere yeterli oksijen iletimini sağlaması ile beraber başarılı sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır [252].

Yapılan bir rat sinir çalışmasında siyatik sinirlerine hasar verildikten sonra, hasar verilen alana sinir rejenerasyonunu sağlamak amacıyla yerleştirilen tübüller sonucunda histomorfometrik olarak rejenerasyonun izlenmiştir. Al-Ga-InP diyot lazer 660 nm dalga boyunda ve $3,84 \text{ j/cm}^2$ yoğunluğunda uygulanmıştır. Bu çalışmanın süresinin 21 gün boyunca her seans 5 dakika olacak şekilde planlanması, ratlarda sinir rejenerasyonu için gerekli olan sürenin sağlanmasına olanak vermiştir. Sonuç olarak sinir rejenerasyonu lazer grubunda yüksek oranda izlenmesi DDLT'nin sinir hasarı tedavisinde rejenerasyonu artırıcı başarılı bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir [253].

Rochkind ve ark yapmış olduğu çalışmada, 20 gün boyunca ratlarda hem sağlam hem de ağır yaralı periferik sinirlerde düşük enerjili He-Ne lazer ışınlaması (632.8 nm, 10 J/cm^2 , sürekli) uygulanmıştır ve umut verici elektrofizyolojik ve morfolojik etkiler bildirilmiştir [254]. Bunu, skar dokusu oluşumunda azalma ve ciddi şekilde yaralanan siyatik sinir ve spinal kord rejenerasyon sürecinin hızlanması ile ilgili bir rapor izlemiştir [255, 256]. Buna ek olarak, periferik sinir segmental kaybının entübülasyon ile lazer tedavisinin kombinasyonu çok umut verici sonuçlar göstermiştir [257-259]. DDLT'nin periferik sinir sistemi yaralanması üzerindeki etkisi hakkında en çok rapor

aksonotmezis vakalarındadır [254, 256, 260-263]. Bununla birlikte, DDLT ve Gore-Tex tüpleri ile kombinasyon halinde kullanıldığında ciddi nörotmezis vakalarında umut verici sonuçlar elde edilmiştir [258]. Mekanizmaların tam olarak tanımlanamamış olmasına rağmen, DDLT'nin birçok hücresel prosesi etkilediği gösterilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda DDLT'nin serebrovasküler kazalar ve serebral palsy gibi merkezi sinir sistemi bozuklukları için faydaları bildirilmiştir [264, 265]. Ayrıca birçok yazar romatoid artrit, osteoartrit, fibromiyalji ve periferik sinir nöropatileri gibi akut ve kronik ağrılı ve paralitik durumlarda DDLT'nin önemli etkilerini rapor etmişlerdir [266-268].

Lazerden farklı olarak, light emitted diodes (LED) ışık yayarken kendiliğinden radyasyon emisyonunu kullanırken, lazerler ise ışık yayarken uyarılmış radyasyon emisyonu üretirler [269]. Lazerler ve LED'ler arasındaki diğer bir fark ise enerjinin dağıtım şeklidir. LED'ler aynı iyileşme dalga boyunda daha az enerji açığa çıkarırken, lazerle çok daha fazla enerji açığa çıkarılır [270]. LED'ler daha geniş ışık açlarına, huzmesine ve daha fazla ışık saçma etkisine sahiptir, böylece ışık enerjisinin eşit olarak daha geniş alanlara yayılmasını sağlar ve tedavi süresi kısalmış olur [270]. LED ışığının kullanımının çalışmalarda pozitif biyostimülatör etkiye sahip olduğu bildirilmiştir [271, 272]. Son zamanlarda yapılan çalışmalar LED kullanımını lazer kullanımıyla benzer mekanizmalara sahip olduğunu ve yararlı etkilere sahip olduğunu göstermişlerdir [271]. Çeşitli dalga boylarındaki LED terapilerinin, çeşitli bölgelerde fibroblastlar ve osteoblastlar dahil hücre büyümesini önemli ölçüde arttırdıkları belirtilmiştir [273]. Fakat literatürde hiçbir çalışma SLD ve LED lazerlerin kombine olarak, periferik sinirlerin ışınlamanın nörofizyolojik bulgularını incelememiştir [244].

DDLT, periferik nöropatiler de dahil olmak üzere kas-iskelet sistemi bozukluklarının da aralarında bir takım patolojik koşulların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hasarlı sinirlerin uygun DDLT rejimleri ile tedavisinin az işlev gören veya işlevi tehlikeye giren sinirleri geri kazanılması fikri kabul görmektedir [274]. Hem deneysel hem de pratik klinik kanıtlar, uygun dalga boylarında ve parametrelerdeki düşük lazer enerjisinin, yaralı sinirlerin rejenerasyonu üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceğini göstermiştir [274, 275]. Bütün bu sonuçlara bakıldığında periferik sinir yaralanmalarında kullanılması güvenli ve etkili olduğu görülen bu yöntem, bizim çalışmamızda da benzer şekilde etkili sonuçlar vermemiş olup, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.

Literatürle uyumsuz bulunan bu sonuçlar şaşırtıcı olmakla birlikte, aslında neredeyse tüm parametrelerde bir artış gözlenirse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiş olduğu bulgularımızda bildirilmiştir. Literatürde OT ve DDLT'nin karşılaştırıldığı sinir çalışmalarının yeterli sayıda bulunmaması nedeniyle, bu konu araştırmaya ve tartışmaya açık bir durumdadır.

OT ve DDLT'nin kıyaslandığı diğer doku çalışmalara bakıldığında bizim çalışmamıza benzer olarak, OT'nin daha anlamlı derecede üstün olduğu çalışmalar mevcut olup bu çalışmalara bakıldığında genellikle DDLT uygulama sürelerinin ve yöntemlerinin bizim uyguladığımız yöntemden farklı olduğu görülmüş olup, bu durumun bulgulara lazer terapinin anlamlı farklılıkta sonuç elde etmemesine neden olabileceği düşünülmüştür [276-278]. Örneğin, Alan ve ark yaptıkları rat çalışmalarında, cerrahi uyguladıkları alanda toplamda 12 J enerji aktarımı sağlamışlarken, mevcut çalışmada kullanılan cihazın limitasyonları sebebiyle 4 J seviyesinde enerji sağlanmıştır. Her ne kadar literatürde 1-6 J arası enerji kullanımının yeterli olacağı düşüncesi yaygınsa da [278], bizim çalışmamız gibi ratlarda OT ve DDLT çalışılan sadece 1 adet makale bulunması, bu konuda şüphe duymamıza olanak tanımıştır [277].

Öte yandan, literatürde OT ve DDLT'nin karşılaştırıldığı tek sinir çalışması olan makalede, DDLT amacıyla LED aracılı bir lazer cihazı tercih edilmiş olup [34], bizim çalışmamızda kullanılan lazer tipinin daha derin dokularda (en az 1 inç ve fazlası) daha etkin olması da bu sonucun çıkmasında rol oynamış olabilmektedir [279, 280]. Çünkü mevcut çalışmada rat FS'si oldukça yüzeysel seyretmekte olup, LED aracılı DDLT'nin daha etkin bir tedavi sağlama ihtimalini artırmaktadır. Çünkü Yücesoy ve ark yapmış olduğu çalışmada rat FS'si gibi rat mental siniri de oldukça yüzeysel seyretmektedir ve LED aracılı DDLT'nin daha etkin olmasının sebebi bu anatomik yüzeyellik olabilir.

Çalışmanın bir diğer limitasyonu olarak, ratlara uygulanan cerrahi işlemler sırasında tedavi uygulanacak alanın spesifik olarak bir marker ile (sutures, boyama vb) gösterilmemesi nedeniyle, zaten düşük saniyelerde (32 sn) uygulanan bu DDLT tipinde, probun doğru alanın dışında konumlandırılması ve bunun da etkinliğin sağlanmasında ciddi bir etken olduğu düşünülmektedir. Sonuçların kontrol grubuna göre bir miktar daha iyi olduğu fakat istatistiksel anlamda yeterli farkın görünmemesi de bu konudaki şüphelerimizi doğrular nitelikte görülmektedir. Bu gibi olumsuz sonuçlar üstündeki bu şüphenin giderilmesi amacıyla daha geniş örneklem sayısı ve

daha spesifik olarak sinir hasarı bölgesinin belirtildiği bir çalışma modelinin geliştirilmesi gerekliliği çalışmamızda net bir şekilde ortaya konmaktadır.

Bir diğer alternatif tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkan, ozon terapisi (OT) otakoidler, büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımını artırıp, kronik oksidatif stresi azaltarak kan dolaşımını ve oksijen dağıtımını iyileştirir. Ayrıca bağışıklık sistemini aktive etmesi sebebiyle, hücre çoğalmasını ve damarlanmayı aktive ederek dolaylı olarak etkili olan ozon, yara iyileşmesinde antibakteriyel, antifungal ve antiviral etki sağlaması sebebiyle doğrudan etki de yaratabilmektedir [184, 185, 281]. Yine bu tedavi, oksidatif strese adaptasyonu desteklediği ve serbest radikallerin neden olduğu hücresel hasara ve periferik sinir ezilme yaralanmalarında önemli rol oynayan enflamatuvar tepkiye karşı koruduğu bildirilmiştir. Artan serbest radikal üretiminin, ezilme yaralanmasının ardından iyileşme süreci üzerinde nöroenflamasyon ve ödemden daha büyük bir etkiye sahip olduğu saptanmıştır [185, 281].

Ozon tedavisinin avantajlarının yanında bazı sakıncaları da mevcuttur. Yüksek ozon konsantrasyonlarında hemolizin aşamalı olarak arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, kanın ozonlanması plazma zarının içeriğindeki fosfolipitlerin peroksidasyonuna neden olabilir. Ozon yüksek konsantrasyonda toksik hale gelir, pratik bir uygulamaya sahip değildir. Bunun yanında stabil değildir ve depolanamaz [164, 166].

Ozon, tıpta birçok alanda kullanılmasının yanında, diş hekimliği alanında da geniş kullanım alanı bulmaktadır. Peri-implant mukozit tanısı konmuş vakalarda kullanılan ozonun etkisini değerlendiren bir araştırmada, ozonun hidrojen peroksit göre iyileşmeye daha çok katkı sağladığı bulunmuştur [282]. Ayrıca ozon gazının mekanik periodontal tedaviyle kombine kullanıldığında gelişmiş sonuçlar gösterdiğini ve ağız kokusuna karşı etkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [165, 281]. Ayrıca ozonun topikal uygulanmasının osteointegrasyon üzerine etkilerini histolojik olarak değerlendiren bir çalışmada, implantların osteointegrasyonuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir [283]. Bunun yanında radyoterapi sonrası oluşan ağız içi yaraların iyileşmesine katkıda bulunduğu iddia edilmiştir [165]. Rat kafalarında oluşturulan kemik defektlerine uygulanan ozon ve düşük lazer uygulamasının kemik iyileşmesine pozitif katkı sağladığı bildirilmiştir [284]. Ayrıca 20 yaş diş cerrahisi sonrası uygulanan ekstraoral ozon uygulamasının ağrı, şişlik ve trismus durumlarının derecelerini azalttığı gözlenmiştir [285]. Yücesoy ve ark. yaptığı bir çalışmada ratlarda mental sinire verilen hasar sonrası OT ve fotobiyomodülasyon (FBM)

uygulanarak mental sinirlerin iyileşmesi histolojik olarak değerlendirilmiştir. OT ve FBM uygulanan ratlarda iyileşmenin daha etkili ve başarılı olduğu belirtilmiştir [277].

Yine OT'nin ratlarda fasiyal sinir yaralanması üzerindeki etkilerini değerlendiren bir araştırmada, ozon grubunda daha az vasküler tıkanıklık ve makrovakulasyon olduğu ve gruplar arasında miyelin kalınlığında bir fark olmadığı sonucu tespit edilmiştir [183]. Benzer şekilde, Somay ve ark.'nın siyatik sinir yaralanması durumunda ozonla tedavi yöntemini kullandıkları çalışmada ozon ile tedavi edilen grupta daha az ödem, kanama ve fibrozis saptanmıştır [286].

Literatürde ozon terapi ve DDLT'nin hayvan çalışmalarında kullanımı olmasına karşın, iki yöntemin karşılaştırıldığı çalışmalar oldukça kısıtlıdır. 2013 yılında Özdemir ve ark. tarafından yapılan çalışmada OT ve DDLT'nin otojen kemik grefti üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak OT uygulanan grupta anlamlı farklılık görülüp osteoblast sayısında diğer gruplara göre daha fazla artış olduğu saptanmıştır [287].

Mevcut çalışmamızda, yeterince başarı elde edilemeyen DDLT sonuçlarının yanında, kullanılan ozon terapi yönteminin, diğer gruplarla kıyaslandığında birçok açıdan istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde ettiği bildirilmektedir. Bu çalışmada OT'nin kontrol grubuna göre tüm parametrelerde anlamlı farklılıklarının göstermesi konusunda literatürle uyumlu olacak şekilde benzer sonuçlara rastlanmaktadır [253, 276-278]. Bu sonuçlar kullanılan ozonun uygulama tipine, dozuna ve sıklığına bağlı olabilmektedir fakat alınan histolojik kesitlere bakıldığında fibrozis oluşumunun düşük olmasının bu başarının anahtarlarından biri olduğu sonucuna varılmaktadır [286].

Ratlarda siyatik sinir hasarının araştırıldığı bir çalışmada Lin ve ark, sinir anatomisindeki avantajlardan dolayı (sinir kılıfları katlanmaları ve epinöryum üzerindeki bağ doku varlığı gibi) ratların 80 µm/ml gibi derece yüksek dozlarda bile etkili yanıtlar alabilmesine olanak sağlamaktadır [182]. Çünkü yapılan çalışmalarda 80 µm/ml'ye kadar verilen dozların sinir hasarlarının iyileşmesine olumlu etki gösterdiği ve bu değer üstünde verilen dozların sinirde hasar yaratabileceği bildirilmiştir [288]. Bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızda tercih ettiğimiz doz olan 80 µm/ml “crush injury” yönteminin tam bir sinir katman kaybı yaratmaması, intraperitoneal ozon enjeksiyonu yöntemi uygulanması gibi tercihler nedeniyle ratlarda periferik sinir hasarında daha iyi tedavi sonucuyla yanıt verdiği düşünülmektedir [182, 277, 278, 284]. Fakat halen literatürde çok az sayıda çalışma

olması ve yöntem standardizasyonunun belirlenmemesi nedenleriyle daha ileri çalışmaların yapılması gerekliliği göz önünde bulundurulmalıdır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Yapılan histomorfolojik ölçümler sonucunda, ratlarda oluşan fasiyal sinir hasarında bakılan tüm parametrelerde, Ozon Terapi (OT) grubu, Düşük Doz Lazer Terapisi (DDLTL) grubu ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha başarılı sonuçlar vermiştir.
- DDLTL grubu örneklerinde, Kontrol (C) grubuna göre bir miktar pozitif yönde değerler bulunsa da, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.
- Bu olumsuz durumun, çalışmada tercih edilen DDLTL uygulama protokolüne, ratlarda spesifik olarak hasar bölgesine uygulamada güçlük olmasına ve total uygulama süresi (toplam enerji miktarı) gibi dezavantajlı durumlara bağlı olarak görülmüş olma ihtimali mevcuttur.
- Çalışmanın limitasyonları olarak, sadece ışık mikroskopunda çalışılmış olup elektron mikroskopunun dahil edilmemesi ve histolojik ölçümlere Schwann Hücresi sayımının dahil edilmemesi olarak bildirilmektedir.
- Literatürde daha önce fasiyal sinirde oluşan hasarın tedavisinin değerlendirilmesinde OT ve DDLTL'nin karşılaştırıldığı herhangi bir çalışma olmayıp, bu tez çalışması bu konuda yapılan ilk çalışmadır.
- Bundan dolayı çalışmanın sonuçlarının tartışılması oldukça güç olmuştur ve kısıtlı literatür kaynağına göre de DDLTL'nin istatistiksel olarak yetersiz sonuç vermesi kullanılan lazer terapinin “LED aracılı olmaması”na bağlanabilmektedir. Fakat bu konuda daha fazla sayıda, çeşitli çalışmaların yapılmasının gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] Proctor, B. and G.T. Nager, *The facial canal: normal anatomy, variations and anomalies. I. Normal anatomy of the facial canal.* Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl, 1982. **97**: p. 33-44.
- [2] Akyıldız, N.B.T.Y., Ankara, *Fasiyal sinir klinik ve cerrahi anatomisi. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi.* 2002.
- [3] Nager, G.T. and B. Proctor, *The facial canal: normal anatomy, variations and anomalies. II. Anatomical variations and anomalies involving the facial canal.* Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl, 1982. **97**: p. 45-61.
- [4] May, M. and S.R. Klein, *Differential diagnosis of facial nerve palsy.* Otolaryngol Clin North Am, 1991. **24**(3): p. 613-45.
- [5] Roob, G., F. Fazekas, and H.P. Hartung, *Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment.* Eur Neurol, 1999. **41**(1): p. 3-9.
- [6] Beydoun, A.J.J.o.p. and s. management, *Foreword.* 2003. **25**(5): p. S1-S3.
- [7] White, S.J.B.j.o.n., *Assessment of chronic neuropathic pain and the use of pain tools.* 2004. **13**(7): p. 372-378.
- [8] Cameron, N.E. and M.A. Cotter, *Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy.* Diabetes, 1997. **46** Suppl 2(Supplement 2): p. S31-7.
- [9] Chong, M.S. and Z.H. Bajwa, *Diagnosis and treatment of neuropathic pain.* Journal of Pain and Symptom Management, 2003. **25**(5): p. S4-S11.
- [10] Yamany, A.A. and H.M.J.J.o.A.R. Sayed, *Effect of low level laser therapy on neurovascular function of diabetic peripheral neuropathy.* 2012. **3**(1): p. 21-28.
- [11] Shen, C.C., Y.C. Yang, and B.S. Liu, *Large-area irradiated low-level laser effect in a biodegradable nerve guide conduit on neural regeneration of peripheral nerve injury in rats.* Injury-International Journal of the Care of the Injured, 2011. **42**(8): p. 803-813.
- [12] Azarpazhooh, A. and H. Limeback, *The application of ozone in dentistry: a systematic review of literature.* J Dent, 2008. **36**(2): p. 104-16.
- [13] Kusnetsova, D. and E.J.S.N.-m.Ž. Lukina, *Assessment level of anxiety and depression in patients with multiple sclerosis.* 2012. **8**(2): p. 484-488.
- [14] Gasser, R.F., et al., *Three-dimensional development of the facial nerve path through the ear region in human embryos.* 1994. **103**(5): p. 395-403.
- [15] Sataloff, R.T., J.C.J.E. Selber, nose, and t. journal, *Phylogeny and embryology of the facial nerve and related structures. Part I: Phylogeny.* 2003. **82**(9): p. 704.
- [16] Sataloff, R.T., *Embryology of the Facial-Nerve and Its Clinical-Applications.* Laryngoscope, 1990. **100**(9): p. 969-984.
- [17] Eshraghi, A.A., C.A. Buchman, and F.F. Telischi, *Sensory auricular branch of the facial nerve.* Otol Neurotol, 2002. **23**(3): p. 393-6.
- [18] Farrior, J.B. and H. Santini, *Facial-Nerve Identification in Children.* Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 1985. **93**(2): p. 173-176.
- [19] Akyıldız, N.J.B.T.Y., Ankara, *Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi.* 2002: p. 215-90.

- [20] Gasser, R.F.J.A.o.O., *Rhinology and Laryngology, III The Development of the Facial Nerve in Man*. 1967. **76**(1): p. 37-56.
- [21] Terzis, J. and K.J.P.S.P.W.S. Smith, *Repair and grafting of the peripheral nerve*. 1990: p. 630-97.
- [22] Jackson, C.G. and P.G. von Doersten, *The facial nerve. Current trends in diagnosis, treatment, and rehabilitation*. Med Clin North Am, 1999. **83**(1): p. 179-95, x.
- [23] N., A., *Kulak hastalıkları ve Mikrocerrahisi*. 2002, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 215-332.
- [24] Salame, K., et al., *Microsurgical anatomy of the facial nerve trunk*. Clin Anat, 2002. **15**(2): p. 93-9.
- [25] Akyıldız, N., *Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi*. Periferik Fasiyal Paralizleri. 2002, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.
- [26] Ballenger, J. and J.J.B.N.T.K. Snow Jr, *Otorinolaringoloji baş ve boyun cerrahisi*. 15. 2000: p. 879-900.
- [27] Johnson, P.C., K. Brendel, and E. Meezan, *Human diabetic perineurial cell basement membrane thickening*. Lab Invest, 1981. **44**(3): p. 265-70.
- [28] Wetmore, S.J.J.O.c.o.N.A., *Surgical landmarks for the facial nerve*. 1991. **24**(3): p. 505-530.
- [29] Akyıldız, N.J.K.h.v.m.-A.B.T.Y., *Tinnitus*. 2002: p. 68-80.
- [30] Çelik, O., *Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi*. 2007: Asya Tıp Kitabevi.
- [31] Haftek, J.J.T.J.o.b. and j.s.B. volume, *Stretch injury of peripheral nerve: acute effects of stretching on rabbit nerve*. 1970. **52**(2): p. 354-365.
- [32] Greene, E.C.J.N.Y.H., *Anatomy of the rat*. 1963.
- [33] Hebel, R. and M.W.J.A.o.t.l.r. Stromberg, *Anatomy of the laboratory rat*. 1976.
- [34] Righini, C.A., et al., *An original submandibular approach technique sparing the cervical branch of the facial nerve*. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2014. **131**(2): p. 143-6.
- [35] Morecraft, R.J., K.S. Stilwell-Morecraft, and W.R. Rossing, *The motor cortex and facial expression: new insights from neuroscience*. Neurologist, 2004. **10**(5): p. 235-49.
- [36] Gates, G.A., *Facial paralysis*. Otolaryngol Clin North Am, 1987. **20**(1): p. 113-31.
- [37] Junqueira, L.C., J. Carneiro, and R.O. Kelley, *Basic histology: text & atlas*. Vol. 11. 2003: McGraw-Hill New York.
- [38] Myers, R.R.J.N.C., *Anatomy and microanatomy of peripheral nerve*. 1991. **2**(1): p. 1-20.
- [39] Crescitelli, F.J.A.J.o.P.-L.C., *Nerve sheath as a barrier to the action of certain substances*. 1951. **166**(2): p. 229-240.
- [40] Yoshimura, M., et al., *Experimental studies on the traction injury of peripheral nerves*. 1989. **7**(1): p. 1-7.
- [41] Asbury AK, J.P., *Pathology of peripheral nerve*. Major Probl. Pathol. Vol. 9. 1978.
- [42] Powell, H.C. and R.R. Myers, *Pathology of Experimental Nerve Compression*. Laboratory Investigation, 1986. **55**(1): p. 91-100.
- [43] Becker, K.W., E.W. Kienecker, and I. Andrae, *[Effect of locally applied corticoids on the morphology of peripheral nerves following neurotmesis and microsurgical suture]*. Neurochirurgia (Stuttg), 1987. **30**(6): p. 161-7.
- [44] Lundborg, G., *Nerve injury and repair*. 1988: Churchill Livingstone Edinburg.

- [45] **Kim, J.J.K.J.o.O.-H. and N. Surgery**, *The Effective Treatment for Incomplete Recovery after Facial Nerve Paralysis*. 2013. **56**(7): p. 397-405.
- [46] **House, J.W.**, *Iatrogenic facial paralysis*. Ear Nose Throat J, 1996. **75**(11): p. 720, 723.
- [47] **Sunderland, S.**, *The anatomy and physiology of nerve injury*. Muscle Nerve, 1990. **13**(9): p. 771-84.
- [48] **Lee, K.J. and A.J. Maniglia**, *Essential otolaryngology: head & neck surgery*. 2008: McGraw-Hill, Medical Pub. Division.
- [49] **Holland, N.J. and G.M. Weiner**, *Recent developments in Bell's palsy*. BMJ, 2004. **329**(7465): p. 553-7.
- [50] **Peitersen, E.**, *Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies*. Acta Otolaryngol Suppl, 2002. **122**(549): p. 4-30.
- [51] **Guralnick, W. and J.J.J.o.o.s. Kelly**, *Palsy of the facial nerve after intraoral oblique osteotomies of the mandible*. 1979. **37**(10): p. 743.
- [52] **Behrman, S.J.J.O.S.**, *Complications of sagittal osteotomy of the mandibular ramus*. 1972. **30**: p. 554-561.
- [53] **Karabouta-Voulgaropoulou, I. and C. Martis**, *Facial paresis following sagittal split osteotomy. Report of two cases*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1984. **57**(6): p. 600-3.
- [54] **Yamamoto, M.K., R.P. D'Avila, and J.G.D. Luz**, *Evaluation of surgical retreatment of mandibular fractures*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2013. **41**(1): p. 42-46.
- [55] **Downie, J.J., et al.**, *Prospective study of morbidity associated with open reduction and internal fixation of the fractured condyle by the transparotid approach*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2009. **47**(5): p. 370-3.
- [56] **Yang, L. and P.M. Patil**, *The retromandibular transparotid approach to mandibular subcondylar fractures*. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2012. **41**(4): p. 494-499.
- [57] **Shi, D., P.M. Patil, and R. Gupta**, *Facial nerve injuries associated with the retromandibular transparotid approach for reduction and fixation of mandibular condyle fractures*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2015. **43**(3): p. 402-407.
- [58] **Vesnaver, A., et al.**, *The periauricular transparotid approach for open reduction and internal fixation of condylar fractures*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 2005. **33**(3): p. 169-179.
- [59] **Hyde, N., et al.**, *The role of open reduction and internal fixation in unilateral fractures of the mandibular condyle: a prospective study*. British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery, 2002. **40**(1): p. 19-22.
- [60] **Manisali, M., et al.**, *Retromandibular approach to the mandibular condyle: a clinical and cadaveric study*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2003. **32**(3): p. 253-6.
- [61] **Ellis III, E. and J.J.O.s. Dean**, oral medicine, oral pathology, *Rigid fixation of mandibular condyle fractures*. 1993. **76**(1): p. 6-15.
- [62] **Hammer, B., P. Schier, and J. Prein**, *Osteosynthesis of condylar neck fractures: a review of 30 patients*. Br J Oral Maxillofac Surg, 1997. **35**(4): p. 288-91.
- [63] **Arcuri, F., et al.**, *Analysis of complications following endoscopically assisted treatment of mandibular condylar fractures*. J Craniofac Surg, 2012. **23**(3): p. e196-8.

- [64] **Wilson, A.W., M. Ethunandan, and P.A. Brennan,** *Transmasseteric antero-parotid approach for open reduction and internal fixation of condylar fractures.* Br J Oral Maxillofac Surg, 2005. **43**(1): p. 57-60.
- [65] **Biglioli, F. and G.J.J.o.C.-M.S. Colletti,** *Mini-retromandibular approach to condylar fractures.* 2008. **36**(7): p. 378-383.
- [66] **Pereira-Filho, V., et al.,** *Intraoral approach for treatment of displaced condylar fractures: case report.* 2011. **4**(2): p. 107.
- [67] **Weinberg, S. and B. Kryshchuk,** *Analysis of facial and trigeminal nerve function after arthroscopic surgery of the temporomandibular joint.* Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1996. **54**(1): p. 40-43.
- [68] **Keith, D.,** *Surgery Of The Temporomandibular Joint: Success, Failure And Complications Of Temporomandibular Joint Surgery.* 1988.
- [69] **Vasconcelos, B.C., et al.,** *Facial nerve paralysis after impacted lower third molar surgery: a literature review and case report.* Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2006. **11**(2): p. E175-8.
- [70] **Pogrel, M.A., J. Bryan, and J. Regezi,** *Nerve damage associated with inferior alveolar nerve blocks.* J Am Dent Assoc, 1995. **126**(8): p. 1150-5.
- [71] **Burke, R.H. and J.L. Adams,** *Immediate cranial nerve paralysis during removal of a mandibular third molar.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1987. **63**(2): p. 172-4.
- [72] **Bobbitt, T.D., et al.,** *Partial facial nerve paralysis resulting from an infected mandibular third molar.* J Oral Maxillofac Surg, 2000. **58**(6): p. 682-5.
- [73] **Cummings, C., et al.,** *Otolaryngology, Head & Neck Surgery. St Louis (MO): Mosby-Yearbook.* 1998, Inc.
- [74] **May, M.,** *Trauma to the facial nerve.* In. May M, editor. *The facial nerve.* 1986, New York, NY: Thieme.
- [75] **Lorch, M. and S.J. Teach,** *Facial nerve palsy: etiology and approach to diagnosis and treatment.* Pediatr Emerg Care, 2010. **26**(10): p. 763-9; quiz 770-3.
- [76] **Shambaugh, G. and M.J.O. May,** *Facial nerve paralysis.* 1980. **2**: p. 275.
- [77] **Tiemstra, J.D. and N. Khatkhate,** *Bell's palsy: Diagnosis and management.* American Family Physician, 2007. **76**(7): p. 997-1002.
- [78] **Kang, T.S., et al.,** *Facial nerve grading systems (1985-2002): beyond the House-Brackmann scale.* Otol Neurotol, 2002. **23**(5): p. 767-71.
- [79] **Rickenmann, J., et al.,** *Comparative value of facial nerve grading systems.* Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 1997. **117**(4): p. 322-325.
- [80] **Scriba, H., et al.,** *Objective evaluation of normal facial function.* Annals of Otolaryngology and Laryngology, 1999. **108**(7): p. 641-644.
- [81] **Kanerva, M., T. Poussa, and A. Pitkaranta,** *Sunnybrook and House-Brackmann Facial Grading Systems: intrarater repeatability and interrater agreement.* Otolaryngol Head Neck Surg, 2006. **135**(6): p. 865-71.
- [82] **Coulson, S.E., et al.,** *Reliability of the "Sydney," "Sunnybrook," and "House Brackmann" facial grading systems to assess voluntary movement and synkinesis after facial nerve paralysis.* 2005. **132**(4): p. 543-549.
- [83] **Engstrom, M., et al.,** *House-Brackmann and Yanagihara grading scores in relation to electroneurographic results in the time course of Bell's palsy.* Acta Otolaryngol, 1998. **118**(6): p. 783-9.
- [84] **House, J.W. and D.E. Brackmann,** *Facial-Nerve Grading System.* Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 1985. **93**(2): p. 146-147.

- [85] **Akyüz G.** Periferik sinir yaralanmaları, E., Güneş Tıp Kitapevi, Ankara 2003; 181-7., *Periferik sinir yaralanmaları, Elektrodiagnoz.* Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 2003: p. 181-7.
- [86] **Fisch, U.,** *Prognostic value of electrical tests in acute facial paralysis.* Am J Otol, 1984. **5**(6): p. 494-8.
- [87] **Fisch, U.J.N.s.o.t.e.,** *Total facial nerve decompression and electroneuronography.* 1977: p. 21-33.
- [88] **Kartush, J.M., D.J. Lilly, and J.L. Kemink,** *Facial Electroneurography - Clinical and Experimental Investigations.* Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 1985. **93**(4): p. 516-523.
- [89] **Raslan, W.F., R. Wiet, and D.L. Zealear,** *A statistical study of ENoG test error.* Laryngoscope, 1988. **98**(8 Pt 1): p. 891-3.
- [90] **Seckel, B.R.,** *Enhancement of peripheral nerve regeneration.* Muscle Nerve, 1990. **13**(9): p. 785-800.
- [91] **Hoffman, P.N. and R.J. Lasek,** *Axonal transport of the cytoskeleton in regenerating motor neurons: constancy and change.* Brain Res, 1980. **202**(2): p. 317-33.
- [92] **Wong, B.J. and R.L. Crumley,** *Nerve wound healing. An overview.* Otolaryngol Clin North Am, 1995. **28**(5): p. 881-95.
- [93] **Bunge, R.P.,** *The role of the Schwann cell in trophic support and regeneration.* J Neurol, 1994. **242**(1 Suppl 1): p. S19-21.
- [94] **Brushart, T.J.G.s.o.h.s.,** *Nerve repair and grafting.* 1999. **2**: p. 1384-1403.
- [95] **Dellon, A.L.,** *Surgical approach to lower extremity nerve decompression in the patient with diabetic neuropathy.* 2007, Utrecht University.
- [96] **Carroll, W.R.,** *Nerve grafting and neuromuscular transfers.* Otolaryngol Clin North Am, 1994. **27**(1): p. 125-38.
- [97] **Aebischer, P., A. Salessiotis, and S.J.J.o.n.r. Winn,** *Basic fibroblast growth factor released from synthetic guidance channels facilitates peripheral nerve regeneration across long nerve gaps.* 1989. **23**(3): p. 282-289.
- [98] **Turk-Boru, U., A. Kocer, and C. Bilge,** *The efficacy of steroids in idiopathic facial nerve paralysis: an open, randomized, prospective controlled study.* Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg, 2005. **14**(3-4): p. 62-6.
- [99] **Grabb, W.C.,** *Median and ulnar nerve suture. An experimental study comparing primary and secondary repair in monkeys.* J Bone Joint Surg Am, 1968. **50**(5): p. 964-72.
- [100] **McCarthy, J.G.J.I.t.p.s.,** *Plastic surgery.* 1990. **1**: p. 1-2.
- [101] **Smith, K.G. and P.P. Robinson,** *The re-innervation of the tongue and salivary glands after lingual nerve repair by stretch, sural nerve graft or frozen muscle graft.* Journal of Dental Research, 1995. **74**(12): p. 1850-1860.
- [102] **Rath, E.M.,** *Skeletal muscle autograft for repair of the human inferior alveolar nerve: a case report.* J Oral Maxillofac Surg, 2002. **60**(3): p. 330-4.
- [103] **Peters, J.J., et al.,** *Neointimized Gore-Tex graft for ureteral prosthesis in the dog.* Urology, 1996. **48**(3): p. 379-382.
- [104] **Bains, R., et al.,** *A simple technique to support the paralysed face with Gore-tex sutures using drain trocars under local anaesthetic.* 2008. **61**(1): p. 114.
- [105] **Ichihara, S., Y. Inada, and T. Nakamura,** *Artificial nerve tubes and their application for repair of peripheral nerve injury: an update of current*

- concepts*. Injury-International Journal of the Care of the Injured, 2008. **39**: p. S29-S39.
- [106] **Hurlbert, S.N., et al.**, *Long-term patency rates, complications and cost-effectiveness of polytetrafluoroethylene (PTFE) grafts for hemodialysis access: a prospective study that compares Impra versus Gore-tex grafts*. Cardiovascular Surgery, 1998. **6**(6): p. 652-656.
 - [107] **Wohlgemuth, W.A., et al.**, *Morphology and patency of Gore-Tex wrapped internal mammary artery bypass-evaluation with helical CT*. Eur J Radiol, 2001. **37**(1): p. 31-5.
 - [108] **Conley, J., D.C.J.P. Baker, and r. surgery**, *Hypoglossal-facial nerve anastomosis for reinnervation of the paralyzed face*. 1979. **63**(1): p. 63-72.
 - [109] **Evans, D.J.B.j.o.p.s.**, *Hypoglossal-facial anastomosis in the treatment of facial palsy*. 1974. **27**(3): p. 251-257.
 - [110] **Gary-Bobo, A., J.M. Fuentes, and B. Guerrier**, *Cross-facial nerve anastomosis in the treatment of facial paralysis: a preliminary report on 10 cases*. Br J Plast Surg, 1980. **33**(2): p. 195-201.
 - [111] **Gary-Bobo, A. and J.M.J.B.j.o.p.s. Fuentes**, *Long-term follow-up report on cross-facial nerve grafting in the treatment of facial paralysis*. 1983. **36**(1): p. 48-50.
 - [112] **Ferreira, M.C.**, *Cross-Facial Nerve Grafting*. Clinics in Plastic Surgery, 1984. **11**(1): p. 211-214.
 - [113] **O'Brien, B.M., J.D. Franklin, and W.A. Morrison**, *Cross-facial nerve grafts and microvascular free muscle transfer for long established facial palsy*. Br J Plast Surg, 1980. **33**(2): p. 202-15.
 - [114] **Swartz, W.M., et al.**, *Head and neck microsurgery*. 1992. **90**(1): p. 131.
 - [115] **Choi, B.-H., et al.**, *Microneural anastomosis using cyanoacrylate adhesives*. 2004. **33**(8): p. 777-780.
 - [116] **Júnior, E.D.P., et al.**, *Facial nerve repair with epineural suture and anastomosis using fibrin adhesive: an experimental study in the rabbit*. 2004. **62**(12): p. 1524-1529.
 - [117] **Choi, B.H., et al.**, *Transplantation of cultured bone marrow stromal cells to improve peripheral nerve regeneration*. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2005. **34**(5): p. 537-542.
 - [118] **Smith, K.G., J.M. Yates, and P.P. Robinson**, *The effect of nerve growth factor on functional recovery after injury to the chorda tympani and lingual nerves*. Brain Res, 2004. **1020**(1-2): p. 62-72.
 - [119] **Robinson, P.P., J.M. Yates, and K.G. Smith**, *An electrophysiological study into the effect of neurotrophin-3 on functional recovery after lingual nerve repair*. Archives of Oral Biology, 2004. **49**(10): p. 763-775.
 - [120] **Yates, J.M., K.G. Smith, and P.P. Robinson**, *The effect of brain-derived neurotrophic factor on sensory and autonomic function after lingual nerve repair*. Exp Neurol, 2004. **190**(2): p. 495-505.
 - [121] **Zuniga, J.R., N. Chen, and C.L. Phillips**, *Chemosensory and somatosensory regeneration after lingual nerve repair in humans*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1997. **55**(1): p. 2-13.
 - [122] **Beurskens, C.H., P.G.J.O. Heymans, and Neurotology**, *Positive effects of mime therapy on sequelae of facial paralysis: stiffness, lip mobility, and social and physical aspects of facial disability*. 2003. **24**(4): p. 677-681.

- [123] Cederwall, E., et al., *Evaluation of a physiotherapeutic treatment intervention in "Bell's" facial palsy*. Physiother Theory Pract, 2006. **22**(1): p. 43-52.
- [124] Sullivan, F.M., et al., *Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy*. N Engl J Med, 2007. **357**(16): p. 1598-607.
- [125] Lagalla, G., et al., *Influence of early high-dose steroid treatment on Bell's palsy evolution*. Neurol Sci, 2002. **23**(3): p. 107-12.
- [126] Tian, J.F., et al., *[Effects of modified SD therapy on Bell's palsy]*. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi, 2000. **14**(12): p. 551-3.
- [127] Allen, D. and L. Dunn, *Aciclovir or valaciclovir for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis)*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(3): p. CD001869.
- [128] Salinas, R.A., et al., *Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis)*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(3): p. CD001942.
- [129] Hyden, D., et al., *Acute "idiopathic" peripheral facial palsy: clinical, serological, and cerebrospinal fluid findings and effects of corticosteroids*. Am J Otolaryngol, 1993. **14**(3): p. 179-86.
- [130] Targan, R.S., G. Alon, and S.L. Kay, *Effect of long-term electrical stimulation on motor recovery and improvement of clinical residuals in patients with unresolved facial nerve palsy*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2000. **122**(2): p. 246-52.
- [131] Pausch, N., et al., *[Restoration of lid function in peripheral facial palsy by implanting gold weights]*. Mund Kiefer Gesichtschir, 2006. **10**(3): p. 135-40.
- [132] Gidley, P.W., B.J. Gantz, and J.T. Rubinstein, *Facial nerve grafts: from cerebellopontine angle and beyond*. Am J Otol, 1999. **20**(6): p. 781-8.
- [133] Slavkin, H.C., *The significance of a human smile: Observations on Bell's palsy*. Journal of the American Dental Association, 1999. **130**(2): p. 269-272.
- [134] Adour, K.K. and J.J.N. Wingerd, *Idiopathic facial paralysis (Bell's palsy) Factors affecting severity and outcome in 446 patients*. 1974. **24**(12): p. 1112-1112.
- [135] Unuvar, E., et al., *Corticosteroid treatment of childhood Bell's palsy*. Pediatr Neurol, 1999. **21**(5): p. 814-6.
- [136] DEVRIESE, P.P., et al., *Incidence, prognosis and recovery of Bell's palsy A survey of about 1000 patients (1974–1983)*. 1990. **15**(1): p. 15-27.
- [137] Kasse, C.A., et al., *The value of prognostic clinical data in Bell's palsy*. Braz J Otorhinolaryngol, 2005. **71**(4): p. 454-8.
- [138] Shaw, M., F. Nazir, and I. Bone, *Bell's palsy: a study of the treatment advice given by Neurologists*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. **76**(2): p. 293-4.
- [139] Axelsson, S., S. Lindberg, and A. Stjernquist-Desatnik, *Outcome of treatment with valaciclovir and prednisone in patients with Bell's palsy*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2003. **112**(3): p. 197-201.
- [140] Pitts, D.B., K.K. Adour, and R.L. Hilsinger, Jr., *Recurrent Bell's palsy: analysis of 140 patients*. Laryngoscope, 1988. **98**(5): p. 535-40.
- [141] Baron, R., A. Binder, and G. Wasner, *Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment*. Lancet Neurol, 2010. **9**(8): p. 807-19.
- [142] Seo, K., et al., *Efficacy of steroid treatment for sensory impairment after orthognathic surgery*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2004. **62**(10): p. 1193-1197.

- [143] **Kayaalp, S.O.**, *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. 2005: Hacettepe Taş Kitapçılık Limited Şti.
- [144] **Uhler, T.A., et al.**, *The effects of megadose methylprednisolone and U-78517F on toxicity mediated by glutamate receptors in the rat neostriatum*. Neurosurgery, 1994. **34**(1): p. 122-128.
- [145] **Hilton, G. and J. Frei**, *High-dose methylprednisolone in the treatment of spinal cord injuries*. Heart & lung: the journal of critical care, 1991. **20**(6): p. 675-680.
- [146] **Grogan, P.M. and G.S. Gronseth**, *Practice parameter: steroids, acyclovir, and surgery for Bell's palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology, 2001. **56**(7): p. 830-836.
- [147] **Wolf, S.M., et al.**, *Treatment of Bell palsy with prednisone: a prospective, randomized study*. Neurology, 1978. **28**(2): p. 158-158.
- [148] **Zin, C.S., et al.**, *An update on the pharmacological management of post-herpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy*. CNS Drugs, 2008. **22**(5): p. 417-42.
- [149] **Attal, N., et al.**, *EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision*. Eur J Neurol, 2010. **17**(9): p. 1113-e88.
- [150] **Jensen, P.G. and J.R. Larson**, *Management of painful diabetic neuropathy*. Drugs Aging, 2001. **18**(10): p. 737-49.
- [151] **Jorns, T.P. and J.M. Zakrzewska**, *Evidence-based approach to the medical management of trigeminal neuralgia*. Br J Neurosurg, 2007. **21**(3): p. 253-61.
- [152] **Zakrzewska, J.M. and R. McMillan**, *Trigeminal neuralgia: the diagnosis and management of this excruciating and poorly understood facial pain*. Postgraduate Medical Journal, 2011. **87**(1028): p. 410-416.
- [153] **Ranoux, D., et al.**, *Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain*. Ann Neurol, 2008. **64**(3): p. 274-83.
- [154] **Yuan, R.Y., et al.**, *Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain A randomized double-blind crossover trial*. Neurology, 2009. **72**(17): p. 1473-1478.
- [155] **Jin, D.M., et al.**, *Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Diabetes Res Clin Pract, 2010. **89**(1): p. 10-5.
- [156] **Veves, A., M. Backonja, and R.A. Malik**, *Painful diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options*. Pain Med, 2008. **9**(6): p. 660-74.
- [157] **Nicolaidis, S.**, *Neurosurgical treatments of intractable pain*. Metabolism, 2010. **59** Suppl 1: p. S27-31.
- [158] **Bocci, V.**, *Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful*. Mediators of Inflammation, 2004. **13**(1): p. 3-11.
- [159] **Grootveld, M., et al.**, *History of the clinical applications of ozone*. 2004: p. 23-30.
- [160] **Munter, R.**, *Atmospheric Ozone And Climate Change. Synthetic Ozone And Its Applications. 21th Century And Role Of Ozone*.
- [161] **Bocci, V.**, *Oxygen-Ozone Therapy: A Critical Review*. 2002, Kluwer Academic Press, Dordrecht, The Netherlands.
- [162] **Mehlman, M.A. and C. Borek**, *Toxicity and biochemical mechanisms of ozone*. Environ Res, 1987. **42**(1): p. 36-53.

- [163] Staehelin, J. and J. Hoigne, *Decomposition of Ozone in Water - Rate of Initiation by Hydroxide Ions and Hydrogen-Peroxide*. Environmental Science & Technology, 1982. **16**(10): p. 676-681.
- [164] Bocci, V.A., *Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art*. Arch Med Res, 2006. **37**(4): p. 425-35.
- [165] Stübinger, S., R. Sader, and A.J.Q.i. Filippi, *The use of ozone in dentistry and maxillofacial surgery: a review*. 2006. **37**(5).
- [166] Bocci, V., *The case for oxygen-ozonotherapy*. Br J Biomed Sci, 2007. **64**(1): p. 44-9.
- [167] Bocci, V.J.O.t.r.i.d.L.Q.P.C., *How ozone acts and how it exerts therapeutic effects*. 2004: p. 15-22.
- [168] Daif, E.T., *Role of intra-articular ozone gas injection in the management of internal derangement of the temporomandibular joint*. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology, 2012. **113**(6): p. E10-E14.
- [169] Li, J.H., et al., *[Treatment of middle-aged and aged patients with knee osteoarthritis of yang-deficiency induced cold-damp syndrome by ozone combined Chinese materia medica: a clinical research]*. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2013. **33**(4): p. 471-5.
- [170] Rice-Evans, C. and N.J. Miller, *[241 Total antioxidant status in plasma and body fluids, in Methods in enzymology*. 1994, Elsevier. p. 279-293.
- [171] Bocci, V., *How does ozone act? How and why can we avoid ozone toxicity?* 2005: Springer.
- [172] Gupta, G. and B. Mansi, *Ozone therapy in periodontics*. J Med Life, 2012. **5**(1): p. 59-67.
- [173] Shoukheba, M. and S.A.J.T.D.J. Ali, *The effects of subgingival application of ozonated olive oil gel in patient with localized aggressive periodontitis. A clinical and bacteriological study*. 2014. **11**(1): p. 63-73.
- [174] Nogales, C.G., et al., *Ozone therapy in medicine and dentistry*. J Contemp Dent Pract, 2008. **9**(4): p. 75-84.
- [175] Nagayoshi, M., et al., *Efficacy of ozone on survival and permeability of oral microorganisms*. Oral Microbiology and Immunology, 2004. **19**(4): p. 240-246.
- [176] Yazicioglu, O. and H. Ulukapi, *The investigation of non-invasive techniques for treating early approximal carious lesions: an in vivo study*. Int Dent J, 2014. **64**(1): p. 1-11.
- [177] Silveira, A.M.V., et al., *Periradicular repair after two-visit endodontic treatment using two different intracanal medications compared to single-visit endodontic treatment*. 2007. **18**(4): p. 299-304.
- [178] Reddy, S., et al., *Role of ozone therapy in minimal intervention dentistry and endodontics-a review*. 2013. **5**(3): p. 102.
- [179] Suzuki, T., et al., *Influence of ozone on oxidation of dental alloys*. Int J Prosthodont, 1999. **12**(2): p. 179-83.
- [180] Mi R, G.H. And Z.B.J.E.M.J.C. Mi M, *Management of aggressive periodontitis using ozonized water*. 2005. **6**(1): p. 229-45.
- [181] Dhingra, K. and K.L. Vandana, *Management of gingival inflammation in orthodontic patients with ozonated water irrigation - a pilot study*. International Journal of Dental Hygiene, 2011. **9**(4): p. 296-302.
- [182] Lin, Q., et al., *Effects of Ozone on Sciatic Nerve in Rat*. Interventional Neuroradiology, 2011. **17**(3): p. 281-285.

- [183] **Ozbay, I., et al.,** *Effects of ozone therapy on facial nerve regeneration.* Braz J Otorhinolaryngol, 2017. **83**(2): p. 168-175.
- [184] **Patel, P.V., et al.,** *Therapeutic effect of topical ozonated oil on the epithelial healing of palatal wound sites: a planimetric and cytological study.* J Investig Clin Dent, 2011. **2**(4): p. 248-58.
- [185] **Pandey, R.J.J.D.S.O.R.,** *Role of ozone in conservative dentistry and endodontics—A review.* 2013. **1**.
- [186] **Donos, N., et al.,** *Evaluation of gingival blood flow by the use of laser Doppler flowmetry following periodontal surgery. A pilot study.* Journal of Periodontal Research, 2005. **40**(2): p. 129-137.
- [187] **Cameron, M.H.,** *Physical agents in rehabilitation: from research to practice.* 2012: Elsevier Health Sciences.
- [188] **Walsh, L.J.,** *The current status of laser applications in dentistry.* Aust Dent J, 2003. **48**(3): p. 146-55; quiz 198.
- [189] **Kitchen, S.S. and C.J.J.P. Partridge,** *A review of low level laser therapy: Part I: background, physiological effects and hazards.* 1991. **77**(3): p. 161-168.
- [190] **Doğan, G.E., et al.,** *Periodontolojide düşük doz lazer uygulamaları.* 2014. **4**(1): p. 43-50.
- [191] **Honmura, A., et al.,** *Therapeutic effect of Ga-Al-As diode laser irradiation on experimentally induced inflammation in rats.* Lasers Surg Med, 1992. **12**(4): p. 441-9.
- [192] **Passarella, S., et al.,** *Increase of proton electrochemical potential and ATP synthesis in rat liver mitochondria irradiated in vitro by helium-neon laser.* 1984. **175**(1): p. 95-99.
- [193] **de Paula Eduardo, C., et al.,** *Laser phototherapy in the treatment of periodontal disease. A review.* 2010. **25**(6): p. 781-792.
- [194] **Bjordal, J.M., et al.,** *Low-level laser therapy in acute pain: a systematic review of possible mechanisms of action and clinical effects in randomized placebo-controlled trials.* 2006. **24**(2): p. 158-168.
- [195] **Sato, T., et al.,** *Ga-Al-as Laser Irradiation Inhibits Neuronal-Activity Associated with Inflammation.* Acupuncture & Electro-Therapeutics Research, 1994. **19**(2-3): p. 141-151.
- [196] **Tsuchiya, K., et al.,** *Laser Irradiation Abates Neuronal Responses to Nociceptive Stimulation of Rat-Paw Skin.* Brain Research Bulletin, 1994. **34**(4): p. 369-374.
- [197] **Adriaens, P.A., et al.,** *Ultrastructural observations on bacterial invasion in cementum and radicular dentin of periodontally diseased human teeth.* 1988. **59**(8): p. 493-503.
- [198] **Dickers, B., et al.,** *Temperature rise during photo-activated disinfection of root canals.* Lasers Med Sci, 2009. **24**(1): p. 81-5.
- [199] **Chan, Y. and C.H. Lai,** *Bactericidal effects of different laser wavelengths on periodontopathic germs in photodynamic therapy.* Lasers Med Sci, 2003. **18**(1): p. 51-5.
- [200] **Prates, R.A., et al.,** *Bactericidal effect of malachite green and red laser on Actinobacillus actinomycetemcomitans.* J Photochem Photobiol B, 2007. **86**(1): p. 70-6.
- [201] **Luan, X.L., et al.,** *Histological evaluation of the safety of toluidine blue-mediated photosensitization to periodontal tissues in mice.* Lasers Med Sci, 2009. **24**(2): p. 162-6.

- [202] **Qin, Y., et al.,** *Comparison of toluidine blue-mediated photodynamic therapy and conventional scaling treatment for periodontitis in rats.* 2008. **43**(2): p. 162-167.
- [203] **Kimura, Y., et al.,** *Treatment of dentine hypersensitivity by lasers: a review.* Journal of Clinical Periodontology, 2000. **27**(10): p. 715-721.
- [204] **Tate, Y., et al.,** *Odontoblast responses to GaAlAs laser irradiation in rat molars: an experimental study using heat-shock protein-25 immunohistochemistry.* 2006. **114**(1): p. 50-57.
- [205] **Dilsiz, A., T. Aydin, and G. Emrem,** *Effects of the combined desensitizing dentifrice and diode laser therapy in the treatment of desensitization of teeth with gingival recession.* Photomed Laser Surg, 2010. **28** Suppl 2(S2): p. S69-74.
- [206] **AboElsaad, N.S., et al.,** *Effect of soft laser and bioactive glass on bone regeneration in the treatment of infra-bony defects (a clinical study).* Lasers Med Sci, 2009. **24**(3): p. 387-95.
- [207] **Ozcelik, O., M. Cenik Haytac, and G. Seydaoglu,** *Enamel matrix derivative and low-level laser therapy in the treatment of intra-bony defects: a randomized placebo-controlled clinical trial.* J Clin Periodontol, 2008. **35**(2): p. 147-56.
- [208] **Obradovic, R.R., L.G. Kesic, and S. Pesevska,** *Influence of low-level laser therapy on biomaterial osseointegration: a mini-review.* Lasers Med Sci, 2009. **24**(3): p. 447-51.
- [209] **Siddall, P.J. and M.J. Cousins,** *Spinal pain mechanisms.* Spine (Phila Pa 1976), 1997. **22**(1): p. 98-104.
- [210] **Barushka, O., T. Yaakobi, and U. Oron,** *Effect of low-energy laser (He-Ne) irradiation on the process of bone repair in the rat tibia.* Bone, 1995. **16**(1): p. 47-55.
- [211] **Yilmaz, S., et al.,** *Effect of galium arsenide diode laser on human periodontal disease: a microbiological and clinical study.* 2002. **30**(1): p. 60-66.
- [212] **Blaya, D.S., et al.,** *Histologic study of the effect of laser therapy on bone repair.* J Contemp Dent Pract, 2008. **9**(6): p. 41-8.
- [213] **Garavello-Freitas, I., et al.,** *Low-power laser irradiation improves histomorphometrical parameters and bone matrix organization during tibia wound healing in rats.* J Photochem Photobiol B, 2003. **70**(2): p. 81-9.
- [214] **Turhani, D., et al.,** *Pain relief by single low-level laser irradiation in orthodontic patients undergoing fixed appliance therapy.* American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 2006. **130**(3): p. 371-377.
- [215] **Kulekcioglu, S., et al.,** *Effectiveness of low-level laser therapy in temporomandibular disorder.* Scand J Rheumatol, 2003. **32**(2): p. 114-8.
- [216] **Jennett, B., et al.,** *Treatment for severe head injury.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1980. **43**(4): p. 289-95.
- [217] **Haberkamp, T.J., et al.,** *Gunshot injuries of the temporal bone.* Laryngoscope, 1995. **105**(10): p. 1053-7.
- [218] **Mattox, D.E. and H. Felix,** *Surgical Anatomy of the Rat Facial-Nerve.* American Journal of Otology, 1987. **8**(1): p. 43-47.
- [219] **Schwarting, S., et al.,** *Morphology of denervated human facial muscles.* ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 1984. **46**(5): p. 248-56.

- [220] **Constantinidis, J., et al.,** *Effects of immediate and delayed facial-facial nerve suture on rat facial muscle.* Acta Otolaryngol, 2003. **123**(8): p. 998-1003.
- [221] **Wall, P., et al.,** *Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anesthesia dolorosa.* 1979. **7**(2): p. 103-113.
- [222] **Zeltser, R. and Z. Seltzer,** *A Practical Guide for the Use of Animal Models in the Study of Neuropathic Pain.* Touch, Temperature, and Pain in Health and Disease, 1994. **3**: p. 295-338.
- [223] **Kerns, J.M., et al.,** *A comparison of cryoprobe and crush lesions in the rat sciatic nerve.* Pain, 1991. **47**(1): p. 31-9.
- [224] **Deleo, J.A., et al.,** *Characterization of a Neuropathic Pain Model - Sciatic Cryoneurolysis in the Rat.* Pain, 1994. **56**(1): p. 9-16.
- [225] **Seltzer, Z., R. Dubner, and Y. Shir,** *A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury.* Pain, 1990. **43**(2): p. 205-18.
- [226] **De Koning, P., J.H. Brakkee, and W.H. Gispen,** *Methods for producing a reproducible crush in the sciatic and tibial nerve of the rat and rapid and precise testing of return of sensory function. Beneficial effects of melanocortins.* J Neurol Sci, 1986. **74**(2-3): p. 237-46.
- [227] **Frykman, G.K., P.J. McMillan, and S. Yegge,** *A review of experimental methods measuring peripheral nerve regeneration in animals.* Orthop Clin North Am, 1988. **19**(1): p. 209-19.
- [228] **Shibata, M., et al.,** *Experimental comparison of vascularized and nonvascularized nerve grafting.* J Hand Surg Am, 1988. **13**(3): p. 358-65.
- [229] **Barrs, D.M.,** *Facial nerve trauma: optimal timing for repair.* Laryngoscope, 1991. **101**(8): p. 835-48.
- [230] **Lundborg, G., et al.,** *Nerve regeneration across an extended gap: a neurobiological view of nerve repair and the possible involvement of neuronotrophic factors.* J Hand Surg Am, 1982. **7**(6): p. 580-7.
- [231] **Burnett, M.G. and E.L. Zager,** *Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review.* Neurosurg Focus, 2004. **16**(5): p. E1.
- [232] **Amara, B., et al.,** *Functional assessment of misdirected axon growth after nerve repair in the rat.* J Reconstr Microsurg, 2000. **16**(7): p. 563-7.
- [233] **West, C.A., et al.,** *Volumetric magnetic resonance imaging of dorsal root ganglia for the objective quantitative assessment of neuron death after peripheral nerve injury.* 2007. **203**(1): p. 22-33.
- [234] **Nichols, C.M., et al.,** *Choosing the correct functional assay: A comprehensive assessment of functional tests in the rat.* Behavioural Brain Research, 2005. **163**(2): p. 143-158.
- [235] **Ko, M.H., et al.,** *Age-dependent acrylamide neurotoxicity in mice: morphology, physiology, and function.* Exp Neurol, 1999. **158**(1): p. 37-46.
- [236] **Varejão, A.S., et al.,** *Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis.* 2001. **108**(1): p. 1-9.
- [237] **Terenghi, G., et al.,** *A morphological study of Schwann cells and axonal regeneration in chronically transected human peripheral nerves.* J Hand Surg Br, 1998. **23**(5): p. 583-7.
- [238] **Varejão, A.S., et al.,** *Methods for the experimental functional assessment of rat sciatic nerve regeneration.* 2004. **26**(2): p. 186-194.

- [239] **Wilson, A.D.H., et al.,** *Primary sensory neuronal rescue with systemic acetyl-L-carnitine following peripheral axotomy. A dose-response analysis.* British Journal of Plastic Surgery, 2003. **56**(8): p. 732-739.
- [240] **Karşıdağ, S., et al.,** *Farklı seviyelerde ve onarım tiplerindeki periferik sinir iyileşmesinin elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi.* 2008. **42**(4): p. 278-283.
- [241] **Doz, S.S.S.H.D. and R.J.T.n.** Tedavideki, *The effects of low-dose radiation in the treatment of sciatic nerve injury in rats.* 2012. **22**(2): p. 167-173.
- [242] **Yu, Z.Y., et al.,** *Dexmedetomidine enhances ropivacaine-induced sciatic nerve injury in diabetic rats.* Br J Anaesth, 2019. **122**(1): p. 141-149.
- [243] **Sun, G. and J. Tuner,** *Low-level laser therapy in dentistry.* Dent Clin North Am, 2004. **48**(4): p. 1061-76, viii.
- [244] **Telemeco, T.A. and E.C.J.J.o.l.i.m.s. Schrank,** *The Effect of Light Therapy on Superficial Radial Nerve Conduction Using a Clustered Array of Infrared Super luminous Diodes and Red Light Emitting Diodes.* 2013. **4**(1): p. 17.
- [245] **Greguss, P.,** *Low-Level Laser Therapy - Reality or Myth.* Optics and Laser Technology, 1984. **16**(2): p. 81-85.
- [246] **Coluzzi, D.J.,** *Fundamentals of dental lasers: science and instruments.* Dent Clin North Am, 2004. **48**(4): p. 751-70, v.
- [247] **Baxter, C.D., G.W.J.A.J.o.P.M. Waylonis, and Rehabilitation,** *Therapeutic lasers: theory and practice.* 1995. **74**(4): p. 327.
- [248] **Kahraman, S.A.,** *Low-level laser therapy in oral and maxillofacial surgery.* Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2004. **16**(2): p. 277-88.
- [249] **Herascu, N., et al.,** *Low-level laser therapy (LLLT) efficacy in post-operative wounds.* Photomed Laser Surg, 2005. **23**(1): p. 70-3.
- [250] **Gur, A., et al.,** *Efficacy of 904 nm gallium arsenide low level laser therapy in the management of chronic myofascial pain in the neck: a double-blind and randomize-controlled trial.* Lasers Surg Med, 2004. **35**(3): p. 229-35.
- [251] **Gur, A., et al.,** *Efficacy of low power laser therapy and exercise on pain and functions in chronic low back pain.* Lasers in Surgery and Medicine, 2003. **32**(3): p. 233-238.
- [252] **Hakgüder, A., et al.,** *Efficacy of low level laser therapy in myofascial pain syndrome: an algometric and thermographic evaluation.* Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery, 2003. **33**(5): p. 339-343.
- [253] **Kazancıoglu, H.O., S. Ezirganli, and N. Demirtas,** *Comparison of the influence of ozone and laser therapies on pain, swelling, and trismus following impacted third-molar surgery.* Lasers Med Sci, 2014. **29**(4): p. 1313-9.
- [254] **Anders, J.J., et al.,** *Low power laser irradiation alters the rate of regeneration of the rat facial nerve.* 1993. **13**(1): p. 72-82.
- [255] **Rochkind, S., et al.,** *Response of peripheral nerve to He-Ne laser: experimental studies.* Lasers Surg Med, 1987. **7**(5): p. 441-3.
- [256] **Rochkind, S., et al.** *New methods of treatment of severely injured sciatic nerve and spinal cord.* in *Proceedings of the 8th European Congress of Neurosurgery, Barcelona, September 6–11, 1987.* 1988. Springer.
- [257] **Dellon, A.L. and S.E. Mackinnon,** *An alternative to the classical nerve graft for the management of the short nerve gap.* Plast Reconstr Surg, 1988. **82**(5): p. 849-56.

- [258] Miloro, M., et al., *Low-level laser effect on neural regeneration in Gore-Tex tubes*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2002. **93**(1): p. 27-34.
- [259] Rochkind, S., et al., *Laser phototherapy (780 nm), a new modality in treatment of long-term incomplete peripheral nerve injury: a randomized double-blind placebo-controlled study*. Photomed Laser Surg, 2007. **25**(5): p. 436-42.
- [260] Rochkind, S.J.M.R., *Stimulation effect of laser energy on the regeneration of traumatically injured peripheral nerves*. 1978. **83**: p. 25-27.
- [261] Gigo-Benato, D., et al., *Phototherapy for enhancing peripheral nerve repair: a review of the literature*. 2005. **31**(6): p. 694-701.
- [262] Barbosa, R.I., et al., *Comparative effects of wavelengths of low-power laser in regeneration of sciatic nerve in rats following crushing lesion*. Lasers Med Sci, 2010. **25**(3): p. 423-30.
- [263] Rochkind, S., et al., *Efficacy of 780-nm laser phototherapy on peripheral nerve regeneration after neurotube reconstruction procedure (double-blind randomized study)*. Photomedicine and Laser Surgery, 2007. **25**(3): p. 137-143.
- [264] Tsuchiya, K., et al., *Low level laser therapy (LLLT) for cerebral palsy*. 2008. **17**(1): p. 29-33.
- [265] Ushigome, N., et al., *Effects of low level laser therapy (lllt) on spasticity caused by cerebral vascular accidents (CVAS)*. 2008. **17**(2): p. 95-99.
- [266] Karu, T., *Photobiology of low-power laser effects*. Health Phys, 1989. **56**(5): p. 691-704.
- [267] Beckerman, H., et al., *The efficacy of laser therapy for musculoskeletal and skin disorders: a criteria-based meta-analysis of randomized clinical trials*. 1992. **72**(7): p. 483-491.
- [268] Masakado, Y., et al., *Clinical neurophysiology in the diagnosis of peroneal nerve palsy*. Keio J Med, 2008. **57**(2): p. 84-9.
- [269] Souza, A., et al., *Effect of LED phototherapy (170020 nm) on TGF- β expression during wound healing: an immunohistochemical study in a rodent model*. 2011. **29**: p. 605-6011.
- [270] Pinheiro, A.L., et al., *Light microscopic description of the effects of laser phototherapy on bone defects grafted with mineral trioxide aggregate, bone morphogenetic proteins, and guided bone regeneration in a rodent model*. J Biomed Mater Res A, 2011. **98**(2): p. 212-21.
- [271] Pinheiro, A.L.B., et al., *Raman ratios on the repair of grafted surgical bone defects irradiated or not with laser (λ 780 nm) or LED (λ 850 nm)*. 2014. **138**: p. 146-154.
- [272] Sampaio, S.C.P.O., et al., *Effect of laser and LED phototherapies on the healing of cutaneous wound on healthy and iron-deficient Wistar rats and their impact on fibroblastic activity during wound healing*. Lasers in Medical Science, 2013. **28**(3): p. 799-806.
- [273] Desmet, K.D., et al., *Clinical and experimental applications of NIR-LED photobiomodulation*. Photomedicine and Laser Surgery, 2006. **24**(2): p. 121-128.
- [274] Rochkind, S., S. Geuna, and A. Shainberg, *Chapter 25: Phototherapy in peripheral nerve injury: effects on muscle preservation and nerve regeneration*. Int Rev Neurobiol, 2009. **87**: p. 445-64.
- [275] Bodner, G., et al., *Radial nerve palsy associated with humeral shaft fracture: Evaluation with US - Initial experience*. Radiology, 2001. **219**(3): p. 811-816.

- [276] Isler, S.C., et al., *Effects of Laser Photobiomodulation and Ozone Therapy on Palatal Epithelial Wound Healing and Patient Morbidity*. Photomedicine and Laser Surgery, 2018. **36**(11): p. 571-580.
- [277] Yucesoy, T., et al., *Comparison of Ozone and Photo-Biomodulation Therapies on Mental Nerve Injury in Rats*. J Oral Maxillofac Surg, 2017. **75**(11): p. 2323-2332.
- [278] Alan, H., et al., *Comparison of the effects of low-level laser therapy and ozone therapy on bone healing*. 2015. **26**(5): p. e396-e400.
- [279] Seitz, L. and J.J.T.a.i.r. Kleinkort, *Low-power laser: its applications in physical therapy*. 1986: p. 217-238.
- [280] Hudson, D.J.B.R.S.T.R., *Preliminary study to measure laser light and LED penetration through tissue*. 1997: p. 1-4.
- [281] Bocci, V. and A.J.A.n.m.d. Ozone, *A new medical drug*. 2005.
- [282] McKenna, D.F., et al., *The effect of subgingival ozone and/or hydrogen peroxide on the development of peri-implant mucositis: a double-blind randomized controlled trial*. 2013. **28**(6): p. 1483-1489.
- [283] El Hadary, A.A., et al., *Evaluation of the effect of ozonated plant oils on the quality of osseointegration of dental implants under the influence of Cyclosporin A an in vivo study*. J Oral Implantol, 2011. **37**(2): p. 247-57.
- [284] Kazancioglu, H.O., S. Ezirganli, and M.S. Aydin, *Effects of Laser and Ozone Therapies on Bone Healing in the Calvarial Defects*. Journal of Craniofacial Surgery, 2013. **24**(6): p. 2141-2146.
- [285] Kazancioglu, H.O., E. Kurklu, and S. Ezirganli, *Effects of ozone therapy on pain, swelling, and trismus following third molar surgery*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2014. **43**(5): p. 644-8.
- [286] Somay, H., et al., *The Histological Effects of Ozone Therapy on Sciatic Nerve Crush Injury in Rats*. World Neurosurg, 2017. **105**: p. 702-708.
- [287] Ozdemir, H., et al., *Effect of ozone therapy on autogenous bone graft healing in calvarial defects: a histologic and histometric study in rats*. Journal of periodontal research, 2013. **48**(6): p. 722-726.
- [288] Bocci, V., et al., *Ozonation of human blood induces a remarkable upregulation of heme oxygenase-1 and heat stress protein-70*. Mediators Inflamm, 2007. **2007**: p. 26785.

EKLER

EK A: Hayvan Deneyleri Etik Kurul Kararı



EK A



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

SAYI: 2017/215

21.08.2017

KONU: Sn. Prof. Dr. Alper ALKAN

Sayın, Prof. Dr. Alper ALKAN

“Travmatik Fasial Sinir Hasarı Modelinde Ozon Terapi ve Düşük Seviye Lazer Terapinin Etkinliğinin Karşılaştırılması” başlıklı projenize ait başvurunuz 21.08.2017 tarihinde yapılan Yerel Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş ve onanmıştır.

Doç. Dr. Fahri AKRAŞ
Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. Ahmet BELCE
Üye

Prof. Dr. Erhan AYŞAN
Üye

KATILMADI

KATILMADI

Prof. Dr. İsmail MERAL
Üye

Yrd. Doç. Dr. Fatemeh BAHADÖRİ
Üye

Yrd. Doç. Dr. Ömer UYSAL
Üye

KATILMADI

Vet. Hek. Mert ÇELİKTEN
Üye

Harun SARIKAMIŞ
Üye

Şerife GÖNCÜ
Üye

- Etik kurulumuzdan onam alan her proje için, çalışma başlamadan üç ay önce çalışılacak hayvan rezervinin uygunluğunu (tür, yaş, cinsiyet) belirlemek amacıyla Deney Hayvanları Laboratuvarına başvurulmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Yusuf YUCA

Doğum Tarihi ve Yeri. : 01.04.1988 / İstanbul

E-posta : yusufyuca@msn.com

Öğrenim Durumu

Yüksek Lisans: : Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği
2013-2014

Lisans: : Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği
2007-2014

Lise: : Yeşilköy Anadolu Lisesi
2002-2005