

ARAŞTIRMA / RESEARCH ARTICLE

Ratlarda travmatik fasial sinir hasarı modelinde elektrofizyolojik-histopatolojik değişimin analizi

E. Kahraman, S. Yetişer, F. Özdağ

Özet

Amaç: Ratlarda travmatik geçici fasial sinir ezilmesi modelinde latans, amplitüd ve nöral cevap eşiği değişimlerinin, kalıcı hasar modelinde histopatolojik değişimin analizi.

Yöntem: 90 Wistar rata (220-280 g; 12-16 hafta) kalıcı ve geçici hasarlanmalar yapılarak oluşan elektrofizyolojik değişim 1 nci hafta, 1, 3 ve 6. ayda izlendi. Geçici hasar için 40 ratta fasial sinir 40 dakika süreyle vasküler klemplerle komprese edildi. Kalıcı hasar için diğer 40 ratta fasial sinirin 5 mm'lik kısmı rezeke edildi. Kalıcı hasar oluşturulan grupta serbest ve periferik uçtan alınan sinir örneklerinde inflamatuvar ve Schwann hücre değişimi 1. hafta, 1, 3 ve 6. ayda ışık mikroskobu ile incelendi. 10 rat kontrol grubu olarak kullanıldı. Her intervalde uyarılmış EMG kayıtları alındı ve ölçümler Variance-analizi ile student-t testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Sinir ezilmesi grubunda 1. haftadan 1nci aya olan latans iyileşmesi (0.029, $p \leq 0.05$) ve 1. haftadaki uyarılma eşiği kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p \leq 0.05$). Takip eden zaman intervallerinde azalmış amplitüdeki düzelme anlamlı değildi. Sinir kesisi grubunda ilk haftada sinir distal ucunda Schwann ve inflamatuvar hücre sayısı anlamlı olarak yükseldi. Takip eden zaman intervallerinde sinir periferik ucunda hücre sayısı anlamlı idi ($p \leq 0.05$). 6. ayda en yüksek değerinde bulundu.

Sonuç: Uyarılma eşiği ve latans değerleri hasarlanmış sinirin farklı durumlarını gösteriyor olabilir. Bu değerler amplitüde go-

re sinir iyileşmesini göstermesi açısından daha güvenli ve uyumlu bulundu. Klinik ortamda sadece amplitüde bakarak karar vermek riskli olabilir. 3 aydan sonra distal dejenerasyon ve inflamasyonun artması nedeniyle histopatolojik sonuçlar erken sinir onarımının uygun olduğunu göstermektedir.

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2008; 46(3): 166-170

Giriş

Travmatik bir fasial paralizi spontan düzelme göstermediğinde ya da hasarın ENoG veya EMG ile periferik bir denervasyona ilerlediği anlaşıldığında sinir onarımı mümkün olan en kısa zamanda yapılmalıdır.¹ Ancak fasial sinir hasarı yaygınlığını önceden tahmin etmek hala tartışmalı noktalar içermektedir. Hasarlı sinirde karşılaştırmalı ve zaman sabiteli latans ve amplitüdün prognostik rolünün deneysel analizi çalışmaları eksiktir ve böyle bir modelin oluşturulması zordur. Travmatik fasial sinir hasarı 5 şekilde tanımlanabilir. Bunlar; laserasyon/avulsiyon (sıyrık), traksiyon (gerilme), kompresyon (ezilme), termal/elektrik (yanık) hasarı ve sinir kesisidir.² Bunlardan sinir kesisi ve sinir ezilmesi en uygun modeller gibi görünmekte olup uygulanan güç kontrol edilebilir ve tüm örneklerde stabilite sağlanabilir. Bu çalışmanın amacı sinir ezilmesi örneklemeinde elektrofizyolojik parametrelerin güvenilirliğini karşılaştırmak ve zaman sabiteli bir modelde iyileş-

Dr. Erkan Kahraman
GATA KBB Anabilim Dalı, Ankara

Dr. Sertaç Yetişer
Bursa Acıbadem Hastanesi, Bursa

Dr. Fatih Özdağ
GATA Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

me yada kötüye gidişi izlemek ve sinir kesisi örneklemesinde inflamasyon sürecine göre uygun onarım zamanını ortaya koyabilmektir.

Gereç ve Yöntem

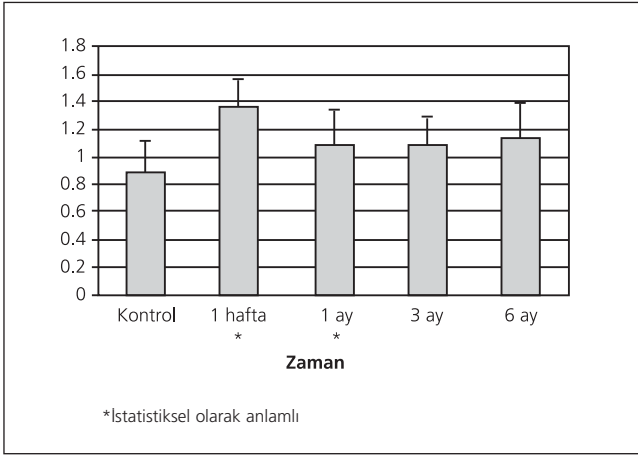
Çalışma için ağırlıkları 220-280 gram olan 90 Wistar rat seçildi. 80 ratın sağ fasial siniri anestezi altında (ketamine 150 mg/kg, xylocaine 4 mg/kg) diseke edildi. 10 rat kontrol grubunu oluşturdu. 80 rat her grupta 40 rat olacak şekilde kalıcı ve geçici sinir hasarı olarak 2 gruba ayrıldı ve gruplar, her grupta 10 rat olacak şekilde 1. hafta, 1, 3 ve 6. ayda analiz amacıyla 4 alt gruba bölündü. Sinir ezilmesi grubu için, fasial sinirin bukkal ve mandibular dalları sinir bütünlüğü bozulmadan 40 dakika süreyle vasküler klemplerle sıkıştırıldı. Sinir kesisi grubu için fasial sinirin bukkal ve mandibular dalları bifurkasyondan itibaren 5 mm ölçüldü ve 5 mm'lik kısım rezeke edildi. 1. hafta, 1, 3 ve 6. ayda ratlar tekrar opere edilerek EMG kayıtları alındı. Sinir kesisi grubu için distal uç bulunup 10 mm'lik kısmı hücre analizi için rezeke edildi. Nöral spesmenin periferik ve distal uçları işaretlendi, %10 formalin ile fikse edilerek parafin bloklara gömüldü. 4 mikron kalınlığında alınan kesitler immunohistokimyasal analiz için Hemotoksilen-Eozin ve S-100 ile boyandı. Işık mikroskobu ile (Leica, İsviçre) Schwann ve inflammatuar hücre sayımı yapıldı.

EMG kayıtları esnasında kayıt elektrodu (Medtronic; 0.45 mm çap, 20 mm uzunluk, konsantrik iğne elektrodu, katalog; 9013-L-0512) üst ve alt dudağa yerleştirildi. Toprak elektrodu SKM kasına kondu (Medtronic; 0.7 mm çap, 35 mm uzunluk, katalog; 9013-L-0611). Nöral stimulyasyonlar için bipolar elektrodlar kullanıldı. Her defasında fasial ana gövdesi çevre dokulardan sıyrılarak stimule edildi. Uyarı eşiği 0.1 mA'den artırılarak orbikularis oris ve bukkal kaslardan motor unit aksiyon potansiyelleri elde edildi (Dantec, Keypoint, Danimarka).

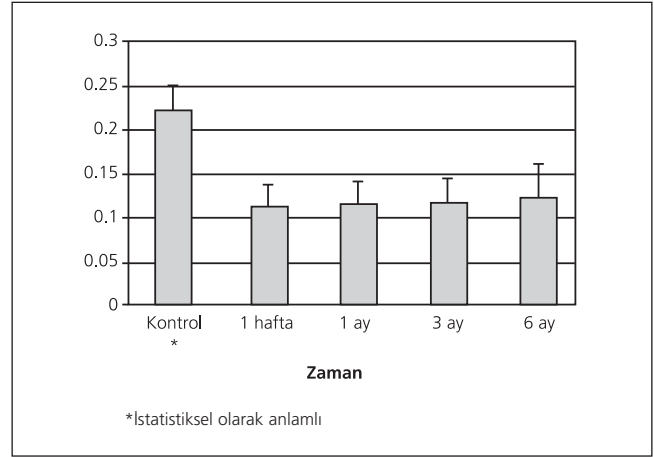
Stimulus süresi (0.1 - 0.2 milisaniye kare dalga atımlı) 50 milisaniye idi. Her ölçümde latans, amplitüd ve uyarı eşiği hesaplandı. Latans stimulus başlangıcından isoelektrik hat üzerinde izlenebilir ilk dalga'nın ortaya çıkışına kadar olan süre olarak hesaplandı. Amplitüd izlenen potansiyelin negatif ve pozitif uçları arasındaki mesafe olarak hesaplandı. Uyarı eşiği tanımlanabilir bir potansiyel için gereken stimulus seviyesi olarak hesaplandı. İstatistiksel çalışma için SPSS 14.0 (SPSS Inc., IL, USA) programı kullanıldı. Ortalama \pm standard sapmalar hesaplandı. Ardışık ölçümleri karşılaştırmak için Variance-analiz testi kullanıldı. Belirsizlik seviyesi $\alpha=0.05$ 'te tutuldu ve buna eşit ya da küçük P değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Schwann ve inflammatuar hücre karşılaştırılması için Student's T-testi kullanıldı.

Bulgular

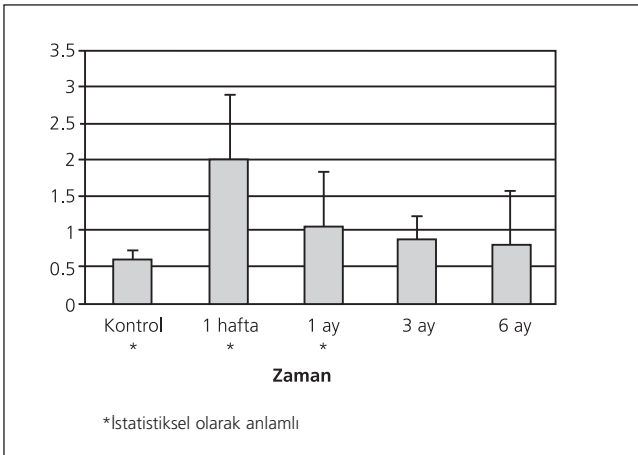
Akut kalıcı hasar olan ratlardan hiçbiri sinir uyarısına cevap vermedi. Geçici hasar olan grupta latans uzaması en yüksek 1nci haftada görüldü. 1. haftadan 1. aya latans iyileşmesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı idi (0.029, $p \leq 0.05$). Ancak 1, 3 ve 6. aylar arasındaki ortalama latans gecikme süresinin birbiriyle ve kontrol grubu ile karşılaştırılması anlamlı değildi (Şekil 1). Amplitüddeki düşüş en fazla 1nci haftada izlendi. Ancak 1. haftadan 6. aya kadar olan ardışık intervallerde amplitüd değerleri düşüşü kontrol grubuna göre anlamlı idi ve normale dönüş izlenmedi (Şekil 2). Uyarılma eşiği ilk haftada en yüksek idi. İlk haftadan 1. aya kadar anlamlı bir düzelme izlendi ($p \leq 0.05$). Ancak 1. aydan 6. aya ardışık intervallerde anlamlı değişim olmadı ve uyarılma eşiği 6. ayda normale dönmedi (Şekil 3). Uyarılma eşiğine göre kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fonksiyon kaybı 1. haftada %80 (0.58 v 2.43), 1. ayda %50 (0.58 v 1.09), 3. ayda %35 (0.58 v 0.89), 6. ayda %29 (0.58 v 0.81) bulundu. 1. haftada sinirin serbest



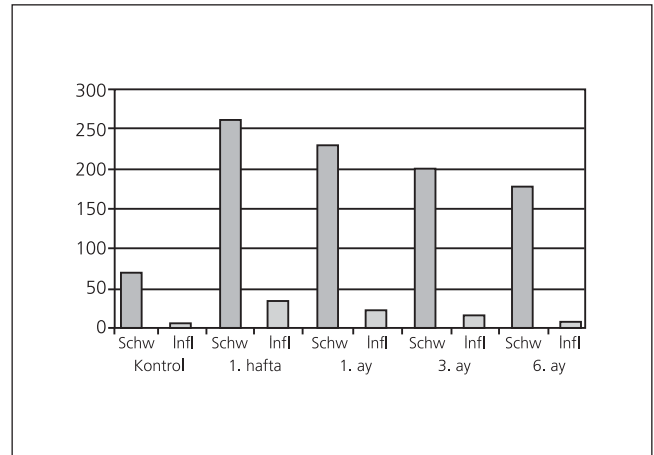
Şekil 1. Zaman sabiteli latans karşılaştırması.



Şekil 2. Zaman sabiteli amplitüd karşılaştırılması.



Şekil 3. Zaman sabiteli uyarılma eşiği.



Şekil 4. Schwann (Schw) ve inflammatuar (İnfl) hücre sayımı.

ucundaki Schwann ve inflammatuar hücre sayısı diğer intervallerden daha yüksekti ve 6. aya doğru tedrici bir azalış izlendi. Sinirin serbest ucundaki Schwann ve inflammatuar hücre sayısı tüm gruplarda sinirin periferik (devamlılığı olan) ucuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Inflammatuar hücre sayısında 1. haftadan 3. aya tedrici bir azalış vardı (Şekil 4).

Tartışma

Elektronörografi ilk kez Esslen tarafından ortaya atılmış ve Fisch tarafından yaygınlaştırılarak fasial

kas aksiyon potansiyeli amplitüdünün nöropraksik sinir lifi sayısı ile orantılı olduğu teorisi üzerine oturulmuştur.³ Fisch'e göre normal tarafla paralitik tarafın aksiyon potansiyeli amplitüdü karşılaştırıldığında paralitik sinirde %90 ve üzeri dejenerasyon bulgusu varsa sinir 6 gün içinde eksplore edilmelidir. Quaranta temporal kemik fraktürü nedeniyle elektronörografide %80'den fazla dejenerasyon bulgusu olan 13 hastaya geç dönemde cerrahi uygulamasına rağmen başarılı sonuçlar bildirmektedir.⁴ Sinha ve ark. ise %90'dan fazla aksiyon potansiyeli azalışı olan Bell's paralizili 15 hastayı cerrahi yapmadan iz-

lediklerinde sadece 3 tanesinde ciddi disfonksiyonla karşılaştılar.⁵ Skevas idiopatik fasial paralizili 80 hastayı incelediğinde latans süresi uzadıkça sinirde fonksiyonel iyileşmenin daha uzun ve inkomplet olduğunu ortaya koydu.⁶ Fasial paralizide elektriksel reaksiyonda farklılık patogeneziyle ilgili olabilir. Sillman %90'ın üzerinde fonksiyon kaybı olup cerrahi uygulanmayan idiopatik ve travmatik fasial paralizide EMG'nin prognostik rolünü karşılaştırdı ve testin travmatik olana göre idiopatik olanda daha prognostik olduğunu gösterdi.¹

Bu çalışma geçici hasarlanma olan grupta ilk 1 ayda latansta anlamlı iyileşme göstermektedir. Paralizinin erken döneminde latans düzelmesi gözlenmediğinde daha ciddi bir sorun olduğu düşünülebilir. Hasarlanmanın başından beri, 1. haftadan 6. aya kadar amplitüdde düzelme izlenmemesi amplitüd açısından yavaş bir iyileşmenin olduğunu ve latansın aksine hızlanmış bir iyileşmeyi işaret edecek spesifik zaman aralığı tanımlanmasının zor olduğunu göstermektedir. Uyarılma eşiği değerleri latansla uyumlu bulunmuş olup 1. haftadan 1. aya anlamlı bir iyileşmeyi işaret etmektedir. Son çalışmalar paralizik ve sağlıklı tarafın amplitüd karşılaştırmasına dayalı elektronörografi analizinin hatalı kararlara götürebileceğini göstermektedir. Psillas ve Daniilidis paralizik hastaların normal taraflarında artmış amplitüd oranları buldular. Fasial paralizik klinik olarak var olduğu sürece amplitüd oranlarında değişiklik olmamaktadır. Fasial fonksiyon düzelmeye başladığında ise amplitüdder artabilmektedir ve bu durum santral kompanseuar proses sonunda daha çok aktive olmuş nöral aksonun adale liflerini uyarması ile açıklanabilir.⁷ Periferik fasial sinir kesisini takiben ratlarda kortikal re-organizasyonun sonucu olarak karşı taraf motor kortekste değişim gösterilmiştir.⁸ Bu anlamda santral sinir sistemindeki plastisite prognostik bir göstergeç olarak kullanılan amplitüd karşılaştırmasını etkileyebilmektedir. Diğer yandan, Sittel

sağlıklı insanlarda ciddi sağ-sol farklılığı buldular ve tekrarlanan ölçümlerde amplitüd oranları sabit değildi.⁹

Cai ve ark. tavşanlarda farklı travma modellerini çalışarak myelin lezyonlarının aksonal lezyonlardan daha şiddetli ortaya çıktığını gösterdiler.² Fasial sinir hasarından sonra aksonal büyümenin glial kökenli Schwann hücreleri ile sağlandığı bilinmektedir. Fasial sinir kesildiğinde aksonları çevreleyen schwann hücreleri rehberliğinde oluşan aralığı birleştirmek üzere akson rejenerer olur. Bu sebeple schwann hücre artışı hasarlı sinirin rejenerasyona başladığının ilk göstergesidir. Belli bir sürede bu gerçekleşmezse nörotübüller fibroz doku ile tıkanır, nörofibriller kayba uğrar ve diğer kesik uçla buluşma olmaz. Ge ve ark. sinir ezilmesinden 1 hafta sonra kobaylarda demyelinizasyon prosesi ve dejenerasyonu gösterdiler.¹⁰ Ancak daha hafif olgular için schwann hücreleri mitojenik aktivitesi ile aksonal remyelinizasyon oluşur ve tüneller adale hücrelerindeki motor son-plağa ulaşır. Felix ve ark. temporal kemik travmasından sonra fasial sinirin uç-uca anastomozu yada greftleme gerektiren uzun süreli fasial paralizisi olan 12 hastadan aldıkları biopsilerde rejenerer olmaya çalışan myelinize liflerin distal ve proksimal segmentte endonöral fibrosis ile bloke olduğunu gösterdiler.¹¹ Bu çalışmaya göre travmatik fasial paralizide sadece amplitüde bakarak karar vermek riskli olabilir ve kesik fasial sinirin erkenden onarılması yüksek iyileşme şansı nedeniyle daha iyi prognoz sağlar.

Kaynaklar

- Sillman JS, Niparko JK, Lee SS, Kileny PR.** Prognostic value of evoked and standard electromyography in acute facial paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 107: 377-81.
- Cai Z, Yu G, Ma D, Tan J, Yang Z, Zhang X.** Experimental studies on traumatic facial nerve injury. *J Laryngol Otol* 1998; 112: 243-7.
- Fisch U.** Prognostic value of electrical tests in acute facial paralysis. *Am J Otol* 1984; 5: 494-8.

4. **Quaranta A, Campobasso G, Piazza F, Quaranta N, Salonna I.** facial nerve paralysis in temporal bone fractures: outcomes after late decompression surgery. *Acta Otolaryngol* 2001; 121: 652-5.
5. **Sinha PK, Keith RW, Pensak ML.** Predictibility of recovery from Bell's palsy using evoked electromyography. *Am J Otol* 1994; 15: 769-71.
6. **Skevas AT, Danielides VG, Assimakopoulos DA.** The role of the facial nerve latency test in the prognosis of Bell's palsy. *Laryngoscope* 1990; 100: 1083-5.
7. **Psillas G, Daniilidis J.** Facial electroneurography on the contralateral side in unilateral Bell's palsy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002; 259: 339-42.
8. **Laskawi R, Landgrebe M, Wolff JR.** Electron microscopical evidence of synaptic reorganization in the contralateral motor cortex of adult rats following facial nerve lesion. *ORL* 1996; 58: 266-270.
9. **Sittel C, Gumtinas-Lichius O, Streppel M, Stennert E.** Variability of repeated facial nerve electroneurography in healthy subjects. *Laryngoscope* 1998; 108(8 Part 1): 1177-80.
10. **Ge XX, Spector GJ, Carr C.** The pathophysiology of compression injuries of the peripheral facial nerve. *Laryngoscope* 1982; 92 (10 Pt 2 Suppl 31): 1-15.
11. **Felix H, By DL, Fisch U.** New aspects of facial nerve pathology and temporal bone fractures. *Acta Otolaryngol* 1999; 111: 332-6.

Bağlantı Çakışması:

Bağlantı çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

İletişim Adresi: Dr. Sertaç Yetişer

Acıbadem Hastanesi

Nilüfer BURSA

Tel: +90 224 270 44 44

e-posta: syetiser@yahoo.com