

# Travmatik fasyal paralizili sıçanların sinir iyileşmesinde E vitaminiyle beraber kortikosteroid ve tek başına E vitamini uygulanmasının etkileri

The healing effects of vitamin E with corticosteroid and vitamin E alone on nerve healing in rats with traumatic facial palsy

Dr. Perihan Taşkale, Dr. İlhan Topaloğlu

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Amaç:** E vitamini ve E vitaminiyle birlikte kortikosteroid uygulamasının sıçanlarda sinir iyileşmesi üzerindeki etkileri belgelendi.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada Wistar Albino tipi 24 dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar her bir grupta sekiz sıçan olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Grup 1'e E vitamini ile birlikte metilprednizolon, grup 2'ye sadece E vitamini verildi. Grup 3 ise kontrol grubu idi. Tüm sıçanlarda anestezi altında sol fasyal sinirin bukkal dalı bulundu. Sinir tespitinden sonra Xomed Trace Nevre Integrity Monitor NIM-2 cihazı ile uyarılma eşiği tespit edildi. Grup 1 ve grup 2'deki her bir fasyal sinirin bukkal dalı bir saat süreyle vasküler klemp ile sıkıştırılarak travmatize edildi. Travma sonrası uyarılma eşikleri yeniden tespit edildi. Grup 3'de ise sinir travmatize edilmedi. Bir ay süreyle grup 1'e 0.1 mg/kg/gün E vitamini ve 1 mg/kg/gün metilprednizolon, bir ay süreyle grup 2'ye 0.1 mg/kg/gün E vitamini ve yine bir ay süreyle kontrol grubuna iki günde bir deri altına 2 cc %0.09 serum fizyolojik verildi. Bir ay sonunda sinir uyarılma eşikleri yeniden tespit edildi ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Grupların deney başlangıç sinir uyarılma eşiği ortalama 0.12 mA olarak bulundu. Grup 1 ve grup 2'de travma sonrası sinir uyarılma eşiği ortalama 0.48 mA idi. Bir ay sonunda sinir uyarılma eşiği grup 1'de ortalama 0.22 mA, grup 2'de ise ortalama 0.33 mA olarak bulundu. Kontrol grubunda 1 ay sonunda uyarılma eşiği ortalama 0.12 mA idi.

**Sonuç:** E vitaminin sinir iyileşmesi üzerine olumlu etkisinin olduğu, kortikosteroidin bu etkiyi artırdığı gözlemlendi.

**Anahtar Sözcükler:** Kortikosteroid; fasyal paralizisi; E vitamini.

**Objectives:** We aimed to document the effects of vitamin E and vitamin E plus corticosteroid on nerve healing in rats.

**Materials and Methods:** Twenty-four Wistar Albino type female rats were used in the study. The rats were divided into three groups, each with eight rats. Group 1 was given methylprednisolone and Vitamin E, group 2 was given Vitamin E alone and group 3 was the control group. The buccal branch of the facial nerve was found under anesthesia in all rats. After nerve identification, the stimulation thresholds were assessed by Xomed Trace Nerve Integrity Monitor NIM-2. The buccal branch of each facial nerve in group 1 and 2 was traumatized by a vascular clamp for an hour. After trauma the stimulus thresholds were identified again. The nerve was not traumatized in group 3. Group 1 was given 0.1 mg/kg/day vitamin E intramuscular (i.m) and 1 mg/kg/day methylprednisolone i.m for one month, group 2 was given 0.1 mg/kg/day vitamin E i.m for one month and the control group was given 2 cc 0.09% NaCl subcutaneously every other day for one month. At the end of a month the stimulus thresholds were measured again and compared statistically.

**Results:** Mean stimulus threshold was 0.12 mA for all of the groups at the beginning of the experiment. After trauma mean stimulus threshold was 0.48 mA for the group 1 and 2. At the end of one month stimulus threshold was 0.22 mA for the group 1 and 0.33 mA for the group 2. The stimulus threshold in the control group was measured as 0.12 mA.

**Conclusion:** We concluded that the vitamin E has a positive effect on nerve healing and corticosteroid enhances its effect.

**Key Words:** Corticosteroid; facial paralysis; vitamin E.

Fasyal sinir paralizisi çeşitli travmalardan ve sinire komşu yapılara uygulanan ameliyatlardan sonra görülen, hem hasta hem de cerrah için sıkıntılı bir durumdur. Mümkün olan en kısa sürede tedavi edilmelidir. Sinir tam kesilerinde sinir greft ve dikiş teknikleri kullanılırken, kısmi yaralanmalarda çeşitli medikal ajanlar kullanılabilir. En sık kullanılan ilaçlar kortikosteroidlerdir.

Sinirde travma sonrasında vasküler geçirgenlik artar. Sinir etrafında eksudatif sıvı birikimi sonucu oluşan lokal ödem nedeniyle kan akımı azalır. Sonuçta iskemi ve Wallerian dejenerasyon gelişir,<sup>[1]</sup> kortikosteroidler antienflamatuvar etki ile bu süreci baskılamaktadır.<sup>[2]</sup>

Travma sonrası oksidatif stres ve hücre membranındaki serbest yağ asitlerinden oluşan reaktif oksijen radikallerinin nöronal hücre ölümünde önemli rolü olduğuna inanılmaktadır. E vitamini gibi antioksidan ajanlar lipid peroksidasyonunu ve reaktif oksijen radikallerinin üretimini inhibe ederek serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve dolayısıyla hücre ölümünü önlemektedir.<sup>[3]</sup>

Çalışmamızda deneysel olarak travmatik fasyal paralizi oluşturduğumuz sıçanlarda iyi bir antioksidan olan E vitamini ve E vitaminiyle birlikte kortikosteroidin sinir iyileşmesi üzerine etkisini karşılaştırmalı olarak araştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma İstanbul Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Enstitüsü'nde (DETAE) yapıldı. İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındı.

Çalışmada ağırlıkları 220-250 gram arasında olan 24 adet Wistar albino tipi sağlıklı dişi sıçan kullanıldı. Denekler sekizli üç gruba ayrıldı. E vitamini ile birlikte metilprednizolon verilen grup, grup 1'i, tek başına E vitamini verilen grup, grup 2'yi kontrol grubu ise grup 3'ü oluşturdu. Yirmi dört sıçanın tümüne aynı cerrah tarafından aynı standart cerrahi işlemler uygulandı. Sıçanların genel anestezisi 50 mg/kg ketamin ve 12.5 mg/kg ksilazin intramusküler (i.m) verilerek sağlandı. Sıçanların sol fasyal sinir trasesine uyan bölgelerindeki ciltleri traş edilip povidon iyod ile temizlendi. Dış kulak yolu önünden mandibulaya doğru birinci bıyık hizasına gelen yaklaşık 1-1.5 cm'lik horizontal insizyon yapıldı. Cilt, cilt altı dokuları diseke edilerek fasyal sinir bukkal dalı ortaya kondu (Şekil 1).

Elektrofizyolojik ölçümler için sinir bütünlük monitör (Xomed Trace Nerve Integrity Monitor; NIM- 2; Xomed, Minneapolis, MN, USA) cihazı kullanıldı. Sinir bütünlük cihazı iğne elektrotlardan biri orbikülaris oris kasına, topraklama elektrodu sternokleidomastoid (SKM) kasına yerleştirildi (Şekil 1). Nöral uyarımlar için monopolar elektrot kullanıldı. Uyarılma eşiği saptanırken 0.05 mA'den başlayarak travmatize edilen kısmın proksimalinden sinire uyarı verildi. Uyarı şiddeti mimik kaslarda kasılma ve cihaz ekranında dalga formu görülene kadar kademeli olarak artırıldı. Uyarılmayı sağlayan değer, uyarı eşiği olarak kabul edildi. Grup 1 ve 2'de herbir fasyal sinir bukkal dalı bir saat süreyle aynı özelliklere sahip vasküler klemp ile sıkıştırılarak travmatize edildi. Travma sonrası aynı yöntemle tekrar uyarılma eşikleri saptandı. Grup 3'de ise sinir travmatize edilmedi. Deney bitiminde kesi yeri 4/0 ipek ile dikildi. Bir ay boyunca grup 1'deki sıçanlara i.m 0.1 mg/kg/gün E vitamini ve 1 mg/kg/gün metilprednizolon, grup 2'deki sıçanlara i.m 0.1 mg/kg/gün E vitamini verildi. Kontrol grubuna ise bir ay süreyle subkutan 2 cc serum fizyolojik verildi. Birinci ayın sonunda genel anestezisi altında fasyal sinir bukkal dalı tüm gruplarda yeniden bulundu. Sinir bütünlük cihazı ile sinir uyarılma eşikleri tespit edildi.

Çalışmanın istatistiksel analizi Windows için SPSS 15.0 versiyon (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, standart hata, ortanca olarak verildi. Gruplar arası farklar Kruskal-Wallis testi ile incelendi, iki grup arası farklar Mann-Whitney U-testi ile değerlendirildi. İki'den fazla grup arasında fark saptandığında ikili gruplar arası anlamlılıklar araştırılırken alfa anlamlılık seviyesine Bonferroni düzeltmesi uygulanarak yorumlandı. Bağımlı gruplar



Şekil 1. Sıçan fasyal sinir bukkal dalının görünümü ve NIM-2 cihaz elektrotlarının bağlanmış şekli.

Wilcoxon sıralı işaret testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi  $p=0.05$  olarak kabul edildi.

## BULGULAR

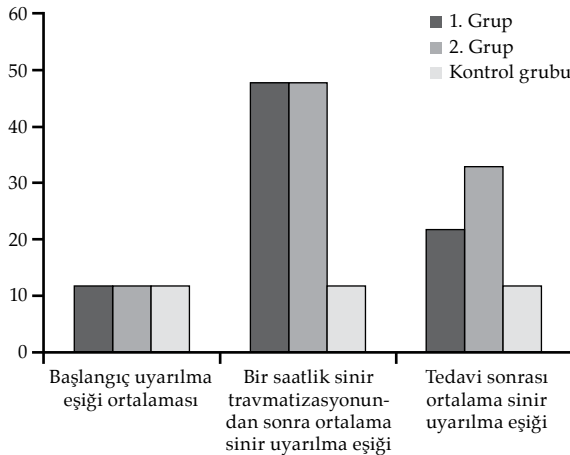
Her bir deney grubundaki denekler ayrı ayrı değerlendirildi. Tüm gruplarda cerrahiden sonra herhangi bir sistemik komplikasyon görülmedi.

Grup 1'de cerrahiden önce sinir uyarılma eşiği ortalama 0.12 mA (0.10-0.15 mA) olarak bulundu. Bukkal dal bir saat buldog klemp ile sıkıştırılarak travmatize edildikten sonra yapılan ikinci ölçümde sinir uyarılma eşiği ortalama 0.48 mA (0.45-0.50 mA) idi. Bir ay boyunca düzenli olarak i.m 0.1 mg/kg/gün E vitamini ve i.m 1 mg/kg/gün metilprednizolon tedavisinden sonra yapılan ölçümde sinir uyarılma eşiği ortalama 0.22 mA (0.20-0.25 mA) olarak bulundu (Şekil 2).

Grup 2'de cerrahiden önce sinir uyarılma eşiği ortalama 0.12 mA (0.10-0.15 mA) olarak tespit edildi. Bukkal dal bir saat boyunca buldog klemp ile sıkıştırılarak travmatize edildikten sonra yapılan ikinci ölçümde sinir uyarılma eşiği ortalama 0.48 mA (0.45-0.50 mA) idi. Bir ay boyunca düzenli olarak verilen i.m 0.1 mg/kg/gün E vitamini tedavisi sonrasında yapılan üçüncü kontrolde sinir uyarılma eşiği ortalama 0.33 mA (0.30-0.35 mA) olarak bulundu (Şekil 2).

Kontrol grubunda ameliyat öncesi ve ameliyattan bir ay sonra yapılan ölçümlerde uyarılma eşiği ortalama 0.12 mA (0.10-0.15 mA) ile hiç değişmemiş idi.

Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; grup 1'in bir ay sonundaki uyarılma eşik ortalamaları, fasyal sinir travmatize edildikten sonra



Şekil 2. Gruplarda fasyal sinir uyarılma eşik ortalama değerleri.

elde edilen uyarılma eşik ortalamalarına göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0.007$ ).

Grup 2'nin bir ay sonundaki uyarılma eşik ortalamaları, fasyal sinir travmatize edilme işleminden sonraki uyarılma eşik ortalamasına göre düşük bulundu ( $p=0.011$ ).

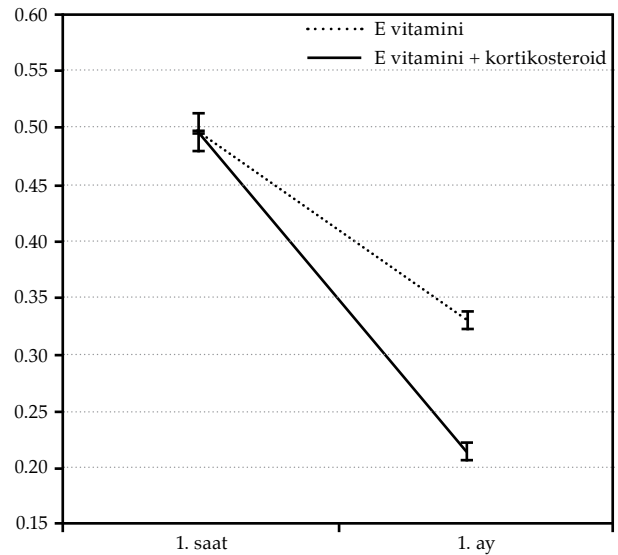
Grup 1'in uyarılma eşiği düşüş yüzdesi ortalaması grup 2 ile karşılaştırıldığında anlamlı bulundu ( $p=0.01$ ).

Bir aylık ilaç tedavisinden sonra grup 1 ve grup 2'nin uyarılma eşik düzeyleri kontrol grubu ile birlikte değerlendirildiğinde gruplar arasında eşik düzey ortalamalarında anlamlı farklılık saptandı ( $p<0.001$ ). Kontrol grubu uyarılma eşiği ortalaması, grup 2 ve grup 1'e göre anlamlı olarak düşük (her ikisi için  $p<0.001$ ), grup 1'in uyarılma eşik düzeyleri ortalaması da grup 2'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.001$ ; Şekil 3).

## TARTIŞMA

Travmatik fasyal paralizi tedavisinde birçok ilaç kullanılmaktadır. En sık kullanılan ilaç olan kortikosteroidlerin, travma sonrası kapiller geçirgenliği azaltarak fasyal sinir etrafındaki ödemi ve sinir üzerindeki kompresyonu azalttığı, aksonal dejenerasyonu azalttığı, aksonal rejenerasyonu artırdığı, lipid peroksidasyonunu engellediği, kapiller dilatasyonu, fibrin birikimini, hücre migrasyonunu, fagositozu süprese ettiği, fibrozis gelişimini önlediği öne sürülmektedir.<sup>[2,4-7]</sup>

Sullivan ve ark.nın<sup>[8]</sup> çalışmasında Bell paralizi- li 496 hastaya kortikosteroid verilerek fasyal sinir



Şekil 3. Tedavi gruplarında 1. saat-1. ay uyarılma eşik değışimini.

iyileşmesi üzerine etkisi değerlendirmiş, hastalara 10 gün boyunca prednizolon 50 mg/gün oral olarak verilmiş, fasyal sinir fonksiyonları House-Brackmann evreleme (H&B) sistemi ile değerlendirilmiş ve üç aylık takip sonunda prednizolon verilen grupta fasyal sinir fonksiyonlarında %86.3 oranında (H&B grade I), dokuz aylık takip sonunda ise %96.1 (H&B grade I) oranında düzelme tespit edilmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Lagalla ve ark.nın<sup>[9]</sup> Bell paralizisinde steroidin iyileşme üzerine etkisini araştırdıkları 62 hastayı kapsayan çalışmalarında; hastalar iki gruba ayrılmış, bir gruba intravenöz (i.v) yüksek doz prednizolon (3 gün 1 gr/gün, diğer 3 gün 0.5 gr/gün), diğer gruba i.m vitamin kombinasyonu (B12, folik asit, C vit, nikotinamid) verilmiş ve 1. hafta, 1, 3. ve 6. ayda fasyal sinir fonksiyonları değerlendirilmiştir. Fasyal sinir fonksiyonu değerlendirildiğinde; prednizolon verilen grupta ilk ayda düzelme oranı %70 (H&B grade I-II), 3. ayda %78 (H&B grade I-II), 6. ve 12. aylarda %80 (H&B grade I-II), vitamin kombinasyonu verilen grupta ilk ayda %39 (H&B grade I-II), 3. ayda %60 (H&B grade I-II), 6. ve 12. aylarda %72 (H&B grade I-II) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda kortikosteroidin sinir iyileşmesi üzerine etkinliğini elektrofizyolojik olarak araştırdık. Grup 1'de travma sonrası artmış olan sinir uyarılma eşiğinin tedavi sonrası düşmesi istatistiksel olarak anlamlıydı.

Travma sonrası sinir iyileşmesi üzerine etkisi araştırılan bir ajan da E vitamindir. E vitamini yağda eriyen güçlü bir antioksidandır. Serbest radikalleri tutar, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonuna karşı hücreleri korur. Oksidatif stres sonrası yağ asitlerinden serbest oksijen radikalleri oluşur. Bunların en önemlilerinden biri hücre membranındaki araşidonik asit peroksidasyonu sonucu oluşan ve biyolojik olarak aktif olan 4-hidroksinonenal (HNE)'dir. E vitamininin, HNE üretimini güçlü bir şekilde süprese ettiği, fasyal sinir yaralanmasını takiben fasyal motor çekirdekte retrograd dejenerasyon ve gliozisi önlediği, aksonal miyelinizasyon ve sinir rejenerasyonunda etkili olduğu öne sürülmektedir.<sup>[2,10]</sup>

Hoshida ve ark.<sup>[3]</sup> sıçanlarda fasyal siniri stilomastoid foramen seviyesinde travmatize etmişler ve E vitaminin fasyal motor nöronlar üzerindeki etkisini araştırmışlar. Çalışmada 36 erişkin sıçan kullanılmış ve sıçanlar üç gruba ayrılmış, 1. gruba 20 µg/ml E vitamini, 2. gruba 200 µg/ml E vitamini verilmiş, 3. grup kontrol grubu olarak alınmıştır.

Araştırmacılar iki haftanın sonunda immünohistokimyasal olarak HNE aktivitesini ve fasyal motor nöronlar ile glial hücre sayısını incelemiş ve E vitaminin HNE aktivitesini süprese ettiğini göstermişlerdir. Canlı fasyal motor nöron sayısı, dört hafta sonra, kontrol grubunda %34, 20 µg/ml E vitamini verilen grupta %94, 200 µg/ml E vitamini verilen grupta %77 olarak bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda sinir uyarılma eşik değerleri ile fasyal sinir fonksiyonları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Zeitouni ve ark.<sup>[11]</sup> akustik nörinom nedeniyle ameliyat edilen 109 olguda fasyal sinir uyarılma eşiği ile uzun dönem fasyal sinir fonksiyonlarını karşılaştırmışlar ve uyarılma eşiği düşük olanlarda uzun dönemde fasyal sinir fonksiyonlarının daha iyi olduğunu ve uyarılma eşiği 0.1 mA'den büyük olanlarda fasyal sinir fonksiyonlarının zayıf olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamızda travmatize edilen sinirin iyileşmesi üzerine kortikosteroid ve E vitaminin etkinliği elektrofizyolojik olarak değerlendirildi. Travmatize edilen sinirin uyarılma eşiği sağlam sinir uyarılma eşiğine göre artmış idi.

Grup 2 ile grup 1'in tedavi sonrası uyarılma eşikleri karşılaştırıldığında, grup 1'in uyarılma eşiklerindeki düşüş daha belirgin idi. Bu sonucun metilprednizolonun antienflamatuvar süreci basıkılması ve antiödem etkisi ile E vitaminin nöroprotektif etkisinin birlikteliğinden ileri geldiğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak, sıçanlarda travmatik fasyal paralizisi tedavisinde E vitamini ve kortikosteroidin sinir iyileşmesi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde olumlu etkisi olduğunu gösterilmiştir. E vitamini gelecekte antioksidan etkisi nedeniyle fasyal sinir yaralanması ile sonuçlanabilen travmatik temporal kemik yaralanmalarında, kulak cerrahisinde, intratemporal fasyal sinir schwannom cerrahisinde, ciddi olan Bell paralizisi ve Rumsey Hunt sendromu gibi olgularda kullanılabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Bowers MP. The management of traumatic facial nerve injuries. J Natl Med Assoc 1975;67:103-5.
2. Roob G, Fazekas F, Hartung HP. Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment. Eur Neurol 1999;41:3-9.
3. Hoshida S, Hatano M, Furukawa M, Ito M. Neuroprotective effects of vitamin E on adult rat motor neurones following facial nerve avulsion. Acta Otolaryngol 2009;129:330-6.
4. Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH.

- Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 1997;337:1285-92.
5. Melcangi RC, Cavarretta IT, Ballabio M, Leonelli E, Schenone A, Azcoitia I, et al. Peripheral nerves: a target for the action of neuroactive steroids. *Brain Res Brain Res Rev* 2005;48:328-38.
  6. Nasser RM, Chen LE, Seaber AV, Urbaniak JR. Protective effect of 21-aminosteroid pretreatment in peripheral nerve low-load crush injury in mature and immature rats. *J Orthop Res* 1996;14:823-9.
  7. Al-Bishri A, Dahlin L, Sunzel B, Rosenquist J. Systemic betamethasone accelerates functional recovery after a crush injury to rat sciatic nerve. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:973-7.
  8. Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, Morrison JM, Smith BH, McKinstry B, et al. A randomised controlled trial of the use of aciclovir and/or prednisolone for the early treatment of Bell's palsy: the BELLS study. *Health Technol Assess* 2009;13:iii-iv, ix-xi 1-130.
  9. Lagalla G, Logullo F, Di Bella P, Provinciali L, Ceravolo MG. Influence of early high-dose steroid treatment on Bell's palsy evolution. *Neurol Sci* 2002;23:107-12.
  10. Enrione EB, Weeks OI, Kranz S, Shen J. A vitamin E-deficient diet affects nerve regeneration in rats. *Nutrition* 1999;15:140-4.
  11. Zeitouni AG, Hammerschlag PE, Cohen NL. Prognostic significance of intraoperative facial nerve stimulus thresholds. *Am J Otol* 1997;18:494-7.