

**T.C.  
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**PARKİNSON HASTALIĞINDA SERVİKAL VESTİBÜLER  
MYOJENİK EVOKED POTANSİYELLER**

**DR. Mesut ORAL**

**UZMANLIK TEZİ**

**ŞUBAT 2017**

**T.C.  
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**PARKİNSON HASTALIĞINDA SERVİKAL VESTİBÜLER  
MYOJENİK EVOKED POTANSİYELLER**

**DR. Mesut ORAL**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Veyssel YURTTAŞ**

**ŞUBAT 2017**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen, değerli fikirleri ve bilimsel katkılarıyla her zaman yanımda olan sorumlu tez danışmanım Doç.Dr. VEYSEL YURTTAŞ'a,

Uzmanlık eğitimimde yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren, mesleki becerimi kazanmamı sağlayan değerli hocalarım; Prof.Dr. Serap KÖYBAŐI ŐANAL'a, Prof.Dr. Muharrem DAğLI'ya, Doç.Dr. YUSUF ÖZGÜR BİÇER'e,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma, hemőire arkadaşlarıma ve hastane personelimize,

Bugünlere gelmemi sağlayan ve her zaman destek olan sevgili anneme,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca benden yardım ve desteğini esirgemeyen sevgili eőime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mesut ORAL

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Kulak Embriyolojisi	2
2.2 Kulak Anatomisi	4
2.3 Periferik Vestibüler Sistem	10
2.4 Santral Vestibüler Sistem	15
2.5 Vestibüler Sistem Fizyolojisi	19
2.6 Vestibüler refleksler	21
2.7 Uyarılmış Vestibüler Miyojenik Potansiyeller (VEMP)	24
2.9 Parkinson Hastalığı	29
3. MATERYAL VE METOD	38
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
7. KAYNAKLAR	55

## ÖZET

### **Parkinson Hastalığında Servikal Vestibüler Evoked Myojenik Potansiyeller**

**Amaç:** Parkinson Hastalığı (PH)'nın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen özelliklerinden biri olan Postural instabilitenin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada postüral instabilite de vestibüler sistemin rolünü servikal vestibüler evoked myojenik potansiyel (cVEMP) testi ile değerlendirmeyi amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya herhangi bir nörolojik veya otolojik hastalığı olmayan, 30 (23 erkek, 7 kadın) PH olgusu ve 30 (22 erkek, 8 kadın), sağlıklı gönüllü dahil edildi. PH olanların yaşları 50-87 arasında değişmekte olup, ortalama  $66\pm 9,2$ 'dir. Kontrol grubunun yaşları ise 48-80 arasında ve ortalama  $62\pm 7,8$ 'dir. PH olgularının ortalama hastalık süresi  $4,8\pm 3,1$  (1-13) yıl olarak saptandı. Vaka grubunda 15 kişi Hoehn-Yahr evre I, 15 kişi Hoehn-Yahr evre II ve 6 kişi Hoehn-Yahr evre III olarak değerlendirildi. Her iki gruptaki bireylerin tümünde bilateral cVEMP kayıtlamaları yapıldı.

**Bulgular:** Kontrol grubunun tümünden bilateral normal bifazik VEMP cevapları (P13-N23) elde edildi. PH grubunun, 11 (% 36,6)'inde ünilateral, 5 (% 16,6)'inde bilateral VEMP cevabı alınmadı. 14 (%46,6) hastadan bilateral VEMP yanıtı elde edildi. PH ortalama P13 latansı istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubundan daha uzun bulundu. Ortalama yanıt amplitüdü de istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubundan daha düşük bulundu. N23 latansları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

**Sonuç:** Çalışmamızda Parkinson hastalarından elde edilen anormal VEMP cevaplarının postüral instabilitenin sakkülokolik refleks arkı ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Vestibüler Evoked Myojenik Potansiyel, Parkinson hastalığı, Vestibülokolik refleks

## SUMMARY

### **Cervical Vestibular Evoked Myogenic Potentials in Parkinson Disease**

**Aim:** The cause of Postural instability, which is one of the characteristics that significantly affect the quality of life in Parkinson's Disease (PD), is not fully known. In this study, we aimed to evaluate the role of vestibular system in postural instability by cervical vestibular evoked myogenic potential (cVEMP) test.

**Material and Method:** PD group consisted of 30 (23 males, 7 females) patients, control group 30 (22 males, 8 females) healthy volunteers, without any neurological or otological diseases. The ages of the individuals with PH changed between 50 and 87, with a mean of  $66\pm 9,2$ . The ages of the individuals in the control group were between 48 and 80, with a mean of  $62\pm 7,8$ . The mean duration of disease in PH was  $4,8\pm 3,1$  (1-13) years. In the case group, 15 people were evaluated as Hoehn-Yahr stage I, 15 as Hoehn-Yahr stage II and 6 as Hoehn-Yahr stage III. In both groups, bilateral cVEMP recordings were done in all individuals.

**Findings:** Bilateral normal biphasic VEMP responses (P13-N23) were recorded in all controls. PH group, 11 (36.6%) of the unilateral, 5 (16.6%) of the bilateral VEMP response could not be performed. 14 (46.6%) patients had bilateral VEMP response. P13 latencies were significantly longer in PH compared to controls. Also, mean response amplitudes were significantly lower than control group. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of N23 latencies.

**Conclusion:** In our study, abnormal VEMP responses from Parkinson's patients were thought to be related to postural instability in the sacculocholitic reflex arc.

**Keywords:** Vestibular evoked myogenic potentials, Parkinson's disease, vestibulocollic reflex

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>AC:</b>	Hava İletimi
<b>BC:</b>	Kemik İletimi
<b>BOS:</b>	Beyin Omurilik Sıvısı
<b>BPPV:</b>	Benignparoksizmalpozisyonelvertigo
<b>cVEMP:</b>	Servikalvestibüler uyarılmış miyojenikpotansiyel
<b>EMG:</b>	Elektromiyografi
<b>HYE:</b>	Hoehn-YahrEvrelendirme Ölçeği
<b>İTİK:</b>	İletim Tipi İşitme Kaybı
<b>LVT:</b>	LateralVestibülospinalTrakt
<b>MS:</b>	Multiple Skleroz
<b>MVT:</b>	MedialVestibülospinalTrakt
<b>oVEMP:</b>	Okülervestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel
<b>PH:</b>	Parkinson Hastalığı
<b>RST:</b>	RetikülospinalTrakt
<b>SKM:</b>	SternokleidomastoidKas
<b>SKR:</b>	Sakkülokolik Refleks
<b>SNIK:</b>	Senserinöral İşitme Kaybı
<b>VEMP:</b>	Vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel
<b>VKR:</b>	Vestibükolik Refleks
<b>VLF:</b>	VentralLongitudinalFasikulus
<b>VOR:</b>	Vestibülooküler Refleks

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 2.1</b> Parkinson Hastalığında Motor Olmayan Belirtiler	35
<b>Tablo 2.2</b> PH tanı kriterleri	36
<b>Tablo 2.3</b> Hoehn-Yahr Evrelendirme Ölçeği	38
<b>Tablo 3.1.</b> VEMP testi uyaran ve kayıt parametreleri	41
<b>Tablo 4.1.</b> Grupların Demografik Verileri	42
<b>Tablo 4.2.</b> Sağ Kulak p13 Latans Değerleri	44
<b>Tablo 4.3.</b> Sol Kulak p13 Latans Değerleri	44
<b>Tablo 4.4.</b> Sağ Kulak n23 Latans Değerleri	45
<b>Tablo 4.5.</b> Sol Kulak n23 Latans Değerleri	45
<b>Tablo 4.6.</b> Sağ Kulak İnterpik Amplitüd Değerleri	46
<b>Tablo 4.7.</b> Sol Kulak İnterpik Amplitüd Değerleri	46
<b>Tablo 4.8.</b> Parkinson hastalarının HYE 'ne göre sayısal verileri	48
<b>Tablo 4.9.</b> Parkinson hastalarında tutulan tarafa göre elde edilen VEMP cevapları	48



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Kulağın embriyolojik gelişimi basamakları	3
Şekil 2.2. Temporal kemiğin kranyum kemikleri ile komşuluğu	4
Şekil 2.3. İç kulak anatomisi	9
Şekil 2.4. Endolenf ve Perilenf içerik ve bağlantıları	11
Şekil 2.5. Maküla ve krista yapısı	13
Şekil 2.6. Titrek tüylü hücre yapısı	14
Şekil 2.7. Vestibüler çekirdeklerin bağlantı yolları	18
Şekil 2.8. Vestibülokolik refleks arkı	23
Şekil 2.9. Normal bir VEMP kaydı	27
Şekil 2.10. PH Nöroanatomik Mekanizmaları	31
Şekil 4.1. Kontrol grubuna ait normal VEMP dalga formu	43
Şekil 4.2. Parkinson hastalığı olan bireydeki elde edilemeyen VEMP görüntüsü	43
Şekil 4.3. p13-n23 latans değerleri	47

## 1.GİRİŞ

Parkinson Hastalığı (PH), bradikinezi, istirahat tremoru, rijidite ve ileri evrede postural instabilite ile karakterize progresif, kronik nörodejeneratif bir hastalıktır. PH tanısı koymak için bu bulguların birarada olması gerekmez, özellikle hastalığın başlangıcında bu bulguların sadece biri olabilir. Bu belirtilersinsi başlayıp yavaş ilerler, genellikle tek taraflı başlar fakat zamanla hastalık vücudun diğer yarısına da geçer. Bu hastalıkta ortaya çıkan postür ve yürüme bozuklukları, hastalarda ileri derecede engel oluşturdukları için yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltırlar. Postüral instabilite varlığı, hafif ve şiddetli PH 'nı ayırt etmede ve orta ve ileri PH 'da yaşam kalitesini belirlemede en önemli bulgudur. Postural denge proprioseptif, görsel ve vestibüler uyarıların doğru biçimde ve hızlı olarak algılanarak, buna uygun motor cevabın oluşturulması ile sağlanır. Bu olay postüral refleks mekanizmaları yanında serebellum, bazal ganglionlar ve korteksin de görev aldığı gelişmiş bir koordinasyon sistemi tarafından meydana gelir. Denge ve postüral stabilitede çok önemli belirleyicilerden biri olan vestibüler sistemin değerlendirilmesinde son dönemde kullanıma girmiş olan Uyarılmış Vestibüler Myojenik Potansiyelleri (VEMP), açısından oldukça önemli çalışmalar yapılmaktadır. VEMP test edilen kulağa verilen ses uyarınının sakkül, inferior vestibüler sinir ve santral bağlantılarının oluşturduğu vestibulokollik refleks ile oluşan ve ipsilateral sternokleidomastoid (SKM) kas kontraksiyonunda oluşan inhibitör elektriksel potansiyellerin kayıt edilmesi prensibine dayanan bu test vestibüler sistemin belirli bir bölgesinin fonksiyonu hakkında bilgi vermektedir. Parkinson hastalığı (PH)'nın etyopatogenezinde rol alan beyin sapı ve bazal ganglionlar ile vestibuler sistem etkileşim içinde çalıştıkları bilinmektedir. Dolayısıyla bu çalışmamızda PH'ındaki postüral instabilitede vestibüler sistemin rolünü noninvaziv ve pratik bir test olan VEMP ile araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kulak Embriyolojisi

Aurikula altı adet kıkırdak noktadan gelişir. Birinci brankial arkten kaynaklanan ilk üç kıkırdak noktadan tragus, heliks kökü ve heliks üst kısmı gelişirken, ikinci brankial arkten kaynaklanan diğer üç kıkırdak noktalardan ise antitragus, antiheliks ve lobül gelişir. Embriyolojik hayatın ilk dönemlerinde eksternal akustik meatusu oluşturan birinci farengeal yarık ilerleyen dönemlerde ektodermal hücreler tarafından doldurulur. Fetal evre boyunca ise bu meatal tıkaç rezorbe olarak medial ucu timpan zarın dış tabakasını haline gelir. Birinci farengeal yarık eksternal akustik meatusun kıkırdak parçasına karşılık gelirken geçici epitelyal nüve ise kemiksi parçasına karşılık gelir [1].

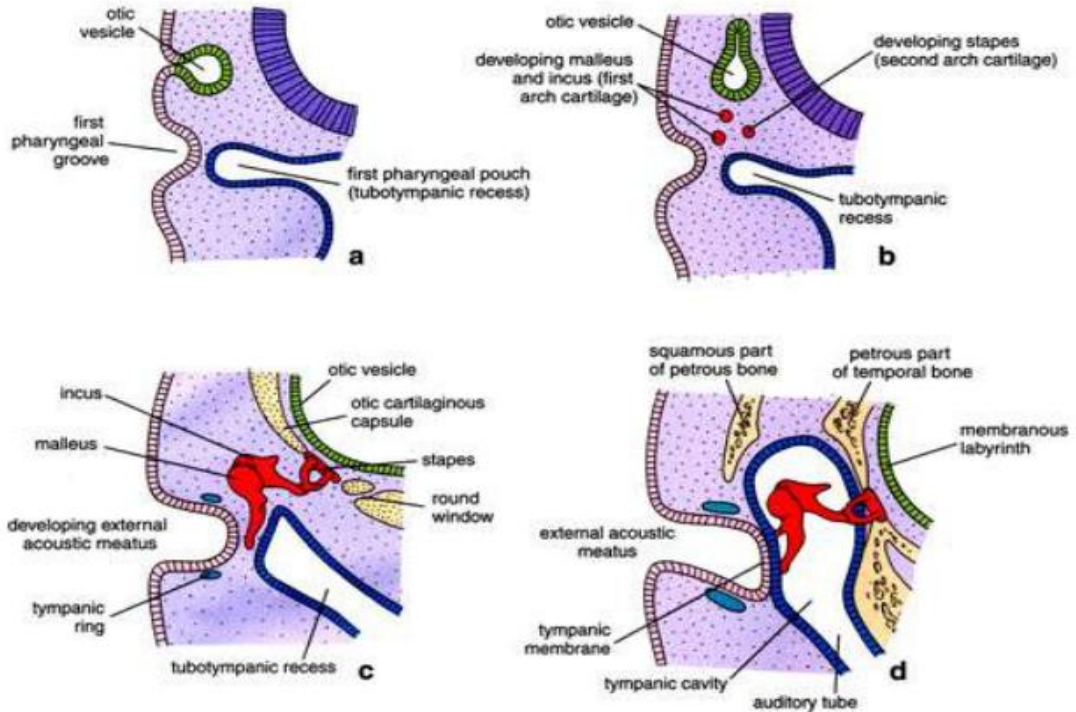
Orta kulak boşluğu birinci endodermal cebin dışarıya doğru şekillenmesiyle oluşur ve östaki tüpü şekillendikten sonra sakkus antikus, postikus, süperior ve medius olmak üzere primer dört kese oluşur ve bu keselerden de orta kulak, mastoid ve petröz kemik havalı hücreleri gelişir. Sakkus antikustan anterior VonTrölsch cebi ve anterior mezotimpanum gelişir. Sakkus mediusun anterior keseciği sakkus anteriordan önce gelişemez ve gelişimi geri kalırsa anterior epıtimpanium da sakkus anterior tarafından oluşturulur. Medial, posterior ve anterior olmak üzere üç keseciğe ayrılan sakkus medius attik bölgesinde gelişir. Bunlardan anterior kesecikten epıtimpanum gelişirken medial kesecikten Prussak boşluğu ve superior inkudal boşluk gelişir. Posterior kesecik ise mastoid hava hücrelerinin petröz bölümünü oluşturur. Sakkus süperior ise inkus gövdesinin altında inferior inkudal boşluğu oluşturur. Sakkus superiorun havalandırdığı skuamöz parça ve sakkus anteriorun havalandırdığı petröz parça arasındaki sınırı Koerner septumu oluşturur ve genellikle regresyona uğrar. Sakkus posterior ise posterior mezotimpanumu ve hipotimpanumu meydana getirir. Ayrıca fasial reses, sinüs timpani, yuvarlak pencere ve oval pencerenin büyük bölümü de sakkus posteriordan gelişir [1].

İşitme kemikçiklerinden malleus'un kısa kolu haricindeki bölümleri ve inkus'un tamamı birinci brankial arkten meydana gelir. Malleus kısa kolu ise

intramembranöz kemikleşme sonucunda oluşur. Stapes'in footplate'i haricindeki bölümleri ikinci brankial ark'tan footplate ise otik kapsülden meydana gelir.

İç kulak rhombensephalonun her iki yanındaki ektoderm den gelişir. İç kulak gelişimi gestasyonun üçüncü haftasında ektoderm yüzeyindeki lamina otika adı verilen bir alan olarak başlar. Bu alanın çukurlaşması ile otik fossa meydana gelir ve beş haftada otik fossa'nın yüzey epiteli ile bağlantısı kesilerek otik vezikül oluşur. Daha sonra otik vezikül ikiye bölünerek pars superior adı verilen ventral parçadan duktus koklearis ve sakkulus, pars inferior adı verilen dorsal parçadan da utriculus, semisirküler kanallar ve duktus endolenfatikus gelişir [1].

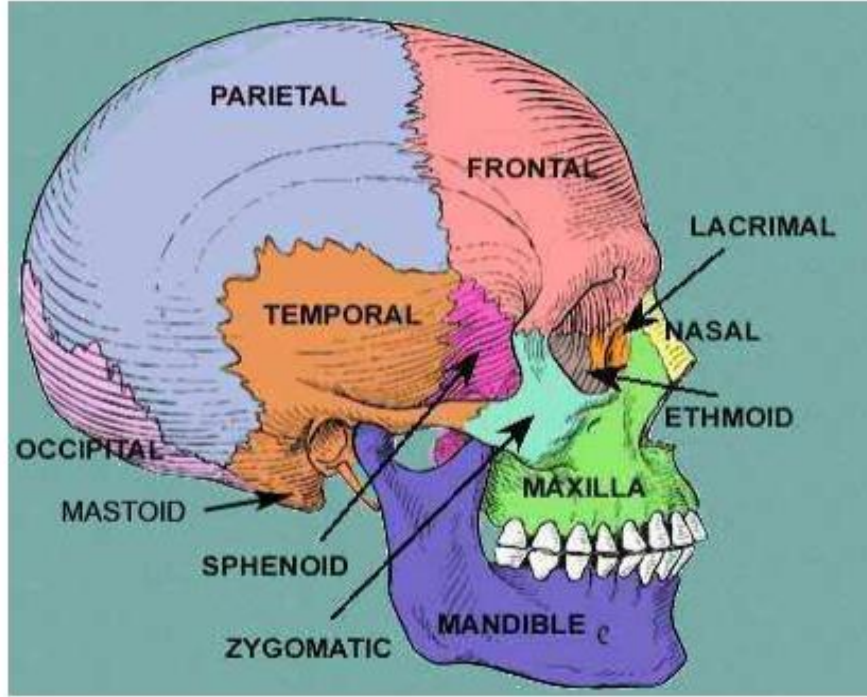
İç kulağın embriyolojik gelişimi hamileliğin dördüncü gestasyonel haftada başlayıp yirmi beşinci gestasyonel haftada tamamlanır. Embriyo üçüncü haftasının sonunda, yüzeyel ektoderminden lamina otika oluşur. Dördüncü haftada otik vezikül meydana gelirken aynı zamanda nöral krestten ayrılan bir hücre grubu otik vezikül ile rhombencephalon arasında statoakustik ganglionu meydana getirir.



**Şekil 2.1:** Kulağın embriyolojik gelişimi basamakları

## 2.2. Kulak Anatomisi

**Temporak Kemik:** Kulak iskeletinin tamamını tek başına oluşturan temporal kemik kafatabanının ve kranium lateral duvarının oluşmasında da yer almaktadır. Temporal kemiğin skuamöz, timpanik, mastoid ve petröz olmak üzere 4 parçadan oluşur. Skuamöz parçası ile önde sfenoid kemiğin ala majoru ve yukarıda parietal kemikle, mastoid parçası ile arkada oksipital kemik ve bir miktar da parietal kemiğin arka alt köşesi ile birleşir. Oluşturduğu temporomandibular eklem sayesinde mandibula ile komşuluk oluşturmaktadır. (Şekil 2) [2, 3].



**Şekil 2.2** Temporal kemiğin kranium kemikleri ile komşuluğu

1-Skuamöz parça: Facies temporalis denilen dış yüzeyi m.temporalisin tutunduğu linea temporalis ile sınırlıdır ve önemli bir landmarktır. Diğer bir landmark da mastoid antrumun izdüşümü olan Macewen üçgenidir. Trigonum suprameatum (Macewen üçgeni) ; spina suprameatum, crista supramastoidea ve dış kulak yolunun arka kenarına teğet olarak çizginin arasında kalan üçgen sahaya denilir

2-Timpanik parça: Dış kulak yolunu oluşturur. Medial kısmında timpan zar anulusunun yerleştiği sulkusu mevcuttur. Posteriora doğru içinde stiloid prosesin yerleştiği oyuk vardır. Timpan kemik arkada mastoid kemikle timpanomastoid sütürü oluşturular ve bu sütür içerisinde N. vagusun aurikuler dalı geçer.

3-Mastoid parça: Temporal kemiğin en büyük parçasıdır inferiorunda bulunan mastoid çıkıntıya M.sternokleidomastoid, M.longissimus kapitus ve M.splenius tutunurlar. Mastoid çıkıntının medialindeki mastoid çentik (Digastrik fossa) denilen ve digastrik kasın tutunduğu bir oluk vardır. Digastrik fossa iç yüzde digastrik kabartı şeklinde görülür ve fasial sinirin geçtiği stilomastoid foramen bu kabartının anteriorunda görülür.

### 2.2.1.Dış Kulak Anatomisi

Aurikula ve dış kulak yolundan oluşur ve orta kulak ile devam eder.

**Aurikula:**Başın her iki yanında bulunan aurikula, düzensiz girinti ve çıkıntılardan meydana gelmektedir. Dış ve iç olmak üzere iki yüzden oluşur. İç yüzün en derin yeri konka adını alır. Bu çukurluk kurus heliks tarafından ikiye bölünür; üstte kalan kısma simba konka, altta kalan kısma ise kavum konka adı verilir. Kavum konka önde tragus, inferiorda antitragus ve üstte antiheliks tarafından sınırlandırılır. Anti heliks kuruları arasındaki alan fossa triangularis adını alır. Auriküler kırdağın serbest kenarının üstte ve arkada öne doğru yaptığı katlantı heliks adıyla anılır. Aurikulanın en alt kısmında yer alan kırdağıksız yapı ise lobül olarak isimlendirilir. Aurikula dışta cilt içte elastik kırdağdan meydana gelir. Ön yüzün büyük bir bölümünün duyusunu, V. kafa çifti, kavum konka kısmına VII. kafa çiftinden dallar gelir. Arka yüzün innervasyonu C2 ve C3 aracılığı ile olur. Aurikulanın kanlanması A.temporalis ve a.oksipitalis'in dalları sağlar. Venler arterleri izler. Preaurikuler, postaurikuler ve kulak altı lenf ganglionlarına dökülür[1]

**Dış Kulak Yolu:**Yetişkin bir insanda dış kulak yolu yaklaşık olarak 2,5 cm uzunluğundadır. Sesin timpanik membrana iletiminde kanal görevi görür. Dış kulak yolunun 1/3 dış kısmı elastik kırdağ tarafından desteklenirken, 2/3 iç kısmını ise temporal kemik destekler [5]. 1/3 dış kısmının cildi, kıl folikülleri, sebace glandlar ve

serumen salgılayan modifiye apokrin glandlar gibi çeşitli adneksiyal yapılar mevcuttur. [5]. V, VII, IX ve X. kafa çiftleri tarafından innerve edilir.

**Timpanik Membran:**Vertikal çapı 9–10 mm, horizontal çapı ise 8–9 mm uzunluğunda olup zarın ortalama kalınlığı 0.074 mm dir. Manubrium malleinin üzerinde çekilen bir çizgi ile, umbo hizasında buna dik açı ile çizilen ikinci çizgi birleştirildiğinde kulak zarı; ön-alt, ön-üst, arka-alt, arka-üst kadranslara ayrılmaktadır. Kulak zarı sulkus timpanikusa oturur.Sulkusu timpan kemiğın iki uzantısı oluşturur; bu iki uzantı superiorda birleşmezler ve burada oluşan açıklığa Rivinius çentiğı denilir.Rivinius çentiğı sukutum denilen skuamöz kemiğın uzantısı doldurur.Sulkus timpanikus içine gerlach halkası adı verilen anulus fibrozus ile timpan zar tutunur.Zarın orta kısmında manubrium malleinin zarda yaptığı kabartıya stria mallearis denilmektedir.Dıştan bakısında orta parçası içeri çökük olup umbo adını almaktadır. Stria mallearisin üst ucunda prominentia mallearis adı verilen ve malleusun processus lateralisinin oluşturduğı bir çıkıntı mevcuttur. Prominentia mallearisten öne ve arkaya doğru ilerleyen plikalara plika mallearis anterior ve posterior adı verilir. Bu plikaların üst kısmında kalan 1/4'lük gevşek zar parçasına pars flaksida (Schrapnell Membranı), alt kısmında kalan 3/4'lük gergin zar parçasına ise pars tensa denmektedir[4].Pars flaksidada pars tensadan farklı olarak fibröz tabaka yerine damar ve sinirlerden zengin ince bir konnektif doku yer alır. Pars tensa'da umbodan başlayıp öne ve aşağı doğru olan uzanan üçgen şeklindeki parlak alan Politzer üçgeni (Işık üçgeni) adı verilmektedir [6]. Timpanik membran dıştan içe doğru üç tabakadan oluşur; Kutanoz Tabaka: Dış kulak yolunu örten cildin devamıdır. Fibröz Tabaka: Lamina propria adı da verilen bu tabaka radial ve sirküler tarzda seyreden liflerden oluşmuştur. Mukozal tabaka: Orta kulak boşluğunu örten mukozanın devamıdır[6]. Timpan zar dış yüzün duyusunu V. ve X. iç yüzeyini IX. kranial sinirler sağlar. A.stilomastoidea, a.timpanika ile beslenir. Venler içte pterigoid pleksusa, dışta v.jugularis eksterna'ya dökülür [2].

### 2.2.2. Orta Kulak Anatomisi

Orta kulak; Kavum timpani, Tuba auditiva, Antrum mastoideum ve sellüla mastoidea olmak üzere üç anatomik boşluktan oluşur.

Kavum timpani; Boşluğun tavan, dış, iç, alt, ön ve arka olmak üzere 6 adet duvarı mevcuttur. Dış duvarın büyük bir bölümünü timpan membran oluşturur [3]. İç duvar, orta kulağı iç kulaktan ayırır. Timpan zarın en çöküntülü parçasının karşısındaki iç duvar üzerinde, iç kulakta bulunan kokleanın bazal kıvrımının oluşturduğu promontorium yer alır. Promontorium ile timpan zar arasındaki mesafe takriben 2 mm kadardır ve burası timpanik kavitenin en dar yeridir. Promontorium'un arka üst tarafında oval pencere bulunur. Oval pencere vestibulumu açılır ve stapes kemikçığının tabanı ile kapatılmıştır. Promontorium'un arka alt tarafında yuvarlak pencere mevcuttur ve membrana timpani sekundaria adı verilen bir zar ile örtülüdür. Yuvarlak pencere iç kulağın kokleasına açılır.

Timpanik kavitenin üst duvarını tegmen timpani oluşturur. Orta kulağı, orta kranial fossadan ayıran tegmen timpani bölgesindeki kemik çok ince olması kronik otit vakalarında bu duvarın erozyonu ile iltihabi süreç beyine yayılabilmesine neden olabilmektedir.

Orta kulağın kulak zarı hizasındaki bölgesine mezotimpanum, üstteki bölgeye epitimpanum, alttaki bölüme ise hipotimpanum adı verilir. Epitimpanum (attik) bölgesinde kaput mallei, korpus inkus ve fasial sinirin dalı olan korda timpani bulunmaktadır.

Alt duvar, orta kulağı fossa jugularisden ayıran ince kemikten oluşmaktadır. Ön duvarın alt parçası kanalis karotikus'un duvarından, üst parçası üstteki kanalının ağzı ve bunun üstünde semikanalis tensor timpaniden oluşmaktadır. Arka duvarın üst parçasında aditus ad antrum, daha aşağıda m.stapedius'un yapıştığı eminentia piramidalis bulunur. Bu eminentianın dış tarafındaki girintiye resessus fasialis, iç tarafındaki girintiye sinüs timpani adı verilmektedir. Primer ve akkiz kolesteatomların yaygın yerleştiği Prussak alanı (ressus timpani superior) sınırlarını dışta pars flaksida, içte malleus kemiğinin boynu, üstte lateral malleolar ligament, altta malleusun lateral prosesusu yapar [3, 7, 8].

Antrum timpanik kavitenin arka üst kısmında bulunan bir boşluktur. Aditus vasıtasıyla orta kulak ile birleşir. Çevresinde birbiri ile irtibatlı birçok hava hücresi



bulunur. İç yan duvarda lateral semisirküler kanal, üstte orta kafa çukuru, arkada sigmoid sinüs ile komşudur.

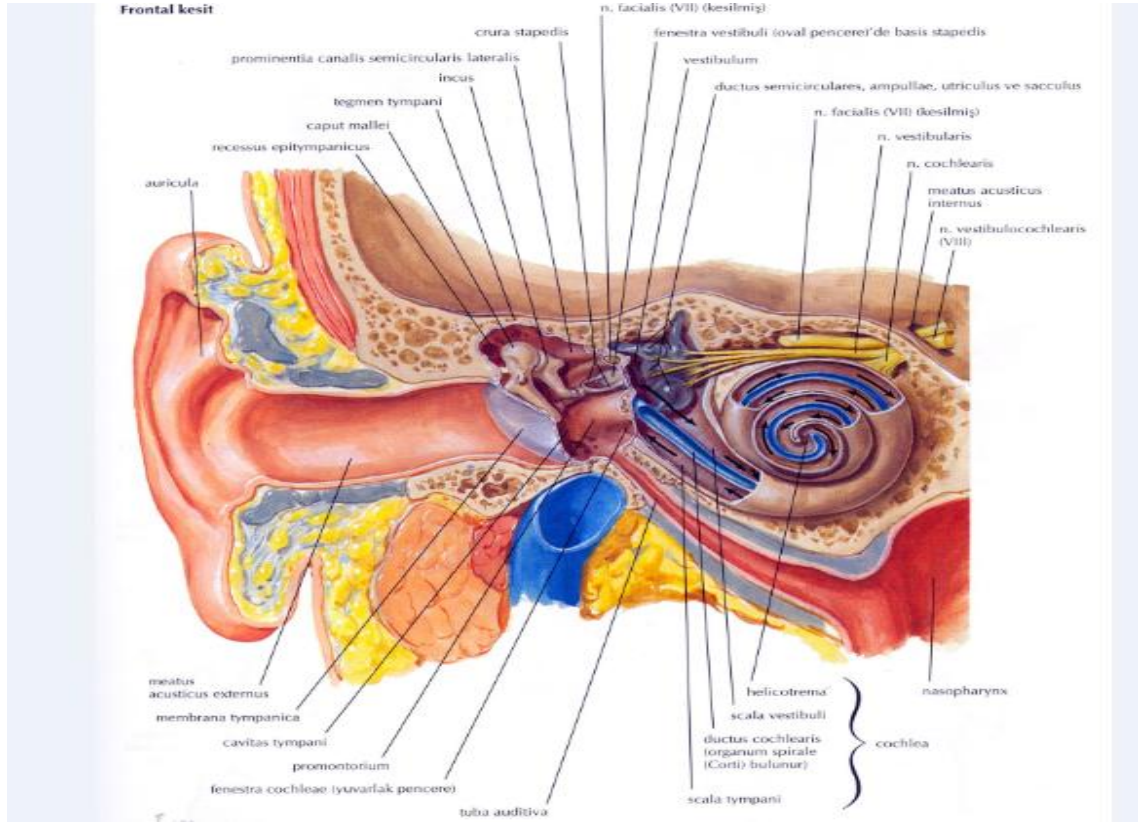
Orta kulağın kemikçikleri; timpanik kavitenin üst parçasında yer alır. Timpan membran ve oval pencere arasında uzanan zincir, malleus, inkus ve stapes olmak üzere birbirlerine bağlı üç kemikçikten meydana gelir. Kemikçikler, diartrodiyal eklem adı verilen az oynar eklemler aracılığıyla birbirine bağlanmıştır. Malleus'un kaput, kollum ve manibrium olmak üzere üç parçası ve processus anterior ve lateralis adı verilen iki çıkıntısı vardır. Kaput mallei aracılığıyla korpus inkudis ile eklenmiştir. İnkus, kaput, krus longum ve krus breve olarak isimlendirilen parçalardan meydana gelir. Krus longum stapesin başı ile eklem yapar. Stapes kaput ve bazis denilen iki parça ve bunları birbirine bağlayan krus anterior ve posterior adı verilen iki koldan meydana gelir. Bazis stapedis oval pencere üzerine oturur [6].

Orta kulağın kanlanması, asenden faringeal arter dalı olan inferior timpanik arter, karotis eksterna dalı olan posterior timpanik arter, internal maksiller arter dalı olan anterior timpanik arter ve medial meningeanın arterin dalı olan süperior timpanik arter tarafından sağlanır. Venleri pleksus pterigoideus, faringeal ven, sinüs petrosus superior, medial meningeal ven ve sinüs transversusa dökülür. Lenfatik drenajın bir bölümü retrofaringeal, diğer bölümü de juguler lenf ganglionlarında son bulur. Orta kulak duyusunu önde V. sinir, arkada ise IX. sinir sağlar [8].

### **2.2.3. İç Kulak Anatomisi**

Kemik labirent ve onun çevrelediği membranöz labirentten oluşan otik kapsül iç kulak yapısını oluşturur ve temporal kemik petröz parçasının derininde yerleşmiştir. Membranöz labirent endolenf sıvısı ile doludur. Kemik ve membranöz labirent arasında ise perilenfatik sıvı bulunur. Kemik labirent, önde koklea, ortada vestibül ve arkada semisirküler kanallardan meydana gelmektedir. Semisirküler kanallar her iki utrikulustan başlayıp tekrar utrikulusta sonlanırlar ve her biri petröz piramid ekseninde diğerine dik olacak şekilde yerleşmiştir. Bu kanallar süperior, posterior ve lateral (horizontal) olmak üzere 3 tanedirler. Koklea corti organını içerirken denge organını ise semisirküler kanallar, utriculus ve sakkulustan içermektedir. İç kulak yuvarlak ve oval

pencereler yoluyla orta kulak ile koklear ve vestibüler kanallar vasıtasıyla dakafa içiyle ilişkilidir (Şekil 3).



**Şekil 2.3:** İç kulak anatomisi

Koklea modiulus, kanalis spiralis koklea ve lamina spiralis ossea olmak üzere üç parçadan oluşur. Modiulus kokleanın eksenini meydana getirir ve içerisindeki kanallardan koklear damarlar ve sekizinci kranial sinir lifleri geçer. Korti ganglionu da modiulus içinde yer alır. Kanalis spiralis koklea modiulus etrafını 2.5tur dönerek kapalı bir uç ile sonlanır. Lamina spiralis ossea kanalis spiralis koklea içinde spiral şeklinde dolanarak onu skala vestibuli ve skala timpani olmak üzere ikiye ayırır. Üstte kalan kısma skala vestibuli denilir ve vestibulumu açılır. Altta kalan kısım ise skala timpani adını alır ve yuvarlak pencere aracılığı ile orta kulak boşluğu ile komşuluk yapar. Skala vestibuli ve skala timpani kokleanın tepesinde helikotrema denilen bölgede birleşirler. Lamina spiralis ossea kanalis spiralis kokleanın iç yan duvarına tutunduğu halde dış yan duvarına tutunmaz ve serbest kenar olarak sonlanır. Bu serbest kenar da sulkus spiralis

denilen oluk ile iki dudağa ayrılmıştır. Üsttekine vestibüler dudak alttakine ise timpanik dudak denilir. Timpanik dudak boyunca yerleşen deliklerden başlayan kanallar modiolusa kadar ulaşırlar. Bu kanallardan korti ganglionundaki nöronların dendritleri geçer. Lamina spiralis osseanın serbest kenarı ile kanalis spiralis kokleanın dış yan duvarı arasında basiller membran adı verilen zar bulunur ve bu zar üzerinde korti organı yer alır. Kanalis spiralis koklea içinde ise duktus koklearis denilen membranöz kanal bulunur. Duktus koklearis vestibulumdaki koklear resesten başlayarak kokleanın apeksinde kupulada sonlanır. Duktus koklearisin üst duvarını oluşturan reissner membranı skala vestibuliden ayırır.

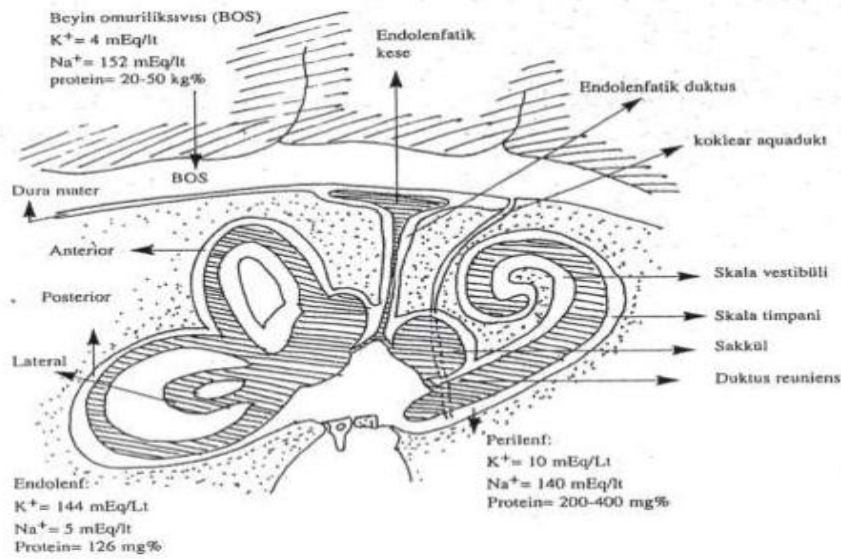
Korti organı (Organum spirale) basiller membran üst yüzeyinde yerleşerek çekum kupulaya kadar uzanır. Lamina basillarisin mekanik vibrasyonlarını nöral impuls haline getirir. Korti organı destek hücreleri ve duyu hücrelerinden oluşmaktadır. Duyu hücreleri ise dış ve iç silyalı (tüylü) hücrelerden oluşurlar. Apekslerinde stereosilialar vardır ve sayıları apekse doğru azalır. Basiller membranın hareketi ile tektorial membran da hareketlenir. Dış tüylü hücreler tektorial membranın hareketi ile iç tüylü hücreler ise sıvı hareketi ile uyarılırlar. Dış tüylü hücreler iç tüylü hücrelere göre 30 dB daha duyarlıdır. Bu yüzden akustik travmadan daha fazla etkilenirler.

### **2.3. Periferik Vestibüler Sistem:**

Vestibüler sistem end organları içeren üç semisirküler kanal, utrikül ve sakkülden oluşur. Vestibüler end organlar farklı planlarda konumlanmış üç semisirküler kanalla, horizontal planda utrikülde yer alan, vertikal planda ise sakkülde yer alan iki makuladan oluşur. Vertikal plandaki anterior ve posterior semisirküler kanallar, sagittal plana göre 45° açı ile konumlanmıştır. Horizontal semisirküler kanallar, önde ve horizontal planda 30° yukarıda bulunmaktadır [9, 10].

Kemik labirentin en genişbölümü olan vestibül koklea ve semisirküler kanallarının ortasında yer alır. Genişliği yetişkinde 4 mm'ye kadar ulaşır. Vestibül içerisinde recessus ellipticus ve recessus sphericus adı verilen iki adet çukur bulunur. Recessus ellipticus arkada ve semisirküler kanallara komşudur ve içerisinde utrikulus bulunur. Önde ve uzun olan Recessus sphericus içerisinde sakkulusu bulunur [10].

Vestibüler aquaduktus, endolenfatik duktusu içeren bir kanaldır. Medialinde posterior kranial fossa ile bağlantılıdır. Anteromedialde bulunan internal akustik kanal ve lateral bulunan timpanik kavite arasında yer alır. Beyin omurilik sıvısı ile direkt temas halindedir. Koklea duktus reunisens ile vestibülle bağlantılıdır. Skala vestibüli vestibülün koklear duktusun ön kenarı boyunca devam etmesi ile meydana gelir. Helikotreman sonra skala timpani ile devam ederek yuvarlak pencereye ulaşır. Baziller membran ve lamina spiralis ossea ile de komşuluk yapar (Şekil 4) [9, 10].



**Şekil 2.4.** Endolenf ve Perilenf içerik ve bağlantıları

Koklear aquaduktus gerçek bir kanal değildir ve periotik doku ile doludur. Embriyonal hayatta açık olduğu ve sonradan kapandığı ön görülmektedir (şekil 4)[10].

Kemik labirentin içi perilenf sıvısı ile doludur. Perilenf sıvısının beyin omurilik sıvısı ve kandan oluştuğu sanılmaktadır. Perilenf hücre dışı sıvı içeriğine yakın olarak  $Na^+$ (140 mEq/L) iyonundan zengin,  $K^+$  (5,5-6,25 mEq/L)iyonundan ise fakirdir. Perilenf bir ultrafiltrat bir sıvı olarak kabul edilen perilenf sıvısında protein miktarı BOS'tan yüksektir [9, 10].

Membranöz labirentin içerisini endolenf doldurmaktadır. Yarım daire kanalları, utrikül, sakkül, endolenfatik duktus, endolenfatik kese ve skala media içerisinde hücre içi sıvı niteliğinde olan endolenf sıvısı mevcuttur. Potasyun (140-160 mEq/L) iyonları bakımından zengin sodyum (12-16 mEq/L) iyonların açısından fakir olan

endolenfkrista, makula ve stria vaskularis bölgesindeki dark hücreler tarafından salgılanmaktadır. Koklea ve endolenfatik kesede rezorbe olduğu kabul edilmektedir [9].

Semisirküler kanallar vestibülün arka duvarında başlayıp, dairenin yaklaşık 2/3 'ünü, oluşturduktan sonra tekrar vestibüle açılırlar. Kanalların ortalama çapları 0,25 mm dir. Her kanal diğer ikisine dik olacak şekilde durmaktadır. Süperior ve lateral semisirküler kanalların ampullaları vestibülün anterosüperioruna yerleşmiştir. Süperior kanal, medial ve posterior bir yönelim göstererek posterior kanalın ampullasının olmayan krusu ile birleşip 'crus commune', meydana getirirler. Kanalların en kısası olan horizontal kanal posteroinferior planda olup vestibülün arka kısmına açılmaktadır [9, 10].

Utrikulus vestibülün girişini işgal eden hafifçe düzleşmiş oval bir keseciktir. Ön ve dış kısmında yatay düzlemde yerleşmiş makula adı verilen duyarlı epitel mevcuttur. Ön duvarında, sakkül ve endolenfatik duktusla ilişkili olan utrikulo-sakküler kanal çıkar.

Sakkül oval biçimlidir ve yapı bakımından utrikulusun benzerdir fakat utrikulus makülasının yatay düzleminde yerleşmiş olmasına karşılık sakkulusun makülası düşey konumdadır. Bu şekilde her iki maküla birbirine dikey konumda bulunur [10].

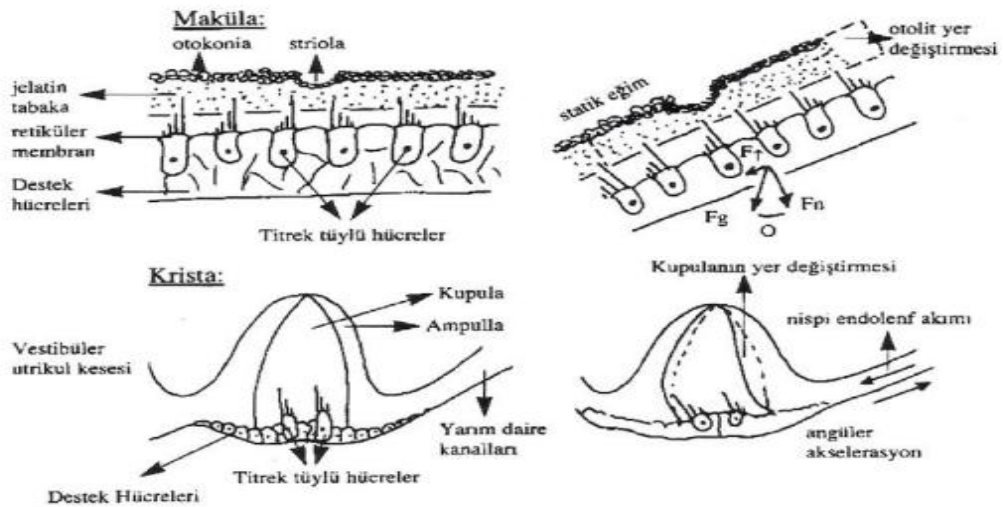
Endolenfatik kese duranın her iki yaprağı arasına yerleşmiş bir boşluktur. Yaklaşık olarak çapı 1x2 cm dir. Endolenfatik kese endolenfin emilmesinde görev aldığı gibi endolenfle BOS arasındaki basınç farkını da düzenler. Kulağın immün cevabı da endolenfatik kese tarafından düzenlenir. Endolenfatik duktus, iç tarafta utrikulo-sakküler duktus ile dış tarafta ise endolenfatik kese ile bağlantılıdır. Büyük bölümü, aquaduktus vestibüli içinde yer alır ve perilenfle çevrilidir [9, 10].

Ampullada krista, kupula, destek hücreleri, bağ dokusu, kan damarları ve sinirler yer alır. Krista ampulanın uzun eksenine dik olarak yerleşmiştir. Periferik bölgede yer alan titreşim tüyleri uzun ve kupulanın içine gömülüdür. Santral bölgede yer alan kısa titreşim tüyleri ise serbest olarak bulunurlar. Kupula keratin bir ağ içinde yerleşmiş mukopolisakkaritten oluşması nedeniyle ve sıvı geçirmez bir şekilde

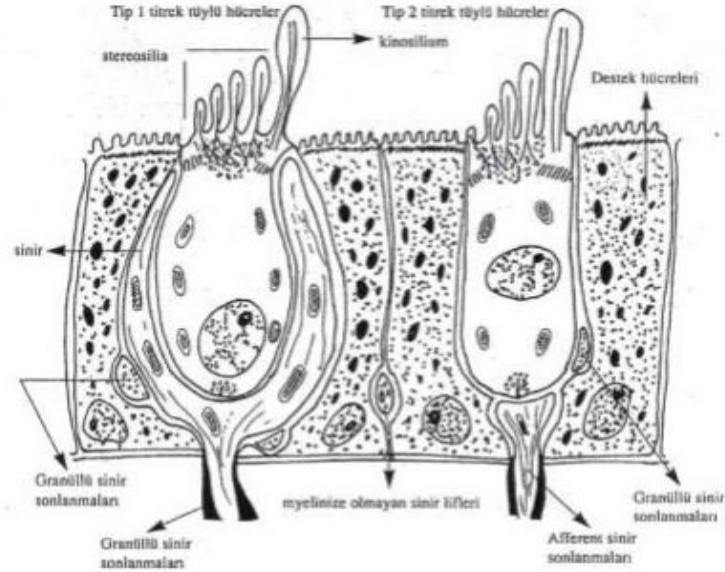
utrrikulusla yarım daire kanalları arasında sıvı irtibatına olanak vermez. Endolef ile aynı özgül ağırlığa sahip olmaları nedeniyle angüler hareketler sırasında, endolenfle birlikte hareket eder ve lineer hareketlerde endolenf olmadığı için etkilenmezler. Yani lineer baş hareketleri sırasında etkilenmezler [9].

Makula yerçekimine duyarlı nöroepitel hücreler, destek hücreleri, kan damarları ve sinir lifleri ile bunun üzerine yerleşmiş otolitik membrandan meydana gelir. Nöroepitelyumda yer alan titrek tüylü hücreler otolitik membranın içine gömülmüşlerdir. Otolitik membranın özgül ağırlığı yüksektir ve içerisinde kalsiyum karbonat kristallerinden oluşan otolitler bulunmaktadır. Otolitik membranın ortasında striola adı verilen bir çukurluk bulunur. Striola sakkulde çukurluk yerine kabarıklık şeklindedir (Şekil 5).

Vestibüler sistemde Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere 2 çeşit titrek tüylü hücre vardır. Tip 1 hücreler, testi şeklinde, nükleusları yuvarlak ve hücrenin tabanında yerleşmiştirler. Sinir lifleri çok kalındır ve hücreyi çanak gibi içine oturtur. Tip 1 titrek tüylü hücrelerin çok hassas olduğu ve en hafif uyarılarına bile algıdığı bilinmektedir. Tip 2 hücreler ise sinir lifleri hücre duvarında sonlanan silindir şeklindeki hücrelerdir ve Tip 1 titrek tüylü hücrelere göre daha kuvvetli uyarılara cevap verirler (Şekil 6).



**Şekil 2.5:** Makula ve Krista yapısı



**Şekil 2.6.** Titrek tüylü hücre yapısı

Titrek tüylü hücrelerin üst uçlarındaki bölgelerde stereosilia ve kinosilium çıkar. Yaklaşık olarak 30-100 stereosilia ve bir tane kinosilium boy sırasına göre dizilmişlerdir. En uzunları kinosiliumdur ve kıvrılabilir özelliktedir. Kinosilyumlar ortada iki tane tek tek yerleşmiş ipliğin etrafına yerleşmiş dokuz adet iki tabakalı tübüler iplerden oluşur. Stereosilialar ise iki tabakadan oluşur ve sert yapıdadırlar. Periferde olan tabaka kutikular tabaka ile bağlantılı, medialdeki tabaka ise doğrudan hücre ile devam eder. Lateral yarım daire kanalının kristasında kinosilium utrikulus tarafında, süperior ve posterior kanallarda ise utrikulustan uzak tarafta yerleşmiştir. Utrikulus makulasında kinosiliumlar striola tarafında bulunurlar. Sakkulus makulasında ise aksi tarafta bulunur. Bu nedenle polarizasyonları farklıdır. Tip 1 ve 2 titrek tüylü hücrelerden çıkan sinir lifleri Scarpa ganglionunda buluşurlar. Scarpa ganglionu iç kulak kanalının tabanında yerleşmiştir. Büyük ganglion hücreleri krista ve makulaların orta kısmından afferent innervasyon sağlarken, küçük ganglion hücreleri ise periferik kısımlarını innerve eder. Superior ve inferior olmak üzere iki parçaya ayrılır. Sinir her iki ganglionla ilişkili olan süperior ve inferior daldan oluşur. Superior vestibüler sinir, süperior ve lateral semisirküler kanalların kristalarını ventrikular makulayı innerve ederken, inferior vestibüler sinir ise posterior semisirküler kanalın kristasını ve sakkul makulasını innerve eder. Vestibüler efferent sinir lifleri abducens nükleusunun lateralinde, ponsta fasiyal sinir dirseği hizasındaki 200 kadar nöron grubundan kaynaklanır. Bunlardan çıkan lifler,



hem ipsilateral ve hem de kontralateral olarak dağılırlar. Kontralateral lifler fasiyal genus seviyesinde orta hattı geçer ve ipsilateral liflere katılarak beraberinde vestibüler nükleusun ventralinden geçerler. Bu noktada superior olivar kompleksten kaynaklanan efferentlerle birleşerek tüm efferentler vestibüler sinire katılırlar. Superior servikal gangliyonun kaynaklanan postganglionik sinaptik lifler vestibüler end organları innerve ederler [9].

Vestibüler sistem damarları; Baziller arter, anterior serebellar arter ya da superior serebellar arterden köken alan labirentin arterden sağlanmaktadır. Vestibüler sistemin venöz kan akımı koklear vene, koklear aquadukt vene ve vestibüler aquadukt vene drene olur [9, 10].

## **2.4. Santral Vestibüler Sistem**

Vestibüler sinirin ganglionu iç kulak yolunda yerleşmiştir. Aksonları vestibüler sensoriel epitele gelirken dendritleri santral sinir sistemine bağlanır. Vestibüler sinir, beyin sapına pontomedullar bileşke ventrolateralinden girer. Beyin sapına girdikten sonra dorsomedialde seyrederek ve inferior serebellar pedikülden geçerek vestibüler nükleusa ulaşır. Nükleusa girdikten sonra vestibüler lifler rostral ve kaudale ilerleyen dallara ayrılır. Beyinde vestibüler nükleus ve serebellum olmak üzere iki büyük projeksiyon noktası bulunur. Vestibüler sinirin bağlantıları vestibüler nükleusta bulunan primer vestibüler afferentlerin kollateralleri ile meydana gelir [9-11]. Primer vestibüler afferentler serebellar korteksin granüler tabakasında sonlanarak fastigial nükleusa kollateraller gönderirler. Serebellar kortekse olan bağlantıların birçoğu vermisin kaudal lobül bölümünde olur ve bu bölgede baş ve göz hareketlerinin koordine edildiği düşünülmektedir [9].

Superior, medial, lateral ve inferior olmak üzere dört gruba ayrılan vestibüler nükleusta birçok minör hücre grubu da bulunur. Vestibüler kompleksin dorsal ve rostraline yerleşmiş olan superior vestibüler nükleusun vestibülooküler refleks (VOR) yollarını içerdiği düşünülmektedir [9-13].

Lateral vestibüler dorsal ve ventral olmak üzere ikiye ayrılır. Dorsal lateral vestibüler nükleus (Deiters nükleusu) lateral vestibülospinal traktı (LVST) meydana



getiren nöronlardan, ventral lateral vestibüler nükleus ise, vestibüloküler yolları, medial vestibülospinal traktı (MVST) ve vestibülotalamik yoları meydana getiren nöronlardan oluşur [9, 10].

Medial vestibüler nükleus, beyin sapında rostokaudal bölgede yer alır. Rostral ve kaudal bölge olarak ikiye ayrılır. İnférieur vestibüler nükleus rostralde ventral lateral vestibüler nükleusla birleşir. Vestibüler komplekste kaudale en fazla uzanan nükleus olan inferior vestibüler nükleus otolitik organları innerve eden afferentlerin ilk alıcılarındandır [12-14].

Dorsal lateral ve inferior vestibüler nükleusta görevleri öncelikle otolitik organlarla ilgili olan hücreler, ventral lateral, superior ve medial vestibüler nükleusta ise görevleri çoğunlukla semisirküler kanallarla ilgili olan hücrelerin daha çok olduğu gösterilmiştir [10]. Yapılan çalışmalarda vestibüler end organları innerve eden afferentlerin vestibüler nükleustaki aynı hücrelerle direkt olarak ilişkili olmadığını, vestibüler nükleustaki her bir hücrenin de direkt olarak tek bir end organla bağlantılı olmadığı gösterilmiştir [15]. Vestibüler nükleustaki bir grup hücre vestibüler sinirdengelen direkt inputları almamakta ancak kontralateral vestibüler sinirden gelen inputları cevaplandırmaktadır [9, 10].

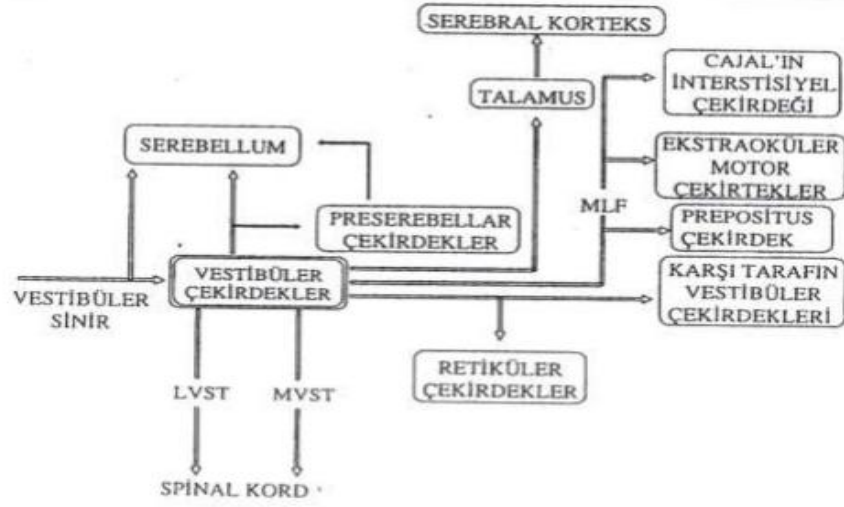
Vestibüler nükleustaki hücrelerin baş hareketlerine olan hassasiyeti, vestibüler end organların bilateral aktivitesine bağlıdır. Tek bir vestibüler nükleusun kesilmesi, tek tarafta vestibüler nükleer nöronların baş hareketine olan duyarlılığını azaltır, ancak aynı zamanda vestibüler nükleuslar arasındaki çapraz yolların, vestibüler nükleer nöronların fizyolojik duyarlılığındaki önemli katkısını düşündürür. Tek taraflı vestibüler lezyonda oluşan adaptasyonun gerçekleşmesinde vestibüler nükleuslar arasındaki çapraz bağlantılarının büyük önemi vardır. Vestibüler nükleus içindeki ara bağlantılar sadece çapraz bağlardan ibaret olmamakta, aynı taraf vestibüler nükleuslar arasında da bağlantılar mevcuttur. Birçok vestibüler nükleer nöron, baş hareketi olmazken bile spontan bir ateşleme hızına sahiptir ve birçok vestibüler fonksiyon bilateral olarak organize edilmiştir [9, 10, 16]. Vestibüler nükleusta diğerine oranla meydana gelen spontan ateşleme hızındaki dengesizlik, bunun santral olarak baş hareketi şeklinde algılanmasına ve refleks yolların disfonksiyonel olarak çalışmasına neden olur. Tüm bu bulgular vestibüler çapraz bağların iki tarafın outputları arasındaki dengeyi sağlamada

önemli bir role sahip olduğunu göstermektedir. Vestibüler nükleusun tek input kaynağı vestibüler sinir olmayıp beyin sapının ve serebellumun pekçok bölgesinin vestibüler nükleusla bağlantısı mevcuttur [9, 10].

Vestibüler nükleusa beyin sapından, fastigial nükleustan, flokkülönodüler lob olmak üzere pekçok nonvestibüler inputlar gelirken spinal korddan, orta beyin ve kaudal diensefalonda yerleşmiş nükleuslardan da inputlar gelir. Semisirküler kanalların düşük frekanslı hareketlere olan duyarlılıkları daha az olmasına karşın vestibüler nükleusa gelen nonvestibüler inputlardan biri olan vizüel sistemin düşük frekanslı hareketlere duyarlılığı fazladır. Öyleki beyin, labirentten gelen bilgilerin eksikliğini gidermek için vizüel bilgileri kullanır [9, 10].

Nonvestibüler afferentlerin diğer kaynağı da servikal spinal korddur. Spinal kordla bağlantıları olan dorsal lateral vestibüler nükleus, buradan gelen inputları alır. Ekstraoküler motor nükleusla bağlantıları olan ventral lateral ve medial vestibüler nükleuslarda servikal spinal korddan gelen inputları alır. Bu inputlar servikal oküler refleks oluşumuna önemli katkı sağlar. Servikal oküler refleks, labirentte bir hasar olduğunda baş hareketleri sırasında bakışı sabitlemek için VOR'e yardımcı olur [9, 10, 15, 16].

Vestibüler nükleus beyin sapı, serebellum ve spinal kordun birçok bölgesi ile bağlantılıdır (Şekil 7). Dorsal lateral vestibüler nükleus dışındaki tüm vestibüler nükleusların serebellumla bağlantısı bulunmaktadır. Vestibüloserebellar yolları vestibüler nükleus ile serebellar vermis, flokkülönodüler lob ve fastigial nükleus arasındaki bağlantılar oluşturmaktadır. Serebellar korteksin outputları parasagittal efferent şeritlerle düzenlenir. Vermiste dorsal lateral vestibüler çekirdekle bağlantısı olan parasagittal kortikal şeritler LVST'yi oluşturur [9, 10].



**Şekil 2.7** Vestibüler çekirdeklerin bağlantı yolları

VOR'un fonksiyonu bilateral olarak çalışır. Ekstraoküler kasların eksite edici vestibüler yolları ateşleme hızını arttırırsa, inhibe edici yollar ateşleme hızlarını düşürürler. VOR'un ortaya çıkışında vestibüler nükleustan ekstraoküler kaslara olan direkt bağlantılar yanında buna katkıda bulunan indirekt bağlantılar da mevcuttur. Bu indirekt bağlantılarda rolü olan nükleuslar refleksin oluşumu yanında bakış stabilizasyonunda da rol oynarlar [9, 10].

Bakış stabilizasyonunda rol oynayan ikinci efferent vestibüler yol MVST'dir. MVST medial ve ventral longitudinal fasikulus (MLF) aracılığıyla bilateral olarak bağlanır. MVST pasif baş hareketlerini engelleyecek boyun kası kontraksiyonunu sağlayarak başı stabilize eder [9, 10].

LVST postural dengenin sağlanmasına katkı sağlar. Dorsal lateral vestibüler nükleustan başlayan bu yol, ipsilateral spinal kord ventral boynuzunda sonlanır. LVST özellikle başın eğilmesine hassastır, tonik olarak aktiftir. Postural ekstansör motor nöronları kuvvetle uyarıcı input sağlar. Unilateral labirentin lezyonlarda, bu tonik uyarıcı input azalır ve özellikle görsel ipuçları olmadığında lezyon tarafına düşmeye eğilim olur [9-12].

## 2.5. Vestibüler Sistem Fizyoloji

Periferik çeşitli organlardan gelen bilgilerin santral sinir sisteminde algılanması ve değerlendirilmesi sonucu bazı refleksler yolu ile denge sağlanmaktadır. Dengenin sağlanmasında vizüel, vestibüler ve proprioseptif sistemler görev almaktadır [17, 18]. Vestibüler sistemin görevleri; Başın angüler ve lineer hareketlerini ve bu hareketlerdeki hızlanma ve yavaşlamaları santral sinir sistemine iletmek, göz kaslarını kontrol etmek ve bu yolla vizüel oryantasyonun sağlanmasına yardımcı olmak, iskelet kaslarının tonusunu kontrol etmektir.

### 2.5.1. Periferik vestibüler sistem

Petröz kemik içerisinde yer alan periferik vestibüler sistem baş hareketlerine duyarlı olup baş hareketlerini biyolojik sinyaller haline getirerek vestibüler sinir aracılığı ile hem serebelluma ve hem de vestibüler çekirdeklere iletmektedir [17-21]. Yarım daire kanallarındaki kupula, angüler hareketlere duyarlıdır. Yerçekimi hareketlerinden etkilenmez. Makülalardaki otokonial membran ise özgül ağırlığının büyük olması nedeni ile yer çekiminden etkilenmektedir Her çeşit angüler ve lineer hareketlerde etkilenen kitle, yarım daire kanallarında kupula ve otolitik organda ise otolitik membrandır. Mekanoreseptör olan 'Sismik' kitle içerisinde yer alan titreşim tüyleri kitle hareketinden etkilenerek çeşitli yönlere hareket ederler. Beraberinde bu hareketler hücrelere de iletilmektedir. Titreşim tüylerinin hareketi hücre ile çevresindeki endolenf arasında bir elektriksel polarizasyon oluşturur. Böylece transdüksiyon olayı ile elektriksel bir polarizasyona dönüşüm sağlanmaktadır [17-21].

Endolenfatik potansiyel, endolenf aralığında bulunan  $K^+$  iyonları yüksekliği nedeni ile elektriksel yük meydana gelmesiyle oluşmaktadır. Titreşim tüylü hücrelerin yanıtı hücrenin apikal kısmındaki membranın iyon değişimliğinden etkilenir. Sterosilyaların hareketiyle hücre membranında bulunan iyon kanalları açılır. Bunun için endolenfte az miktarda  $Ca^{+2}$  iyonu bulunması yeterli olmaktadır.  $Ca^{+2}$  iyonu olmadığı zaman yerini stronsilyum iyonları alabilir. İstirahat halinde  $-60\text{ mV}$ 'lik elektriksel yük saptanır. Hücre kanallarının açılması ya da kapanması ile bu değer  $5-20\text{ mV}$  arasında değişmektedir. Akım yönüne bağlı olarak en fazla  $40\text{ mV}$ 'ye düşer ve en fazla  $64\text{ mV}$ 'ye yükselir. Titreşim tüylü hücrelerden sinaptik bölgelere doğru  $Ca^{+2}$  iyon akışı ile

polarizasyon değişiklikleri oluşmaktadır. İstirahat halindeki sabit K<sup>+</sup> iyon akımı istirahat polarizasyonunu doğurmaktadır [17, 19].

Endolenf hareketlerinin meydana geldiği yarım daire kanalı ile göz ve baş hareketleri arasındaki ilişki 1992 yılında Ewald tarafından gösterilmiştir. Ewald kanunu göre; 1- Göz ve baş hareketleri, endolenf hareketlerinin meydana geldiği kanal düzleminde ortaya çıkar. 2- Lateral yarım daire kanalları için ampulopedal akım (utrıkule doğru), ampulofugal akıma (utrıkulden uzaklaşan) göre daha şiddetli yanıt oluşturur. 3- Vertikal kanallar için ise etkili akım ampulofugal akımdır [22]. Bir akımın ampulopedal ve ampulofugal olmasının kinosilianın yerleşme yeri ile direkt olarak ilişkisi vardır. Horizontal kanal kristasında kinosilya utrikulus tarafında yerleşmiş iken vertikal kanallarda ise utrikulustan uzakta yerleşmiştir. Sterosilyaların hareketi kinosilya doğru ise istirahat aktivitesi azalırken kinosilyadan uzaklaşır doğrultuda ise istirahat aktivitesi artar. Buna karşılık horizontal kanal kupulası ampulofugal bir hareket yaptığı için bu kanaldaki elektriksel aktivite düşer [17, 18, 22].

Otolit organlarda sensoriyel epitel makuladır. Makula sakkülde düşey düzlemde ikenutrıkulde yatay düzlemdeyerleşmiştir. Otolitik membran içinde sayıları 8-10 arasında 0,5-30 mikron çaplarında otolitler bulunur. Başın yana eğilmesi ile otolitik membran ile aynı doğrultuda hareket ederler. Otolitik membranın hareketinin titrektüyleri uyarabilmesi için en az 15 derecelik bir hareket yapması gereklidir. Otokonilerin hareketi lineer olduğu için titrektüylerin eksenine dik doğrultuda yapılanhareketler tüyleri uyarabilmektedir. Yer çekimi doğrultusunda yani titrektüyler eksenidoğrultusunda yapılan hareketler, titrektüylerdeki istirahat aktivitesini değitirmezler. Ancak, eksene açı yapan hareketler istirahat aktivitesinde değişiklikler meydana getirir. Striola otolitik membranın ortasında yer alan bir çukur çizgidir [17, 18, 23].

Eğimli yüzeyinin bir kısmına teğet olan lineerhızlanmalarutrıkül tarafından algılanır. Utrikül ön ucu düzlemden yukarı kıvrım yapmaktabirlikte büyük bölümü horizontal kanal ile aynıdüzlemdedir [24]. Bu yüzden urtikül aferent liflerinin bazal ateslemeşi en iyi yatay düzlemdeki lineer hızlanmalar tarafından sağlanır. Utriküldeki striolaya doğru olan stereosilyer sapmalar tüylü hücreleri eskite ederken ve stioladan uzaklasan sapmalar ise tüylühücreleri inhibe etmektedir. Stereosilyer demetlerin utrikul yüzeyi üzerindeki yerleşim biçimleri farklılık göstermesinden dolayı organın belli bir

lineer hızlanmaya gösterdiği cevap oldukça karmaşık olabilir. Farklı yönlerdeki lineer hızlanmalar muhtemeldir ki utrikül aferentlerinin tek ve benzeri olmayan bir aktivite birlikteliğini baslatarak ve bazı bölgelerin eskite bazılarının da inhibe olmasına neden olur [25].

Baş yerçekimi düzleminde yukarı planda iken yerçekimi tarafından oluşturulan ivme ( $9.8 \text{ m/sn}^2$ ), sakküler otokoniyal kütleli sabit olarak yere doğru çeker. Sakkülün inferiorunda bulunan, tüylü hücreleri aşağı yöndeki ivme tarafından eskite edilen afferentler, utrikülün süperiorunda bulunanlara göre lineer hızlanmalara karşı daha az hassasiyete ve daha az atesleme hızlarına sahiptir. Süperiorda bulunan afferentler, otokoniyal kütleli görece yukarı hızlanması ile başın aniden düşmesi gibi eksite olurlar. Bu yüzden sakkül makülasındaki tüylü hücrelerin ani eksitasyonunun korteks tarafından ani bir postürel ton kaybı olarak algılanmasına neden olabilir. Bunu önlemek için gelişecek kompensatuvar refleks, postürel tonu tekrar sağlamak adına vücut ve ekstremitelere ait ekstensor kasları aktive eden ve fleksörleri inhibe eden bir refleks olacaktır. Bu nedenle sakküler afferentler vestibülospinal yolu başlatan vestibüler çekirdeklerin lateral bölgelere doğru yönelirken, diğer taraftan da utriküler afferentler VOR'a katılan ön kısımdaki bölgelere doğru yönelirler.

### **2.5.2. Vestibüler sinir**

Vestibüler sinir her bir labirentin beş duyu organından gelen myelinli periferik ve santral kısımları olan bipolar nöronlardan meydana gelir. Vestibüler sinir içerisinde 20,000 olarak varsayılan afferent liflerin dışında sayıları ancak birkaç yüz olan efferent lifler bulunmaktadır. Başlangıç yerleri ponsun abduzens sinir çekirdeğinin arka ve dış tarafında fasiyal sinir çekirdeği yanında bulunur [17].

### **2.6. Vestibüler refleksler**

Vestibüler reflekslerin temel öğeleri, tüylü hücre, afferent bipolar nöron, internöron ve efektör nöronlardan oluşur.

**Vestibulooküler Refleks (VOR):** Baş hareketleri sırasında retinadaki objeyi sabitleyebilmek için görme alanını sabit tutmayı amaçlamasından dolayı gözler başın

aksiyonünde ve aynı hızla hareket etmektedir. Semisirküler kanalların açısız, otolitikorganların ise lineer akselerasyon ile aktive olması ile refleks arkıbaşlamaktadır. Aktive olan vestibüler sinir, vestibüler nükleusa ulaşmaktadır ve vestibüler nükleus okulomotor nükleusa direkt ve indirekt yoldan bağlanmaktadır. Direkt yol medyallongitudinal fasikulus içinde ilerleyerek okulomotor ve abduzens nükleusları ile bağlantıyı oluşturarak göz hareketlerinin hızla başlamasını sağlar. Retiküler formasyon içinde yer alan multisinaptik bir yol olan indirekt yol içindeki birçok feedback devresi ile gözlerin spontan tonusunu, yapılan hareketlerin ince kontrolünü sağlamaktadır. VOR refleksinin latansı 12-14 msn'dir [10].

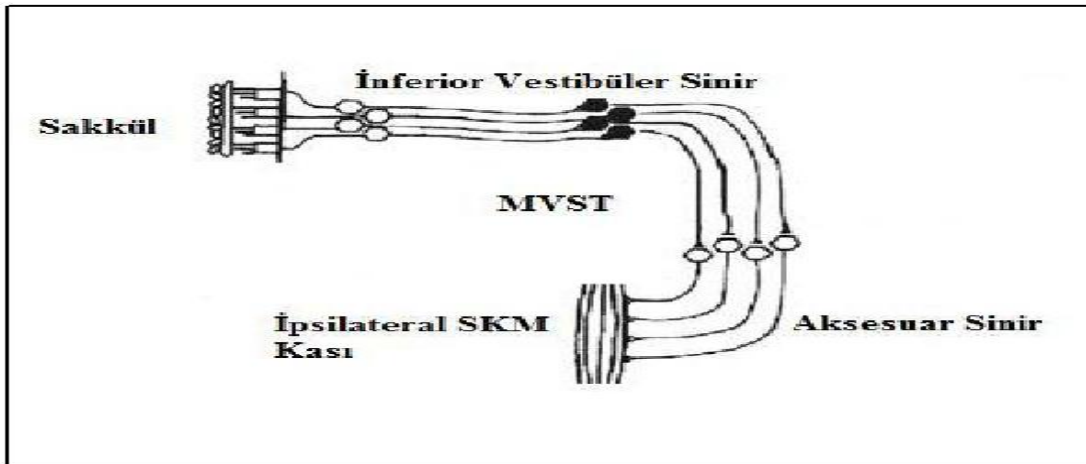
Normal şartlarda her iki kulaktaki kanallar birlikte uyarıldığı için bu sistem dörtlü bir itme-çekme etkisi şeklinde çalışmaktadır. Bu durumda kommissural bağlantılar her iki tarafın hareketlerini kontrol etmede önemli görev üstlenmektedir. Vestibüloöklüler refleks sayesinde, örneğin baş sola doğru çevirildiğinde, sol horizontal semisirküler kanal ampullasında eksitasyon olmaktadır. Vestibüler nükleustan okulomotor ve abduzens nükleuslarına olan bağlantılar sonucunda, sol gözün medial rektus ve sağ gözün lateral rektus kasında kontraksiyon ile sol gözün lateral rektus ve sağ gözün medial rektus kasında inhibisyon oluşmaktadır [17].

**Vestibülospinal Refleks:** Statik ve dinamik şartlarda başın stabilize olmasını veyerçekimine karşı dik postürün korunmasını amaçlamaktadır. Vücudun pozisyonunu koruyarak düşmeyi önlemektedir. Sekonder vestibüler nöronlar LVST, MVST ve retikülospinal trakt (RST) olmak üzere üç majör traktus ile spinal anterior boynuz hücrelerini aktive ederler. LVST, MVST vestibüler nükleustan direkt olarak, RST ise vestibüler uyarımla etkilenen retiküler formasyon nöronlarından ortaya çıkarlar. LVST'nin büyük bir bölümünün lateral vestibüler nükleustaki nöronlardan kaynaklandığı kabul edilir. Spinal korda, lifler ipsilateral lateral funikulusun ventral yarısı ve ventral funikulusun lateral bölümünde seyreder. LVST spinal kord boyunca seyreder ve kontralateral uzanan liflere de sahiptir. Lateral nükleusta elektrik uyarımla vestibülospinal liflerin uyarılması ekstansör motor nöronlarda monosinaptik eksitasyona, fleksör motor nöronlarda disinaptik inhibisyona neden olur. MVST lifleri medial, lateral ve inferior nükleuslardan başlayarak bilateral medial longitudinal

fasikulustan (MLF) midtorasik seviyeye kadar uzanmaktadır. MVST boyun refleksleri ve VOR ‘un etkileşiminde önemli rol oynar. İnen MLF‘nin uyarılması ile fleksör ve ekstansör servikal motor nöronlardan intrasellüler olarak uzun latensli inhibitör ve eksitator postsinaptik potansiyeller kaydedilir. RST bulber retiküler formasyon nöronlarından köken alarak uzun inen spinal projeksiyonların bölgesi olan pontomedüller retiküler formasyonun uyarılması, ekstansör ve fleksör motor nöronların inhibisyonuna neden olur. Dört ana vestibüler çekirdeğin aksonal dalları ve kollateralleri pontomedüller retiküler formasyona dağılır [27].

**Vestibülokollik Refleks:** Vestibülokollik refleks, başın rotasyonu ile oluşan boyun kaslarındaki kompensatuar cevaptır. Refleksin görevi, başın pozisyonu ve dik duruşunu stabilize etmektir. Başın horizontal hareketinde horizontal semisirküler kanallar, vertikal hareketinde vertikal semisirküler kanallar ve otolitik organlar aktive olmaktadır [27].

Utriküler ve sakküler sinirlerin selektif stimülasyonu ile boyun kaslarının elektromiyografi (EMG) kayıtları yapılarak vestibülokollik refleksin sonuçları gösterilmiştir. Vestibüler organlar ile boyun motor nöronları arasındaki bağlantılarda sakküler sinirin boyun rotatuar kaslarına ipsilateral inhibisyon yaparken, kontralateral etkisinin olmayışı özellikle dikkat çekicidir [28]. Sakkülün uyarılması ile başlayan vestibülokollik refleks arkı, inferior vestibüler sinir yoluyla MVST içinde ilerlemekte ve aksesuar sinir aracılığıyla SKM kasında inhibitör etki yaratmaktadır (Şekil 8).



**Şekil 2.8:** Vestibülokollik refleks arkı



## **Vestibüler Organların Sese Olan Hassasiyeti**

İlk olarak Tullio tarafından labirentin fenestrasyon cerrahisi sonrasında sese duyarlı hale geldiği raporlanmıştır. Vestibüler sistemin sese olan duyarlılığı, Tulliofenomeni olarak bilinmektedir [29]. Yapılan hayvan deneylerinde, utrikül ve sakkülün sese yanıt oluşturduğu vesakkülün en düşük uyarılma eşiğine sahip olduğu gösterilmiştir [30-32]. Kedilerde sakküler afferentlerin, medial vestibülospinal traktus aracılığıyla ipsilateral SKM kası motor nöronlarına inhibitör etki yarattığı ve kontralateral etkisinin olmadığı gösterilmiştir [28]. Hava yolu ile verilen sesin uyarıldığı vestibülokollik refleks, VEMP testinin temelini oluşturmaktadır [27]. Otolitik afferentlerin kemik yolu ile iletilen sese de duyarlı olduğu vepotansiyel elde edilen afferent sinirin süperior vestibüler sinir, kemik yoluyla iletilen sese duyarlı olan otolitik organın da utrikül olduğu ileri sürülmüştür. Kemik yolu ile iletilen sesle uyarılan vestibülokollik refleks, kemik yolu ile VEMP testinin temelini oluşturmaktadır. Temel kaynağının utrikül ve sinirinin süperior vestibüler sinire ait olduğu ve bu refleksin ipsilateral SKM kasında inhibitör, kontralateral SKM kasında eksitasyon oluşturduğu düşünülmektedir [33].

## **2.7. Uyarılmış Vestibüler Miyojenik Potansiyeller (VEMP)**

VEMP periferik vestibüler organların uyarılması sonucu kaslarda sonlanan refleks arkının ölçüldüğü bir elektrofizyolojik test yöntemidir. VEMP kısa süreli akustik veya elektriksel uyarılara yanıt olarak kas yüzeyinden elektrotlar vasıtasıyla kısa-latanslı miyojenik yanıtların kayıt edilmesine dayanır. VEMP ilk olarak 1958 yılında, Geisler ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Kulağa hava yolu ile verilen şiddetli ton-burst veya klik ses uyarımına karşılık ipsilateral SKM kas üzerine yerleştirilen yüzeysel elektrotlar ile kaydedilen sakkül, inferior vestibüler sinir ve santral bağlantılarından kaynaklanan inhibitöre elektriksel potansiyellerdir. Yaklaşık 20 yıl kadar önce tanımlanan ve yıllar içinde giderek artan şekilde klinik kullanım alanı bulan VEMP'ler, vestibüler sistemin değerlendirilmesinde çok önemli katkılar sağlamıştır. Farklı vestibüler etiyolojilerin tanısında gittikçe önem kazanmaktadır [34-36].

VEMP 'in vestibülokollik refleks arkının bulgusu olduğu düşünülmektedir. Vestibülokollik arkta akustik uyarı kokleaya ulaştıktan sonra sakkül – inferior vestibüler

sinir – lateral vestibülerçekirdek – medial vestibulospinal trakt ile SKM kasta sonlanan bir refleksi aktive eder [37]. Yüksek şiddetteki akustik uyarının vestibüler sisteme etkisi de sakkuldeki endolenfin makula üzerindeki silyaları uyarması sonucu oluşan aksiyon potansiyeli ile sağlanır. Sakkül orijinli refleksin afferentleri inferior vestibuler sinirden santral sinir sistemine ulaşır, efferentleri ise vestibulokokolik trakt ile periferik gider. Vestibüler sistemin bütünlüğünün değerlendirilmesinde kullanılan bu test, refleks arkı cevabı boyun kaslarından ölçülüyorsa cVEMP (servikal VEMP), ekstraoküler kaslardan ölçülüyorsa oVEMP (oküler VEMP) olarak isimlendirilir [34].

Vestibüler sistemin akustik duyarlılığına ilk olarak vurgu yapan Pietro Tullio, deney hayvanlarında kemik labirente pencere oluşturarak ses uyarılarını takiben gelişen baş ve göz hareketleri ile postüral değişiklikleri gözlemlemiştir [38]. Georg von Békésy tarafından da yüksek şiddetteki seslere yanıt olarak baş hareketleri olduğu 1930’larda bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak dastapes tabanındaki belirgin hareketlerin iç kulak sıvısında girdap akımı benzeri etki yaratıp sakkülün uyarılması olabileceğini öne sürmüştür [39]. Ölçüm ve kayıt yöntemlerinin gelişmesi ile ses uyarılarına karşı oluşan yanıtlar skalp bölgesine yerleştirilen elektrotlarla ölçülmeye başlanmıştır; 1960’larda havayolu ile verilen yüksek şiddette ses uyarılarına karşı kaslarda oluşan yanıtlar gösterilmiştir [39-41]. Oksipital bölgeden alınan ve miyojenik kökenli oldukları düşünülen yanıtlar, “inion cevabı” olarak tanımlanmış, ses uyarısından yaklaşık 13 ms sonra ortaya çıkan kısa latanslı tepe noktası gösterilmiştir [38-41].

Kontrol edilebilen, şiddeti ve süresi ayarlanabilen hava iletimi (AC) ses, kemik iletimi (BC) ses, titreşim ve galvanik (elektriksel) akım gibi diğer uyarılar ise daha standart ve ölçülebilir yanıtlar oluşturdukları için testlerde kullanılırlar. Sese karşı hassasiyeti olan vestibüler sinir liflerinin asıl olarak sakkülden kaynaklandığı, az bir bölümünün ise utrikülden kaynaklanabileceğini öne sürmüştür [32, 42]. İzole superior vestibüler sinir hasarı olan hastalarda AC VEMP cevapları alınmakta iken inferior sinir olan hastalarda ise VEMP cevapları gözlenmemektedir [43, 44].

Inion yanıtlarını tekrar inceleyen ve kayıt elektrotlarını inion yerine sternokleidomastoid (SKM) kas üstüne yerleştiren Colebatch ve ark. 1994’de yüksek şiddette klik ses uyarılarına karşı ortaya çıkan kısa latanslı bir yanıtın olduğunu göstermişlerdir. SKM kasın aktivasyonuna bağlı olan bu yanıtın, unilateral olduğu, ilk

olarak bir pozitif tepe (p13) ile bunu takip eden negatif ve pozitif tepelerden (n23, p34, n44) oluştuğu görülmüştür. Ancak bu dalgalardan p13-n23'ün vestibüler kaynaklı olduğu düşünülmüştür [45]. İlerleyen yıllar içinde yüksek şiddette ses uyarılarına karşı benzer cevaplar, masseter [46], trapezius [47], splenius capitis [48], triceps [49] ve soleus [50] gibi diğer kaslardan da alınmasına rağmen SKM kasından alınan VEMP yanıtları, üzerinde en çok çalışılmış test yöntemi olarak güncelliğini korumaktadır.

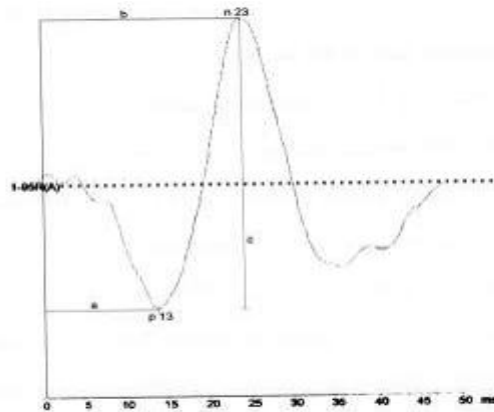
cVEMP ölçümleri hasta supin pozisyonda yatar ya da oturur pozisyonda iken yapılabilir. VEMP ölçümünde en iyi uygulama hastanın supin pozisyonda yatırılması ve başın fleksiyonda tutularak yüzeysel elektrotlarla EMG kaydı yapılmasıdır. Baş kayıt süresince desteksiz ve yukarıda kasılı olarak tutulur. Akustik stimülasyon esnasında özellikle boyun kaslarının yeterli ve simetrik kasılması için hastaya bilgi verilir ve kayıt arasında boyun gevşetilebilir. SKM kası yeterince aktive edilemezse VEMP elde edilemez. Yaşlı veya kooperasyon sağlanamayan, boyun problemleri olan hastalarda SKM kasında yeterli kasılma sağlanamayacağı için yanıtlar elde edilemeyebilir. cVEMP ölçümleri için aktif elektrot SKM kasının orta 1/3'ü üzerine, sabit (referans) elektrotu ise SKM tendonlarının sternuma yakın bölümüne, toprak elektrotu da genellikle alın veya çeneye yerleştirilir.

VEMP cevapılabilmek için genellikle AC akustik uyarıları kullanılmaktadır. VEMP testinde akustik uyarı 'klik' (0,1 msn) ya da 'kısa ton burst' (STB) (500 Hz, yükselme/düşme süresi 1 msn, plato zamanı 2 msn) olarak verilmektedir. 500 Hz STB sinyalinin, klik uyarılara kıyasla daha büyük ve net cevaplaroluşturmaktadır. Fakat 500 Hz STB, sakküler tüylü hücrelerle birlikte utriküler tüylü hücreleri de uyarırken, klik uyarılar spesifik olarak sakküler tüylü hücreleri uyarmaktadır [51]. Welgampola ve Colebatch, normal populasyonda; 250, 500, 1000 ve 2000 Hz tone burst uyarı ile oluşan VEMP yanıtlarını karşılaştırdıklarında, en iyi yanıtları 500 ve 1000 Hz'de bulmuşlardır [35]. Genellikle 90-100 dB NHL klik veya tone burst uyarı ile optimal VEMP yanıtlarının elde edildiği gösterilmiştir. Optimal stimulus 5 Hz frekanslı olmalıdır. Daha hızlı uyarı refleks yanıtın amplitüdünü etkiler.

VEMP amplitüdü, SKM kas aktivitesi ile doğrudan ilişkilidir. Testin temeli, kasılmış haldeki SKM kasında, vestibüler uyarım sonucu gelişen inhibitör aktiviteyi ölçmek olmasından dolayı, istirahat halindeki SKM kasında VEMP yanıtı elde edilemez

[38, 39, 45, 52-54]. VEMP cevaplarındaki yüzey pozitifliği, SKM kasındaki kısa süreli bir inhibisyona, yüzey negatifliği ise kastaki uyarım artışına bağlıdır. İnhibisyonun süresi daima kısadır ve klik uyarılarıyla 2-8 ms arasında değişmektedir (ortalama 3.6 ms). Vestibüler uyarım sonucu kasta oluşan elektriksel aktivite kısa latanslı (2-8 ms arasında ortalama 3.6 ms), amplitüd olarak çok küçüktür ve kasın tonik aktivitesine bağlıdır. VEMP yanıtlarının tespit edilebilmesi amacıyla kayıt edilen elektriksel aktivite bilgisayar tarafından yaklaşık 2500 kez (veya 68 dB) yükseltilir, bant geçişi filtrelenir (yaklaşık 5 Hz-2 kHz) ve uyarımdan önceki 20 ms ile uyarımdan sonraki 100 ms arasında kalan 5 kHz etrafındaki kayıtlar örneklenir [55].

Tekrarlanması gereken uyarı sayısı, uyarımın etkinliği ve arka plan SKM kas aktivitesine bağlı olarak 100-300 arasında değişir. Eşik üstü değerlerde verilen akustik uyarımın şiddeti ile yanıtın amplitüdü arasında lineer bir ilişki mevcuttur [39]. Genç bireylerde, AC akustik uyarı, BC titreşimler ve kafatasına hafif vuruşlar (skull-taps) gibi farklı uyarılarıyla VEMP yanıtları büyük oranda elde edilebilir; fakat yanıtların oluşum sıklığı ve amplitüdü yaşla birlikte azalır [55]. Test yapılmadan önce işitme durumunun bilinmesi test sonuçlarının yorumlanmasında önemlidir. İletim tipi işitme kaybı olanlarda VEMP cevaplarının etkilenebileceği bilinmelidir. Böyle durumlarda, AC ses yerine BC titreşim kullanılarak daha doğru VEMP yanıtları elde edilebilir. VEMP cevaplarının değerlendirilmesinde kullanılan parametreler; eşik şiddeti, p13 ve n23 latans süresi, interpeak amplitüd ve amplitüd asimetri oranıdır (Şekil 9).



**Şekil 2.9:** Normal bir VEMP kaydı.(a: ilk dalganın latans (p13), b: ikinci dalganın latans (n23), c: interpeak amplitüd)

Latans süresi, uyarın verildikten sonra p13 ve n23 dalgalarının meydana gelmesi içingeçen süredir. Uzamış latanslar, retrolabirentin ya da santral hastalıkların göstergesidir [56]. Her kliniğin kendi normal değerlerini oluşturması ve normal değerlerin üzerindeki gecikmelerin patolojik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. p13 pik latansının n23 pik latansına göre daha iyi bir tekrar edebilirolduğu ve klinik değerlendirmenin bunun üzerinden yapılması gerektiği önerilmektedir [56]. Latans süresi p13 için 12-15 msn, n23 için 20-25 msn'dir. Eşik uyarın şiddeti, tekrarlanabilen p13-n23 bifazik dalgasının alınabildiği en düşük ses şiddetidir. Colebatch ve ark, klik uyarına yanıtın eşikdeğerini ortalama 86 dB nHL, en düşük 70 dB nHL olarak bulmuşlardır. Eşikdeğerin 70 dB nHL altında olması vestibüler organların sese hipersensitivitesi olarak yorumlanır ve Tullio fenomeni olarak adlandırılmaktadır [57].

İnterpeak amplitüd değeri, p13 ile n23 arasındaki voltaj farkıdır. İnterpeak amplitüd değeri; SKM kasının kontraksiyonundan, uyarının şiddetinden vefrekansından etkilenmekle birlikte çalışmalarda elde edilen değerler değişmektedir. Elde edilen VEMP amplitüdüleri aynı hastada her iki taraf için farklı olabilir [45].

VEMP yanıtları değerlendirilirken ilk olarak VEMP'in varlığı sorgulanmalıdır. VEMP testinde bilateral yanıt alınmaması 60 yaşın üstündeki kişilerde her zaman patolojik bulunmaz iken, 60 yaş altı kişilerde sakkül okollikyo lak patolojisi varlığına işaret etmektedir. Ayrıca 60 yaş üstündeki bireylerde de tektarafli VEMP elde edilememesi patolojik bulgu olarak kabul edilmektedir. VEMP testinde yanıt elde edilemediği hallerde ilk yapılması gereken kulaklığın doğru şekilde yerleştirildiğinin kontrol edilmesidir. Daha sonra, iletim tipi işitme kaybı (İTİK) varlığı araştırılmalıdır [27].

SNİK, VEMP yanıtını etkilemezken; İTİK varlığında yanıt alınmamaktadır. Ancak akustik reflekslerin mevcut olduğu İTİK hastalarının VEMP testinde eşikdeğerlerin düşük ve interpeak amplitüdülerin yüksek olarak saptanması, vestibüler sistemin sese karşı duyarlılığını göstermekle birlikte süperior semisirküler kanal dehisansı tanısını desteklemektedir [58].

p13 latansının uzamasına, n23 latansının uzamasından daha sıklıkla rastlanılmaktadır. Meniere hastalığı, vestibüler nöronit, akustik nörom ve multipl skleroz tanılı olguların VEMP yanıtlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, p13 latansuzaması multipl skleroz grubundaki tüm olgularda gözlenmiş ve uzamış latansın beyin sapı lezyonlarında tanıyı destekleyici olduğu bildirilmiştir [56].

Meniere hastalığında; VEMP yanıtının elde edilememesi veya yanıtın interpeak amplitüdünün düşük saptanması anormal VEMP olarak yorumlanan bulgulardır. Gliserol ile dehidratasyon sonrasında Meniere hastalarında interpeak amplitüde artma veya VEMP dalgalarının elde edilebilmesi Meniere hastalarında interpeak amplitüdün etkilendiğine dair kanıtlar olarak sunulmuştur [59].

Vestibüler nöronitte koklear veya nörolojik semptomların eşlik etmediği, saatler ile günler arasında süren akut başlayan periferik vertigo atağı mevcuttur. Hastalara yapılan kalorik testlerde superior vestibüler sinir üzerinden vestibüler sistem fonksiyonu yorumlanmaktadır. Ancak kalorik testin normal olarak saptandığı vestibüler nöronit hastaları da mevcuttur ve inferior vestibüler sinir tutulumunun gösterilmesinde VEMP testi kullanılabilir. VEMP yanıtları vestibüler nöronitte alınamamakta veya interpeak amplitüdü düşük olarak saptanmaktadır [60]. Benign Paroksizmal Pozisyonel Vertigo (BPPV) da hastaların %30'unda anormal VEMP cevaplarının alındığı bildirilmiştir [61]. Hastaların latanslarında uzama olmakta, cevap alınmayan olgularda ise prognozun kötü olacağı düşünülmektedir [62].

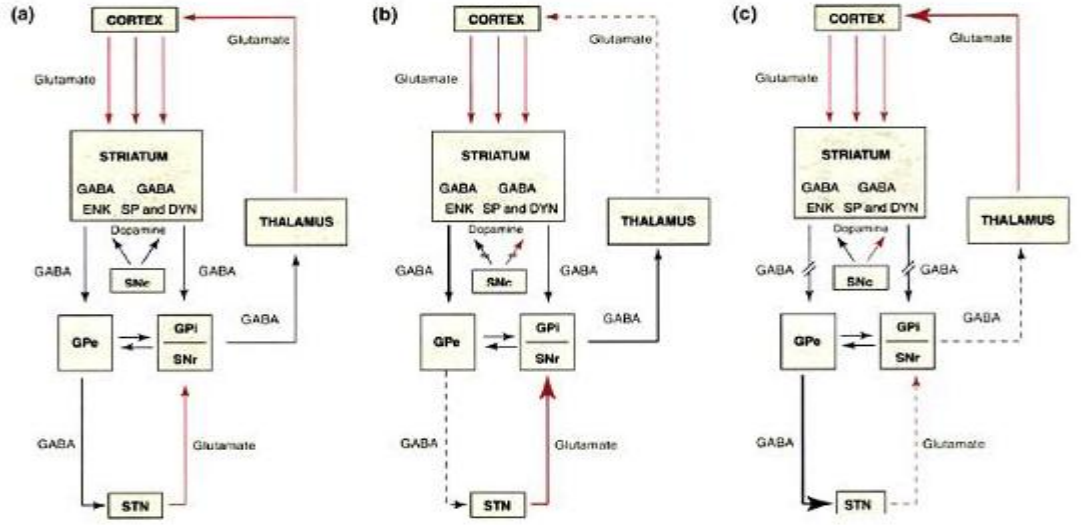
## **2.8. Parkinson Hastalığı**

Parkinson hastalığı (PH) nörodejeneratif hastalıkların en sık görülenlerinden biridir ve 1817 yılında ilk olarak James Parkinson tarafından sunulmuştur. James Parkinson özellikle baş, kol veya bacakta titreme bulgularından, zamanla bu bulguların artıp daha yaygın hale geldiğinden ve hastanın el becerilerini kaybederek yürüme güçlüğü çektiğine değinmiştir. Hastalık boyunca, vücut postürünün eğimli hale geldiğinden, yiyecekleri yutamadığından, salyasını akıttığından ve entelektüel kapasitesinde düşme meydana geldiğinden, James Parkinson bu tabloyu "Shaking Palsy (titrek felç)" olarak tanımlamıştır [63].

Parkinson hastalığı santral sinir sisteminin (SSS) progresif nörodejeneratif bir hastalığıdır. Hastalığın görülme sıklığı erkeklerde biraz daha fazladır. Çoğunlukla ileri yaş grubu hastalarda görülmesine rağmen daha az sıklıkla genç hastalarda da görülebilmektedir. Hastalık başlama yaşı 40-60 arası olup genellikle 60 yaş sonrasıdır, fakat hastaların %5-10'unda semptomlar 20-40 yaş arasında başlar. Hastalığın insidansı farklı toplumlarda 11-13.9/100000, prevalansı ise 100-200/100000 olarak gösterilmiştir [64, 65].

**Patofizyoloji:** Parkinson hastalığında temel patoloji bazal ganglionlarda olduğu görülmektedir. En önemlisi de nigrostriatal dopaminerjik yolağın etkilenmiş olmasıdır. Substantia nigra pars kompaktada bulunan dopaminerjik nöronlar, striatum üzerinde sonlanarak dopamin salgırlar. Substantia nigra pars kompaktada dopaminerjik nöronlarda %50 ve üzerinde kayıp, bazal ganglion dopamin düzeyinde ise %70 üzerinde azalması Parkinson hastalığının değişmez bulgusudur [66-69].

Parkinson hastalığında bazal ganglion ve korteksteki nöronlarda intrasitoplazmik inklüzyon cisimleri bulunur ve bu inklüzyon cisimcikleri, alfa sinüklein ve parkin içeren Lewy cisimcikleridir. Bazal ganglion, korteks ve talamus arasında asosiyatif, limbik, motor ve okulomotor bağlantılar oluşturur. Bazal gangliondaki indirekt ve direkt motor yollar karşılıklı koordineli çalışarak normal istemli hareketin oluşmasını sağlarlar [70, 71]. Kortikal bilginin bazal gangliona giriş noktası Kaudat nukleus ve putamenden oluşan striatumdur. Çıkış noktası ise globus pallidus interna ve substantia nigra pars retikülatadır. Korteks motor hareket oluşumu için gerekli bilgiyi önce striatum düzeyinden bazal gangliona iletir, bazal ganglion içinde bulunan direkt ve indirekt yol etkileri ile işleme uğrayan bu bilgiler son olarak ta bazal ganglionun çıkış nükleusları olan globus pallidus interna ve substansia nigra pars retikulata vasıtasıyla bazal gangliondan çıkarak talamusun ventral bölgesine ulaşır. Talamusun ventral bölgesinden çıkan ileti subkortikal premotor bölgeler üzerinden tekrar kortekse iletilir. Sonuç olarak hareket korteksten spinal motor yollara direkt olarak iletilmeden önce, bazal ganglion tarafından değerlendirilerek talamusa iletilip oradan tekrar kortekse alınır ve bu döngü istemli hareketin oluşumu öncesinde bazal ganglion tarafından işleme tabi tutulduğu anlamına gelir (Şekil 2.10) [63, 66].



**Şekil 2.10:** PH Nöroanatomik Mekanizmaları a) Bazal gangliyonların normal işleyiş mekanizması b) SNc'deki dopaminerjik çıkışların kesintiye uğraması c) Striatal GABAerjik nöronların hasarı

Bazal ganglionda bulunan direkt yolda korteksten striatuma gelen iletidirekt olarak çıkış nükleuslarına gelirken indirekt yolda striatuma ulaşan ileti globus pallidus eksterna ve subtalamik nükleus üzerinden çıkış nükleuslarına ulaşır [68, 72]. Direkt ve indirekt yolda eksitator ve inhibitör olmak üzere iki tip nörotransmitter kullanılır. İnhibitör yol nörotransmitter olarak GABA kullanırken, eksitator yol ise glutamati kullanır.

Direkt yolun aktivasyonu bazal ganglion çıkış çekirdeklerinin talamus üzerindeki inhibitör etkisinin azalmasına dolayısıyla artmış motor korteks aktivitesini ve istemli hareketlerin kolaylaşmasını sağlar. İndirekt yolun aktivasyonu ise, bazal ganglion çıkış nükleuslarının talamus üzerindeki inhibitör etkisinin artmasına ve böylece motor korteks üzerinde inhibitör etki ile istemli hareketin baskılanmasına neden olur. Nigrostriatal dopaminin direkt yolu uyarıp, indirekt yolu inhibe etmesinden dolayı Parkinson hastalığındaki dopamin eksikliği indirekt yolun daha aktif hale gelmesine yol açmaktadır. İndirekt yolun aktive olması, bazal ganglionun talamus ve dolayısı ile motor korteks üzerindeki inhibitör etkisini artırarak yavaşlamış harekete yani bradikineziye neden olmaktadır. Kısacası, direkt yol hareketi kolaylaştırırken indirekt yol hareketi yavaşlatmaktadır. Son teorilere göre, bu her iki yol birbirinden bağımsız ve



paralel akımlar gibi çalışmakta, Parkinson hastalığında ise dopamin yokluğu bu her iki yolun ara bağlantılarının devreye girerek senkronize çalışmalarına ve bulguların gelişmesine neden olmaktadır [66-69].

**Klinik Bulgular:** Parkinson hastalığında hipokinezi, bradikinezi, rijidite ve tremor üç temel semptom olup sıklıkla erken dönemde görülmektedir. Bu semptomların genellikle tek taraflı başlangıçları [73-75].

Parkinson hastalığında bazal ganglion fonksiyon bozukluğunun en karakteristik semptomu bradikinezi ve genel olarak hareketlerin yavaşlaması olarak ifade edilir. Hastalığın seyri boyunca tüm hastalarda görülen bir semptomdur. Bradikinezi hareketi planlama, hareket başlama ve yürütmede zorluk ile bir hareketten diğerine geçilmesinde zorluğu içerir [76]. Bradikinezi genel olarak hareket edememe (akinezi), hareket fakirliği (hipokinezi) anlamında kullanılır. Bradikinezinin diğer klinik görünüşleri arasında maske yüz (hipomimi), azalmış göz kırpması, yürüyüş sırasında kol hareketlerinin azalması, monoton konuşma (hipofonik dizartri), el yazısı boyutunda küçülme (mikrografi) sayılabilir [76, 77]. Bradikinezinin de patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir. Azalmış dopaminergik uyarımın, talamo-kortikal aktivasyonda azalma ve medulla spinalis yollarını etkileyerek bradikineziye katkıda bulunduğu düşünülmüştür [78]. Anatomik bozukluğun ise tamamen ve globus pallidusta lokalize olduğu düşünülmektedir [79].

Parkinson hastalığında görülen diğer semptom olan rijidite agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı olarak tonusun artmasıdır. El bileği ya da dirseğin pasif hareket muayenesi sırasında görülen bu direnç “dişli çark belirtisi” olarak adlandırılır. Rijiditenin derecesi değişken olmakla birlikte genellikle tremor gibi tek taraflı başlangıç ve daha sonra karşı tarafa geçebilir. Artmış spinal internöron eksitabilitesinin rijidite de rol oynadığı düşünülmekle birlikte mekanizması kesin olarak anlaşılamamıştır [80].

Parkinson hastalığının tipik ve kolaylıkla tanınan belirtisi tek taraflı başlayan istirahat tremorudur. Hastaların yaklaşık olarak %80’inde gözlenir, hastaların

%20'sinde hastalığın seyri boyunca tremor gözlenmez [81]. Tremor, istemsiz olarak belli kas grubunda, genellikle o kas grubunun istirahatinde oluşan ve aktivitesinde azalan, kaba bir tremor olup, 4-6 Hz frekanslıdır. Sıklıkla eller etkilenmekle birlikte, çene ve ayaklarda da görülür ve basparmak ve işaret parmağı istirahat halinde supinasyon-pronasyon hareketi “ para sayma hareketi ” şeklinde tremor oluşturabilir. İstirahat tremoru karakteristik olarak kolun hareketi ile ve de uykuda kaybolurken mental aktivite ve anksiyete ile artar. Hastaların yaklaşık %30' unda tremor ilk semptomdur[82]. Parkinson hastalığındaki istirahat tremorunun, bazal gangliyonlardaki anormal senkronize nöral aktivitenin sonucu olduğu düşünülmekle birlikte patofizyolojisinin olarak anlaşılamamıştır [83].

Postüral instabilite PH' nın şiddetli özür oluşturan ve dopamin tedavisine en az cevap veren bulgusudur. Postüral instabilite, ayakta veya otururken otomatik olarak devreye giren, alınan vücut pozisyonunun devamını sağlayan postüral reflekslerin bozulması veya kaybıdır. Postüral instabilite düşmelerin sebebidir. Yapılan bir çalışmada Parkinson hastalarının % 38'inde düşme tespit edilmiş ve düşme sıklığının postüral instabilitenin şiddeti ile bağlantılı olduğu görülmüştür [84]. Sıklıkla hastalığın ileri evrelerinde diğer semptomların başlamasından sonra ortaya çıkar spesifik testler ile gösterilebilir. Postüral instabilitenin genel olarak geri çekme testi, klinik denge testleri ile değerlendirildiği görülmektedir . Bununla birlikte dinamik ve statik postürografiler bu konuda altın standart olarak kabul edilmektedir. Bilgisayarlı posturografi (BDP), bireyin günlük yaşamda karşılaşılabileceği durumlara benzer şekilde düzenlenmiş farklı test pozisyonlarını kullanarak, bireyin ayakta durma dengesini değerlendiren bir yöntemdir. BDP; vestibüler, görsel ve propriyoseptif girdilerin, merkezi entegrasyon mekanizmalarının ve nöromüsküler sistem çıktılarının işlevsel katkılarını belirleyip ayırt etmek için kullanılan ve kontrol edilmiş araştırmalarla etkinliği doğrulanmış bir yöntemdir.

Vestibüler sistem, ayakta duruşta, başın akselerasyonunu yerçekimiyle ilişkilendirerek ölçtüğünden, postüral kontrolde en önemli ve güvenilir duyudur. Ayrıca, bu sistem görsel imajları baş ve vücut hareketleri boyunca retina üzerinde stabilize eden vestibulo-oküler refleksin de tetiklenmesini sağlar. Günümüzde BDP denge bozukluğunun rehabilitasyonunda kullanılmaktadır.

Parkinson hastalarında dil hareketindeki yavaşlamaya bağlı olarak hastaların yaklaşık yarısında disfaji mevcut olup, beslenme bozukluğu veya aspirasyon pnömonisine neden olabilir. Larinks kaslarında yavaşlama, ses patlamalarına ve konuşma bozukluğu oluşturabilir. Parkinson hastalığında depresyon hastaların en az %40'ını etkileyen önemli bulgulardan biri olup, yaşam kalitesini bozan en önemli etkenlerden biridir. Depresyon gelişimi dopaminerjik mezokortikolimbik projeksiyon kaybı ve mezokortikal monoaminerjik multipl transmitter eksiklikleri ile bağlantılı olabilir. Depresyon beraberinde uyku problemleri ve yorgunluğu getirir ve tremor ile bradikineziyi arttırır. Hastalığın seyri esnasında çoğunlukla görsel, daha az oranda da işitsel halüsinasyonlar görülebilir ve bu halüsinasyonlar antikolinergik tedavi veya dopamin antagonistleri ile tedavi ile de ortaya çıkabileceği gibi, bu ilaçlar tarafından indüklenebilirler. Hastaların yaklaşık 1/5'inde, ileri hastalık evresinde ciddi kognitif bozukluk gözlenir [73, 85]. Kısa süreli hafızada bozulma, konfüzyon, karar verme ve sebep sonuç ilişkisini değerlendirmede bozukluk ve görsel halüsinasyonlar demansif tablonun en önemli bulgularıdır. Olfaktör işlev bozukluğu belirtilerinin sıklıkla motor belirtilerden önce görüldüğü ve tüm Parkinson hastalarının %90'ını etkilediği bildirilmiştir. Bu yüzden olfaktör işlev bozukluğunun tarama testi olarak kullanılması önerilmektedir [73].

## **Parkinson Hastalığı'nda Motor Olmayan Belirtiler**

Motor olmayan belirtiler, Parkinson Hastalığı (PH) patolojisinin dopaminerjik nigrostriyatal sistem dışındaki sinir sistemi yapılarını tutmasıyla bağlantılı olarak ortaya çıkar [73]. Bu yapılar vagusun dorsal motor çekirdeği, lokus seruleus, beyin sapı rafe çekirdekleri, Meynert'in bazal çekirdeği, bulbus olfaktoryus, hipotalamus, limbik korteks, neokorteksin motor kontrolle direkt olarak ilişkili olmayan bölümleri, medulla spinalisin intermediolateral kolonu, substansiya innominata, sempatik gangliyonlar, kardiyak sempatik eferentler ve bağırsak miyenterik pleksusunu içermektedir. PH motor olmayan belirtileri Tablo 2.1 de verilmiştir.

**Tablo 2.1:**Parkinson Hastalığında Motor Olmayan Belirtiler

<p><b><u>Duyusal belirtiler*</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Olfaktör işlev bozukluğu</li><li>- Hissizlik (duyu kaybı)</li><li>- Gerilme hissi</li><li>- Yanma-üşüme</li><li>- Karıncalanma (parestezi)</li><li>- Ağrı<ul style="list-style-type: none"><li>• Oral ağrı</li><li>• Genital ağrı</li><li>• Ekstremitte ağrısı</li></ul></li><li>-Anormal duyumlar (tanımlanamayan)</li></ul> <p><b><u>Otonom işlev bozukluğu</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Ortostatik hipotansiyon**</li><li>- Bradikardi</li><li>- Aritmi</li><li>- Kabızlık*</li><li>- Fekal inkontinans</li><li>- İdrar yapma kusurları**</li><li>- Cinsel işlev bozuklukları**</li><li>- Terlemede artma</li><li>- Ciltte yağlanma artışı</li><li>- Sıcak veya soğuk intoleransı</li></ul> <p><b><u>Zihinsel işlev bozukluğu**</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Bilişsel işlev bozukluğu</li><li>- Demans</li><li>-Davranış bozukluğu</li></ul>	<p><b><u>Uyku bozuklukları*</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Uyku bölünmesi</li><li>-Uykusuzluk</li><li>-REM dönemi uykusu davranış bozukluğu (RDB)</li><li>-Huzursuz bacak sendromu</li><li>-Uykuda periyodik uzuv hareketleri</li><li>-Gün içi aşırı uykululuk</li><li>-Değişmiş uyku-uyanıklık döngüsü</li></ul> <p><b><u>Psikiyatrik bozukluklar*</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Duygu durum bozuklukları</li><li>- Depresyon</li><li>-Anksiyete (obsesif-kompulsif bozukluk sık)</li><li>- Apati</li><li>- Kişilik değişikliği</li><li>- Korkaklık,kendine güvenememe, kararsızlık</li><li>- Kompleks davranış bozukluğu</li><li>- Amaçsızca tekrarlanan uğraşlar</li><li>- Dopamin disregülasyon sendromu</li><li>- Psikoz</li></ul> <p><b><u>Diğer</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Kilo kaybı</li><li>-Yorgunluk veya çabuk yorulma (%50).</li></ul>
---	---

(\*): Hastalığın erken evresinde veya motor belirtilerden önce görülür

**Etiyoloji:**PH etiolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Özellikle, tarım ilaçlarını yoğun kullanan veya bu ilaçlara maruz kalan kişilerde PH daha sık saptanmıştır. Yine kötüye kullanımı yaygın bir madde olan MPTP ( 1- metil -4- fenil -1,2,3,6- tetrahidropiridin ) kimyasal yapı olarak böcek ilacı olan ve Parkinson hastalığına neden olan parakuata çok benzer ve potansiyel bir şekilde hızlı gelişen Parkinson hastalığına neden olmaktadır.

Parkinson hastalarının %15'inde, en az bir birinci derece akrabada PH mevcuttur. İkiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde %8, dizigotik ikizlerde %5 oranında PH görüldüğü bildirilmiştir. Yaklaşık 500 kilobazlık (kb) bir bölgeyi kaplayan

12 kodlayıcı ekzonu bulunan parkin ( PARK 2 ) genine bağlı PH'nın otozomal resesif geçiş göstermesi parkin mutasyonlarının "işlev kaybı" yarattığını dūřündürmūř, gerçekten de bir aleli sağlam olan kişilerin PH olmadıkları, ancak taşıyıcı statüsünde oldukları gösterilmiştir [87].

### **Parkinson Hastalığının Klinik Tanısı:**

Parkinson hastalığının tanısı anamnez ve bulgulara göre konulur ve hastalığaspesifik biyokimyasal veya radyolojik bir belirleyici yoktur. Tanı koymak için yardımcı tetkikler gerekmez, ancak parkinsonizmin diğer sebeplerinin ayırıcı tanısı açısından tetkik etmek gerekebilir. PH tanısı için geliştirilmiş olan değişik tanı kriterleri arasında en sık kullanılan Hughes ve arkadaşlarının 1992 yılında yayınladıkları tanı kriterleridir (Tablo 2.2)[81].

### **Tablo 2.2: Parkinson Sendromunun Tanısı**

- Bradikinezi
- Aşağıdakilerden en az birinin bulunması:
  - Rijidite
  - 4-6 Hz istirahat tremoru
  - Vizüel, vestibüler, serebellar veya propriyoseptif fonksiyon bozukluğunun neden olmadığı postüral instabilite

### **PH için Dışlama Kriterleri**

- Parkinsoniyen özelliklerin kademeli ilerlemesiyle birlikte tekrarlayan inme öyküsü
- Tekrarlayan kafa travması öyküsü
- Kesin ensefalit öyküsü

- Okülojirik kriz
- Semptomların başlangıcında nöroleptik tedavisi
- Birden fazla etkilenmiş akraba
- Kalıcı remisyon
- 3 yıl sonra tek taraflı özellikler
- Supranükleer bakış paralizileri
- Serebellar bulgular
- Erken şiddetli demans
- Babinski bulgusu
- Yüksek doz levodopaya kötü yanıt (malabsorbsiyon ekarte edildiğinde)
- MPTP (metil fenil tetrahidropiridin) maruziyeti

### **PH için Destekleyici Kriterler**

- Aşağıdakilerden en az üçünün bulunması
  - Tek yanlı başlangıç
  - İstirahat tremoru varlığı
  - Progresif seyirli olması
  - Hastalığın başladığı tarafta bulguların asimetric olarak daha belirgin devam etmesi
  - Levodopaya çok iyi (%70-100) yanıt olması
  - En az 5 yıl veya daha fazla levodopaya yanıtın devam etmesi
  - Levodopaya bağlı diskinezilerin ağır olması

- Klinik seyirin 10 yıl ya da daha fazla devam etmesi

Hastalığın klinik değerlendirilmesinde “Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ)” (Unified Parkinson’ s Disease Rating Scale (UPDRS) kullanılır. Hastalar Hoehn-Yahr Evrelendirme Ölçeği (HYE) ile klinik olarak evrelendirilir ve buölçek hastalığı 5 evrede incelemektedir (Tablo 2.3)[86].

### **Tablo 2.3:** Hoehn-Yahr Evrelendirme Ölçeği

Evre 0: Klinik belirti olmaması

Evre 1: Yalnızca tek taraflı tutulma

Evre 2: Yalnızca iki taraflı tutulma

Evre 3: Postüral reflekslerin bozulması ya da dengesizlik, düşme anamnezi

Evre 4: Tamamen ilerlemiş klinik tablo

Evre 5: Tekerlekli sandalye veya yatağa bağımlı olma

HYE’ye göre 1 ve 2. evredeki hastalar erken, 3 ve 5. evredeki hastalar ise ileri evre olarak tanımlanır.

## **3. MATERYAL VE METOD**

Bu çalışma AİBÜ klinik araştırmalar etik kurulunun izni alınarak ve İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB kliniğinde yapılmıştır. Çalışmamızda, hastanemiz Nöroloji kliniğinde tanısı konulan ve takipli Parkinson hastaları ile vestibüler sistem hastalığı olmayan sağlıklı bireylerinC-Vemp sonuçları karşılaştırılmıştır. Her iki grupta 30’ar kişi olup toplamda 60 birey çalışmaya alınmıştır.

### **3.1 Çalışma Grubu Seçim Kriterleri**

Çalışma grubundaki olguların öyküleri alınıp, nörolojik muayeneleri nöroloji kliniği tarafından tamamlandıktan sonra, her hastaya Hoehn-Yahr Evreleme ölçeği

(H&Y) uygulandı. Olguların muayeneleri sırasında rutin demografik detaylar ve ilaç öyküsü not edildi. Hastalara tam bir kulak burun boğaz muayenesinden sonra saf ses odyometri, timpanogram, ipsilateral ve kontralateral akustik refleks testleri uygulandı. Odyolojik testleri normal olan tüm hastalara cVEMP testi yapıldı.

### **3.2 Kontrol Grubu Seçim Kriterleri**

Kontrol grubunu, çalışma grubuyla benzer yaş aralığında olmasına dikkat edilerek seçilen vestibüler hastalığı olmayan sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Kontrol grubundaki bireylere tam bir kulak burun boğaz muayenesinden sonra saf ses odyometri, timpanogram, ipsilateral ve kontralateral akustik refleks testleri uygulandı. Odyolojik testleri normal olan tüm hastalara cVEMP testi yapıldı.

Hasta ve kontrol grubuna çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilerek, araştırmaya katılmak için önceden hazırlanmış onam formunu okuyarak imzalamaları istendi.

### **3.3.Dışlama Kriterleri**

Dış ve orta kulak hastalığı öyküsü ve bulgusu olan, otolojik cerrahi veya intratimpanik girişim öyküsü olan, Tip B ve C timpanogramı olan, boyun cerrahisi öyküsü olan, kronik miyorelaksan ilaç kullanan, metabolik, sistemik ve nörolojik bir hastalığı olan ve genel fiziksel durum bozukluğu olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

#### **3.4.1 Akustik İmmitans**

Interacoustic Marka AZ 26 Model Timpanometre cihazı ile 226 Hz prob tonunda akustik immitans testi yapıldı.

#### **3.4.2 Saf Ses Odyometrisi**

Interacoustic Marka AC 40 Model Odyometre cihazı ile supra-aural kulaklıklar takılarak 250, 500, 1000, 2000, 4000 ve 8000 Hz'te hava yolu ölçümü yapıldı. Hava yolu ölçümünden sonra 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz'te kemik yolu ölçümü yapıldı.



İşitme eşiğini belirlemek için hava yolu 500, 1000 ve 2000 Hz ortalamaları alınarak saf ses ortalamaları hesaplandı.

### 3.4.3 cVEMP Protokolü

Çalışmaya dâhil edilen olgulara ve kontrol grubuna VEMP testi yapıldı. VEMP ölçümü hastaların supin pozisyonda, başın fleksiyonda ve test edilen kulağın kontralateraline doğru baş rotasyonu yapması istendi ve böylece SCM kası tonik aktivasyonunun sağlanması amaçlandı. Test sırasında olguların rahat ancak uyanık olmaları, gözleri açık sabit bir noktaya bakmaları istendi. Test sessiz bir odada yapıldı. VEMP ölçümleri Neuro-Soft Marka Neuro-Audio Model cihazı ile yapıldı. Monoaural stimülasyon ile tek kanaldan gerçekleştirilen ipsilateral kayıtlarda altın kaplama disk elektrodlar kullanıldı. Uygun cilt temizliği yapıldıktan sonra, aktif elektrot SKM kasının orta 1/3'ü üzerine, sabit (referans) elektrotu ise SKM tendonlarının sternuma yakın bölümüne, toprak elektrotu alın ortasına yerleştirildi. SKM kasında tonik aktivasyonunun sağlanması amacıyla hastalardan sesi duyduklarında başı fleksiyona getirerek akustik uyarının kontralateral tarafına çevirmeleri istendi. İnsert kulaklıklarla (ER-3A), 500 Hz frekansında, alternating polaritede, tone burst uyarı kullanılarak stimulus gerçekleştirildi. Kayıt öncesinde elektrodlar arası empedans farkının 3 kohm'un altında tutulmasına özen gösterildi. Uyarı şiddeti 105 dB nHL uyarı şiddeti kullanıldı. Band geçirenliği 2 Hz-500 Hz olan filtre aralığında, 5,1/sn tekrarlama sıklığında verilen, uyarıya karşılık gelen 150 cevabın ortalaması alınarak elde edilen VEMP dalga formları bilgisayarla kayıtları alındı. Hastalardan elde edilen yanıtlarında doğruluğundan emin olmak için test 2 kez tekrarlandı. Toplamda 60 bireyin 120 kulağına VEMP testi uygulandı. Kontrol grubunun ortalama latansına göre uzamış latans periyodu ve VEMP yanıtının olmaması veya amplitüdün azalması patolojik sonuçlar olarak değerlendirildi.

VEMP cevaplarının eşik uyarı şiddeti, ilk pozitif (p13) ve onu takip eden negatif dalga (n23) latansları ve bu iki dalganın tepe noktaları arasında kalan amplitüdü değerlendirildi.

**Tablo 3.1:**VEMP testi uyaran ve kayıt parametreleri

Uyaran Tipi	500 Hz ton-burst
Uyaran Şiddeti	105 dB Nhl
Uyaran Miktarı	150
Uyaran Tekrar sıklığı	5,1/sn
Filtreleme	2 Hz-500 Hz
Kanal Sayısı	1

## İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analizler için SPSS22.0 programı kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirtildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi ve Cochran's Q testi kullanıldı.VEMP yanıtının elde edildiği her analizde, eşik uyaran şiddeti, p13 latans süresi, n23 latans süresi ve interpeak amplitüd değerinin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Tüm analizler % 95 güven aralığında yapıldı ve  $p<0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma verilerinin istatistiksel analizinin yapılması amacıyla SPSS (15.0, Inc, Chigaco, Illnois) programı kullanıldı. Tüm analizler %95 güven aralığında yapıldı ve  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.Öncelikle, gruplarda VEMP yanıtlarının elde edilemediği olguların yüzdeleri hesaplandı ve bu yüzdelerin gruplar arasındaki

karşılaştırması ki-kare testi ile yapılmıştır. VEMP yanıtının elde edildiği her analizde, eşik uyaran şiddeti, p13 latans süresi, n23 latans süresi, interpeak amplitüd değeri ve amplitüd asimetri oranının ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Gruplar arası değerlendirilmede Bonferonni düzeltmeli Kruskal-Wallis Varyans Analizi, grupların ikili karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon testi uygulanmıştır.

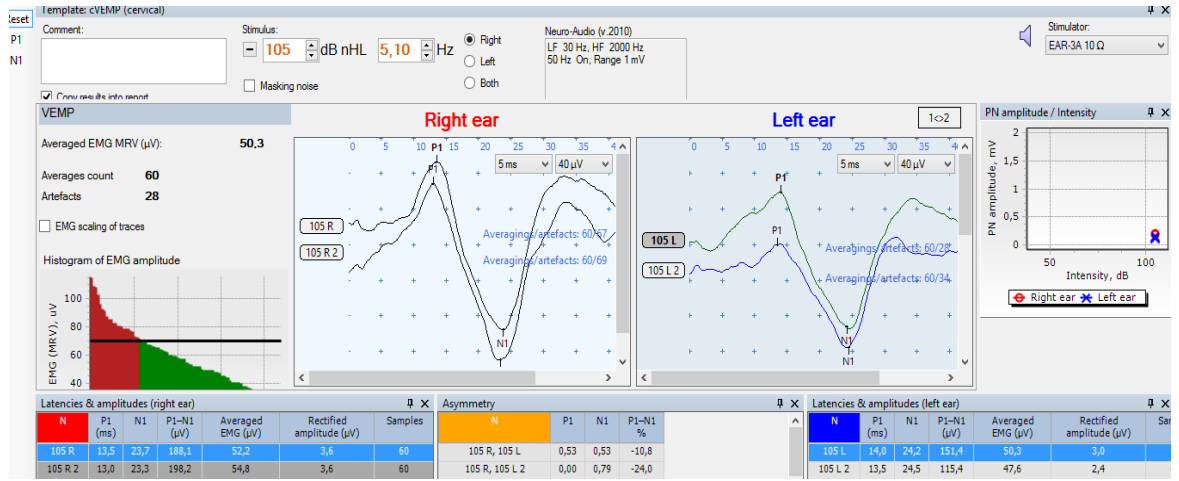
#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Parkinson hastalığı olan 30 olgu (23 erkek, 7 kadın), kontrol grubu olarak da sağlıklı 30 gönüllü (22 erkek, 8 kadın) dahil edildi. Parkinson hastalığı olanların yaş aralığı 50-87 arasında olup ortalama  $66 \pm 9,2$ , kontrol grubunda ise yaş aralığı 48-80 arasında olup ortalama  $62 \pm 7,8$  idi. Çalışmaya dahil edilen olguların demografik verileri Tablo 4.1’de gösterildi. Gruplar arasında demografik özellikler açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Parkinson hastalarının ortalama hastalık süresi  $4,8 \pm 3,1$  (1-13) yıl olarak saptandı.

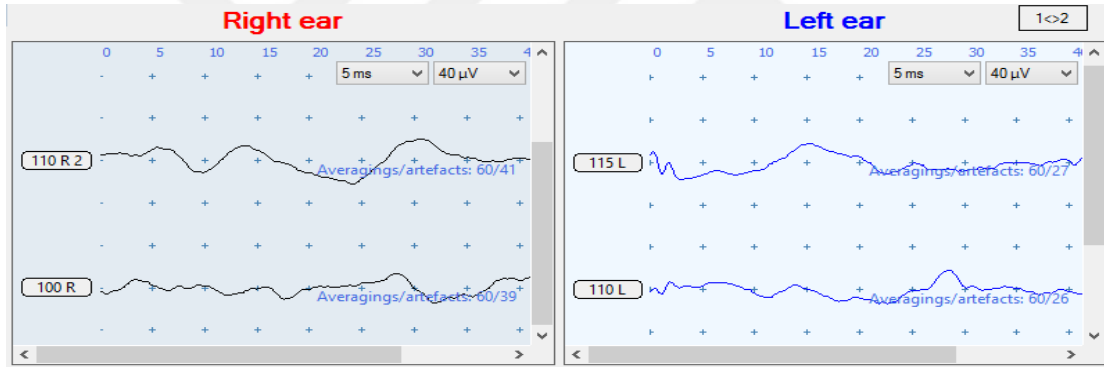
**Tablo 4.1** Grupların Demografik Verileri

	Hasta (Ort $\pm$ SS)	Kontrol (Ort $\pm$ SS)	p değeri
Yaş ( yıl )	$66 \pm 9,2$	$62 \pm 7,8$	0,219
Cinsiyet E / K	7 / 23	2 / 22	0,302

Bu çalışmada vestibüler sistem VEMP testi ile değerlendirildi. Uyarın olarak rarefaksiyon polaritede 500 Hz ton-burst kullanıldı. Parkinson hastalığı olan grubun P1 ve N1 latans ve amplitüdü kontrol grubu ile karşılaştırılarak Parkinson hastalığının vestibüler sisteme üzerine etkileri değerlendirildi. Şekil 4.1’de kontrol grubundan Şekil 4.2’de Parkinson hastalığı olan bireylerden alınan örnek P1 ve N1 dalga formu gösterildi.



**Şekil 4.1.** Kontrol grubuna ait normal VEMP dalga formu



**Şekil 4.2.** Parkinson hastalığı olan bireydeki elde edilemeyen VEMP görüntüsü

Kontrol grubundaki 30 kişinin 60 kulağından normal bifazik VEMP cevapları (P13-N23) elde edildi. 30 Parkinson hastasının 11(% 36,6)'inde ünilateral, 5(% 16,6)'inde bilateral VEMP cevabı alınmadı. 14 (%46,6)hastadan bilateral VEMP yanıtı elde edildi. Kontrol grubundaki 60 kulağın sonuçları, bifazik VEMP cevabı alınan hasta grubundan 50 kulak ile (28 bilateral, 22 unilateral) karşılaştırıldı.

Kontrol grubunun sağ kulaklarında P13 dalgasının latans ortalaması 12,88 msn, Parkinson hastalığı olan grubun ise P13 dalga latans ortalaması 14,04 msn olarak elde edilmiştir. Buna göre, Parkinson hastalarının kontrol grubuyla kıyaslanan sağ P13 latansı istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzun bulundu ( $p<0,05$ ). Kontrol ve Parkinson hastalığı olan hasta grubunun sağ P13 dalga latansının minimum, maksimum ve ortalama değerleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Sağ Kulak P13 Latans Değerleri

	Kontrol			Hasta			p değeri
	Min	Max	Ortalama	Min	Max	Ortalama	
<b>P13 Latansı</b>	12,1	13,5	12,88	12,6	14,9	14,04	p=0,003

Kontrol grubunun sol kulaklarında P13 dalgasının latans ortalaması 12,95 msn, Parkinson hastalığı olan grubun ise P13 dalga latans ortalaması 14,9 msn olarak elde edildi. Buna göre, Parkinson hastalarının kontrol grubuyla kıyaslanan sol P13 latansı istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzun bulundu ( $p<0,05$ ). Kontrol ve Parkinson hastalığı olan hasta grubunun sol P1 dalga latansının minimum, maksimum ve ortalama değerleri Tablo 4,3’te gösterildi.

**Tablo 4.3.** Sol Kulak P13 Latans Değerleri

	Kontrol			Hasta			p değeri
	Min	Max	Ortalama	Min	Max	Ortalama	
<b>P13 Latansı</b>	12,1	13,9	12,95	13,4	14,9	14,08	p=0,002

Kontrol grubunun sağ kulaklarında N23 dalgasının latans ortalaması 22,50 msn, Parkinson hastalığı olan grubun ise N23 dalga latans ortalaması 21,89 msn olarak elde edildi. Buna göre, Parkinson hastalarının kontrol grubuyla kıyaslanan sağ N23 latansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Kontrol

ve Parkinson hastalığı olan hasta grubunun sağN23 dalga latansının minimum, maksimum ve ortalama değerleri Tablo 4.4'te gösterildi.

**Tablo 4.4.** Sağ Kulak N23 Latans Değerleri

	Kontrol			Hasta			p değeri
	Min	Max	Ortalama	Min	Max	Ortalama	
<b>N23 Latansı</b>	21,0	14,1	22,50	20,0	24,2	21,89	p=0,085

Kontrol grubunun sol kulaklarında N23 dalgasının latans ortalaması 22,55 msn, Parkinson hastalığı olan grubun ise N23 dalga latans ortalaması 22,9 msn olarak elde edilmiştir. Buna göre, Parkinson hastalarının kontrol grubuyla kıyaslanan sağ N23 latansları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Kontrol ve Parkinson hastalığı olan hasta grubunun sol N23 dalga latansının minimum, maksimum ve ortalama değerleri Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.5.** Sol Kulak N23 Latans Değerleri

	Kontrol			Hasta			p değeri
	Min	Max	Ortalama	Min	Max	Ortalama	
<b>N23 Latansı</b>	20,9	24,6	22,55	21,0	24,3	22,9	p=0,117

Kontrol grubunun sağ kulaklarında interpike amplitüd ortalaması 145,27  $\mu$ V, Parkinson hastalığı olan grubun ise interpike amplitüd ortalaması 72,77  $\mu$ V olarak elde edildi. Buna göre, Parkinson hastalarının kontrol grubuyla kıyaslanan sağ interpike amplitüd değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Kontrol ve Parkinson hastalığı olan hasta grubunun sağ interpike amplitüd minimum, maksimum ve ortalama değerleri Tablo 4.6' da gösterilmiştir.

**Tablo 4.6.** Sağ Kulak İnterpik Amplitüd Değerleri

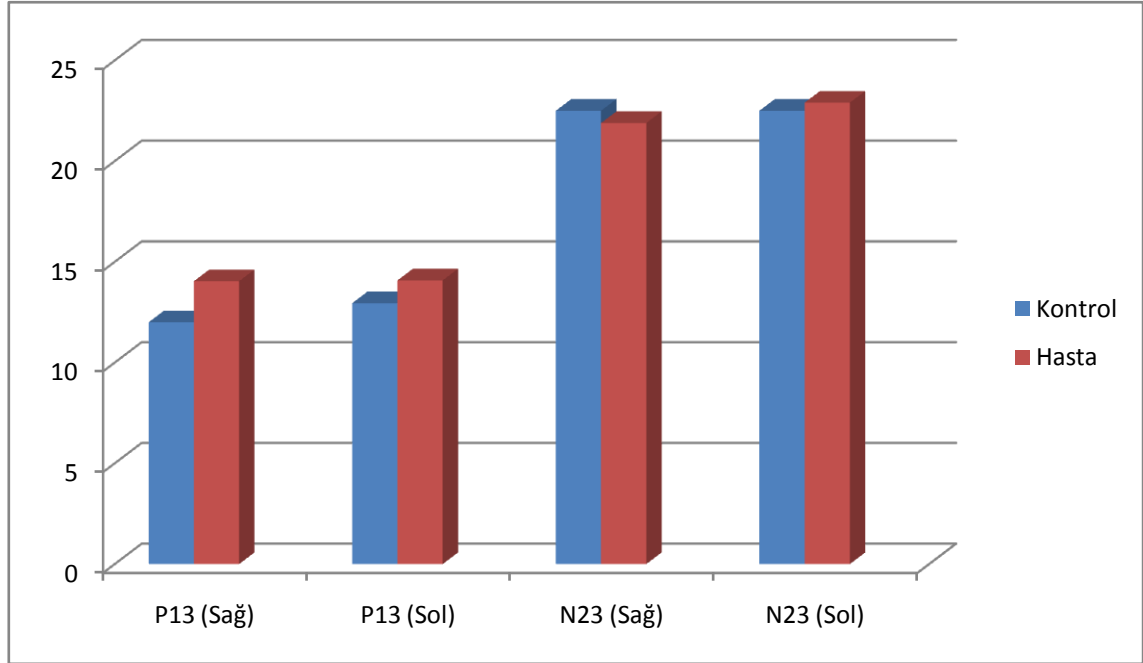
	<b>Kontrol</b>			<b>Hasta</b>			p değeri
	Min	Max	Ortalama	Min	Max	Ortalama	
<b>Amplitüd</b>	96,2	188,9	145,27	55,0	98,0	72,77	p=0,009

Kontrol grubunun sol kulaklarında intermik amplitüd ortalaması 144,97  $\mu\text{V}$ , Parkinson hastalığı olan grubun ise intermik amplitüd ortalaması 78,88  $\mu\text{V}$  olarak elde edilmiştir. Buna göre, Parkinson hastalarının kontrol grubuyla kıyaslanan sol intermik amplitüd değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Kontrol ve Parkinson hastalığı olan hasta grubunun sol intermik amplitüd minimum, maksimum ve ortalama değerleri Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.7.** Sol Kulak İnterpik Amplitüd Değerleri

	<b>Kontrol</b>			<b>Hasta</b>			p değeri
	Min	Max	Ortalama	Min	Max	Ortalama	
<b>Amplitüd</b>	102,3	185,1	144,97	64,9	98	78,88	p=0,007

**Şekil 4.3:** P1-N1 latans değerleri



Parkinson hastalığı olan grupta HYE'ye göre 1 ve 2. evredeki hastalar erken, 3 ve 5.evredeki hastalar ise ileri evre olarak tanımlandı. Buna göre 30 Parkinson hastasının 15'i Hoehn-Yahr evre 1; 15'i Hoehn-Yahr evre 2; 6'sı Hoehn-Yahr evre 3 olarak değerlendirildi. Çalışmamızda 4. ve 5. evredeki Parkinson hastası bulunmamaktaydı. Toplamda 21 kişi erken evre, 9 kişi geç evre olarak değerlendirildi. Erken evredeki 21 hastadan 10 'unda tek taraflı, 10 'unda bilateral VEMP yanıtı elde edilirken ve 1 hastadan VEMP yanıtı elde edilememesi istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0,05$ ). Geç evredeki 9 hastanın 4 'ünde VEMP cevabı elde edilmezken 4 hastada bilateral ve 1 hastada tek taraflı VEMP cevabı elde edilmesi istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ). Parkinson hastalarının HYE 'ne göre sayısal verileri Tablo 4.8 verilmiştir.



**Tablo 4.8: Parkinson hastalarının HYE 'ne göre sayısal verileri**

	Vemp +	Vemp -	Toplam	p değeri
Erken evre	20	1	21	p=0,005
Geç evre	4	4	9	p=0,48

Parkinson hastaları tutulan tarafa göre sağ, sol ve iki taraflı olmak üzere değerlendirildi. Buna göre 30 parkinson hastasının 7 'sinde sağ taraf, 8 'inde sol taraf ve 15 'inde iki taraflı tutulum mevcuttu. Sağ tarafı tutulan 7 hastanın 2 sinde sağ, 1 inde sol ve 4 ünde bilateral VEMP cevabı elde edildi. Sağ tarafı tutulan hastalarda VEMP cevabı elde edilen taraf arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,36).Sol tarafı tutulan 8 hastanın 4 ünde sağ, 1 inde sol ve 3 ünde bilateral VEMP cevabı elde edildi. Sol tarafı tutulan hastalarda VEMP cevabı elde edilen taraf açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,41). İki tarafı tutulan 15 hastanın 2 sinde sağ, 1 inde sol ve 7 sinde bilateral VEMP cevabı elde edilirken 5 hastada VEMP cevabı elde edilemedi. İki tarafı tutulan hastalarda VEMP cevabı elde edilen taraf açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,10) ( Tablo 4.9).

**Tablo 4.9: Parkinson hastalarında tutulan tarafa göre elde edilen VEMP cevapları**

TARAF		VEMP -	VEMP +	TOPLAM	p değeri
SAĞ	Sağ	5	2	7	p=0,36
	Sol	6	1		
	Bilateral	3	4		
SOL	Sağ	4	4	8	p=0,41
	Sol	7	1		
	Bilateral	5	3		
BİLATERAL	Sağ	13	2	10	p=0,10
	Sol	14	1		
	Bilateral	8	7		

## 5. TARTIŞMA

VEMP'in vestibulokokolik refleks arkının bulgusu olduğu düşünülmektedir. Vestibulokokolik arkta akustik uyarı kokleaya ulaştıktan sonra sakkul – inferior vestibüler sinir – lateral vestibüler çekirdek – medial vestibulospinal trakt ile SKM kasta sonlanan bir refleksi aktive eder [37]. Yüksek şiddetteki akustik uyarının vestibüler sisteme etkisi de sakkuldeki endolenfin makula üzerindeki silyaları uyarması sonucu oluşan aksiyon potansiyeli ile sağlanır. Sakkül orijinli refleksin afferentleri inferior vestibüler sinirden santral sinir sistemine ulaşır, efferentleri ise vestibulokokolik trakt ile periferik gider. Vestibüler sistemin bütünlüğünün değerlendirilmesinde kullanılan bu test, refleks arkı cevabı boyun kaslarından ölçülüyorsa cVEMP (servikal VEMP), ekstraoküler kaslardan ölçülüyorsa oVEMP (oküler VEMP) olarak isimlendirilir [34].

Parkinson hastalığı (PH), bazal gangliyonlardaki dopaminerjik yolların etkilenimiyle oluşan progresif nörodejeneratif bir hastalık olup 1817 yılında ilk olarak James Parkinson tarafından sunulmuştur. Multifaktöriyel bir etyolojiye sahip olduğu bilinen PH'nın çevresel ve kalıtsal etmenlerin, yaş ve cinsiyet gibi demografik özelliklerin hastalığın etyolojisini etkilemektedir [63].

PH'nın başlangıç yaşı ortalama 60 olup, hastalığın görülme sıklığı her dekada artmaktadır. Çalışmamızda bireylerin yaş aralığı 50-87 arasında olup ortalama  $66 \pm 9,2$  yıl olduğu görülmektedir. Sonuçlarımız literatürle uyumludur. PH'nın erkeklerde görülme sıklığı kadınlara oranla 1,5 kat daha fazladır. Bizim çalışmamızda erkeklerin sayısı kadınların sayısından fazla idi. Hastalığın insidansı farklı toplumlarda 11-13.9/100000, prevalansı ise 100-200/100000 olarak gösterilmiştir [64, 65].

PH'nın motor bulguları arasında antiparkinsonian ilaç tedavisine en az yanıt veren ve hastalarda en fazla engel meydana getiren bulgusu postural instabilitedir. Parkinson hastalığının kardinal özelliklerini tremor, bradikinezi, rijidite, ve postural instabilite oluşturmakta olup Parkinson hastalarının yaşam kalitesini önemli ölçüde en fazla azaltan postural instabilitenin nedeni tam olarak bilinmemektedir [84, 87, 88]. Postural instabilitede vestibüler sistemin rolü olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda vestibüler sistemin bütünlüğünün değerlendirilmesinde kullanılan servikal VEMP testini kullanarak postural instabilitede vestibüler sistemin rolünün araştırılması amaçladık.

Literatürde VEMP ile ilgili çalışmalar son dönemlerde artmış olup testin diagnostik açıdan değerli olabileceğini gösteren çalışmalar yapılmaktadır. VEMP ile ilgili superior kanal dehisens sendromu, vestibular sinir bozuklukları, benign paroksizmal pozisyonelvertigo, Alzheimer, merkezi vestibüler bozukluklar, Meniere hastalığı ve işitme bozukluklarında yapılan çalışmalar mevcuttur. Ayrıca akustik tümör, vestibüler nörit, Meniere hastalığı ve superior kanal dehisens sendromu gibi bazı hastalıklarda ölçüm tekniği olarak kullanılmaktadır [37, 89-93]. Ayrıca VEMP'ler vestibülokollik refleks arkının herhangi bir bölümünü etkileyebilecek santral sinir sistemi tutulumu yapan diğer hastalıklarda da etkilenebilir [94-97].

Lateral vestibüler nukleus, medial ve lateral vestibulospinal traktus ve aksesuar nukleus beyin sapında konumlanmıştır. Bu nedenle, beyin sapındaki herhangi bir patoloji VEMP sonuçlarını etkileyebilir. Anatomik olarak, sakkulokolik refleks yolu bazal gangliyonları kapsamaz fakat PH'ında azalmış dopamin seviyesi sakkulokolik refleks arkını etkileyebilir ve klinik olarak anormal VEMP cevabı elde edilebilir.

Pollak ve ark. Parkinson hastalarında yapmış oldukları çalışmada olguların % 37 unilateral, % 8 bilateral oranında VEMP cevaplarının elde edilemediği bulunmuş [88]. Bizim çalışmamızda 30 Parkinson hastasının 11(% 36,6)'inde ünilateral, 5(% 16,6)'inde bilateral VEMP cevabı alınamaması açısından Pollak ve ark. Yaptıkları çalışmayla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Fakat söz edilen çalışmada gruplar arası yaş farkı mevcut iken bizim çalışmamızda yaş ortalaması açısından gruplar arası anlamlı fark yoktur ( $p=0,219$ ). Yapılan çalışmalarda VEMP yanıtlılığı ve amplitüdünde yaşla beraber azalma görüldüğü vurgulanmasından dolayı, kontrol grubu ile PH grubu arasındaki yaş farkı olmamasına özen gösterdik. Yine sözü edilen çalışmada VEMP amplitüdüleri hastaların kooperasyon kısıtlılığı neden gösterilerek değerlendirme dışı bırakılırken aynı neden VEMP yanıtlarının elde edilmesinde ve latansların değerlendirilmesinde göz ardı edilmiştir. Yaş dışında, uyaran tipi ve şiddeti, artefakt ve hatta çevresel koşulların latans ve amplitüd değerlerine etkisini olabileceğinden dolayı çalışmamızda aynı tip ve şiddette uyaranla, aynı laboratuvar ve aynı malzemeler kullanılarak yapıldı [39, 98, 99].

Pollack ve ark. yaptıkları çalışmada iki grup arasında pik latansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat bizim çalışmamızda PH ile kontrol

grubuna kıyasla sağ (p=0,003) ve sol (p=0,002) kulaklarda p13 latanslarında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde uzama görülürken, sağ (p=0,085) ve sol (p=0.117) kulak n23 latanslarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca sağ (p=0,09) ve sol (p=0.072) kulak intermik amplitüd değerlerine bakıldığında PH grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak azalma görüldü. Buna göre PH'nın VKR arkının herhangi bir bölümüne etki ederek VKR arkının süresinin uzamasına ve VEMP yanıtlarının alınamaması ve ya gecikmesineneden olabileceği söylenebilir.

Pollak ve ark.ları VEMP parametrelerinde P13 latans uzamasının santral sinir sistemi hastalıklarında amplitüden daha spesifik olduğunu bildirmiş; fakat Çiçekli ve ark.larının Parkinson hastalarında yaptığı çalışmada, hasta grubunda amplitüd değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bildirilmiş ve santral sinir sistemi hastalıklarında amplitüd düşüklüğünün daha spesifik bir parametre olduğu savunulmuştur [88, 98]. Biz yaptığımız çalışmada Parkinson hasta grubundaki latanslarda uzama ve amplitüd düşüklüğü olmasında dolayı VEMP dalga parametrelerinin tümünün ayırıcı tanıda önemli olduğunu düşünüyoruz.

Güleç ve ark.larının yaptıkları çalışmada hem kontrol grubu hem de PH grubundaki tüm bireylerde bilateral olarak cVEMP kayıtlarının elde edilmiş (%100). Gruplar arasında amplitüd ve pozitif dalga latans bakımından fark olmadığı, negatif dalga latansının ise PH grubunda anlamlı biçimde kısaldığı saptanmış (p<0.001). Yaş değişkeninin etkisi kovaryans analizi uygulanarak kaldırıldığında sonucun hala anlamlı olduğu gösterildiğinden PH grubunda cVEMP yanıtı ve dolayısıyla VKR süresinin anlamlı bir kısalma gösterdiği ve bu cVEMP yanıt süresindeki kısalmanın adaptif hatta maladaptif mekanizmaların elektrofizyolojik kanıtı olabileceğini ifade etmişlerdir [99]. Fakat bizim yaptığımız çalışmada hasta grubunun 11 (% 36,6)' inde ünilateral, 5 (% 16,6)' inde bilateral cVEMP cevabı elde edilememiştir. Buna göre Parkinson hastalığının vestibuler sistemi etkilemesindeki patofizyolojisi henüz kesin değildir; ancak cVEMP testi sonuçlarımıza göre beyin sapındaki nöronal iletinin etkilendiği aşıkardır. Ayrıca pozitif dalga latansı hasta grubundan anlamlı biçimde uzarken negatif dalga latansı bakımından anlamlı fark yoktur. Amplitüd değerlerinde ise kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda anlamlı derecede düşme görülmesinden dolayı Güleç ve

ark.larınmaksine Parkinson hastalığının VKR arkını etkileyerek yanıt süresinin uzattığını düşünmekteyiz.

Parkinson hastalarını HYE ölçeğine göre değerlendirdiğimizde 1 ve 2. evredeki hastalar erken, 3 ve 5.evredeki hastalar ise ileri evre olarak tanımlandı. Buna göre 30 Parkinson hastasının 15'i Hoehn-Yahr evre 1; 15'i Hoehn-Yahr evre 2; 6'sı Hoehn-Yahr evre 3 olmak üzere toplamda 21 hasta erken evre, 9 hasta geç evre olarak değerlendirildi. Erken evredeki 21 hastadan 10 'unda tek taraflı, 10 'unda bilateral VEMP yanıtı elde edilirken ve 1 hastadan VEMP yanıtı elde edilememesi istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). Geç evredeki 9 hastanın 4 'ünde vemp cevabı elde edilmezken 4 hastada bilateral ve 1 hastada tek taraflı vemp cevabı elde edilmesi istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). Bu sonuçlar bize hastalığın evresi ilerledikçe SKR arkının etkilenme olasılığının arttığını ve VEMP elde edilebilirlik oranının azaldığını düşündürdü.

Parkinson hastaları tutulan tarafa göre değerlendirildiğinde 30 parkinson hastasının 7 'sinde sağ taraf, 8 'inde sol taraf ve 15 'inde iki taraflı tutulum mevcuttu. Hastaların tutulan tarafı sağ ( $p=0,36$ ), sol ( $p=0,41$ ) ve bilateral ( $p=0,10$ ) ile VEMP cevabı elde edilen taraf açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.Sonuç olarak hastalığın görüldüğü taraf ile VEMP cevaplarının elde edildiği taraf arasında ilişki görülmedi.

Multiple skleroz hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalarda multipl skleroz hastalarında P13-N23 dalgaları kaydedilmekle birlikte latanslarda gecikme ve amplitüdlere değişimler gözlenmiştir [97,100]. Bu durumu araştırmacılar vestibulospinal liflerdeki iletim zayıflamasına bağlamışlardır. Versino ve ark.larının yaptıkları çalışmada VEMP testinin beyin sapı disfonksiyonlarında, özellikle MS'li hastalarda ölçüm aracı olarak kullanılabilceğini savunmuşlardır [97]. MS hastalarında yapılan çalışmalarda P13 latans uzaması ve amplitüd düşüklüğünün demyelinizan plaklar ile ilişkili olduğubulunmuştur. Yine Aidar ve Suzuki MS hastalarında yaptıkları VEMP çalışmasında, P13 latans uzaması ve amplitüd düşüklüğü bulmuşlar [101]. Bizim çalışmamızda da P13 latans uzaması ve amplitüd düşüklüğü olması bize SKR arkının herhangi bir bölümünü tutan hastalıkların VEMP parametrelerinde latansta uzama ve amplitüde düşmeye neden olabileceğini göstermektedir.

Patko ve ark.ları MS'li hastalarda yaptıkları çalışmada VEMP anormalliklerinin beyinsapında demiyelinizan lezyon varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ve hastalık süresi ile de zayıf bir korelasyon gösterdiğini ifade etmişler ve MS hastalarındaki anormalliğin belirlenmesinde VEMP'in duyarlılığının relatif olarak düşük olmasına rağmen, santral vestibüler yollardaki disfonksiyonu saptayabilen tek elektrofizyolojik metot olduğunu göstermişlerdir [102].

Normal fonksiyonlu bir vestibüler sistem, denge kontrolünde kritik öneme sahiptir. BDP, var olan bozukluğu tespit ederek tedavinin planlanmasında son derece önemlidir; bu nedenle bozukluğu azaltmanın uygun olduğu durumlarda kullanılır. BDP, her ne kadar vestibüler sistem hakkında öngörü sağlamış olsa da, kompleks vestibüler sistemin aktif postüral kontrole katkısının değerlendirilebilmesi için vestibüler fonksiyon testlerinin kullanılması gerektiği literatürde de belirtilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda Parkinson hastalarındaki postüral instabilitede vestibüler sistemin rolünü değerlendirmek amacıyla vestibüler sistemin spesifik bir lokalizasyonunu gösteren VEMP testini kullanmayı uygun gördük.

VEMP ölçümünde en iyi uygulama hastanın supin pozisyonda yatırılması ve başın fleksiyonda tutularak yüzeysel elektrotlarla EMG kaydı yapılmasıdır. Baş kayıt süresince desteksiz ve yukarıda kasılı olarak tutulur. Akustik stimülasyon esnasında özellikle boyun kaslarının yeterli ve simetrik kasılması için hastaya bilgi verilir ve kayıt arasında boyun gevşetilebilir. SKM kası yeterince aktive edilemezse VEMP elde edilemez. Yaşlı veya kooperasyon sağlanamayan, boyun problemleri olan hastalarda SKM kasında yeterli kasılma sağlanamayacağı için yanıtlar elde edilemeyebilir. Parkinson hastalarındaki istirahat tremoru ve yaş ortalamasının yüksek olmasından dolayı cVEMP testi uygulamasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenle cVEMP yanıtlarının doğru şekilde elde edilebilmesinde hasta seçimi önem taşımaktadır. Bu nedenle çalışmamızda kooperasyon sağlanamayan, tremoru SKM kasını kasma engelleyecek derecede olanlar çalışma dışı bırakıldı. Yaş faktöründe etkili olması nedeniyle iki grup arasında yaş farkı olmamasına dikkat edildi.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada biz Parkinson hastalarında VEMP testinin erken ve ayırıcı tanıda kullanılıp kullanılmayacağını belirlemeyi amaçladık. Çalışmaya farklı evrelerde toplam 30 hasta ve kontrol grubu olarak da 30 sağlıklı gönüllü alındı. Parkinson hastalarının ve kontrol grubunun VEMP yanıtları birbirleriyle kıyaslandı. Parkinson hastalarının ortalama sağ ve sol P13 latansı istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubundan daha uzun bulundu. Ortalama yanıt amplitüdü de istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubundan daha düşük bulundu. Hastaların N23 latansı kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

VEMP vestibulokokolik refleks arkının bir bulgusudur. Vestibulokokolik arkta akustik uyarı kokleaya ulaştıktan sonra sakkul – inferior vestibüler sinir – lateral vestibüler çekirdek – medial vestibulospinal trakt ile SKM kasta sonlanan bir refleksi aktive eder ve bu refleks arkı beyin sapından geçtiği için beyin sapını tutan hastalıklar hakkında bilgi sağlayabilir.

Parkinson hastalığındaki postüral instabilite beyin sapı ve bazal ganglionlar arasındaki kompleks ilişkiler nedeniyle patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda Parkinson hastalarından elde edilen anormal VEMP cevapları elde edilmesi postüral instabilitenin sakkülokolik refleks arkı ile ilgili olabileceğini düşündürdü.

VEMP testi ucuz, güvenilir, kullanımı kolay, hekimler ve hastalar tarafından tolere edilebilen, non invaziv bir testtir. VEMP testinin vestibüler sistem rutin incelemelerinde kullanılması ve bulgularını yorumlanması için deneyim ve bilgi birikimine ihtiyaç bulunmaktadır. Farklı hastalıklarda VEMP testi ile yapılacak araştırmalar, bulguları yorumlamaya ışık tutacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Akyıldız, N., Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. 2002, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.
2. Kuran, O., Sistemik Anatomi Ders Kitabı. 1983, İstanbul: Filiz Kitabevi.
3. Richard, S.S., Tıp Öğrencileri İçin Klinik Anatomi. 1995, İstanbul: Nobel Kitapevi 5.baskı.
4. EG. Shambaugh and E. Glasscock, Surgery of The Ear 4th ed. 1990, Philadelphia: Saunders Co.
5. MS. Allen, et al., Otolaringoloji Temel Bilgiler. 2003, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
6. Çakır, N., Otolaringoloji, Bas ve Boyun Cerrahisi. 2. Baskı. 1999, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
7. Proctor, B., Surgical anatomy of the posterior tympanium Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1978.
8. J.D. Swartz J.D., R., High resolution computed tomography of the middle ear and mastoid. Part I. Normal anatomy including normal variations. 1983.
9. Akyıldız, N., Denge organının anatomisi, in Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi 1. Cilt. 1998, Bilimsel Tıp Yayınevi: Ankara, p. 62-71.
10. Lysakowski, A., R. McCrea, and R. Tomlinson, Anatomy of vestibular end organs and neural pathways, in Cummings CW, et al. Eds. Otolaryngology Head and Neck Surgery, 3 rd ed. 1998, Mosby-Years Book Inc: St Louis. p. 2561-83.
11. Austin, D., Anatomy of the Ear, in Ballenger JJ. Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head&Neck. Lea&Febiger. 1991. p. 922-927.
12. K. Arıncı and A.E. Kulak, İşitme ve denge organları anatomisi, in Anatomi. 1997, Güneş Kitabevi. p. 466-490.
13. Tomlinson, R. and D. Robinson, Signals in vestibular nucleus mediating vertical eye movements in the monkey. Journal of neurophysiology, 1984. 51(6): p. 1121-1136.



14. Kevetter, G.A. and A.A. Perachio, Central projections of first order vestibular neurons innervating the sacculus and posterior canal in the gerbil. *Progress in clinical and biological research*, 1984. 176: p. 279-291.
15. Baker, J., et al., Optimal response planes and canal convergence in secondary neurons in vestibular nuclei of alert cats. *Brain research*, 1984. 294(1): p. 133-137.
16. Lisberger, S. and F. Miles, Role of primate medial vestibular nucleus in long-term adaptive plasticity of vestibuloocular reflex. *Journal of neurophysiology*, 1980. 43(6): p. 1725-1745.
17. Akyıldız, A.N., Vestibüler system fizyolojisi, in *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi*. 1998, Bilimsel Tıp Yayınevi: Ankara. p. 103-116.
18. Paparella, M.L.M.I.I.E.F.P.I., S.D. MM, Gluckman JL, Meyerhof WL. *Otolaryngology*. WB, and -. Saunders Company, *Introduction to Inner Ear (Fluid) Physiology*. 1991: Saunders Company.
19. Abbas, P. and C. Miller, *Physiology of the Auditory System*, in *Otolaryngology Head&Neck Surgery*. 1998, Mosby-Year Book. p. 2831-2874.
20. Mills, J. and W. Adkins, *Anatomy and Physiology of Hearing*, in *Head&Neck Surgery –Otolaryngology*, B. Bailey, Editor. 1993, Lippincott Company: Philadelphia. p. 1441-1461.
21. Brenda, L., Lonsbury-Martin, and G. Martin, *Physiology of the Auditory and Vestibular Systems*, in *Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head&Neck*, B. JJ., Editor. 1991. p. 948-1005.
22. Barnes, G. and L. Forbat, Cervical and vestibular afferent control of oculomotor response in man. *Acta oto-laryngologica*, 1979. 88(1-6): p. 79-87.
23. Baloh, R., V. Honrubia, and H. Konrad, Ewald's second law re-evaluated. *Acta oto-laryngologica*, 1977. 83(1-6): p. 475-479.
24. Chen-Huang, C. and R.A. McCrea, Viewing distance related sensory processing in the ascending tract of deiters vestibulo-ocular reflex pathway. *Journal of Vestibular Research*, 1998. 8(2): p. 175-184.
25. Ardiç, F., *Vertigo*. 2005, İzmir: İzmir Güven Kitapevi.
26. Ballenger, J. and J. Snow, *Otolaringoloji Bas ve Boyun Cerrahisi*. 2000, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.

27. Murofushi, T. and K. Kaga, Vestibular evoked myogenic potential: its basics and clinical applications. 2009: Springer Science & Business Media.
28. Kushiro, K., et al., Saccular and utricular inputs to sternocleidomastoid motoneurons of decerebrate cats. *Experimental brain research*, 1999. 126(3): p. 410-416.
29. Halmagyi, G., et al., Vestibular responses to sound. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2005. 1039(1): p. 54-67.
30. Young, E.D., C. Fernandez, and J. Goldberg, Responses of squirrel monkey vestibular neurons to audio-frequency sound and head vibration. *Acta otolaryngologica*, 1977. 84(1-6): p. 352-360.
31. Murofushi, T. and K. Kaga, Sound sensitivity of the vestibular end-organs and sound-evoked vestibulocollic reflexes in mammals. *Vestibular Evoked Myogenic Potential: Its Basics and Clinical Applications*, 2009: p. 20-24.
32. McCue, M. and J. Guinan, Acoustically responsive fibers in the vestibular nerve of the cat. *The Journal of neuroscience*, 1994. 14(10): p. 6058-6070.
33. Curthoys, I.S., et al., Bone conducted vibration selectively activates irregular primary otolithic vestibular neurons in the guinea pig. *Experimental brain research*, 2006. 175(2): p. 256-267.
34. Cal, R. and F. Bahmad Jr, Vestibular evoked myogenic potentials: an overview. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 2009. 75(3): p. 456-462.
35. Welgampola, M.S. and J.G. Colebatch, Characteristics and clinical applications of vestibular-evoked myogenic potentials. *Neurology*, 2005. 64(10): p. 1682-1688.
36. Janky, K. and N. Shepard, Vestibular evoked myogenic potential (VEMP) testing: normative threshold response curves and effects of age. *Journal of the American Academy of Audiology*, 2009. 20(8): p. 514-522.
37. Colebatch, J. and G. Halmagyi, Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology*, 1992. 42(8): p. 1635-1635.
38. Erbek, H.S., Sağlıklı erişkin bireylerde oküler vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel (OVEMP) normal değerleri. 2012.

39. Rosengren, S., M. Welgampola, and J. Colebatch, Vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future. *Clinical neurophysiology*, 2010. 121(5): p. 636-651.
40. Vries, H.d. and J.D. Bleeker, The Microphonic Activity of the Labyrinth of the Pigeon: Part II: The response of the cristae in the semicircular canals. *Acta oto-laryngologica*, 1949. 37(4): p. 298-306.
41. Bickford, R.G., J.L. Jacobson, and D.T.R. Cody, Nature of average evoked potentials to sound and other stimuli in man. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1964. 112(1): p. 204-218.
42. Murofushi, T. and I.S. Curthoys, Physiological and anatomical study of click-sensitive primary vestibular afferents in the guinea pig. *Acta oto-laryngologica*, 1997. 117(1): p. 66-72.
43. Brantberg, K. and T. Mathiesen, Preservation of tap vestibular evoked myogenic potentials despite resection of the inferior vestibular nerve. *Journal of Vestibular Research*, 2004. 14(4): p. 347-351.
44. De Waele, C., et al., Intratympanic gentamicin injections for Meniere disease Vestibular hair cell impairment and regeneration. *Neurology*, 2002. 59(9): p. 1442-1444.
45. Colebatch, J., G. Halmagyi, and N. Skuse, Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1994. 57(2): p. 190-197.
46. Deriu, F., E. Tolu, and J.C. Rothwell, A sound-evoked vestibulomasseteric reflex in healthy humans. *Journal of neurophysiology*, 2005. 93(5): p. 2739-2751.
47. Ferber-Viart, C., et al., Myogenic vestibular-evoked potentials in normal subjects: a comparison between responses obtained from sternomastoid and trapezius muscles. *Acta oto-laryngologica*, 1997. 117(4): p. 472-481.
48. Wu, C.-H., Y.-H. Young, and T. Murofushi, Tone burst-evoked myogenic potentials in human neck flexor and extensor. *Acta oto-laryngologica*, 1999. 119(7): p. 741-744.
49. Cherchi, M., et al., Sound evoked triceps myogenic potentials. *Otology & Neurotology*, 2009. 30(4): p. 545-550.

50. Watson, S. and J. Colebatch, Vestibular-evoked electromyographic responses in soleus: a comparison between click and galvanic stimulation. *Experimental brain research*, 1998. 119(4): p. 504-510.
51. Murofushi, T., M. Matsuzaki, and C.-H. Wu, Short Tone Burst–Evoked Myogenic Potentials on the Sternocleidomastoid Muscle: Are These Potentials Also of Vestibular Origin? *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 1999. 125(6): p. 660-664.
52. Akin, F.W., et al., The influence of voluntary tonic EMG level on the vestibular-evoked myogenic potential. *Journal of rehabilitation research and development*, 2004. 41(3B): p. 473.
53. Bath, A., N. Harris, and M. Yardley, The vestibulo-collic reflex. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*, 1998. 23(5): p. 462-466.
54. Lee Lim, C., et al., The influence of voluntary EMG activity and click intensity on the vestibular click evoked myogenic potential. *Muscle & nerve*, 1995. 18(10): p. 1210-1213.
55. Welgampola, M. and J. Colebatch, Vestibulocollic reflexes: normal values and the effect of age. *Clinical Neurophysiology*, 2001. 112(11): p. 1971-1979.
56. Murofushi, T., et al., Diagnostic value of prolonged latencies in the vestibular evoked myogenic potential. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 2001. 127(9): p. 1069-1072.
57. Colebatch, J., et al., Vestibular hypersensitivity to clicks is characteristic of the Tullio phenomenon. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1998. 65(5): p. 670-678.
58. Streubel, P.D.C., John P. Carey, Noah Weg, Lloyd B. Minor, Sven-Olrik, Vestibular-evoked myogenic potentials in the diagnosis of superior canal dehiscence syndrome. *Acta Oto-Laryngologica*, 2001. 121(545): p. 41-49.
59. Ban, J.H., et al., Glycerol pure tone audiometry and glycerol vestibular evoked myogenic potential: representing specific status of endolymphatic hydrops in the inner ear. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2007. 264(11): p. 1275-1281.
60. Nola, G., et al., Vestibular evoked myogenic potential in vestibular neuritis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2011. 268(11): p. 1671-1677.

61. Akkuzu, G., B. Akkuzu, and L.N. Ozluoglu, Vestibular evoked myogenic potentials in benign paroxysmal positional vertigo and Meniere's disease. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck*, 2006. 263(6): p. 510-517.
62. Yang, W.S., et al., Clinical significance of vestibular evoked myogenic potentials in benign paroxysmal positional vertigo. *Otology & neurotology*, 2008. 29(8): p. 1162-1166.
63. Jankovic, J., Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2008. 79(4): p. 368-376.
64. Van Den Eeden, S.K., et al., Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *American journal of epidemiology*, 2003. 157(11): p. 1015-1022.
65. Hobson, P., J. Gallacher, and J. Meara, Cross-sectional survey of Parkinson's disease and parkinsonism in a rural area of the United Kingdom. *Movement disorders*, 2005. 20(8): p. 995-998.
66. Wichmann, T. and M. DeLong, Basal ganglia discharge abnormalities in Parkinson's disease, in *Parkinson's Disease and Related Disorders*. 2006, Springer. p. 21-25.
67. Mehler-Wex, C., P. Riederer, and M. Gerlach, Dopaminergic dysbalance in distinct basal ganglia neurocircuits: implications for the pathophysiology of Parkinson's disease, schizophrenia and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurotoxicity research*, 2006. 10(3-4): p. 167-179.
68. Herrero, M.-T., C. Barcia, and J. Navarro, Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Child's Nervous System*, 2002. 18(8): p. 386-404.
69. Błaszczyk, J., Motor deficiency in Parkinson's disease. *Acta neurobiologiae experimentalis*, 1997. 58(1): p. 79-93.
70. Gibb, W.R., Functional neuropathology in Parkinson's disease. *European neurology*, 1997. 38(Suppl. 2): p. 21-25.
71. Galvan, A. and T. Wichmann, Pathophysiology of parkinsonism. *Clinical Neurophysiology*, 2008. 119(7): p. 1459-1474.

72. Wichmann, T. and M.R. DeLONG, Pathophysiology of Parkinson's disease: the MPTP primate model of the human disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2003. 991(1): p. 199-213.
73. Poewe, W., Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 2008. 15(s1): p. 14-20.
74. Poewe, W., Dysautonomia and cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2007. 22(S17): p. S374-S378.
75. Bhidayasiri, R. and D.D. Truong, Motor complications in Parkinson disease: clinical manifestations and management. *Journal of the neurological sciences*, 2008. 266(1): p. 204-215.
76. Berardelli, A., et al., Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*, 2001. 124(11): p. 2131-2146.
77. Contreras-Vidal, J.L., et al., Adaptation to changes in vertical display gain during handwriting in Parkinson's disease patients, elderly and young controls. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2002. 9(2): p. 77-84.
78. Parr-Brownlie, L.C. and B.I. Hyland, Bradykinesia induced by dopamine D2 receptor blockade is associated with reduced motor cortex activity in the rat. *The Journal of neuroscience*, 2005. 25(24): p. 5700-5709.
79. Lozza, C., R. Marie, and J. Baron, The metabolic substrates of bradykinesia and tremor in uncomplicated Parkinson's disease. *Neuroimage*, 2002. 17(2): p. 688-699.
80. Le Cavorzin, P., et al., A computer model of rigidity and related motor dysfunction in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 2003. 18(11): p. 1257-1265.
81. Hughes, A.J., et al., A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Archives of neurology*, 1993. 50(2): p. 140-148.
82. Jankovic, J., Pathophysiology and clinical assessment of parkinsonian symptoms and signs. *Neurological Disease and Therapy*, 2003. 59: p. 71-108.
83. Deuschl, G. and H. Bergman, Pathophysiology of nonparkinsonian tremors. *Movement disorders*, 2002. 17(S3): p. S41-S48.
84. Roller, W.C., et al., Falls and Parkinson's disease. *Clinical neuropharmacology*, 1989. 12(2): p. 98-105.

85. Worth, P.F., A perspective on the current issues in the diagnosis of Parkinson's disease. *British journal of hospital medicine (London, England)*, 2007. 68(5): p. S6, S8-11, S14-5.
86. Hoehn, M.M. and M.D. Yahr, Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*, 1998. 50(2): p. 318-318.
87. Dietz, V., et al., Balance control in Parkinson's disease. *Gait & Posture*, 1993. 1(2): p. 77-84.
88. Pollak, L., et al., Vestibulocervical reflexes in idiopathic Parkinson disease. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 2009. 39(4): p. 235-240.
89. Takeichi, N., et al., Vestibular evoked myogenic potential (VEMP) in patients with acoustic neuromas. *Auris Nasus Larynx*, 2001. 28: p. S39-S41.
90. Zhou, G. and L.C. Cox, Vestibular Evoked Myogenic Potentials History and Overview. *American Journal of Audiology*, 2004. 13(2): p. 135-143.
91. Hong, S.M., et al., Vestibular evoked myogenic potentials in patients with benign paroxysmal positional vertigo involving each semicircular canal. *American journal of otolaryngology*, 2008. 29(3): p. 184-187.
92. Ochi, K., T. Ohashi, and S. Watanabe, Vestibular-evoked myogenic potential in patients with unilateral vestibular neuritis: abnormal VEMP and its recovery. *The Journal of Laryngology & Otology*, 2003. 117(02): p. 104-108.
93. Wang, S.-J. and Y.-H. Young, Vestibular evoked myogenic potentials using simultaneous binaural acoustic stimulation. *Hearing research*, 2003. 185(1): p. 43-48.
94. Ahn, B.-H., et al., Abnormal cervical vestibular-evoked myogenic potential in anterior inferior cerebellar artery territory infarction: frequency, pattern, and a determinant. *Journal of the neurological sciences*, 2011. 307(1): p. 114-119.
95. Bandini, F., et al., The diagnostic value of vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis. *Journal of neurology*, 2004. 251(5): p. 617-621.
96. Itoh, Y.S.K., Katsumi Yoshioka, Makoto Kanaya, Hitomi Enomoto, Fumi Hiraiwa, Masahiro Mizuno, Akinori, Clinical study of vestibular-evoked myogenic potentials and auditory brainstem responses in patients with brainstem lesions. *Acta Oto-Laryngologica*, 2001. 121(545): p. 116-119.

97. Versino, M., et al., Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis patients. *Clinical Neurophysiology*, 2002. 113(9): p. 1464-1469.
98. Çiçekli E, T.A., Müjdecı B, Bilen Ş, Titiz A, Öztekin N, Ak F., Parkinson hastalarında Vemp yanıtları, in *Ulusal Nöroloji Kongresi 2011: Antalya*.
99. Güleç, F., L. Öcek, and Y. Zorlu, Araştırma Yazısı İdiopatik Parkinson Hastalığında Servikal Vestibüler Evoked Myojenik Potansiyeller.
100. Alpini, D., et al., Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis: a comparison between onset and definite cases. *International Tinnitus Journal*, 2005. 11(1): p. 48.
101. Aidar, R.C. and F.A. Suzuki, Vestibular evoked myogenic potential: new perspectives in multiple sclerosis. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 2005. 71(1): p. 48-54.
102. Patkó, T., M. Simó, and Z. Arányi, Vestibular click-evoked myogenic potentials: sensitivity and factors determining abnormality in patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*, 2007. 13(2): p. 193-198.