



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**TRİGEMİNUS SİNİRİNİN MASSETER VEMP YANITLARIYLA  
ALZHEİMER HASTALARI VE NORMAL BİREYLERDE  
İNCELENMESİ**

SULTAN NUR KAYA

ODYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. MUSTAFA BÜLENT ŞERBETÇİOĞLU

İSTANBUL-2023

## TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi  
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ( )  
Anabilim Dalı : Odyoloji  
Tez Sahibi : Sultan Nur KAYA  
Tez Başlığı : Trigemius Sinirinin Masseter VEMP Yanıtlarıyla  
Alzheimer Hastaları ve Normal Bireylerde İncelenmesi  
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Yerleşkesi  
Sınav Tarihi : 28.07.2023

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Danışman** **Kurumu** **İmza**  
Prof. Dr. Mustafa Bülent ŞERBETÇİOĞLU İstanbul Medipol Üniversitesi

**Sınav Jüri Üyeleri**

Prof. Dr. Erol BELGİN Ankara Medipol Üniversitesi  
Dr. Öğr. Üyesi Gül ÖLÇEK İstanbul Medipol Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...../...../ ..... tarih ve ...../..... - ..... sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof. Dr. Neslin EMEKLİ

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü**

## ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

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

  
Sultan Nur KAYA 

## TEŞEKKÜR

Lisans eğitimimden bugüne öğrencisi olma şansına sahip olduğum, daima daha doğrusunu ve iyisini yakalamam için yönlendirmeleriyle bana ışık olan; enerjisini, zamanını ve sabrını benden esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Bülent ŞERBETÇİOĞLU'na teşekkürlerin az kalacağı bilinciyle minnettarlığımı ve şükranlarımı sunuyorum.

Hem eğitim hem de iş hayatımda bilgi ve tecrübelerinden sıklıkla faydalandığım, zorlukları aşmamda akademik ve manevi olarak daima desteğini hissettiğim, bana rehber olan kıymetli hocam Prof. Dr. Erol BELGİN'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Engin bilgileri ve alandaki hakimiyetlerinden daima istifade ettiğim, her sorumu sabırla cevaplayan değerli hocalarım Dr. Öğr. Üye. Oğuz YILMAZ ve Dr. Öğr. Üye. Gül ÖLÇEK'e teşekkürlerimi borç bilirim.

Tezimin zorlandığım her alanında desteğini hissettiğim, tez sürecimi kolaylaştırmama yardımcı olan ve çeşitli imkanlar sunan Uzm. Sinirbilimci Ody. Handan YAMAN ve Uzm. Psk. Suat YILMAZ'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Hem lisans hem de yüksek lisans eğitimimde bana her zaman destek olan, bazen bir hocam olarak bana yol gösteren bazen de bir yakınım olarak samimiyetle öneriler sunan Öğr. Gör. Kerem ERSİN'e, Öğr. Gör. Büşra Nur ESER'e, Öğr. Gör. Şeyma Tuğba ÖZTÜRK'e ve Arş. Gör. Yuşa BAŞOĞLU'na teşekkürlerimi sunuyorum. VEMP cihazını tez çalışmam süresince temin edip kulanmamı sağlayan ERİŞÇİ Elektronik Genel Müdürü Hürol ERİŞÇİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin veri toplama aşamasında bana kapılarını açan ve güler yüzlerini eksik etmeyen Antalya Mavi Ev personellerine sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Birlikte çok eğlendiğim aynı zamanda kendilerinden çok şey öğrendiğim arkadaşlarım Öğr. Gör. Tuğçe KOCA, Öğr. Gör. Merve DAŞBAŞI, Asya BAŞÇİFTÇİ ve Kaan Berke ULUSOY'a; sabrı, sevgisi ve hoşgörüsü ile her adımda beni cesaretlendiren sevgili Ömer DEMİRTAŞ'a hayatıma kattıkları tüm güzellikler için teşekkür ederim.

Son olarak her daim varlıklarından güç bulduğum, beni ben yapan, tüm eğitim hayatım boyunca bana güvenen, destek olan, beni cesaretlendiren, bugünlere gelmemde sonsuz emek harcayan sevgili babam Hüseyin KAYA'ya, sevgili annem Hamide KAYA'ya ve kardeşim Uğur KAYA'ya sonsuz teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU .....	i
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ .....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	viii
<b>1. ÖZET.....</b>	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT .....</b>	<b>2</b>
<b>3. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>3</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>5</b>
4.1. Periferik Vestibüler Sistem.....	5
4.1.1. Otolit organlar .....	5
4.1.2. Tüylü hücreler .....	6
4.2. Santral Vestibüler Sistem .....	9
4.2.1. Vestibüler çekirdekler.....	10
4.3. Vestibüler Refleksler.....	11
4.3.1. Vestibülooküler Refleks (VOR).....	11
4.3.2. Vestibülospinal Refleks .....	11
4.3.3. Vestibülokolik Refleks .....	11
4.4. Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyel (VEMP).....	11
4.4.1. Servikal vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller (cVEMP) .....	12
4.4.2. Oküler vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller (oVEMP) .....	12
4.4.3. Masseter vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller (mVEMP).....	13
4.5. Nervus Trigemini Anatomisi.....	16
4.5.1. Nervus trigemini çekirdek ve bağlantı yolları .....	18
4.6. Alzheimer Hastalığı.....	19
4.6.1. Tarihçesi.....	20
4.6.2. Risk faktörleri.....	20
4.6.2.1. Genetik risk faktörleri .....	20
4.6.2.2. Demografik risk faktörleri.....	21
4.6.3. Bilişsel evre .....	22

4.6.4. Klinik Seyri .....	23
4.6.4.1. Tanı kriterleri .....	23
4.6.5. Alzheimer hastalığının tedavisi .....	25
4.6.5.1. Farmakolojik tedavi .....	25
4.6.5.2. Nonfarmakolojik tedavi .....	25
<b>5. MATERYAL VE METOT .....</b>	<b>26</b>
5.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı .....	26
5.2. Etik Kurul Onayı .....	26
5.3. Araştırmanın Evreni .....	26
5.4. Araştırmanın Örneklemi .....	26
5.5. Örneklem Yöntemi .....	26
5.6. Araştırma Yöntemi .....	27
5.6.1 Odyolojik değerlendirme .....	27
5.6.1.1. Timpanometri .....	27
5.6.1.2. cVEMP ve mVEMP kayıtlaması .....	27
5.7. Verilerin Değerlendirilmesi .....	30
<b>6. BULGULAR.....</b>	<b>31</b>
6.1. Tanımlayıcı Bilgiler .....	31
6.2. mVEMP Ölçümleri .....	32
6.3. cVEMP Ölçümleri.....	38
6.4. mVEMP ve cVEMP Karşılaştırılması.....	42
<b>7. TARTIŞMA.....</b>	<b>45</b>
<b>8. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>51</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>53</b>
<b>10. EKLER .....</b>	<b>67</b>
<b>11. ETİK KURUL ONAYI .....</b>	<b>69</b>
<b>12. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>71</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

**AH:** Alzheimer Hastalığı

**APOE:** Apolipoprotein E

**BBT:** Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

**cVEMP:** Servikal Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyel

**dB:** Desibel

**DSM:** Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı

**EMG:** Elektromiyografi

**Hz:** Hertz

**İL:** İpsilateral

**KL:** Kontralateral

**LC:** Locus Coeruleus

**ms:** milisaniye

**mVEMP:** Masseter Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyel

**MVePC:** Medial Vestibular nucleus Parvocellular

**N:** Veri Sayısı

**nHL:** normal Hearing Level

**NINCDS-ADRDA:** Ulusal Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü, İnme Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği

**REM:** Rapid Eye Movement

**SCM:** Sternocleidomastoid Muscle (Sternokleiodmastoid Kası)

**SPL:** Sound Pressure Level

**VEMP:** Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller

**VKR:** Vestibülökolik Refleks

**Vmes:** Mezensefalik trigeminal çekirdek

**VMR:** Vestibülomasseter Refleks

**VOR:** Vestibüloökuler Refleks

**VSR:** Vestibülospinal Refleks

**Ω:** Ohm

**μV:** Mikrovolt

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1.1. Kemik ve membranöz labirentler.....	5
Şekil 4.1.1.1. Vestibüler sistem uyarımı.....	6
Şekil 4.1.2.1. Tüylü hücre.....	7
Şekil 4.1.2.2. Utrikül ve sakkülün maküler yüzeylerinin görünümü.....	7
Şekil 4.1.2.3: Vestibüler tüy hücrelerinin şeması.....	8
Şekil 4.1.2.4. Tüy hücrelerinde mekanoelektrik iletimi.....	9
Şekil 4.2.1. Santral vestibüler sistem anatomisi.....	9
Şekil 4.4.3.1. Vestibülo-trigeminal multisinaptik yollar.....	14
Şekil 4.4.3.2. Vestibülo-trigeminal monosinaptik yollar.....	15
Şekil 4.4.3.3. mVEMP yolunun şematik diyagramı.....	16
Şekil 4.5.1. Nervus Trigemini dalları.....	17
Şekil 4.5.1.1. Nervus Trigemini çekirdekleri.....	18
Şekil 5.6.1.2.1. cVEMP kayıtlaması için elektrot yerleşim düzeni.....	28
Şekil 5.6.1.2.2. mVEMP kayıtlamasında elektrot yerleşim düzeni.....	29
Şekil 6.2.1. mVEMP P1 latansının gruplara göre karşılaştırılması.....	33
Şekil 6.2.2. mVEMP N1 latansının gruplara göre karşılaştırılması.....	34
Şekil 6.3.1. cVEMP P1 latansının gruplara göre karşılaştırılması.....	38
Şekil 6.3.2. cVEMP N1 latansının gruplara göre karşılaştırılması.....	39

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 4.6.4.1.1.</b> NINCDS-ADRDA Alzheimer tanı kriterleri.....	23
<b>Tablo 4.6.4.1.2.</b> DSM-5'e göre AH ve muhtemel AH tanısı için gerekli tanı kriterleri.....	24
<b>Tablo 5.6.1.2.1.</b> Çalışmada uygulanan cVEMP kayıt protokolü.....	27
<b>Tablo 5.6.1.2.2.</b> Çalışmada uygulanan mVEMP kayıt protokolü.....	28
<b>Tablo 6.1.1.</b> AH evrelere göre mVEMP yanıtları.....	31
<b>Tablo 6.1.2.</b> AH evrelere göre cVEMP yanıtları.....	31
<b>Tablo 6.1.3.</b> Kontrol grubuna göre cVEMP ve mVEMP yanıtları.....	32
<b>Tablo 6.1.4.</b> Demografik özelliklerin evre grubu ile ilişkisi.....	32
<b>Tablo 6.2.1.</b> mVEMP ölçümlerinin hasta grubuna göre karşılaştırılması.....	33
<b>Tablo 6.2.2.</b> mVEMP ölçümlerinin evre grubuna göre karşılaştırılması.....	34
<b>Tablo 6.2.3.</b> mVEMP İL ölçümlerinin evre grubuna göre çoklu karşılaştırılması.....	35
<b>Tablo 6.2.4.</b> mVEMP KL ölçümlerinin evre grubuna göre çoklu karşılaştırılması.....	36
<b>Tablo 6.2.5.</b> mVEMP sağ/sol karşılaştırması.....	37
<b>Tablo 6.2.6.</b> AH evre gruplarında mVEMP sağ/sol karşılaştırması.....	37
<b>Tablo 6.3.1.</b> cVEMP ölçümlerinin hasta grubuna göre karşılaştırılması.....	38
<b>Tablo 6.3.2.</b> cVEMP ölçümlerinin evre grubuna göre karşılaştırılması.....	39
<b>Tablo 6.3.3.</b> cVEMP ölçümlerinin evre grubuna göre çoklu karşılaştırılması.....	40
<b>Tablo 6.3.4.</b> cVEMP sağ/sol karşılaştırması.....	41
<b>Tablo 6.3.5.</b> AH evre gruplarında cVEMP sağ/sol karşılaştırması.....	41
<b>Tablo 6.4.1.</b> mVEMP ve cVEMP karşılaştırılması.....	42
<b>Tablo 6.4.2.</b> AH evre gruplarında mVEMP, cVEMP karşılaştırması.....	43

## 1. ÖZET

### TRİGEMİNUS SİNİRİNİN MASSETER VEMP YANITLARIYLA ALZHEİMER HASTALARI VE NORMAL BİREYLERDE İNCELENMESİ

Masseterik Vestibüler Uyarılmış Potansiyeller aktif masseter kaslarında meydana gelen unilaterale veya bilateral kısa süreli, kısa latanslı, bilateral EMG yanıtlarıdır. mVEMP, vestibüler kompleks ile trigeminal sinir çekirdekleri arasındaki bağlantıyı yansıtır. Mezensefalik trigeminal çekirdek ve locus coeruleus işlevi ile sıkı bir şekilde ilişkili olması ve locus coeruleus Alzheimer hastalığının (AH) geliştiği ilk alan hipotezi düşünüldüğünde mVEMP yanıtlarının Alzheimer hastalığına sahip hastalarda etkilenebileceği düşünüldü. Bu çalışmanın amacı, Alzheimer hastası ve sağlıklı yaşlı bireylerin mVEMP ve cVEMP testlerinde elde ettikleri sonuçların ilişkisini incelemek ve erken, ayırıcı tanıda kullanılabilirliğinin belirlemektir. Çalışmaya 99 birey dahil edildi. Bu bireylerin 48'i sağlıklı birey iken 51'i Alzheimer hastasıydı. Verilerin istatistiksel analizlerinde "SPSS 27.0" kullanıldı. Alzheimer hastalarının mVEMP için P1 latansı kontrol grubuna göre önemli bir şekilde uzun elde edildi. Aynı şekilde cVEMP için de P1 latansı kontrol grubuna göre önemli bir şekilde uzun elde edildi. Alzheimer evresi ilerledikçe latanslarda önemli dercede uzama gözlemlendi. Elde edilen bu sonuçların, Alzheimer tanı ve takip sürecine katkı sağlayabileceği düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Alzheimer Hastalığı, cVEMP, Masseter, mVEMP, Trigeminal sinir

## **2. ABSTRACT**

### **INVESTIGATION OF THE TRIGEMINUS NERVE WITH MASSETER VEMP RESPONSE IN ALZHEIMER PATIENTS AND NORMAL INDIVIDUALS**

Masseteric Vestibular Evoked Potentials are unilateral or bilateral short-term, short-latency, bilateral EMG responses occurring in active masseter muscles. mVEMP reflects the connection between the vestibular complex and trigeminal nerve nuclei.

Considering that the mesencephalic trigeminal nucleus and locus coeruleus are tightly associated with the function and the locus coeruleus is the first site hypothesis where Alzheimer's disease (AD) develops, it was thought that mVEMP responses may be affected in patients with Alzheimer's disease. The aim of this study was to examine the relationship between the mVEMP and cVEMP tests parameters recorded on Alzheimer's patients and healthy individuals in order to determine whether they can be utilize in early differential diagnosis. In total, hundred individuals were included to this study. While 48 of these individuals were healthy individuals, 51 of them had diagnosed with Alzheimer's disease. "SPSS 27.0" was used for the statistical analysis of the data. P1 latency for mVEMP in Alzheimer's patients was significantly longer than those of obtained from the control group. Likewise, for cVEMP, P1 latency was significantly longer than the control group. As the stage of Alzheimer's disease progressed, further elongation was obtained in the latencies. It was thought that these results could contribute to the diagnosis and follow-up process of Alzheimer's.

**Keywords:** Alzheimer Disease, cVEMP, Masseter, mVEMP, Trigeminal nerve

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Demans gibi nörokognif hastalıklar yaşlanmayla birlikte sık görülse de normal yaşlanmanın bir parçası sayılmamaktadır (1). Günümüzde dünya çapında 55 milyondan fazla insanda demans rapor edilmiş olup bunların %60'ından fazlasının az ve orta gelire sahip bölgelerde yaşadığı belirtiliyor (2). Her yıl, yaklaşık 10 milyon yeni vaka ortaya çıkmaktadır (2). Demans hastası kişi sayısının yükselişiyle birlikte 2030 yılında 82, 2050 yılında 150 milyonu aşkın kişinin demans hastası olabileceği düşünülmektedir. Demans hastalığının büyük bir kısmını Alzheimer oluşturur. Vakaların %70'i Alzheimer hastasıdır. Demans ciddi bir nörolojik bozukluktur. Bunun yanısıra hastalığın toplum sağlığına ve ekonomisine çok olumsuz etkileri vardır. Demans tiplerinin önemli bir kısmının hala tam bir tedavisi bulunmamakla birlikte hasta ve yakınlarının sosyal ve ekonomik problemleri hastalığın erken dönemlerde tedavisini önemli kılmaktadır (3).

Günümüzde kullanılan bazı tanı yöntemlerinin demansı erken evrelerde tanımlayabilmesine karşın yüksek maliyetleri nedeniyle yaygınlaşmamıştır. Alzheimer hastalığındaki erken patolojik değişiklikler beynin diğer çevre bölümlerine yayılabilir ve ileri evrelerde beynin tamamını kaplayabilir. Genel kanı neokorteksten başladığı yönünde olsa da son zamanlarda beyin sapının alt yapılarından başlayıp neokorteksi tuttuğu yönünde görüşler de ileri sürülmüştür (4).

Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller (VEMP) beyin sapı arkına yönelik bir testtir ve nöroloji alanında anatomik bölge hastalıklarının tanısı için henüz yeni kullanıma başlanmıştır. Akustik uyarıya verilen yanıtta sternokleidomastoid kastan alınan miyojenik potansiyeller olarak tanımlanabilen cVEMP, sakkulokolik refleksi kullanır. Yıllardır vestibüler sistem hastalıklarını saptamak için nöro-otoloji alanında kullanılan VEMP testleri ucuz ve güvenilir olmasının yanında hastalar büyük oranda bu teste olumlu yaklaşırlar (5-7).

Bu çalışmanın amacı farklı evrelerdeki Alzheimer hastalarında mVEMP ve cVEMP testini kullanarak beyin sapı tutulumunu; sakkulokolik ve masseterik refleks yolağının etkilenip etkilenmediğini, erken ve ayırıcı tanıda kullanılabilirliğini incelemektir.

H0: Alzheimer Hastalığının varlığı ve derecesi, mVEMP test parametreleri üzerine etki göstermemektedir.

H1: Alzheimer Hastalığının varlığı ve derecesi, mVEMP test parametreleri üzerine etki göstermektedir.

H0: Alzheimer Hastalığının varlığı ve derecesi, cVEMP test parametreleri üzerine etki göstermemektedir.

H1: Alzheimer Hastalığının varlığı ve derecesi, cVEMP test parametreleri üzerine etki göstermektedir.

H0: cVEMP ve mVEMP testi parametreleri birbirleri ile uyum göstermemektedir.

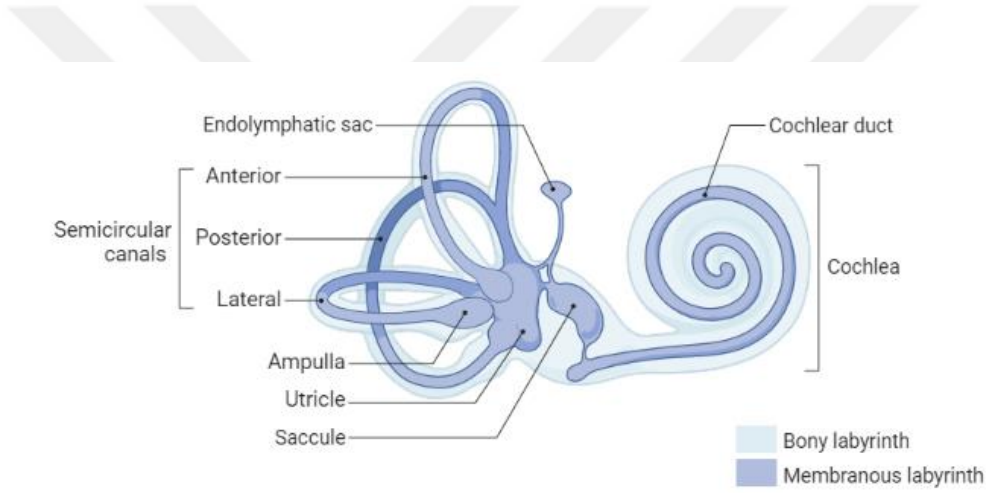
H1: cVEMP ve mVEMP testi parametreleri birbirleri ile uyum göstermektedir.



## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Periferik Vestibüler Sistem

İç kulak, kemik labirent içinde bulunan membranöz labirent içinde bulunan yumuşak doku yapılarından oluşur. Kemik labirent, kafatasının temporal kemiğindeki bir dizi kanal ve boşluktur. İç kulağın anterior bölümü koklea olarak adlandırılır ve sesin algılanmasıyla ilgilidir. Posterior bölge ise vestibül ve yarım daire şeklinde olan semisirküler kanalları içerir (bkz. Şekil 4.1.1). Vestibül, başın ani hareketlerini algulamakla görevlidir (8–10). Membranöz labirent, kemik labirent içinde bulunur ve iki otolitik organ (utrükül ve sakkül) ile lateral, anterior ve posterior semisirküler kanallardan oluşur.

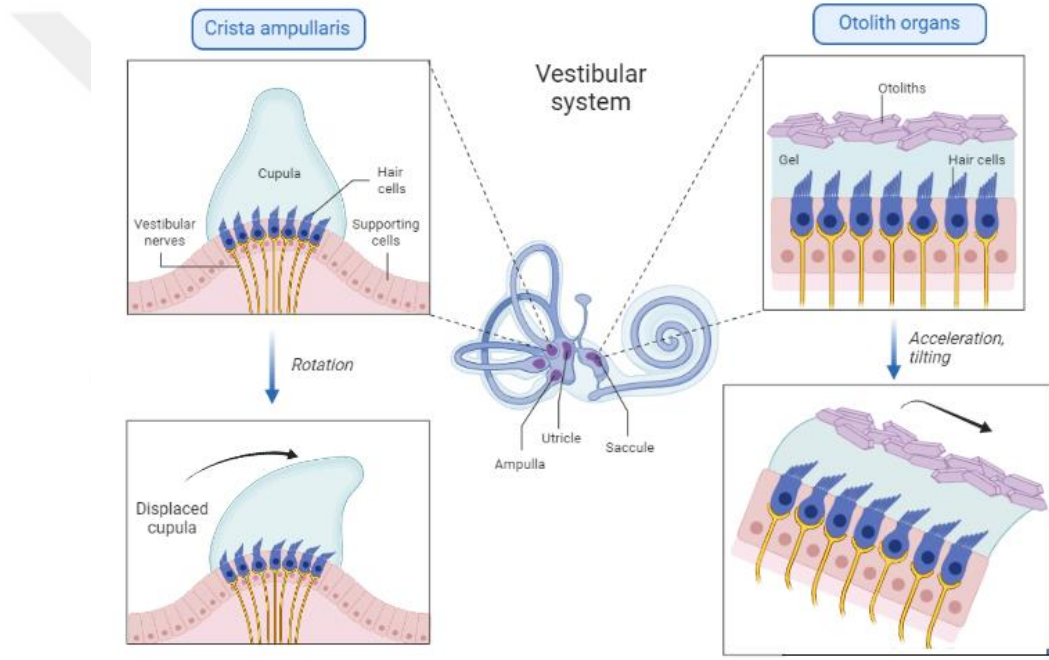


Şekil 4.1.1. Kemik ve membranöz labirentler

#### 4.1.1. Otolit organlar

Otolitin iki organı olan utrükül ve sakkül, iç kulağın duvarında semisirküler kanallar ile koklea arasında yer alır. İnsanlarda yaklaşık olarak 4.000 sakküler afferent ve her bir sakküler makulada yaklaşık 18.000 reseptör varken; 5.000 utrüküler afferent ve her bir utrüküler makulada ise yaklaşık 33.000 reseptör vardır (11–13). Otolitler yapı olarak aynıdır, her ikisi de hafif bir eğriye sahip düz doku tabakalarından oluşur. Bu doku tabakalarına makula denir. Her makulada üç katman vardır. Ana iki tabaka; kafatasına gömülü olan nöroepitelyal tabaka (NEL) ve otokoniyal tabakadır (OL). NEL üzerinde, kompakt jel tabakası ve kolon filaman tabakası bulunur, bunu en üst tabaka olarak OL takip eder (14). NEL'deki reseptör hücreler, yukarı doğru çıkıntı yapan stereocilia'ya sahiptir (15).

Makulanın yüzeyinde jelatine benzer kıvamı olan özel bir zar bulunur. Bu zara otolitik membran denir. Otolitik membran üzerinde otoconia olarak bilinen kalsiyum karbonat kristalleri yer alır. Bu otoconia'nın kökeni Yunanca "kulak kayaları" demektir. Otolith ise otoconiaların toplu adına verilen isimdir. Otoconia'nın ağırlığından dolayı, herhangi bir baş pozisyon değişikliği vestibüler sinire afferent aktivite gönderen tüylü hücrelerin en azından bazı bölgelerinin aktivasyonuna neden olacaktır. Bu, kafa doğrusal olarak hızlandığında eylemsizlik momentinin etkisiyle otolitik zarın alttaki NEL'e göre hareket etmesine neden olur. Bu, makulaya göre tüylü hücrelerin stereociliasını saptırır ve böylece hareketin Şekil 4.1.1.1'de gösterildiği gibi bir nöral sinyale dönüştürülmesini sağlar (10).



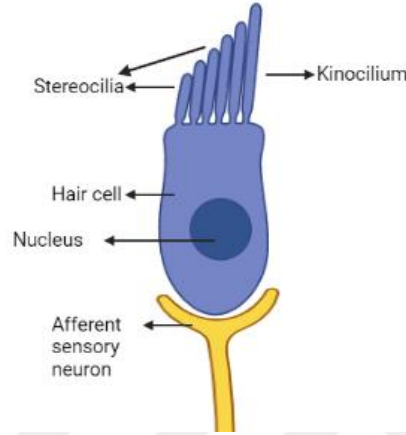
**Şekil 4.1.1.1. Vestibüler sistem uyarımı**

Bazı canlılarda otolitik organlar, akustik enerjiyi algulamaktan sorumlu birincil duyu organıdır. Bunun nedeninin, otolitlerin (özellikle sakkül) alt omurgalılarda işitmeden sorumlu olması ancak zamanla insanlar gibi farklı türlerde başka bir birincil işlev için evrimleşmiş olduğu düşünülmektedir (16). Örneğin balıklarda sakkül algılar (17). İnsanlarda sakkül ve utrikul, her ikisi de seslere, özellikle de yüksek yoğunluklu ses enerjisine karşı bir miktar duyarlılığa sahiptir.

#### 4.1.2. Tüylü hücreler

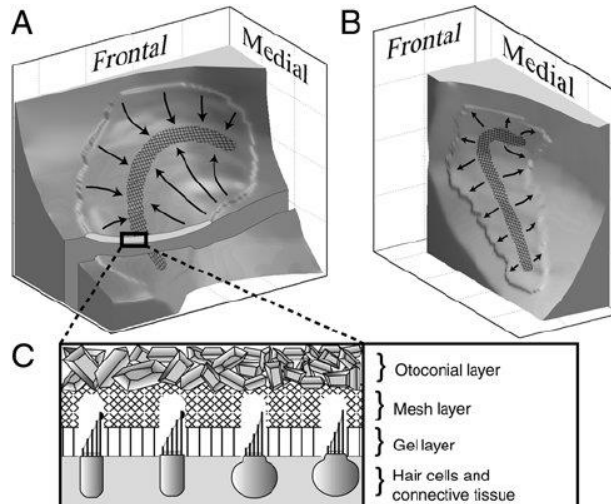
Vestibüler duyu hücreleri, bu hücreler 'saç demetlerine' sahip olduğundan, tüylü

hücreler olarak adlandırılır. Tüylü hücreler mekanoreseptördür. Hücreden çıkan tüylere benzeyen çıkıntılara kinocilium ve stereocilia adı verilir. Kinocilium, tubulin adı verilen bir proteinden yapılmış uzun tüp benzeri bir uzantıdır. Stereocilium kinocilium ile benzerlik gösterir fakat stereocilium daha kısa ve sayıca daha fazladır. Stereocilia, en uzundan en küçüğe doğru, en uzun kinocilium'a en yakın olacak şekilde, yükseklik sırasına göre düzenlenmiştir (10).



**Şekil 4.1.2.1.** Tüylü hücre

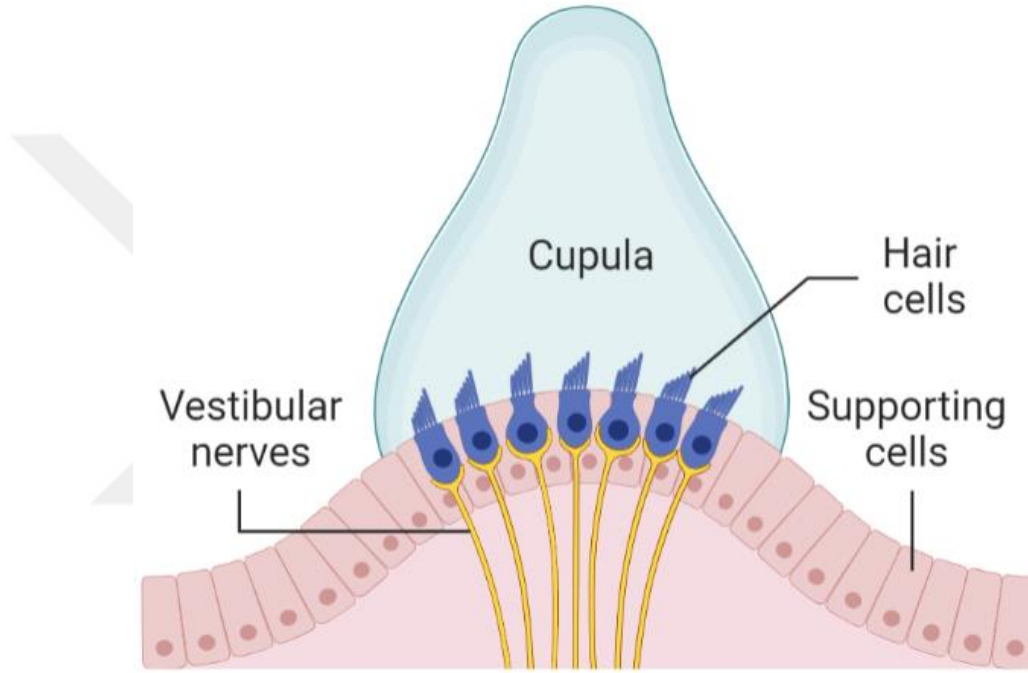
Striola, tüylü hücre demetlerinin oryantasyonu ile tanımlanan otolitik organlar her bir makula boyunca bir ayırıcı çizgidir. Striolanın iki yanına uzanan hücrelerde daha kısa ve sert silyumlar vardır (15). Striola, utrikül ve sakkülde farklı açılara sahiptir, bu organların farklı düzlemlerdeki ivmeyi algılaması için utriküler striola yarı dairesel bir şekle sahipken sakküler striola sigmoidal bir şekle sahiptir (Şekil 4.1.2.2).



**Şekil 4.1.2.2.** Utrikül ve sakkülün maküler yüzeylerinin görünümü (18)

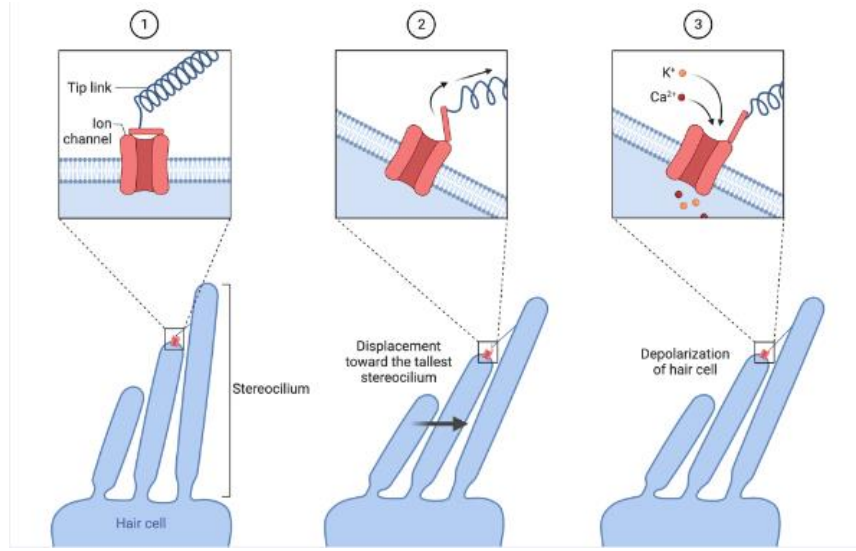
Otolitik organlarda bilinen iki ana tüylü hücre tipi vardır. Bunlar Tip 1 ve Tip 2

tüylü hücreleridir. Tip 1 reseptör hücreleri kadeh şeklindedir. Tip 1 reseptör hücreleri, hücre gövdesini saran nöronlara sahiptir. Tip 1 hücreler ve bu hücrelerle ilişkili sinir lifleri, düzensiz dinlenme deşarj oranlarına sahiptir (15). İstirahat halindeki vestibüler sinirdeki nöronlar (stereocilia nötr pozisyonda), üniform olmayan tonik sinir ateşleme hızı sergileme eğilimindedir. Tip 2 reseptör hücreleri silindirik şekilli hücrelerdir (15). Bu hücreler, tip 1 hücrelerden daha küçük sinaptik bağlantıyla, kendilerine sinaps yapan düzenli (yani tek biçimli) istirahat deşarjı afferent nöronlarına sahiptir.



**Şekil 4.1.2.3:** Vestibüler tüy hücrelerinin şeması

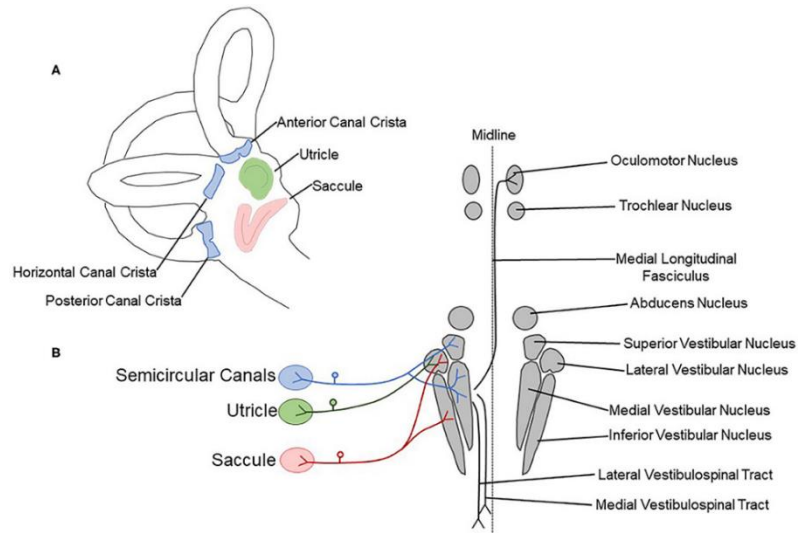
Uç bağlantıları ve kapılı iyon kanalları, stereocilia'nın tepesinde bulunur. Baş eğildiğinde, bu kapılar uç bağlantılarının gerilmesiyle açılarak potasyumun hücreye akmasına izin verir (bkz. Şekil 4.1.2.4). Böylece hücrenin negatif yüklü olan hücre içine pozitif iyon akımının sonucunda, hücre depolarizasyon ortaya çıkar. Bu depolarizasyon, kalsiyum tarafından düzenlenen ve nörotransmitter moleküllerinin sinaptik yarığa salınmasına neden olur ve sonuçta ilgili vestibüler sinirde aksiyon potansiyellerine yol açar. Tersine de meydana gelebilir, yani iyon kanallarını depolarize etmek yerine hücreler hiperpolarize olduğu zaman sinirsel ateşleme hızı düşer (inhibisyon) (10).



Şekil 4.1.2.4. Tüy hücrelerinde mekanoelektrik iletimi

#### 4.2. Santral Vestibüler Sistem

Vestibüler sinir koklear sinirle birleşerek vestibülokoklear (VC) siniri oluşturur. VC siniri meatus acusticus internus'dan fasiyal sinir, nervus intermedius ve labirent arter ile birlikte kafatasının petröz temporal kemiğinden posterior fossaya geçer. Buradan sinir pontomedüller bileşkede beyin sapına girer. Beyin sapından V. CN efferent yolu ve inferior cerebellar demetin arasından vestibüler çekirdeklere ulaşır (11). Vestibüler sinir tekrar ayrılır ve Şekil 4.2.1'de gösterildiği gibi farklı vestibüler çekirdeklere uzanır (9,10).



Şekil 4.2.1. Santral vestibüler sistem anatomisi

#### 4.2.1. Vestibüler çekirdekler

Vestibüler Nuclear Complex vestibüler girdinin birincil işlemcisidir ve iki ana sütunda rostral medulladan ponsa uzanır, medial vestibüler çekirdek, dört çekirdek arasında en büyüğü olup medial sütunu oluştururken; superior, lateral ve inferior vestibüler çekirdekler lateral kolonu oluşturur. Her vestibüler çekirdek hücrenin yapısı, afferent ve efferent lifler arasındaki bağlantısı bakımından farklılık gösterir.

*Medial vestibüler (Schwalbe) çekirdek*, morfolojik görünümü her zaman belirgin olmasa da, superior vestibüler çekirdeğin kaudalinde yer alır. Bu çekirdek, lateral semisirküler kanalların crista ampullaris'inden küçük çaplı afferentleri alır; yükselen lifler, medial longitudinal fasikül yoluyla ekstraoküler kasların motor çekirdeğine giderler ve burada vestibülo-oküler refleksi aracılık ederler. Bu çekirdekten omuriliğe vestibülospinal yoldan iki taraflı olarak inen projeksiyonlar, baş ve boyun hareketinin koordinasyonunu modüle etmek için vestibülo-spinal refleksi de kontrol eder.

*Superior vestibüler (Bechterew) çekirdek*, üstte branchium pontis ve yanlarda restiform cisim ile sınırlandığı dördüncü ventrikülün rostral tabanında bulunmaktadır. Bu çekirdeğe gelen girdilerin çoğu, superior ve posterior semisirküler kanalların crista ampullaris'inden gelen afferent girdilerden alınır. Medial vestibüler çekirdeğe benzer şekilde, vestibülo-oküler refleksi modüle etmek için medial longitudinal fasikülün ipsilateral ve kontralateral yükselen kısmı yoluyla ekstraoküler kaslara efferent lifler gönderir.

*Lateral vestibüler (Deiter) çekirdek*, vestibüler çekirdeklerin en büyük hücre gövdelerine sahiptir ve aynı zamanda krista ampullanın yanısıra makula ve vestibülo-serebellumdan afferent girdi alır. Bu çekirdekten gelen efferent çıkıntılar ipsilateral omurilikte lateral vestibüler traktus ile birleşir. Bu yol, dengeyi ve postürü korumak için gövde ve proksimal ekstansör kaslarındaki refleks tonunu vestibüler spinal refleks yoluyla koordine eder.

*Inferior vestibüler (Desandan) çekirdek*, utrikul ve sakkül makulasından gelen afferent bilgiler, diğer üç vestibüler çekirdeğe ayrıca serebellum ve omuriliğe projeksiyonlar iletir. Inferior vestibüler çekirdek, lateral çekirdeğin kaudalindedir ve bitişik olduğu medial vestibüler çekirdek ile morfolojik olarak karışır (19).

### **4.3. Vestibüler Refleksler**

#### **4.3.1. Vestibülooküler Refleks (VOR)**

Vestibülooküler refleks (VOR) baş hareketleri sırasında sabit görüşün korunmasına yardımcı olan çok önemli bir mekanizmadır. Baş hareketlerindeki değişikliklere yanıt olarak göz hareketlerini koordine etmekten ve başın herhangi bir hareketine rağmen gözlerin uzayda sabit bir noktaya odaklanmış kalmasını sağlamaktan sorumludur.

VOR, telafi ettiği baş hareketinin türüne göre lineer VOR ve açısal VOR denilmektedir (20). Lineer VOR, ileri geri hızlanmalar veya yavaşlamalar gibi doğrusal baş hareketleri ve ayrıca yukarı aşağı hareketler gibi dikey hareketler sırasında gözleri sabitlemekten sorumludur ve doğrusal ivmeleri tespit etmek için birincil sensörler, otolit organlardır (20). Açısal VOR, başın dönmesi veya eğilmesi gibi açısal baş hareketleri sırasında gözleri stabilize etmekten sorumludur ve algılamak için birincil sensörler, semisirküler kanallardır (20).

#### **4.3.2. Vestibülospinal Refleks**

Vestibülospinal Refleks (VSR), vestibüler sistem ile omurilik arasındaki koordinasyonu içeren temel bir mekanizmadır. Bu refleks, başın pozisyonundaki veya hareketindeki değişikliklere tepki olarak kasların pozisyonunu, tonusunu ayarlayarak denge ve postürün korunmasında çok önemli bir rol oynar (10).

#### **4.3.3. Vestibülokolik Refleks**

Vestibülokolik Refleks (VKR), baş pozisyonu ve rotasyonuna yanıt olarak baş hareketlerini koordine eden bir mekanizmadır (21). VKR'in birincil işlevi, vücut hareketleri sırasında, özellikle vücut yerçekimi veya hızlanma gibi dış kuvvetlere maruz kaldığında başı stabilize etmektir. Bu refleks, başı vücutla aynı hizada tutarak sabit bir görüş alanının korunmasına yardımcı olur ve gözlerin çevredeki nesnelere sabit bir şekilde bakmasını sağlar (21,22).

### **4.4. Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyel (VEMP)**

Hayvan çalışmalarında Tullio fenomeninin keşfi, vestibüler sistemin sesle nasıl uyarılabileceğine dair bir araştırma grubunu motive eden ilk bulguydu (9,23,24).

Tullio fenomeninin keşfedilmesinden sonra, Bickford ve arkadaşları tarafından bir vestibüler bağımlı kas tepkisi tanımlandı (25). Miyojenik potansiyeller olarak bilinen bir kasın gövdesinden gelen küçük elektriksel tepkileri kaydetmek için yüzey elektrotları kullanılarak ölçümler yapılmıştır. Tepkiler yalnızca ense (inion) kası

kasıldığında kaydedilmiş ve işitme kaybı olan hastalarda da mevcut olduğu halde vestibüler kaybı olan hastalarda mevcut olmadığı gözlenmiştir.

#### **4.4.1. Servikal vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller (cVEMP)**

Colebatch ve Halmagyi tarafından bu yöndeki çalışmalar sürdürülerek bugün Servikal Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller (cVEMP'ler) olarak bilinen test bataryasını keşfedilmiştir (26). Bununla birlikte, Bickford ve arkadaşları gibi iniondan kayıt yapmak yerine, inion güvenilir olmadığı için elektrotları sternokleidomastoid kasın (SCM) üzerine gelecek şekilde kayıt yapılmıştır (17). cVEMP'lerin kayıtları, yüzey EMG'si (elektromiyografi) kullanılarak gerçekleştirilmiş ve tekrarlanan uyarılara verilen yanıt, belirli bir süre boyunca kaydedilerek bir dalga formunu gösterecek şekilde ortalaması alınmıştır (9). 100 dB click uyarısına yanıt olarak SCM'den küçük bir dalga formunun kaydedilebileceği keşfedilmiştir (26). İç kulağın farklı kısımlarında seçici lezyon bulunan hayvan modelleri, bunun yarım daire kanallarından değil otolitik organlardan gelen bir yanıt olduğunu doğruladı (27). Colebatch ve Rothwell, kas aktivitesini bloke etmek için anestetik kullanarak bu yanıtın miyojenik olduğunu, bu hastalarda daha küçük veya hiç yanıt oluşturmadığını bulmuşlardır (28). cVEMP'nin doğası gereği inhibitör olduğu, ağırlıklı olarak sakküler kökenli olduğu ve sakkül ile inferior vestibüler sinirin bütünlüğünün bir ölçüsünü sağladığı belirlenmiştir (28,29). cVEMP daha da geliştirilmiş ve şu anda birçok klinikte aktif bir şekilde kullanımdadır. Klinik ortamda cVEMP, hasta ipsilateral SCM'sini istemli olarak kasarken sakkülün akustik veya mekanik olarak uyarılmasıyla elde edilir. VKR tarafından üretilen ipsilateral SCM inhibisyonu, tonik olarak kasılmış SCM üzerinde yüzey elektromiyografi (EMG) elektrotları ile ölçülür (30). Tipik bir cVEMP, click uyarılarla stimülasyon için uyarının başlamasından yaklaşık 13 ve 23 ms sonra meydana gelen bir birinci pozitif tepe (P1) ve bir birinci negatif tepe (N1) olmak üzere iki tepe noktasından oluşur (30). Ton burst uyarılarda, dalgaların tepe noktaları (latans) uyarının yükselme süresine bağlıdır (31).

#### **4.4.2. Oküler vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller (oVEMP)**

oVEMP, cVEMP testinden yaklaşık 10 yıl sonra tanımlanmıştır (32,33). Todd ve ark. (2003) çalışmasında ilk önce kemik iletim stimülasyonu yoluyla kafatasının orta hattındaki konumlarda bir elektrot montajı ile EMG aracılığıyla kaydedilmiştir ve bu durum oVEMP'in gelişiminde rol oynamıştır. oVEMP'ye vestibüler sinirin üst

kısımındaki otolitik afferent sinirlerin aracılık ettiği düşünülmektedir. Inferior oblik kasına giden innervasyon yolu kontralateral utrikülden gelir ve utriküler nöral projeksiyonlar inferior oblik göze güçlüdür (15).

#### **4.4.3. Masseter vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller (mVEMP)**

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde yüksek şiddette akustik uyarın verildiğinde, masseter (75), trapezius (76), splenius capitis (77), triceps (78), solus (79) ve frontalis gibi diğer kaslardan yanıt alınmıştır.

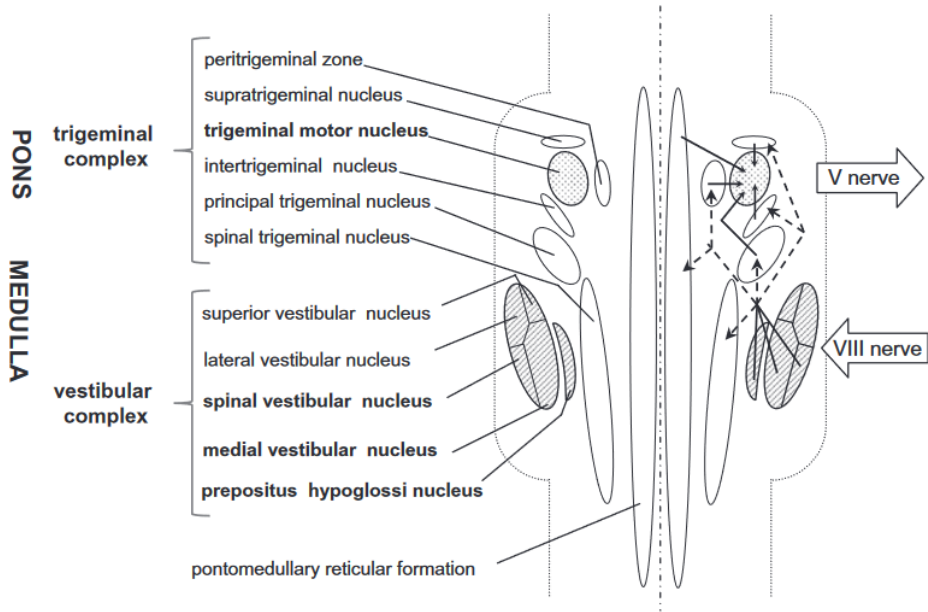
Masseter kaslarının işitsel olan yüksek şiddette click veya ton uyarınlara tepkisi, Meier-Ewert ve arkadaşları tarafından, aktif masseter EMG'sinde sessiz dönemden oluşan bir "akustik çene refleksi" olarak tanımlanmıştır (34). Son organ seviyesindeki vestibüler stimölasyon da aktif masseter kaslarında kısa gecikmeli inhibitör EMG tepkisini uyandırabilir.

mVEMP vestibüler bağımlı inhibitör reflekslerdir (35). İlk olarak sağlıklı bireylerde tonik olarak aktive edilmiş masseter kaslarından transmastoid elektrik stimölasyonu ardından akustik simölasyon kullanılarak kaydedilmiştir (36,37).

Bu yanıt ilk olarak tek taraflı veya çift taraflı transmastoid elektrik stimölasyonunun ardından, vestibülo-masseterik refleksi (VMR) olarak adlandırılan, iki taraflı ve simetrik bir p11/n15 bifazik dalga olarak gösterilmiştir (36).

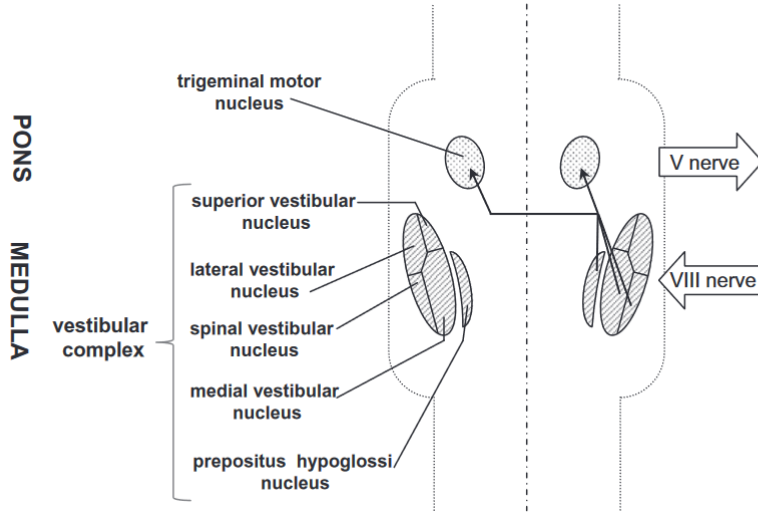
Elektriksel vestibüler stimölasyona verilen kısa gecikmeli masseter yanıtı, ipsilateral masseter kasında çaprazlanmamış bir yolla oluşturulabilir; aynı yanıt, çapraz bir yolla kontralateral kasta üretilir. Bu vestibulotrigeminal bağlantıya, beyin sapı seviyesindeki bir aktarma istasyonunda bulunan inhibitör bir internöron aracılık ediyor olabilir (36).

Vestibüler-trigeminal yanıtlar sonucu latansla birlikte süreye dikkat edildiğinde vestibüler reseptörler ile trigeminal çekirdeklerin ortasında multisinaptik bağlantının varlığı öngörölmüştür. Ayrıca kontralateral yol ipsilateralinden daha kısadır ve daha baskındır (38) (Şekil 4.4.3.1).



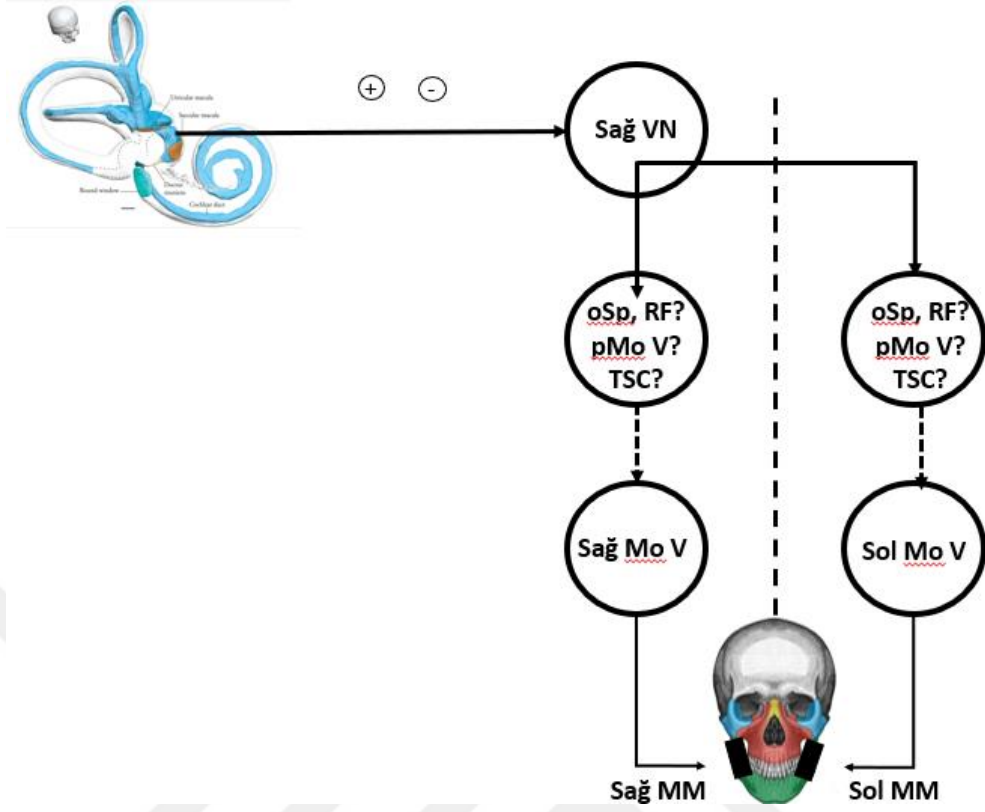
**Şekil 4.4.3.1.** Vestibülo-trigeminal multisinaptik yollar (38)

Hickenbottom ve ark. (1985) çalışmalarında kafa hareketlerine dayalı ampuller reseptörlerdeki girdide yaşanan yükselişin masseter ile motonöron hareketini daha da fazla artırdığını tespit etmiştir (39). Bu hayvan deneyleri için ortaya atılan bilateral, asimetrik uyarıcı vestibüler trigeminal bağlantı yaklaşımıyla benzer sonuç ortaya koymaktadır. Bu teoriden başka Deriu ve arkadaşları, vestibüler sinir distalinin transmastoid elektriksel vestibüler stimülasyon (EVS) tarafından uyarımıyla ortaya çıkan inhibitör VMR tanımı yapmışlardır (36). Bunlar katodal uyarımda P11/N15 dalgasıyken anodal uyarımda N11/P15 dalgası olarak tespit edilmiştir. VMR latansları kısıklık ve bir motor ünitesinde ateşlemenin ani başlangıcı sonucu trigeminal yolun ve daha fazla sinaptik alanı kapsamadığı düşünülmüştür (40). Ratlarla ilgili araştırmalar da bu sonuca benzerdir. İlgili çapraz, monosinaptik vestibülotrigeminal yol yaklaşımına göre vestibüler terminallerin ipsilateral ve kontralateral trigeminal motor nükleuslardaki masseter motoröronlarıyla temas içinde olduğu, ayrıca yolağın medial vestibüler çekirdeğin *parvisellüler hipoglossi* çekirdeğinin ventromedial tarafını bağladığı varsayılmaktadır.



Şekil 4.4.3.2. Vestibülo-trigeminal monosinaptik yollar (38)

VMR'nin daha sonra yüksek yoğunluklu akustik stimülasyon tarafından da uyandırıldığı gösterilmiştir, ancak bu durumda n15 dalgası, basit bir p11/n21 potansiyelinde küçük bir sapma olarak tutarsız bir şekilde görülmüş veya hiç tespit edilememiştir (37). Seçici vestibüler veya koklear lezyonu olan hastalarda gerçekleştirilen başka bir çalışma, p11/15 dalgasının vestibüler kökenini ve p16/n21 dalgasının koklear kaynağını açıklığa kavuşturmuş ve akustik-masseterik refleks (AMR) olarak adlandırılmıştır (41). Sıçanlarda yürütülen anatomik çalışmalar, multisinaptik bir vestibulo-trigeminal yola (42) ek olarak, muhtemelen vestibüler stimülasyona karşı uyarıcı uzun gecikmeli trigeminal tepkilere aracılık ettiğini ortaya çıkarmıştır (38,43–45). Vestibüler çekirdekler ile trigeminal motor çekirdek arasında monosinaptik bir bağlantı mevcuttur (46). İnsanlarda henüz doğrulanmamasına rağmen, bu çapraz ve iki taraflı vestibülo-trigeminal yol, VMR'nin anatomik substratı olabilir (38). AMR'nin anatomik temeli tam olarak bilinmemektedir. İşlevsel çalışmalar, ventral koklear çekirdek, *superior olivary complex* ve *lemniscus lateralis* çekirdeğinin yanı sıra, pontin retiküler formasyonun internöronlarının, işitme sistemi ve masseter kası için premotor alan arasındaki bağlantıyı oluşturabileceğini ileri sürmüştür (47,48).



**Şekil 4.4.3.3.** mVEMP yolunun şematik diyagramı (35)

VMR doğal işlevi, başın ani yukarı veya aşağı eğilmesine yanıt vermektir (37). Örneğin, baş aniden düşürülürse, masseter kası inhibe edilir. Baş aniden yukarı doğru eğilirse, masseter kaslarında bir uyarım olacaktır (37). Masseter kasları esas olarak çiğneme yer alsa da, vestibüler etki, başın ani hareketi sırasında masseter kasının motor çıktısının ince ayarını yapmaya yardımcı olur (Şekil 4.3.2.3) (35).

#### 4.5. Nervus Trigemini Anatomisi

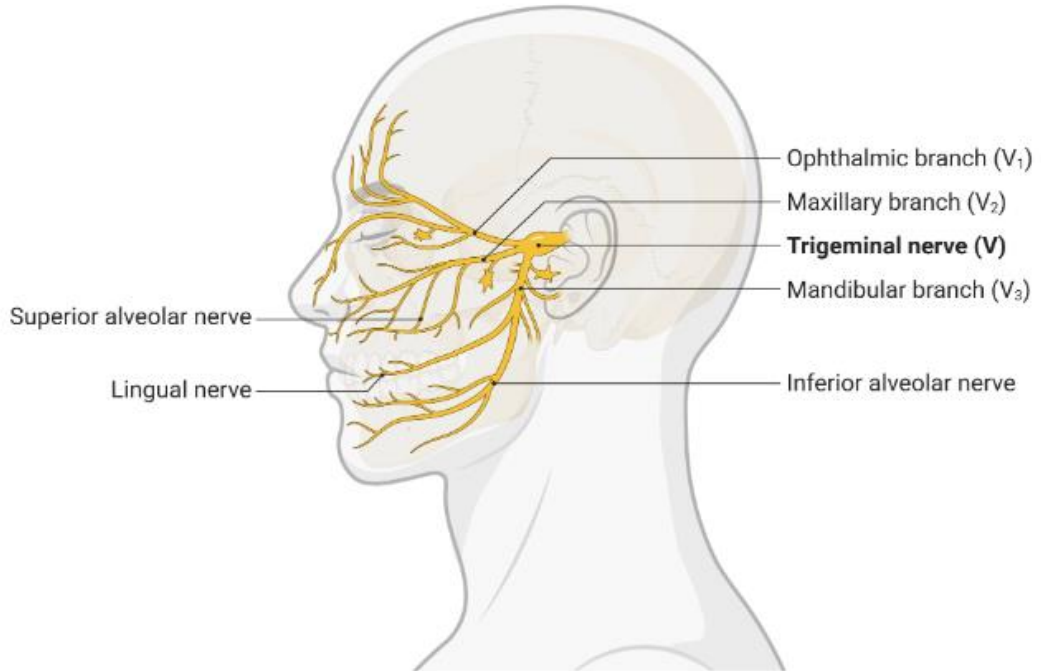
Beyin ya da beyinsapından çıkan, fonksiyonları ise esasta kafa ile boyun kısmını ilgilendiren sinirlere Kraniyal sinirler (kafa çiftleri) denir. Beyin ve beyin sapından 12 çift kraniyal sinir çıkar. Bunlar, kendilerini tanımlayacak, kendine özgü adlar alırken aynı zamanda merkezi sistemden çıkma sıralarına uygun rostro-caudal düzende roman rakamı ile numaralandırılmış olurlar (49).

Merkezi sinir sisteminden beşinci sırada çıkan kraniyal sinir olan nervus trigeminus, baş bölgesinin duyularının önemli bir kısmını alırken başta çiğneme kası olmak üzere bazı kasların motor inervasyonunu sağlar.

Latince üçlü manasında “tria” ile çoklu manasında “geminus” kelimelerinden trigeminus terimi ortaya çıkar. Anatomist Winslow, gözle görülebilen üç ana dalından

dolayı bu sinire 1732’de “nerf trijumeau” adlandırması yapmıştır. Sonraları ise Latin diline “nervus trigeminus” şeklinde aktarılmıştır (50).

Kraniyal sinirlerin en kalını olan nervus trigeminus ponsun ön yüzeyinde biri büyük duyu diğeri küçük motor olmak üzere iki kök olarak çıkar. Üç ana dalı vardır bunlar; Nervus ophthalmicus (V1), nervus maxillaris (V2), nervus mandibularis (V3) ‘dır(49). Trigeminal (V) sinir, beyin sapını iki kök halinde terk eden kompleks bir sinirdir (hem duysal hem de motor aksonları içerir). Motor kök, çiğneme kaslarını (masseter, temporalis ve pterygoids) ve birkaç damak kasını (tensor veli palatini), iç kulağı (tensor timpani) ve üst boynu (milohyoid ve digastrik kasın ön göbeği) innerve eder.



**Şekil 4.5.1.** Nervus Trigeminus dalları

Bu dallar yüz ve başa dağılıp ağrı-ısı, basınç-dokunma ve vibrasyon duyularını merkezi sinir sistemine taşır. Nervus mandibularis içerisinde innerve ettiği kaslara giden motor aksonlar da bulunmaktadır (49,51).

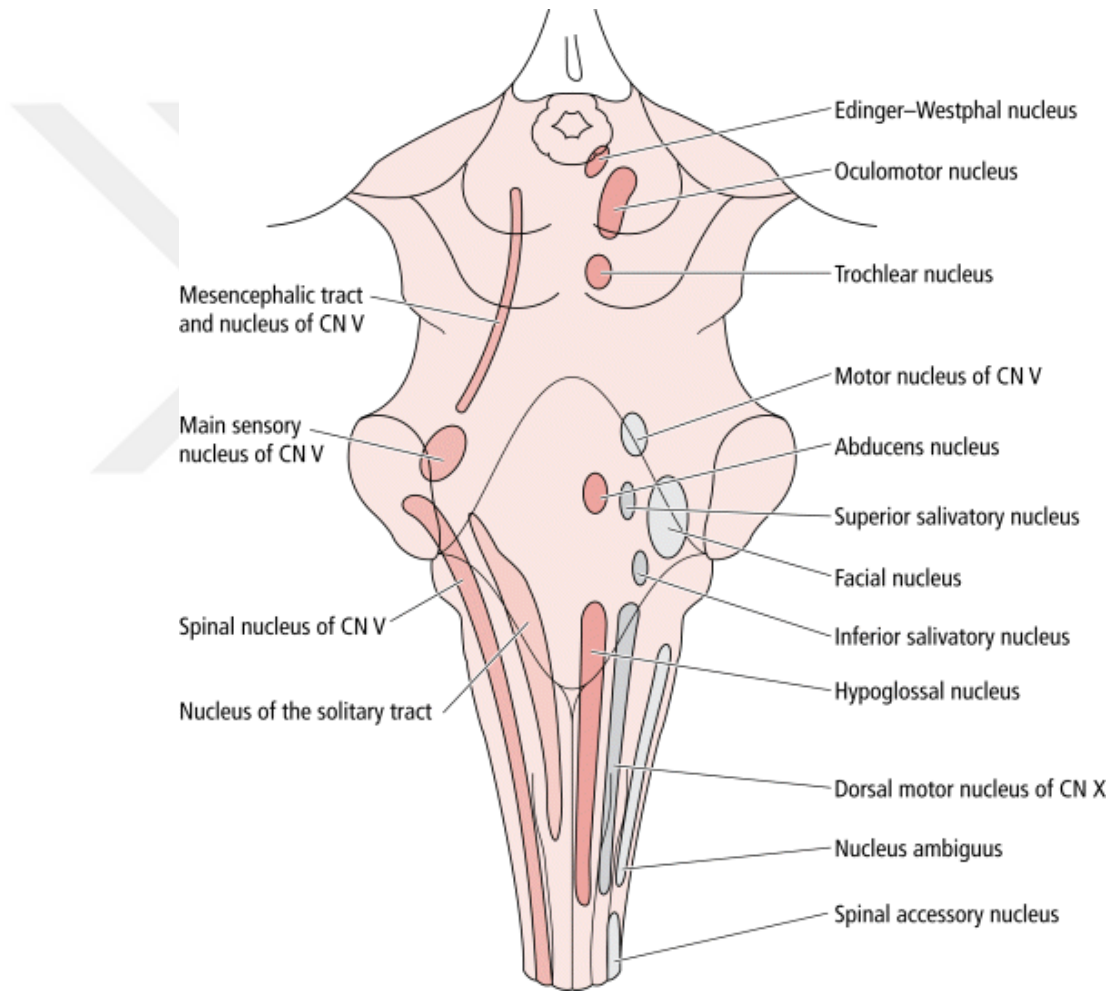
*Nervus ophthalmicus*, oküler motor sinirlerle fissura orbitalis superior’dan geçerek burnu, ön alnı, orbitayı ve kafa derisini kafatasının tepe noktasına kadar innerve eder (52).

*Nervus maxillaris*, yanaktan ağız boşluğunun üst kısmı üzerindeki cildi innerve etmek için sphenoid kemiğin foramen rotundum’dan geçer (52).

*Nervus mandibularis* nervus trigeminalin motor aksonlarını içerir. Sphenoid kemiğin oval forameninden kafatasını terk eder. Alt çene üzerindeki deriden kulağın üstündeki bölgeyi ve dil de dahil olmak üzere ağız boşluğunun alt kısmını innerve eder (52).

#### 4.5.1. Nervus trigeminus çekirdek ve bağlantı yolları

Nervus Trigeminus'un beyin sapında dört tane çekirdek vardır; bunların üç tanesi duyu, bir tanesi motordur.



Şekil 4.5.1.1. Nervus Trigeminus çekirdekleri (53)

*Nucleus principalis nervi trigemini*. Trigeminal gangliondan gelen birincil sıradaki nöronal liflerle sinaps yapan ikinci dereceden hücre gövdelerini içerir. Bu çekirdeğin iki bölümü vardır: dorsomedial ve ventrolateral bölümler. Dorsomedial bölüm sadece oral kaviteden girdi alırken, ventrolateral bölüm trigeminal sinirin üç bölümünden de girdi alır (54).

*Nucleus spinalis nervi trigemini.* Bu çekirdek en büyük trigeminal çekirdektir. Yüzü besleyen üç trigeminal duyuşal bölümün somatotopisinin spinal trigeminal çekirdekte korunduğunu not etmek önemlidir. Bu nedenle, lateral yüzden gelen duyuşal bilgi kaudal olarak pars kaudalis'e, orta (yanak ve göz) pars interopolaris'e ve merkezi yüz (ağız ve burun) pars oralis'e daha fazla yansır. Bu iki çekirdeğe gitmeyen geri kalan duyuşal lifleri bunun yerine mezensefalik çekirdeğe gitmektedir (55–57). Ağrı, sıcaklık ve kaba dokunmadan sorumludur. Bu çekirdeğe özgü olan, duyuşal bilgileri VII, IX ve X kraniyal sinirlerinden (kulak, dil, farinks ve gırtlak) almasıdır (54).

*Nucleus mesencephalicus nervi trigemini* Çiğneme kaslarındaki ve baş ve boyundaki diğer kaslardaki kas liflerinden kaynaklanan bilinçsiz propriyosepsiyondan sorumludur (54). Bu nedenle, diş ağrısı hakkında duyuşal bilgi alma sürecinde esastır, diş kırabilecek aşırı ısırmaı önlemeye yardımcı olur, çiğneme kaslarından gerilme hissi hakkında bilgi alır ve çene sarsıntısı refleksinin afferent kolu olarak hizmet eder (57,58). Nucleus motorius nervi trigemini arasında bir etkileşim vardır. Bu çekirdek, liflerin trigeminal ganglionda bir hücre gövdesine sahip olmaması bakımından benzersizdir. Bunun yerine, germe reseptörlerinden gelen psödonipolar afferent lifler, bilgiyi doğrudan çekirdekdeki hücre gövdesine iletir ve bu daha sonra bilateral olarak, masseter kasının kasılmasına neden olacak şekilde projekte olan trigeminal motor çekirdeğine iletilir (59).

*Nucleus motorius nervi trigemini.* Lifleri sadece trigeminal sinirin mandibular bölümünde bulunur ve iki taraflı olarak korteksten girdi alırlar (54,57,60).

*Duyuşal yolları* Nervus trigeminus'un üç dalı içerisinde yer alan dokunma, ağrı, ısı ve basınç duyuşalarını taşıyan aksonların hücre gövdeleri ganglion trigeminale'de bulunur (53).

Trigeminal sinirin duyuşal çekirdekleri duyuşal bilgileri orofasiyal yapılardan thalamusa iletir.

#### **4.6. Alzheimer Hastalığı**

Alzheimer hastalığı demansın en yaygın nedeni olmakla beraber demans vakalarının %70'ini oluşturur. Sanılanın aksine; yapılan çalışmalar, eğitim kalitesi ve farkındalığın artması, bununla birlikte kontrollerin daha sağlıklı yapılabilmesi ile geçtiğimiz 20 yılda demans prevalans ve insidansı azalmıştır (61). Ancak zamanla

daha çok birey risk içeren yaş aralığında bulunduğu için Alzheimer hastası sayısı giderek artmaktadır. Özellikle sosyal ve sağlık hizmeti sistemleri üzerinde ekonomik etkisi bulunmaktadır.

Dünya çapında, çoğunlukla 60 yaş üstü olmak üzere, bunama ile yaşayan yaklaşık 40 milyon insan olduğu tahmin edilmektedir. Ayrıca bu sayıların 2050 yılına kadar her 20 yılda bir ikiye katlanacağı tahmin edilmektedir (62). Demans prevalansı 50 yaş altı aralığında çok düşüktür, 4000'de 1 vakadan azdır ve bu vakaların yaklaşık %30'u Alzheimer Hastalığı ile bağlantılıdır (63). Alzheimer yaşla güçlü bir şekilde ilişkili olan patolojik bir süreçtir. İnsidansı yaşla birlikte katlanarak artar, ancak 85 yaş civarında plato yapar (64).

#### **4.6.1. Tarihçesi**

Alzheimer hastalığı, 1906 yılında Alman nörolog ve psikiyatrist Alois Alzheimer tarafından keşfedilmiştir (65). Hastalık ilk olarak 51 yaşındaki Auguste D. isimli bir kadında görülmüştür. Dr. Alzheimer, Auguste'nin hafıza, dil ve davranışsal eksikliklerde kendini gösteren agresif bir bunama biçimine sahip olarak tanımlamıştır (65). Dr. Alzheimer, konuşma güçlüğü, ajitasyon ve kafa karışıklığı gibi birçok anormal semptom kaydetmiştir (66). 1906'daki ölümüne kadar beş yıl boyunca onun bakımını takip etmiştir. Ölümünün ardından, Dr. Alzheimer tarafından gerçekleştirilen otopsi sonucunda serebral kortekste dramatik bir küçülme, kan damarlarında yağ birikintileri ve körelmiş beyin hücreleri bulunmuştur (66). AH'nın göstergesi haline gelen nörofibriler yumaklar ile amiloid plakları belirlenmiştir (67). Durum ilk olarak 1907'de tıp literatüründe tartışılarak 1910'da Alzheimer Hastalığı adını almıştır.

#### **4.6.2. Risk faktörleri**

##### **4.6.2.1. Genetik risk faktörleri**

Pek çoğu sporadik AH'de bulunan genler arasına yönelik inandırıcılığı en fazla olan delil 19. Kromozom üstündeki apolipoprotein E (APOE) üzerinde gerçekleşen araştırmalarda bulunmuştur. İlgili genin pek çok alel formu bulunur. Daha fazla rastlanan form APOE  $\epsilon$ 3 alel şeklindedir. Bunun sporadik genç başlangıçlı AH için önemli özelliği vardır; en kritik risk faktörünü gösterdiği düşünülmektedir. Alelin varlığı, alellik varyantın sadece birini bulunduran bireylerde hastalığa yakalanma tehlikesini 2,3 kat artırır. Bu noktada alele yönelik homozit olanlarda ise risk 12-14 kattır (68). APOE  $\epsilon$ 4 alelinin taşınması AH geliştirme riskini artırırken,  $\epsilon$ 2 alelinin koruyucu

olduğu görülmektedir. APOE ε4 alelinin AH başlangıç aşamasını ne şekilde oluşturduğunu gösterebilmek amacıyla çeşitli yaklaşımlar ve görüşler mevcuttur. Hücrede kaçakçılık hareketi değişimini, sinirsel gelişimin inhibisyonu, tau protein fosforilasyonunun basitleştirmesini, amiloid plak oluşumunun yükselmesine yöneliktir. Oluşan beyin görüntüleme ε4'le ilgili fenotip; sinir sisteminindir. Bu sistem azaltılmış hesap kaynaklarıdır. ε4 izoformuna sahip bireylerde hipokampusun kimi kriterleri buna yakın klinik özelliklere sahip taşıyıcı olmayan bireylere kıyasla önemli ölçüde azalmaktadır. Buna ek olarak APOE genetik hali, olması ihtimal risk faktörlerinden sadece biridir.

#### **4.6.2.2. Demografik risk faktörleri**

Yaş, AH için en tutarlı şekilde bildirilen demografik risk faktörleri arasındadır ve aynı zamanda en büyük etkiye sahip olanıdır. Gerçekten de çoğu AH vakası 60 yaşından sonra ortaya çıkar, yaş ilerledikçe yaygınlık artar, ancak 85 yaşından sonra dengelenir (69). Yaşa ek olarak, cinsiyet farklılıkları da bildirilmiştir. Araştırmalar, kadınların erkeklere göre 1.56 (%95 CI: 1.16-2.10) olasılık-risk oranıyla daha fazla AH riskine sahip olduğunu göstermektedir (70). Bunun muhtemel nedeni, kadınların yaşının ilerledikçe hormonlarında yaşanan değişikliklerdir. Buna kanıt olarak bir çalışmada kadınlara hormon tedavisi uygulandıktan sonra AH riski için %54 oranında azalma yaşanması sunulabilir (71). Bu faktörlere ek olarak, düşük eğitim ve mesleki kazanımın da Alzheimer gelişme riskini artırmaya katkıda bulunduğu bulunmuştur (72,73). Eğitimin ve yüksek mesleki kazanımın, nöropatolojik değişiklikler nedeniyle biliş üzerindeki etkilerin daha uzun süreli telafisine ve hafifletilmesine izin verecek bir bilişsel rezerv oluşturmadaki rolüyle ilgilidir (74). Bu nedenle, bariz avantaj, büyük olasılıkla klinik belirtilerin gecikmesini sağlar, çünkü daha yüksek eğitim düzeyine sahip kişiler normalde daha yüksek entelektüel becerilere sahiptir ve muhtemelen telafi edici stratejileri daha fazla kullanabilirler (75). Yakın tarihlerde, diabetes mellitusun AH için bir risk faktörü olarak rolünü araştıran çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Diyabetin AH riskini ciddi ölçüde artırmaya neden olduğunu gösteren kanıtlar vardır ve bu da hem yüksek glikoz düzeylerinin hem de anormal insülin konsantrasyonunun çok önemli bir rol oynadığını gösterir (76,77). Bununla birlikte, diyabetin varlığının AH demansı ve vasküler demans için bir risk faktörü olmasına rağmen, daha yüksek AH nöropatolojisi seviyeleri ile bağlantılı olmadığını öne süren çalışmalar

bulunmaktadır (78). Obezitenin aynı zamanda AH için bir risk faktörü olduğuna dair biriken kanıtlar bulunmaktadır ve bazı araştırmalar, yüksek Vücut Kitle İndeksi'nin (VKİ) AH'nin başlaması için bir risk faktörü oluşturduğunu öne sürerken (79), diğer çalışmalar da bunun önemli olduğunu vurgulamaktadır. Çok sayıda faktörün AH gelişme riski üzerinde etkisi olduğuna dair kanıtlara rağmen (76), APOE ε4 alelinin varlığı hala AH'nin gelecekteki başlangıcının en güçlü göstergesidir.

#### **4.6.3. Bilişsel evre**

AH'na sahip kişilerin başlangıçta gözlenen bilişsel semptomlarına “amnestik tip” ve “amnestik olmayan tip” olmak üzere iki kategoride değerlendirilmiştir. Amnestik tip kendi içinde değerlendirilirken altı evreden oluşur.

Presemptomatik evre; hastalıktan seneler önce (10-15 sene) başlayıp oldukça yavaş ilerler. Alzheimer hastaları için patolojik değişimler başlar. Fakat yapılan testlerde (klinik-nöropsikolojik testler) bir bozukluğa rastlanmaz (80–82) .

Preklinik evre; yalnızca epizodik ve semantik bozulmalara yönelik nöropsikometrik testler ile görülür. Gündelik etkinliklere bir etkisi yoktur, olumsuz durumlar yaşanmaz (80–82).

Hafif bilişsel bozukluk; eşik evresidir. Gündelik aktivitelerde kişi ve çevresinde şikayetler baş gösterir. Karar alma ve vermede zorluk yaşarlar. Yeni bilgiler edinip öğrenmekte zorluklar yaşanır. Klinik demans evreleme puanı 0,5'tir. Bu evredeki her 5 kişiden birinde demans gelişmektedir (80).

Hafif evre; 1-3 yıl sürebilen bu dönemde yakın süreli hafızada bozulmalar ve sıkıntılar yaşanmaktadır. Uzun süreli hafıza genellikle hala iyidir. Günlük aktivitelerde zorluklar belirgindir. Konuşmalar, yakın zamandaki yaşantılar, bilgiler, anılar hatırlanmaz. Psikiyatrik bazı bozukluklar varsa da sosyal beceriler hala bağımsız olarak sürdürülebilir. Hasta benzer veya tamamen aynı konuşmaları tekrar yapıp tepki bekleyebilir. Bazı olaylar ve durumlar hiç yaşanmamış, haberi yokmuş gibi tepkiler verebilir. Klinik demans evreleme puanı 1'dir. Evde, özellikle mutfakta; çevrede, iş esnasında, yolda, trafikte bazı kazalara sebebiyet verebilir (80–82).

Orta evre; manası olmayan diyaloglar kurulur, bunlar sık sık tekrarlanır. İletişimlerde güçlükler artar, anlaşılmayan söylemler gelişir. Hesap işlemleri oldukça zorlaşır. Okuduğu okulları, doğum yılını, ailesine ait bilgileri hatırlamakta son derece güçlük yaşar. Temel kişisel aktivitelerini yardımsız yapamaz duruma gelir. Klinik

demans evreleme puanı 2'dir. Bu evre için 2-10 yıl zaman aralığı görülür (80–82).

Ağır evre; yukarıdaki evrelerde bahsedilen bazı ve aralıklı durumlar artık tamamıyla gerçekleşir. Kişi acıkma, doyma yetilerini kaybeder. Kişi kendi bakımını gerçekleştiremez. Bakım veren birisi şarttır. Beslenme eksikliği, akciğer problemleri gibi sebepler bu dönemde Alzheimer hastalarının ölüm nedenlerinden bazılarıdır (80–82).

#### **4.6.4. Klinik Seyri**

##### **4.6.4.1. Tanı kriterleri**

AH'nın klinik olarak tanılanması aşamasında sıklıkla Ulusal Nörolojik ve İletişim Hastalıkları Enstitüsü, İnme-Alzheimer Hastalığı ve İlişkili Hastalıklar Derneği (NINCDS-ADRDA) ile geliştirilen tanılama ölçütü ve Amerikan Psikiyatri Birliği Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (DSM) kullanılmaktadır (83,84).

**Tablo 4.6.4.1.1. NINCDS-ADRDA Alzheimer tanı kriterleri (83)**

<b>Muhtemel AH Kriterleri</b>
Nöropsikometrik değerlendirmeler ile onaylanması
Bilişsel fonksiyonların en az ikisinde etkilenme görülmesi
Bellek ve diğer bilişsel fonksiyonlarda bozulmanın ilerleyici olması
Bilinç bozukluklarının bulunmaması, bilişsel becerileri etkileyebilecek progresif bir başka hastalığın olmaması
40 ile 90 yaşları arasında başlaması
<b>Muhtemel AH Tanısı şunlarla desteklenmelidir:</b>
Dil işlevlerinde, motor ve algısal işlevlerde nörodejeneratif süreçlerin varlığı
Hastalığın ailedeki varlığının nöropatolojik olarak doğrulanması
Davranış değişiklikleri ve günlük yaşamda meydana gelen işlev kayıpları
Bilgisayarlı Beyin Tomografisinde (BBT) ilerleyici atrofinin görülmesi
Normal Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)
EEG'de normal ya da yavaş dalga boylarının görülmesi
Progresyonun aşamalı olarak devam etmesi
Komorbid olabilecek; depresyon, sanrı, varsanı, insomnia, cinsel bozukluklar gibi semptomların varlığı

İlerleyen dönemlerde bazı hastalarda görülebilen motor işlev bozuklukları ve epilepsi nöbetleri
Yaş ile ilintili normal BBT
<b>Muhtemel AH Tanısı için dışlama durumları</b>
Ani bir başlangıca sahip olma
Erken dönemlerde meydana gelen fokal nörolojik semptomlar
Erken dönemlerde görülen epileptik nöbet veya yürüme problemlerinin varlığı
<b>Olası AH</b>
Demans tablosunu açıklamayı sağlayacak başka bir nörolojik veya psikiyatrik bozukluğun bulunmaması
Demansa eşlik eden, sekonder, sistemik veya nörolojik bir hastalığın varlığı
Bilişsel fonksiyonlarda yoğun progresif tablo çizen ve farklı bir nedenle açıklanamayan kaybın bulunması
<b>Kesin AH Tanısı</b>
Biyopsi ve otopsi ile patolojik olarak desteklenmesi
Kişinin muhtemel AH tanılarının bulunması

**Tablo 4.6.4.1.2.** DSM-5'e göre AH ve muhtemel AH tanısı için gerekli tanı kriterleri (84)

<b>Şiddetli nörobilişsel bozukluk durumu için:</b> Aşağıda yer alan maddelerden en az biri görülüyorsa hastaya AH tanısı konulur. Eğer hiçbiri görülüyorsa muhtemel AH tanısı konmaktadır.
1. Ailede AH öyküsü veya hastalığın kalıtsal varlığının gösterilebilmesi
2. Aşağıdaki maddelerde belirtilen tüm durumların mevcut olması
a. Nöropsikometrik değerlendirmeler sonucunda, bellek ile en az bir bilişsel işlevde etkilenme olduğunun gösterilebilmesi
b. Bilişte progresif gerileme
c. Bilişsel performanslardaki gerilemeyi açıklayacak temel başka durum veya hastalığın bulunmaması
<b>Şiddetli olmayan nörobilişsel bozukluk durumu için:</b> Aile öyküsü varsa veya hastalığın kalıtsal varlığı gösterilebiliyorsa hastaya muhtemel AH tanısı konmaktadır. Bu durumların görülmemesi halinde muhtemel AH tanısı konması için

aşağıdaki maddelerin tümünün karşılanması koşulu aranmaktadır.
1. Bellek ve öğrenme fonksiyonlarında belirgin kayıpların varlığı
2. Bilişte progresif gerileme
3. Bilişsel performanslardaki gerilemeyi açıklayacak temel başka durum veya hastalığın bulunmaması

#### **4.6.5. Alzheimer hastalığının tedavisi**

##### **4.6.5.1. Farmakolojik tedavi**

İlaç endüstrisinin kapsamlı araştırmalarına ve büyük yatırımlarına rağmen AH'nın hala işe yarayan bir tedavisi yoktur. Günümüzde onaylanan tek tedavi şekli, sinaptik ve nöronal işlevi iyileştirmek için nörotransmisyona etki eden semptomatik tedavidir. Mevcut tedavi klinik ilerlemeyi geciktirmede mütevazı bir etkiye sahip olduğu ve hafif ila orta derecede AH sahip olan hastalarda bilişin iyileştirilmesi üzerinde bir süre sınırlı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Temel etki mekanizması, kolinesteraz enziminin inhibe edilmesi yoluyla kolinerjik iletimi iyileştirmektir. Bu ilaçlar, AH'da belirgin bir kolinerjik eksiklik ve kolinerjik çekirdeklerin bozulmasının kanıtlarının sonucudur (85,86). Kolinerjik tedaviye ek olarak en son onayı (16/10/2003) almış AH'nın orta ila şiddetli evreleri için onaylanmış ek bir tedavi vardır. Bu sonucusu glutamaterjik sisteme etki eder ve N-metil-D-aspartat reseptör antagonisti olan Memantin olarak tanımlanmıştır (87).

##### **4.6.5.2. Nonfarmakolojik tedavi**

Farmakolojik olmayan yöntemlerle de AH'nin halihazırdaki seyrinin değişebilmesine olanak sağlayan tedaviler sunulmamakta ve olumlu sonuç alınmamaktadır. Bu tedavi yönteminin etkisi farmakolojik yöntemlerle benzerdir. Farmakolojik olmayan bu yöntemler noninvaziv uyarım teknikleri, davranışsal müdahaleler ve bilişsel işlevleri modüler duruma getiren bilişsel eğitimler gibi farklı şekillerde sıralanabilmektedir. Bu yöntemlerle sağlanabilecek kazanımlar; halihazırdaki bilişsel işlevselliğin korunabilme düzeyini arttırmak, hasta ve hastaya bakım veren bireylerin yaşam kalitesini yükseltmek, telafi edici uygulamalarla hastanın günlük yaşamındaki faaliyetlerini rahat bir şekilde devam ettirmesini sağlamak ve ortaya çıkan davranışsal semptomları olabildiğince azaltmak olarak ifade edilebilir (24).

## **5. MATERYAL VE METOT**

### **5.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı**

Bu çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Klinik Odyoloji Yüksek Lisans tezi kapsamında, İstanbul Medipol Üniversitesi Odyoloji Kliniği ile Antalya Alzheimer Hasta ve Hasta Yakınları Buluşma Merkezinde 10.03.2022- 25.07.2022 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

### **5.2. Etik Kurul Onayı**

Çalışma öncesinde, “İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu” tarafından 11.01.2022 tarihli toplantısında, E-10840098-772.02-182 karar numarasıyla onaylandı. Araştırmaya katılan tüm katılımcılara, bu çalışmanın amacı, çalışmada uygulanacak test yöntemleri ve çalışmanın ne kadar süreceği anlatılarak “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” imzalatıldı.

### **5.3. Araştırmanın Evreni**

İstanbul Medipol Mega Hastanesi TMS Kliniğinden yönlendirilen ve Antalya Alzheimer Hasta ve Hasta Yakınları Buluşma Merkezinden NINCDS-ADRDA kriterlerine göre Alzheimer hastaları ile kontrol grubu için uygun görülen sağlıklı bireyler araştırmanın evrenini oluşturdu.

### **5.4. Araştırmanın Örnekleme**

Alzheimer hastalığı tanısı alan toplamda 51 Alzheimer Hastası, 48 sağlıklı birey olmak üzere 99 katılımcı çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubuna ise odyolojik ve vestibüler şikâyeti olmayıp, orta kulak ve daha önceden geçirilmiş vestibüler patoloji saptanmayan, herhangi bir santral patolojisi bulunmayan sağlıklı bireyler dahil edildi.

### **5.5. Örneklem Yöntemi**

Bu çalışmaya 20-75 yaş arası 51 Alzheimer hastası 48 sağlıklı birey olmak üzere toplam 99 gönüllü birey (n=198 kulak) katıldı.

Hasta grubunun kriterleri:

- 20-75 yaş arası olması.
- NINCDS-ADRDA tanı kriterlerine göre AH tanısına sahip olması.
- Gönüllü olarak araştırmaya katılmayı kabul etmesi ve onam formunu imzalaması.
- VEMP yanıtlarını olumsuz etkileyecek orta kulak patolojisinin bulunmaması.
- Geçirilmiş kulak operasyonunun olmaması.

## Kontrol Grubun Dahil Edilme Kriterleri

- 20-75 yaş arası olması.
- İmmittansmetrik değerlendirmesinde Tip A timpanogramın elde edilmesi.
- Santral patolojisinin olmaması.
- Mevcut ya da geçmiş hikayesinde herhangi bir vestibüler veya sistemik hastalığının olmaması.
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olması.

## 5.6. Araştırma Yöntemi

Çalışmaya katılan tüm bireylerin otoskopik muayeneleri, timpanometri testleri uygulandı. Odyolojik değerlendirmeler sonucunda çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan bireylere cVEMP ve mVEMP uygulandı.

### 5.6.1 Odyolojik değerlendirme

#### 5.6.1.1. Timpanometri

Tüm katılımcılara timpanometri testi uygulanıp test sonucu Tip A olarak tespit edildi ise çalışmaya dahil edildi.

#### 5.6.1.2. cVEMP ve mVEMP kayıtlaması

Vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller test bataryası için Interacoustics® marka Eclipse Smart EP25 cihazın cVEMP modülü kullanılırken mVEMP için setup bölümünden kayıt protokolü oluşturuldu.

**Tablo 5.6.1.2.1.** Çalışmada uygulanan cVEMP kayıt protokolü

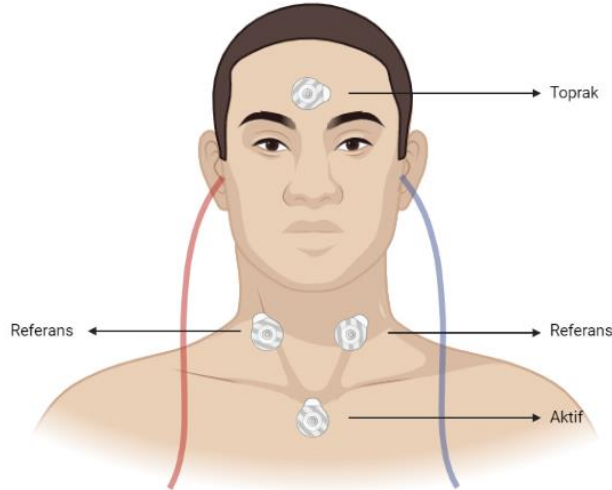
Uyaran	500 Hz Ton Burst
Polarite	Rarefaction
Şiddet	110 dB HL
Uyaran Sıklığı	5.1/sn
Kayıt Filtre Bandı	1-1000 Hz
Averaj Sayısı	200

**Tablo 5.6.1.2.2.** Çalışmada uygulanan mVEMP kayıt protokolü

Uyaran	500 Hz Ton Burst
Polarite	Rarefaction
Şiddet	110 dB HL
Uyaran Sıklığı	5.1/sn
Kayıt Filtre Bandı	1-1000 Hz
Averaj Sayısı	200

Test öncesinde katılımcıların adı, soyadı, cinsiyeti, yaşı gibi kişisel bilgileri “OtoAccess® Veri Tabanına” kaydedildi. Ardından katılımcılar teste hazır hale getirildi. Teste geçmeden, hazırlık bölümünde elektrot yerleştirilecek yüzeyler Weaver and Company marka “Nuprep Skin Prep Gel” kullanılıp gazlı bez (spanch) yardımıyla temizlendi. Her birey için temizlenen yerlere 4 tane tek kullanımlık Ambu® marka Neuroline 720 model kendisinden yapışma özelliğine sahip elektrot kullanıldı.

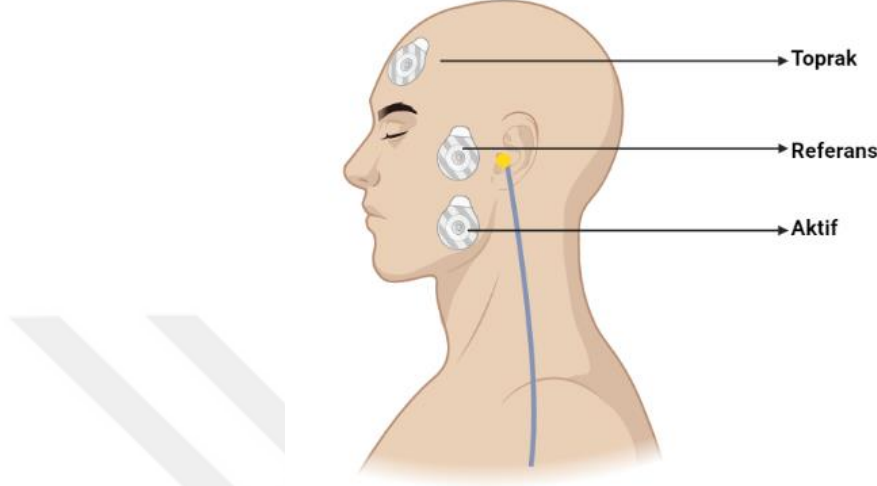
cVEMP elektrot yerleşimi için, iki kısımda sternocleidomastoideus kasının üst  $\frac{1}{3}$ 'üne simetrik biçimde (aktif elektrot), vertekse (referans elektrot) ve sternum kemiğine (toprak elektrot) yerleştirildi (Şekil 5.6.1.2.1.).



**Şekil 5.6.1.2.1.** cVEMP kayıtlaması için elektrot yerleşim düzeni

mVEMP elektrot yerleşimi için, masseter kasının alt üçte biri üzerinde aktif elektrot, mandibula açısına yerleştirilmiş bir referans elektrodu (masseter-mandibula

montajı, mass-mand), zigomatik arkın merkezine yerleştirilmiş bir referans elektrot (masseter-zigomatik montaj, kütle-zyg), alnın üzerine toprak elektrotu yerleştirildi (Şekil 5.6.1.2.2.).



**Şekil 5.6.1.2.2.** mVEMP kayıtlamasında elektrot yerleşim düzeni

Elektrotları takılma işleminden sonra elektrot empedansının  $5k\Omega$  altında; elektrotlar arası empedansın ise  $3k\Omega$ 'un altında olmasına dikkat edildi. Elektrotlar için empedans  $5k\Omega$ 'un üzerine çıktığı durumlarda ise elektrot çıkartılıp o bölge tekrar silinerek empedanslar  $5k\Omega$ 'un altına düşürüldü. İşitsel uyarı vermek amacıyla "E-A-RTONE™ 3A Inset Earphone" kulaklık kullanıldı.

Interacoustics Eclips cihazında test yapılışı sırasında EMG monitörü, kasın olması gerektiği kadar kasılıp kasılmadığı noktasında görsel bir dönüt sağlamaktadır. Kırmızı alan, kasılmaya dair idealden az ya da idealden fazla olduğu bilgisini verirken, yeşil alan kasılmanın ideal olduğunu gösterir. Bu görsel dönüt test sırasında katılımcıların doğru kasılmayı sağlamalarına yardım ettiği için, katılımcılar test esnasında monitörü görebilir şekilde dik ve rahat olacakları bir biçimde ve pozisyonda oturmaları konusunda bilgilendirildi.

cVEMP testi için hastalardan sesi duydukları anda akustik uyarının kontralateral tarafına başlarını çevirmeleri istendi. Önce sağ, daha sonra sol kulağa akustik uyarı verildi. Sternokleidomastoid kasın EMG aktivitesi ipsilateral olarak kaydedildi. Toplamda 99 bireyin 198 kulağına cVEMP uygulandı.

mVEMP testi için uygun kasılma aralığının literatürde bulunmaması sebebiyle

çalışmadan önce katılımcılara arka dişlerini kasılı tutmaları istenerek ortalama değerlere bakılarak belirlenmiş olup “53,5–122,4 mikrovolt” aralığı ayarlandı. Hastalardan en olabildiği şekilde bu aralıkta orta hatta kasılı hali sürdürmeleri istendi. Yeterli kasılmayı sağlayamamış olan hastaların ağızlarına steril bir bez ya da uygun bulunma durumunda kuru kayısı, kuru incir gibi meyveler verilerek dişlerini sıkmaları istendi. Böylece hastalar arasında kasılma farkı oranı en az seviyeye indirildi. Elde edilen dalgaların ortalaması alındığında oluşan ilk pozitif dalga P1(P11) ve ilk negatif dalga N1 (N21) olarak ekranda işaretlenmiştir. Dalgaların, P1 ve N1 latans değerleri, dalgalar arası amplitüd değeri ve kulaklar arası amplitüd asimetri oranı hesaplanıp, istatistiksel analizde bu değerler kullanıldı.

### **5.7. Verilerin Değerlendirilmesi**

Verilerin analizi SPSS 27.0 programı ile yapıldı. Güven düzeyi %95 olarak belirlendi. VEMP parametreleri için ortalama, standart sapma ( $Ort \pm ss$ ), minimum, maksimum istatistikleri verildi. AH grubu ve Kontrol grubu karşılaştırılmasında iki grup için Mann Whitney/bağımsız gruplar t, AH evreleri için Kruskal Wallis/Tek yönlü ANOVA testi, ölçümlerin sağ/sol, mVEMP/cVEMP karşılaştırması için Wilcoxon/bağımlı gruplar t testi, gruplar ile kategorik değişkenlerin ilişkisinde Kikare testi kullanıldı. Tüm ölçümlerde grup ayırımında sağ/sol ve cVEMP/mVEMP değişim test edilmiştir. Aynı zamanda tüm ölçümler gruba göre karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlere göre grup ilişkisi incelendi.

Veriler değerlendirilirken kullanılan anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alındı.

## 6. BULGULAR

### 6.1. Tanımlayıcı Bilgiler

Araştırmamızda kontrol (n=48) ve AH grubu (n=51) olmak üzere 2 gruba toplamda 99 katılımcı dahil edildi.

Kontrol grubundaki 48 kişinin 40'ından bilateral mVEMP yanıtları elde edilirken 7'sinden unilateral yanıt alınırken, 1'inden bilateral yanıt alınmadı; cVEMP yanıtlarında ise 48 kişinin 40'ından normal bifazik yanıtlar elde edilirken 3'ünden unilateral yanıt alınırken, 5'inden bilateral yanıt alınmadı.

AH grubundaki 51 hastanın, 40'ından bilateral mVEMP yanıtı alınırken, 8'inden unilateral yanıt alındı, 3 hastadan bilateral yanıt alınmadı; cVEMP yanıtlarından ise bilateral 40 kişiden yanıt alındı, 4 kişiden unilateral yanıt alındı ve 7'sinden bilateral yanıt alınmadı (Tablo 6.1.1.) (Tablo 6.1.2.).

**Tablo 6.1.1.** AH evrelere göre mVEMP yanıtları

	Hasta Sayısı	Bilateral VEMP (+)		Unilateral VEMP (+)		Bilateral VEMP (-)	
Hafif	19	15	%29,41	3	%5,88	1	%1,96
Orta	18	15	%29,41	2	%3,92	1	%1,96
Orta-Ağır	14	10	%19,61	1	%1,96	2	%3,92
Toplam	51	40	%78,43	6	%11,76	4	%7,84

**Tablo 6.1.2.** AH evrelere göre cVEMP yanıtları

	Hasta Sayısı	Bilateral VEMP (+)		Unilateral VEMP (+)		Bilateral VEMP (-)	
Hafif	19	15	%29,41	2	%3,92	2	%3,92
Orta	18	15	%29,41	1	%1,96	2	%3,92
Orta-Ağır	14	10	%19,61	1	%1,96	3	%5,88
Toplam	51	40	%78,43	4	%7,84	6	%11,76

**Tablo 6.1.3.** Kontrol grubuna göre cVEMP ve mVEMP yanıtları

	Hasta Sayısı	Bilateral VEMP (+)	Unilateral VEMP (+)	Bilateral VEMP (-)
mVEMP	48	40 %83,33	7 %14,58	1 %2,08
cVEMP	48	40 %83,33	3 %6,25	5 %10,41

Araştırma boyunca kontrol grubundaki ve AH grubundaki bilateral VEMP yanıtları karşılaştırılmıştır.

**Tablo 6.1.4.** Demografik özelliklerin evre grubu ile ilişkisi

		AH Hafif	AH Orta	AH Orta- Ağır	Kontrol	p
Cinsiyet	Kadın	9 (60)	11 (73,3)	3 (30)	20 (50)	<b>0,179</b>
	Erkek	6 (40)	4 (26,7)	7 (70)	20 (50)	
Eğitim	Ortaokul	3 (20)	7 (46,7)	4 (40)	7 (17,5)	<b>0,076</b>
	Lise	9 (60)	5 (33,3)	1 (10)	20 (50)	
	Üniversite	3 (20)	3 (20)	5 (50)	13 (32,5)	
El baskınlığı	Sağ	12 (80)	14 (93,3)	10 (100)	40 (100)	<b>0,028*</b>
	Sol	3 (20)	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)	
Diş durumu	Kendi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (25)	<b>0,012*</b>
	Protez	15 (100)	15 (100)	10 (100)	30 (75)	
Yaş		69,2±7,69	69,47±6,21	70±6,2	68,03±6,11	<b>0,769</b>

\* $p < 0,05$  anlamlı ilişki var,  $p > 0,05$  anlamlı ilişki yok, Ki kare/t testi

Hastaların evre grubu ile cinsiyet, eğitim durumu durumları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ). Hastaların evre grubu ile el baskınlığı ( $p = 0,012 < 0,05$ ), diş durumu ( $p < 0,001$ ) arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır. Kontrol grubunda protez diş oranı daha düşüktür (%75,0). Kontrol grubunda protez diş oranı daha düşüktür (%75,0). Alzheimer hafif grupta sol el baskınlığı oranı en yüksektir (%20,0). Hastalarda evre grupları arasında yaş bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p > 0,05$ ).

## 6.2. mVEMP Ölçümleri

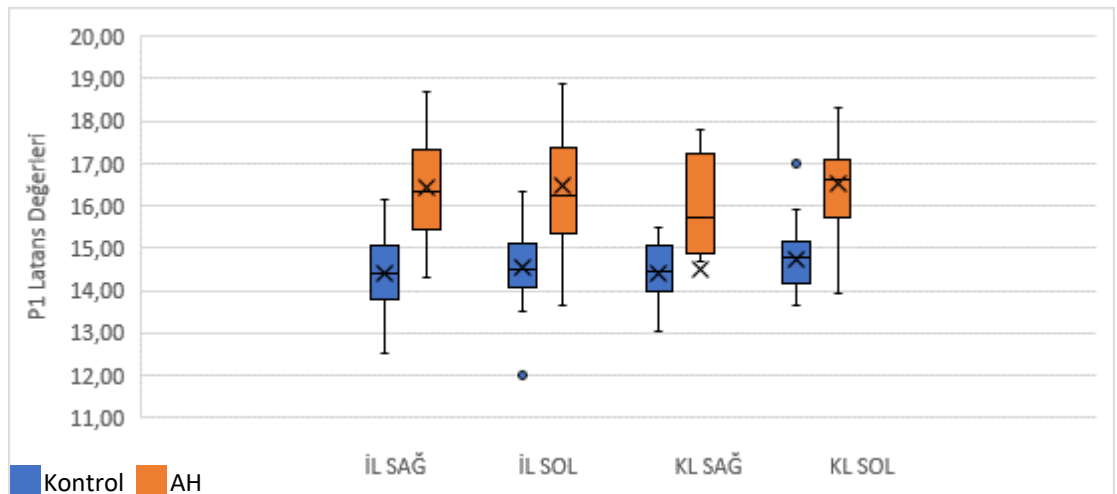
Uygulanan mVEMP testinde ipsilateral (İL) ve kontralateral (KL) ölçüm kullanılarak P1 latansı, N1 latansı ve P1N1 amplitüdüleri hesaplandı. Analiz edilen değerler AH evrelerine ve kulak tarafına göre karşılaştırıldı.

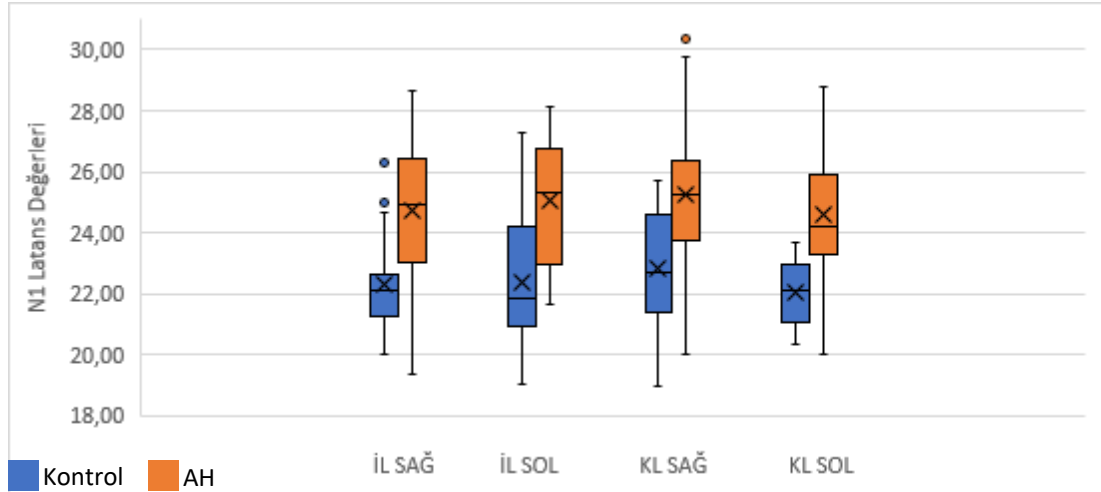
**Tablo 6.2.1.** mVEMP ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Kulak	Grup		p
		AH	Kontrol	
İL P1 Latansı	Sağ	16,41±1,17	14,39±0,89	<b>&lt;0,001</b>
	Sol	16,49±1,53	14,55±0,77	<b>&lt;0,001</b>
İL N1 Latansı	Sağ	24,73±2,42	22,28±1,4	<b>&lt;0,001</b>
	Sol	25,22±2,48	22,82±1,84	<b>&lt;0,001</b>
İL P1N1 Amplitüd (µV)	Sağ	62,99±23,35	79,45±17,06	<b>0,001*</b>
	Sol	67,71±23,74	78,47±15,25	<b>0,019*</b>
KL P1 Latansı	Sağ	16,14±1,09	14,42±0,7	<b>&lt;0,001</b>
	Sol	16,51±1,62	14,73±0,69	<b>&lt;0,001</b>
KL N1 Latansı	Sağ	25,03±2,07	22,39±1,95	<b>&lt;0,001</b>
	Sol	24,62±1,89	22,04±1,01	<b>&lt;0,001</b>
KL P1N1 Amplitüd (µV)	Sağ	67,16±19,1	77,97±16,49	<b>0,008*</b>
	Sol	76,85±27,87	78,92±19,12	<b>0,334</b>

\* $p < 0,05$  anlamlı fark var,  $p > 0,05$  anlamlı fark yok, t/Mann Whitney

Yapılan mVEMP değerlendirme parametrelerinin AH ile Kontrol grubunun karşılaştırılmasında kulak fark etmeksizin İL ve KL ölçümlerinde istatistiksel olarak ( $p < 0,05$ ) bulunduğundan anlamlı farklılık söz konusudur. Sol kulakta KL P1N1 Amplitüdünde istatistiksel anlamlı fark elde edilmedi ( $p = 0,334 > 0,05$ ).

**Şekil 6.2.1.** P1 latansının gruplara göre karşılaştırılması



Şekil 6.2.2. N1 latansının gruplara göre karşılaştırılması

Tablo 6.2.2. mVEMP ölçümlerinin evre grubuna göre karşılaştırılması

	Kulak	Gruplar				p
		AH Hafif	AH Orta	AH Orta- Ağır	Kontrol	
İL P1 Latansı	Sağ	15,19±0,56	16,67±0,47	17,83±0,53	14,39±0,89	<0,001
	Sol	15,56±1,16	16,41±1,22	18,02±1,3	14,55±0,77	<0,001
İL N1 Latansı	Sağ	22,81±1,72	25,16±1,96	26,98±1,61	22,28±1,4	<0,001
	Sol	23,45±1,23	25,63±2,57	27,26±1,97	22,82±1,84	<0,001
İL P1N1 Amplitüd (µV)	Sağ	65,49±27,36	59,65±22,2	64,27±20,04	79,45±17,06	0,006*
	Sol	72,8±29,82	62,64±20,93	67,7±17,07	78,47±15,25	0,060
KL P1 Latansı	Sağ	15,54±0,9	15,89±0,92	17,41±0,21	14,42±0,7	<0,001
	Sol	15,35±1,21	17,05±1,8	17,45±0,58	14,73±0,69	<0,001
KL N1 Latansı	Sağ	23,28±1,3	25,29±1,74	27,25±0,77	22,39±1,95	<0,001
	Sol	23,32±0,84	24,33±1,56	27,01±1,12	22,04±1,01	<0,001
KL P1N1 Amplitüd (µV)	Sağ	75,98±14,13	62,05±19,06	61,61±22,32	77,97±16,49	0,005*
	Sol	87,45±38,71	67,13±17,76	75,54±14,08	78,92±19,12	0,283

Yapılan mVEMP değerlendirme parametrelerinin AH evrelerine göre karşılaştırılmasında kulak fark etmeksizin İL ve KL ölçümlerinde istatistiksel olarak ( $p < 0,05$ ) bulunduğundan anlamlı farklılık söz konusudur. Sol kulakta KL P1N1 Amplitüdünde ( $p = 0,283 > 0,05$ ) ve İL P1N1 Amplitüdünde ( $p = 0,060 > 0,05$ ) istatistiksel anlamlı fark elde edilmedi.

İL ve KL ölçüm fark etmeksizin sağ ile sol kulakta AH hafif, AH Orta, AH Orta-Ağır gruba doğru artan bir ölçüm gözlemlendi.

**Tablo 6.2.3.** mVEMP İL ölçümlerinin evre grubuna göre çoklu karşılaştırılması

<b>Ölçüm</b>	<b>AH Grupları</b>	<b>Grup</b>	<b>p</b>
Sağ İL P1 Latansı	AH Hafif	AH Orta	<b>&lt;0,001</b>
		AH Orta-Ağır	<b>&lt;0,001</b>
		Kontrol	<b>0,001*</b>
	AH Orta	AH Orta-Ağır	<b>&lt;0,001</b>
		Kontrol	<b>&lt;0,001</b>
		AH Orta-Ağır	<b>&lt;0,001</b>
Sağ İL N1 Latansı	AH Hafif	AH Orta	<b>&lt;0,001</b>
		AH Orta-Ağır	<b>&lt;0,001</b>
		Kontrol	<b>0,286</b>
	AH Orta	AH Orta-Ağır	<b>0,007*</b>
		Kontrol	<b>&lt;0,001</b>
		AH Orta-Ağır	<b>&lt;0,001</b>
Sol İL P1 Latansı	AH Hafif	AH Orta	<b>0,023*</b>
		AH Orta-Ağır	<b>&lt;0,001</b>
		Kontrol	<b>0,002*</b>
	AH Orta	AH Orta-Ağır	<b>&lt;0,001</b>
		Kontrol	<b>&lt;0,001</b>
		AH Orta-Ağır	<b>&lt;0,001</b>
Sol İL N1 Latansı	AH Hafif	AH Orta	<b>0,003*</b>
		AH Orta-Ağır	<b>&lt;0,001</b>
		Kontrol	<b>0,284</b>
	AH Orta	AH Orta-Ağır	<b>0,041*</b>
		Kontrol	<b>&lt;0,001</b>
		AH Orta-Ağır	<b>&lt;0,001</b>
Sağ İL P1N1 Amplitüd (µV)	AH Hafif	AH Orta	<b>0,440</b>
		AH Orta-Ağır	<b>0,885</b>
		Kontrol	<b>0,028*</b>
	AH Orta	AH Orta-Ağır	<b>0,585</b>
		Kontrol	<b>0,002*</b>
		AH Orta-Ağır	<b>0,041*</b>

\* $p < 0,05$  anlamlı fark var,  $p > 0,05$  anlamlı fark yok, PostHoc testi (LSD)

Yapılan mVEMP İL ölçüm değerlendirme parametrelerinin gruplar arası çoklu karşılaştırılmasında Sağ ve Sol kulakta N1 Latansında AH Hafif ile Kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ( $p > 0,05$ ). Sağ P1N1 Amplitüdünde AH Hafif grubunun AH Orta ile AH Orta-Ağır grupları ve AH Orta ile AH Orta-Ağır gruplarının karşılaştırılması sonucunda istatistiksel anlamlılık elde edilmedi ( $p > 0,05$ ). Diğer tüm parametrelerin gruplar arası çoklu karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark elde edildi ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 6.2.4.** mVEMP KL ölçümlerinin evre grubuna göre çoklu karşılaştırılması

<b>Ölçüm</b>	<b>AH Grupları</b>	<b>Grup</b>	<b>p</b>
Sağ KL P1 Latansı	AH Hafif	AH Orta	<b>0,205</b>
		AH Orta-Ağır	<b>&lt;0,001</b>
		Kontrol	<b>&lt;0,001</b>
	AH Orta	AH Orta-Ağır	<b>&lt;0,001</b>
		Kontrol	<b>&lt;0,001</b>
		AH Orta-Ağır	<b>&lt;0,001</b>
Sağ KL N1 Latansı	AH Hafif	AH Orta	<b>0,002*</b>
		AH Orta-Ağır	<b>&lt;0,001</b>
		Kontrol	<b>0,089</b>
	AH Orta	AH Orta-Ağır	<b>0,006*</b>
		Kontrol	<b>&lt;0,001</b>
		AH Orta-Ağır	<b>&lt;0,001</b>
Sağ KL P1N1 Amplitüd (µV)	AH Hafif	AH Orta	<b>0,031*</b>
		AH Orta-Ağır	<b>0,046*</b>
		Kontrol	<b>0,707</b>
	AH Orta	AH Orta-Ağır	<b>0,950</b>
		Kontrol	<b>0,003*</b>
		AH Orta-Ağır	<b>0,009*</b>
Sol KL P1 Latansı	AH Hafif	AH Orta	<b>0,001*</b>
		AH Orta-Ağır	<b>&lt;0,001</b>
		Kontrol	<b>0,080</b>
	AH Orta	AH Orta-Ağır	<b>0,013*</b>
		Kontrol	<b>&lt;0,001</b>
		AH Orta-Ağır	<b>&lt;0,001</b>
Sol KL N1 Latansı	AH Hafif	AH Orta	<b>0,016*</b>
		AH Orta-Ağır	<b>&lt;0,001</b>
		Kontrol	<b>&lt;0,001</b>
	AH Orta	AH Orta-Ağır	<b>&lt;0,001</b>
		Kontrol	<b>&lt;0,001</b>
		AH Orta-Ağır	<b>&lt;0,001</b>

\* $p < 0,05$  anlamlı fark var,  $p > 0,05$  anlamlı fark yok, PostHoc testi (LSD)

Yapılan mVEMP KL ölçüm değerlendirme parametrelerinin gruplar arası çoklu karşılaştırılmasında Sağ ve Sol kulakta N1 Latansında AH Hafif ile Kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ( $p > 0,05$ ). Sağ P1N1 Amplitüdünde AH Hafif grubunun AH Orta ile AH Orta-Ağır grupları ve AH Orta ile AH Orta-Ağır gruplarının karşılaştırılması sonucunda istatistiksel anlamlılık elde edilmedi ( $p > 0,05$ ). Diğer tüm parametrelerin gruplar arası çoklu karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark elde edildi ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 6.2.5.** mVEMP sağ/sol karşılaştırması

	AH	p	Kontrol	p
Sağ İL P1 Latansı	16,41±1,17	<b>0,630</b>	14,39±0,89	<b>0,382</b>
Sol İL P1 Latansı	16,49±1,53		14,55±0,77	
Sağ KL P1 Latansı	16,14±1,09	<b>0,233</b>	14,42±0,7	<b>0,024*</b>
Sol KL P1 Latansı	16,51±1,62		14,73±0,69	
Sağ İL N1 Latansı	24,73±2,42	<b>0,138</b>	22,28±1,4	<b>0,097</b>
Sol İL N1 Latansı	25,22±2,48		22,82±1,84	
Sağ KL N1 Latansı	25,03±2,07	<b>0,075</b>	22,39±1,95	<b>0,301</b>
Sol KL N1 Latansı	24,62±1,89		22,04±1,01	
Sağ İL P1N1 Amplitüd (µV)	62,99±23,35	<b>0,305</b>	79,45±17,06	<b>0,765</b>
Sol İL P1N1 Amplitüd (µV)	67,71±23,74		78,47±15,25	
Sağ KL P1N1 Amplitüd (µV)	67,16±19,1	<b>0,147</b>	77,97±16,49	<b>0,672</b>
Sol KL P1N1 Amplitüd(µV)	76,85±27,87		78,92±19,12	

*\*p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok, t/Wilcoxon testleri*

Kontrol grubunda sağ ve sol KL P1 latansı karşılaştırmasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ( $p=0,024<0,05$ ). Diğer ölçümlerde fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 6.2.6.** AH evre gruplarında mVEMP sağ/sol karşılaştırması

	AH Hafif	p	AH Orta	p	AH Orta- Ağır	p
Sağ P1 İL Latansı	15,19±0,56	<b>0,204</b>	16,67±0,47	<b>0,441</b>	17,83±0,53	<b>0,609</b>
Sol P1 İL Latansı	15,56±1,16		16,41±1,22		18,02±1,3	
Sağ P1 KL Latansı	15,54±0,9	<b>0,629</b>	15,89±0,92	<b>0,022*</b>	17,41±0,21	<b>0,878</b>
Sol P1 KL Latansı	15,35±1,21		17,05±1,8		17,45±0,58	
Sağ N1 İL Latansı	22,81±1,72	<b>0,208</b>	25,16±1,96	<b>0,391</b>	26,98±1,61	<b>0,722</b>
Sol N1 İL Latansı	23,45±1,23		25,63±2,57		27,26±1,97	
Sağ N1 KL Latansı	23,28±1,3	<b>0,883</b>	25,29±1,74	<b>0,034*</b>	27,25±0,77	<b>0,628</b>
Sol N1 KL Latansı	23,32±0,84		24,33±1,56		27,01±1,12	
Sağ İL P1N1 Amplitüd (µV)	65,49±27,36	<b>0,402</b>	59,65±22,2	<b>0,704</b>	64,27±20,04	<b>0,637</b>
Sol İL P1N1 Amplitüd(µV)	72,8±29,82		62,64±20,93		67,7±17,07	
Sağ KL P1N1 Amplitüd(µV)	75,98±14,13	<b>0,496</b>	62,05±19,06	<b>0,427</b>	61,61±22,32	<b>0,139</b>
Sol KL P1N1 Amplitüd (µV)	87,45±38,71		67,13±17,76		75,54±14,08	

*\*p<0,05 anlamlı fark var, p>0,05 anlamlı fark yok, t/Wilcoxon testleri*

AH Orta evrede KL mVEMP ölçümünde P1 latansı ( $p=0,022<0,05$ ) ve N1 latansında ( $p=0,034<0,05$ ) sağ ile sol karşılaştırmasında istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi. Diğer ölçümlerde fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

### 6.3. cVEMP Ölçümleri

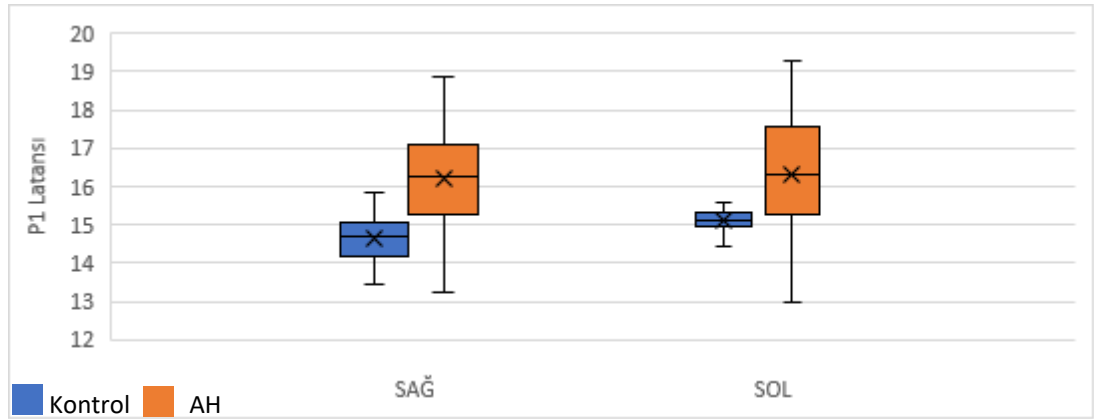
Uygulanan cVEMP testinde P1 latansı, N1 latansı ve P1N1 amplitüdü hesaplandı. Analiz edilen değerler AH evrelerine ve kulak tarafına göre karşılaştırıldı.

**Tablo 6.3.1.** cVEMP ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılması

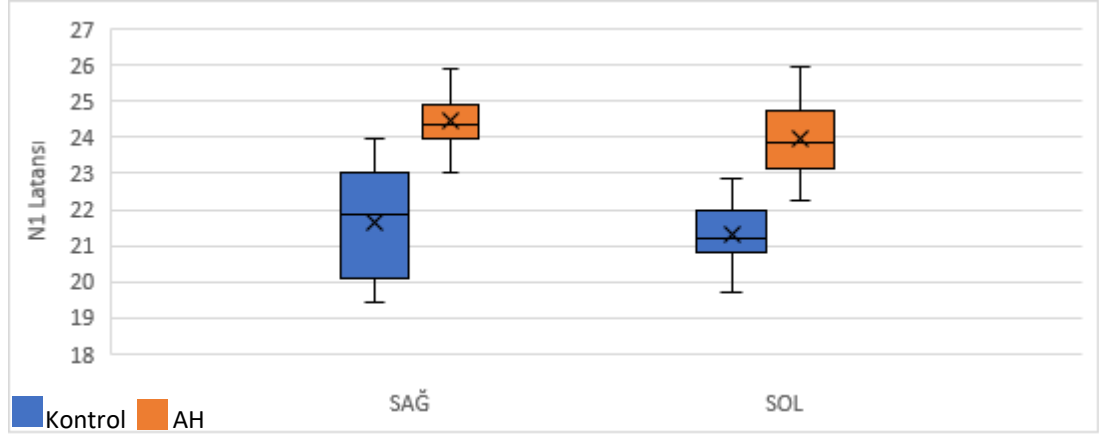
	Kulak	Gruplar		p
		AH	Kontrol	
P1 Latansı	Sağ	16,2±1,31	14,63±0,59	<0,001
	Sol	16,3±1,69	15,12±0,26	<0,001
N1 Latansı	Sağ	24,44±0,7	21,64±1,47	<0,001
	Sol	23,97±0,93	21,28±0,73	<0,001
P1N1 Amplitüd (µV)	Sağ	79,02±16,59	90,84±21,77	0,008*
	Sol	81,61±21,63	73,95±24,15	0,139

\* $p < 0,05$  anlamlı fark var,  $p > 0,05$  anlamlı fark yok, t/Mann Whitney

cVEMP değerlendirme parametrelerinin AH grubu ile kontrol grubu arasında karşılaştırılmasında Sol P1N1 Amplitüdü ( $p=0,139 > 0,05$ ) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır. Diğer ölçümlerde istatistiksel anlamlı fark elde edildi ( $p < 0,05$ ).



**Şekil 6.3.1.** cVEMP P1 latansının gruplara göre karşılaştırılması



Şekil 6.3.2. cVEMP N1 latansının gruplara göre karşılaştırılması

Tablo 6.3.2. cVEMP ölçümlerinin evre grubuna göre karşılaştırılması

	Kulak	Gruplar				p
		AH Hafif	AH Orta	AH Orta-Ağır	Kontrol	
P1 Latansı	Sağ	15,35±1,1	16,03±0,88	17,71±0,72	14,63±0,59	<0,001
	Sol	15,31±1,79	16,08±0,84	18,1±0,95	15,12±0,26	<0,001
N1 Latansı	Sağ	24,49±0,93	24,4±0,59	24,42±0,45	21,64±1,47	<0,001
	Sol	24,14±1,13	23,93±0,75	23,78±0,87	21,28±0,73	<0,001
P1N1 Amplitüd (µV)	Sağ	79,28±16,44	79,19±17	78,38±17,95	90,84±21,77	0,072
	Sol	84,29±18,93	87,99±22,53	68,04±19,92	73,95±24,15	0,069

cVEMP değerlendirme parametrelerinde AH Evrelerine göre karşılaştırılmasında sağ ve sol kulakta P1N1 Amplitüdünde istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Diğer tüm parametrelerde istatistiksel anlamlı fark elde edildi (Tablo 6.3.2.).

**Tablo 6.3.3.** cVEMP ölçümlerinin evre grubuna göre çoklu karşılaştırılması

<b>Ölçüm</b>	<b>Grup</b>	<b>Grup</b>	<b>p</b>
Sağ P1 Latansı	AH Hafif	AH Orta	<b>0,020*</b>
		AH Orta-Ağır	<b>&lt;0,001</b>
		Kontrol	<b>0,003*</b>
	AH Orta	AH Orta-Ağır	<b>&lt;0,001</b>
		Kontrol	<b>&lt;0,001</b>
		AH Orta-Ağır	Kontrol
Sağ N1 Latansı	AH Hafif	AH Orta	<b>0,829</b>
		AH Orta-Ağır	<b>0,880</b>
		Kontrol	<b>&lt;0,001</b>
	AH Orta	AH Orta-Ağır	<b>0,966</b>
		Kontrol	<b>&lt;0,001</b>
		AH Orta-Ağır	Kontrol
Sol P1 Latansı	AH Hafif	AH Orta	<b>0,025*</b>
		AH Orta-Ağır	<b>&lt;0,001</b>
		Kontrol	<b>0,495</b>
	AH Orta	AH Orta-Ağır	<b>&lt;0,001</b>
		Kontrol	<b>0,001*</b>
		AH Orta-Ağır	Kontrol
Sol N1 Latansı	AH Hafif	AH Orta	<b>0,507</b>
		AH Orta-Ağır	<b>0,303</b>
		Kontrol	<b>&lt;0,001</b>
	AH Orta	AH Orta-Ağır	<b>0,660</b>
		Kontrol	<b>&lt;0,001</b>
		AH Orta-Ağır	Kontrol

\* $p < 0,05$  anlamlı fark var,  $p > 0,05$  anlamlı fark yok, PostHoc testi (LSD)

cVEMP ölçüm parametrelerinin gruplar arası çoklu karşılaştırılmasında Sağ ve Sol N1 Latansında AH Hafif grubunun AH Orta ile AH Orta-Ağır grupları ve AH Orta grubunun AH Orta-Ağır ile karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark elde edilmedi ( $p > 0,05$ ). Sol P1 Latansında ise AH Hafif ile Kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Diğer parametrelerin çoklu karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark elde edildi ( $p < 0,05$ ).

**Tablo 6.3.4.** cVEMP sağ/sol karşılaştırması

	AH	p	Kontrol	p
Sağ P1 Latansı	16,2±1,31	<b>0,644</b>	14,63±0,59	<b>&lt;0,000</b>
Sol P1 Latansı	16,3±1,69		15,12±0,26	
Sağ N1 Latansı	24,44±0,7	<b>0,013*</b>	21,64±1,47	<b>0,172</b>
Sol N1 Latansı	23,97±0,93		21,28±0,73	
Sağ Amplitüd	79,02±16,59	<b>0,574</b>	90,84±21,77	<b>0,003*</b>
Sol Amplitüd	81,61±21,63		73,95±24,15	

\* $p < 0,05$  anlamlı fark var,  $p > 0,05$  anlamlı fark yok, t/Wilcoxon testleri

Kontrol grubunda sağ ve sol karşılaştırılmasında P1 Latansı ( $p < 0,000$ ) ve P1N1 amplitüd ( $p = 0,003 < 0,005$ ) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır. N1 Latansında ( $p = 0,172 > 0,05$ ) anlamlı fark bulunmamaktadır.

AH grubunda sağ ve sol karşılaştırılmasında N1 Latansında ( $p = 0,013 < 0,05$ ) istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır. P1 Latansı ( $p = 0,644 > 0,05$ ) ve P1N1 Amplitüdü ( $p = 0,574 > 0,05$ ) arasından anlamlı fark bulunmamaktadır.

**Tablo 6.3.5.** AH evre gruplarında cVEMP sağ/sol karşılaştırması

	AH Hafif	p	AH Orta	p	AH Orta-Ağır	p
Sağ P1 Latansı	15,35±1,1	<b>0,935</b>	16,03±0,88	<b>0,584</b>	17,71±0,72	<b>0,316</b>
Sol P1 Latansı	15,31±1,79		16,08±0,84		18,1±0,95	
Sağ N1 Latansı	24,49±0,93	<b>0,390</b>	24,4±0,59	<b>0,040*</b>	24,42±0,45	<b>0,053</b>
Sol N1 Latansı	24,14±1,13		23,93±0,75		23,78±0,87	
Sağ P1N1 Amplitüd ( $\mu V$ )	79,28±16,44	<b>0,532</b>	79,19±17	<b>0,198</b>	78,38±17,95	<b>0,318</b>
Sol P1N1 Amplitüd ( $\mu V$ )	84,29±18,93		87,99±22,53		68,04±19,92	

\* $p < 0,05$  anlamlı fark var,  $p > 0,05$  anlamlı fark yok, t/Wilcoxon testleri

AH Orta evresinde sağ ve sol karşılaştırılmasında N1 Latansında ( $p = 0,040 < 0,05$ ) istatistiksel anlamlı fark elde edildi. Diğer parametreler arasında sağ ve sol karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

#### 6.4. mVEMP ve cVEMP Karşılaştırılması

Katılımcılara uygulanan mVEMP ve cVEMP testlerinin ölçüm değerleri karşılaştırıldı. mVEMP ve cVEMP karşılaştırılmasından elde edilen istatistik veriler Tablo 6.4.1’de gösterildi.

**Tablo 6.4.1.** mVEMP ve cVEMP karşılaştırılması

	AH	p	Kontrol	p
mVEMP Sağ P1 İL	16,41±1,17	<b>0,267</b>	14,39±0,89	<b>0,195</b>
cVEMP Sağ P1	16,2±1,31		14,63±0,59	
mVEMP Sağ P1 KL	16,14±1,09	<b>0,751</b>	14,42±0,7	<b>0,181</b>
cVEMP Sağ P1	16,2±1,31		14,63±0,59	
mVEMP Sağ N1 İL	24,73±2,42	<b>0,486</b>	22,28±1,4	<b>0,076</b>
cVEMP Sağ N1	24,44±0,7		21,64±1,47	
mVEMP Sağ N1 KL	25,03±2,07	<b>0,119</b>	22,39±1,95	<b>0,081</b>
cVEMP Sağ N1	24,44±0,7		21,64±1,47	
mVEMP Sağ İL P1N1 Amplitüd (µV)	62,99±23,35	<b>0,001*</b>	79,45±17,06	<b>0,015*</b>
cVEMP Sağ P1N1 Amplitüd (µV)	79,02±16,59		90,84±21,77	
mVEMP Sağ KL P1N1 Amplitüd (µV)	67,16±19,1	<b>0,002*</b>	77,97±16,49	<b>0,003*</b>
cVEMP Sağ P1N1 Amplitüd (µV)	79,02±16,59		90,84±21,77	
mVEMP Sol P1 İL	16,49±1,53	<b>0,481</b>	14,55±0,77	<b>&lt;0,001</b>
cVEMP Sol P1	16,3±1,69		15,12±0,26	
mVEMP Sol P1 KL	16,51±1,62	<b>0,697</b>	14,73±0,69	<b>0,002*</b>
cVEMP Sol P1	16,3±1,69		15,12±0,26	
mVEMP Sol N1 İL	25,22±2,48	<b>0,006*</b>	22,82±1,84	<b>&lt;0,001</b>
cVEMP Sol N1	23,97±0,93		21,28±0,73	
mVEMP Sol N1 KL	24,62±1,89	<b>0,069</b>	22,04±1,01	<b>&lt;0,001</b>
cVEMP Sol N1	23,97±0,93		21,28±0,73	
mVEMP Sol İL P1N1 Amplitüd (µV)	67,71±23,74	<b>0,010*</b>	78,47±15,25	<b>0,332</b>
cVEMP Sol P1N1 Amplitüd (µV)	81,61±21,63		73,95±24,15	
mVEMP Sol KL Amplitüd (µV)	76,85±27,87	<b>0,476</b>	78,92±19,12	<b>0,232</b>
cVEMP Sol Amplitüd (µV)	81,61±21,63		73,95±24,15	

\* $p < 0,05$  anlamlı fark var,  $p > 0,05$  anlamlı fark yok, t/Wilcoxon testleri

Kontrol grubunda yapılan sağ kulakta mVEMP İL ile cVEMP Amplitüdü ( $p=0,015 < 0,05$ ); mVEMP KL ile cVEMP Amplitüdü ( $p=0,003 < 0,05$ ) karşılaştırılmalarında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır. Sol kulakta mVEMP İL P1 ile cVEMP P1; mVEMP KL P1 ile cVEMP P1; mVEMP İL N1 ile cVEMP N1; mVEMP KL N1 ile cVEMP N1 arasında istatistiksel anlamlı fark elde edildi.

AH grubunda ise sağ kulakta mVEMP İL ile cVEMP Amplitüdü ( $p=0,015<0,05$ ); mVEMP KL ile cVEMP Amplitüd ( $p=0,003<0,05$ ) karşılaştırılmalarında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır. Sol kulakta ise mVEMP KL N1 ile cVEMP N1; mVEMP KL Amplitüd ile cVEMP Amplitüd arasında istatistiksel anlamlı fark elde edildi.

Diğer ölçümlerde istatistiksel anlamlı fark elde edilmedi.

**Tablo 6.4.2.** Hasta evre gruplarında mVEMP, cVEMP karşılaştırması

	AH Hafif	p	AH Orta	p	AH Orta- Ağır	p
mVEMP Sağ P1 İL	15,19±0,56	<b>0,634</b>	16,67±0,47	<b>0,043*</b>	17,83±0,53	<b>0,703</b>
cVEMP Sağ P1	15,35±1,1		16,03±0,88		17,71±0,72	
mVEMP Sağ P1 KL	15,54±0,9	<b>0,620</b>	15,89±0,92	<b>0,674</b>	17,41±0,21	<b>0,218</b>
cVEMP Sağ P1	15,35±1,1		16,03±0,88		17,71±0,72	
mVEMP Sağ N1 İL	22,81±1,72	<b>0,008*</b>	25,16±1,96	<b>0,211</b>	26,98±1,61	<b>0,002*</b>
cVEMP Sağ N1	24,49±0,93		24,4±0,59		24,42±0,45	
mVEMP Sağ N1 KL	23,28±1,3	<b>0,024*</b>	25,29±1,74	<b>0,113</b>	27,25±0,77	<b>&lt;0,001</b>
cVEMP Sağ N1	24,49±0,93		24,4±0,59		24,42±0,45	
mVEMP Sağ İL P1N1 Amplitüd	65,49±27,36	<b>0,145</b>	59,65±22,2	<b>0,004*</b>	64,27±20,04	<b>0,175</b>
cVEMP Sağ P1N1 Amplitüd	79,28±16,44		79,19±17		78,38±17,95	
mVEMP Sağ KL P1N1 Amplitüd	75,98±14,13	<b>0,420</b>	62,05±19,06	<b>0,028*</b>	61,61±22,32	<b>0,027*</b>
cVEMP Sağ P1N1 Amplitüd	79,28±16,44		79,19±17		78,38±17,95	
mVEMP Sol P1 İL	15,56±1,16	<b>0,646</b>	16,41±1,22	<b>0,432</b>	18,02±1,3	<b>0,869</b>
cVEMP Sol P1	15,31±1,79		16,08±0,84		18,1±0,95	
mVEMP Sol P1 KL	15,35±1,21	<b>0,910</b>	17,05±1,8	<b>0,078</b>	17,45±0,58	<b>0,114</b>
cVEMP Sol P1	15,31±1,79		16,08±0,84		18,1±0,95	
mVEMP Sol N1 İL	23,45±1,23	<b>0,158</b>	25,63±2,57	<b>0,035*</b>	27,26±1,97	<b>&lt;0,001</b>
cVEMP Sol N1	24,14±1,13		23,93±0,75		23,78±0,87	
mVEMP Sol N1 KL	23,32±0,84	<b>0,038*</b>	24,33±1,56	<b>0,370</b>	27,01±1,12	<b>&lt;0,001</b>
cVEMP Sol N1	24,14±1,13		23,93±0,75		23,78±0,87	
mVEMP Sol İL P1N1 Amplitüd	72,8±29,82	<b>0,196</b>	62,64±20,93	<b>0,009*</b>	67,7±17,07	<b>0,970</b>
cVEMP Sol P1N1 Amplitüd	84,29±18,93		87,99±22,53		68,04±19,92	
mVEMP Sol KL P1N1 Amplitüd	87,45±38,71	<b>0,691</b>	67,13±17,76	<b>0,088</b>	75,54±14,08	<b>0,285</b>
cVEMP Sol P1N1 Amplitüd	84,29±18,93		87,99±22,53		68,04±19,92	

\* $p<0,05$  anlamlı fark var,  $p>0,05$  anlamlı fark yok, t/Wilcoxon testleri

AH Hafif Evre grubunda sağ kulakta mVEMP İL N1 latansı ile cVEMP N1 Latansı; mVEMP KL N1 latansı ile cVEMP N1 Latansı; mVEMP KL N1 latansı ile cVEMP N1 Latansı arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır.

AH Orta Evre grubunda sağ kulakta mVEMP İL P1 Latansı ile cVEMP P1 Latansı; mVEMP İL P1N1 Amplitüdü ile cVEMP P1N1 Amplitüdünün; mVEMP KL P1N1 Amplitüdü ile cVEMP P1N1 Amplitüdünün; mVEMP İL N1 Latansı ile cVEMP N1 Latansı istatistiksel anlamlı fark elde edildi.

AH Orta-Ağır Evre grubunda sağ kulakta mVEMP İL N1 latansı ile cVEMP N1 Latansı; mVEMP KL N1 latansı ile cVEMP N1 Latansı arasında; mVEMP KL P1N1 Amplitüdü ile cVEMP P1N1 Amplitüdü arasında; istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır. Sol kulakta ise mVEMP İL N1 latansı ile cVEMP N1 Latansı; mVEMP KL N1 latansı ile cVEMP N1 Latansı arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktadır.

Diğer ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmedi.

## 7. TARTIŞMA

Son zamanlarda özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sağlık ve sosyal alanlardaki iyileşmelerle birlikte yaşam süresi uzamıştır. Buna bağlı olarak, başta demans olmak üzere yaşlılığa özgü bazı hastalıklar nüfus yaşlandıkça artmıştır (88). Türkiye’de TÜİK tarafından yapılan araştırmalara göre yaşlı nüfus olarak kabul edilen 65 yaş ve üstünde yer alan kişiler, 2017 yılında 6.895.385 kişi iken son beş yılda %22,6 artarak 2022 yılında 8.451.669 kişi olmuştur (89).

Sağlık Bakanlığına ait Sağlık İstatistikleri Yıllığı’nın 2019 verilerine göre 65 yaş ve üzeri kişilerin son bir yıl içinde geçirdiği sağlık sorunlarının %6’sını Alzheimer oluşturmaktadır (90). Ek olarak, Alzheimer Hastalığı ve diğer demans türlerinin ölüm nedenleri arasında dünya çapında yedinci sıradadır (91). 2022 TÜİK verilerine baktığımız zaman Alzheimer hastalığından ölen kişilerin sayısı Türkiye’de %3,0’dır.

AH’da hala çok sayıda cevap bulunamayan soruların olduğu açıktır. AH’nı tedavi etmek ve yönetmek için farklı stratejiler ve etkileri araştırılmakta olmasına rağmen, şu anda AH için bir tedavi yoktur (92). Patolojik mekanizmalarının ve etkileşimlerinin net bir şekilde anlaşılması, klinik tanıdaki zorluklar ve invaziv olmayan sınırlı biobelirteçlerin mevcudiyeti, etkili bir tedavi şekli bulmayı zorlaştırmaktadır. Yeni ilaçlar veya önleme stratejileri ortaya çıktığında, erken teşhis daha da önemli hale gelir çünkü bu tedavilere ihtiyaç duyan ve bu tedavilerden yararlanacak adayların mümkün olan en erken aşamada belirlenmesi gerekir (92). Bu nedenle, erken tanı çok önemlidir.

Vestibüler kaybın AH’nin başlamasına katkı sağladığı düşünülmüştür. Risk içeren yaş aralığında bulunan 25 bireyle gerçekleştirilen çalışmada, vestibüler disfonksiyon ve AH’nin en önce başlayan belirtileri arasında yer alan topografik hafıza bozukluğu arasında güçlü bir ilişki ve bağlantı gözlenmemiştir (93). Wei ve arkadaşları (2017) ise AH sağlıklı bireylere göre iki kat daha fazla vestibüler bozukluğa sahip olduğunu gözlemlemiştir (94).

Yakın tarihte VEMP ile alakalı çalışmaların sayısında literatürde ciddi bir artış gözlenmektedir. Bunun sonucunda testin tanısallık bakımından kıymetini içeren çalışmalar birikmiş olup ilgili çalışmalar göz ardı edilemeyecek kadar önemlidir. VEMP; SSKD, vestibüler sinir bozuklukları, BPPV, merkezi vestibüler bozukluklar, Meniere gibi hastalıkların tanısında yer almıştır. VEMP testi halihazırda akustik tümör, vestibüler

nörinit, Meniere ve SSKD gibi bazı klinik patolojik durumlarda kullanılmaktadır (26,95–99).

mVEMP; akustik ya da elektriksel uyaran ile alınan, masseter kasında gözlenen bilateral, simetrik, bifazik miyojenik yanıtlardır (38). Literatürde bulunan normalizasyon çalışmalarının sınırlı olması sebebiyle mVEMP klinik rutinde yer almaz (100–104).

VEMP'in bir türü olan mVEMP kaydı on yıl önce kullanılmaya başlanmış olsa da son zamanlarda klinik popülasyonda, özellikle beyin sapı işlev bozukluğu olan hastalarda yeniden ilgi kazanmıştır (40,105–107). mVEMP üzerine yapılan araştırmalar, idiyopatik REM bozukluğu olan hastalarda (108,109), multipl skleroz (40,105,107) ve Parkinson hastalığı (106,110) gibi hastalık tablolarında mVEMP anormallikleri ortaya çıkarmıştır.

Demansın davranışsal ve psikolojik semptomlarının ilk ortaya çıkışı muhtemelen beyin sapının ve özellikle serotonerjik çekirdeklerin tutulumuna bağlıdır, bu nedenle vestibüler miyojenik potansiyeller beyin sapının (vestibüler çekirdeklerin üzerindeki lezyonlar) yanı sıra periferik ve santral vestibüler sistemi değerlendirmek için kullanılabilir (7,111,112).

VEMP test bataryasının değerlendirme parametreleri arasında dalga varlığı/yokluğu önem taşımaktadır. Bu bağlamda araştırmamıza katılan bireylerde cVEMP ve mVEMP dalga cevapları da incelenmiştir. cVEMP ve mVEMP değerlendirmesinde, AH grubunda cevap alınamayan kulak sayısı kontrol grubuna göre daha yüksektir. Literatür kapsamında yaş ile VEMP yanıtları arasında ilişki olduğu gözlenmiş, yaşlanmanın VEMP yanıtlarının gözlenmesine etki ettiği görülmüştür (113–116). Li ve ark. (2015) yaptığı çalışmada cVEMP ve oVEMP dalgalarının yaşlanma ile etkilediği gözlenmiştir ve çalışmada cVEMP test bataryasında, 70 yaş altındaki kişilerin dalga kaybı gösterme oranı 70-79 yaş aralığındaki kişilerden 4 kat daha azdır. 80 yaş üzeri kişilerin dalga kaybı gösterme oranı ise 70-79 yaş aralığındaki kişilerden 7 kat daha fazladır (113). Araştırmamızda elde edilen bulgular, literatürle uyumluluk göstermektedir. Yaşlanma ile birlikte yaşanan morfolojik değişikliklerle beyin sapı vestibüler nükleuslarının ve vestibüler afferent nöronlarda, nöroepitel ve sakküler tüylü hücrelerdeki azalmayla ortaya çıkabilir (12,117–119). Dalga yanıtlarının alınamamasının sebebi vestibüler

yapılardaki dejenerasyonlardan kaynaklı olabilir.

cVEMP ve mVEMP amplitüdüleri kas gerilmesinden, elektrotların iletim düzeyinden, elektrotların lokalizasyonundan ve uyaran yoğunluğundan etkilenebilir. Çalışmamızda, kas aktivasyonu EMG kaydı ile takip edildi ve sabit seviyede tutuldu (53,5-122,4  $\mu\text{V}$ ). Katılımcıların hiçbirinde boyun hareketlerinde kısıtlılık tespit edilmedi. Katılımcılara uygulanan tüm testler aynı kişi tarafından uygulandı. Yaş arttıkça VMR'nin ortaya çıkma sıklığı azalmış P11 latanslarında uzamalar ve amplitüdünde düşmeler gözlenmiştir (102). Bunun sebebinin yaş ile birlikte gelişen vestibüler ve koklear sistemde meydana gelen dejenerasyon olduğu düşünülmüştür (120). Bu faktörü dışlamak için kontrol grubu ile AH sahip bireylerde yaşları eşleştirildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması 68,03 iken AH sahip grupta yaş ortalaması 69,5'tir.

Natale ve ark. (2019) çalışmalarında VMR ve AMR'den alınan yanıtları değişik elektrot yerleşimiyle (masseter ve zigomatik yerleşim) incelemiş, buna bağlı olarak yaş ve cinsiyetin ilgili sonuçlara etkisini de değerlendirmeye almışlardır. Elektrot yerleşimleri kıyaslandığında zigomatik yerleşimde cevapların elde edilme oranı masseter yerleşime göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (102). Bizim çalışmamızda bu sebeple zigomatik yerleşim tercih edildi.

VEMP testi yapılırken çeşitli uyaranlar kullanılır. Bunlar click, tone burst, kemik yolu, galvanik akım veya titreşim gibi uyaranlardır. VEMP testinde uyaran olarak Tone Burst uyarının klik uyarana göre daha etkili olduğu belirtilmiştir (121–123). Fakat mVEMP ile yapılan çalışmalarda klik uyarın kullanımına daha çok rastlanmıştır. VEMP bataryası pek çok parametreye sahiptir. Değerlendirme parametreleri; P1 latansı, N1 latansı, P1-N1 amplitüdü, interpeak latansı ve asimetri oranı'dır. Bu çalışmada P1 ile N1 latansı ile P1-N1 amplitüdüne bakıldı.

Yapılan karşılaştırmalar sonucu AH grubu ile Kontrol grubu arasında mVEMP ölçüm parametrelerinin karşılaştırılmasında; sağ ve sol kulakta P1 latansı için kontrol grubunun, AH grubunun latansından daha kısa olduğu gözlemlendi. AH grubu içerisinde ise P1 latansı en kısa olan erken, orta ve orta ağır şeklinde tespit edildi. N1 latans değerlerinde ise sağ ve sol kulakta kontrol grubunun latansları AH grubunun latanslarından daha kısa elde edildi. Beyin sapında yer alan serotonerjik sistemin AH'nın erke evrelerinde etkilenmesi beklendiği için VEMP yanıtlarının

etkilenebileceği ve bu durumun da erken tanı için işaretler sağlayabileceği düşünüldü. VEMP testinden yanıt alınmazsa tüm beyin sapında tutulum olduğuna, patolojinin kortekse yayıldığına işaret edebilir. Beyin sapında bulunan mezensefalik trigeminal çekirdek çiğneme propriyosepsiyonu için birincil afferent merkezdir ve trigeminal motor çekirdeğe çıkıntı yaparak oral-motor hareketlerde anahtar rol oynar. Mezensefalik trigeminal çekirdek (Vmes) sadece anatomik olarak locus coeruleus'a (LC) bitişik değildir, aynı zamanda LC'nin işlevi ile sıkı bir şekilde ilişkilidir (124). LC nöronal kaybın nasıl meydana geldiği net olmasa da LC, bazen AH'nın geliştiği ilk alan olabilir (125). Bu sebeple latanslarda uzama ve amplitüdüde azalmaya sebep olabilir. Demansa bağlı nörodejenerasyonun, bozulmuş afferent sinyalleme ve işleme yoluyla vestibüler disfonksiyona yol açması mümkündür.

mVEMP kontralateral ve ipsilateral ölçüm parametreleri karşılaştırılırken; Alzheimer orta-ağır grubu hariç sağ ve sol kulakta kontralateral uyarımda p11-n21 tepe noktalarının daha büyük genliği, ipsilateral ve kontralateral VMR yolları arasındaki farklardan kaynaklanıyor olabilir. Bir hayvan çalışmasında, trigeminal motonöronların aktivitesinin, vestibüler reseptörleri uyardıktan veya lezyona uğratılmadan etkilendiği doğrulanmıştır (126). Kalorik uyarım sırasında, masseter motor birimlerinin spontan ateşlemesi tonik olarak artar (43). Bu yanıt aynı zamanda otolit uyarımı ile modüle edilir. Elektriksel stimülasyon sırasında, masseter motor nöronlarının uyarıcı etkileri vardır (43). Ayrıca, ipsilateral yanıtlar kontralateral taraftan daha önce ortaya çıkar (44). Vestibüler uyarılmış trigeminal yanıtların gecikmesi ve süresi, vestibüler sistem ile motor trigeminal çekirdekler arasında polisinyaptik yollar olduğunu düşündürür. Kontralateral yol ipsilateral yoldan daha güçlüdür (38). Kontralateral yollar ipsilateral yollardan daha güçlü olduğundan, mVEMP tepe noktalarının amplitüdü kontralateral uyarım için daha yüksek olabilir. Bununla beraber, önceki çalışmalar, click ve ton burst uyarımları kullanılarak ipsilateral ve kontralateral uyarımlar için kaydedilen mVEMP'in latans gecikmesi ve amplitüdü arasında hiçbir fark göstermemiştir (36,45,100,103). İnsanlar üzerinde elektriksel uyarım kullanarak mVEMP kaydına ilişkin son çalışmalar hayvanlardan elde edilen verilerle eşleşmemektedir (43,44,126,127). Bunun nedeni, insanlar ve hayvanlar arasındaki VMR yollarındaki anatomik farklılıklar olabilir.

cVEMP testinde 110 dB nHL'de sol ve sağ kulakta P1 latansı, N1 latansı, P1-

N1 amplitüdü açısından AH ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık elde edildi ( $p<0.05$ ). cVEMP testi sakkulokolik refleks arkından yanıt alır (111). Anormal bir cVEMP cevabı bu refleks arkında bir problem olduğunu gösterir. Pollak ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada P13 latans uzamasının santral sinir sistemi hastalıklarında diğer parametrelere göre daha spesifik olduğunu belirtmiştir (5). Bizim yaptığımız çalışmanın sonucuna göre mVEMP ve cVEMP'in tüm dalga parametrelerinin tanıda önemli bir yer edeceğini düşünüyoruz. Beyin sapında başladığı düşünülen AH (111) olan hastalarda daha yüksek oranda cVEMP anormallikleri bulunmuştur (4). Bu bağlamda, AH'daki nörodejenerasyonun, en erken aşamalarda beyin sapını içeren, stereotipik bir temporo-uzaysal şekilde meydana geldiği, ardından klinik tanıya götüren motor semptomlarla ilişkili olan substantia nigra ve bazal ganglionların da dejenerasyonun olduğu düşünülmektedir (128).

Nörodejeneratif bozukluklarda, beyin sapı içindeki nöronların kaybının yanı sıra internöron bağlantılarının bozulması, refleks yanıtın daha yüksek oranda azalmasını veya kaybolmasını açıklayabilir. Muhtemel altta yatan mekanizmanın bir paradigması, multipl skleroz hastalarında, hasar sinaptik iletimin bir bloğuna yol açtığında, gecikmenin yerini sinyal yokluğuna bırakan çalışmalardan gelebilir (105).

VEMP testinden elde edilen P1N1 amplitüdüleri arasında çok fark olsa da latanslar daha istikrarlıdır (129). Sağlıklı insanlarda düşük amplitüd değerleri de olabilir. (130). Bu durumla uyumlu olarak çalışmamızda hem AH grubundan hem de kontrol grubundan elde edilen amplitüdüleri en düşük ve en yüksek değerleri arasındaki farkın önemli ölçüde fazla olduğu gözlemlendi.

Vestibüler fonksiyonların bilişsel fonksiyonları etkilediğine dair literatürde yayımlanmış çalışmalar bulunmaktadır (131–135). Demans hastalarında ve HBB olan bireylerde vestibüler fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (93,94,111,136–143). Wei ve arkadaşları (2018), HBB olan kişiler ve AH olan kişilerde zayıf mekânsal bilişsel yeteneğin vestibüler kayıp ile ilişkisini cVEMP testi kullanarak araştırmışlardır. Vestibüler kaybı olan HBB olan bireyler ve AH, normal vestibüler fonksiyona sahip olanlara göre mekânsal bilişsel testlerde daha fazla hata yaptıklarını bulmuşlardır (141). Sakküler uyarım, posterior insular korteks, inferior parietal korteks, intraparietal sulkus ve temporo-parietal bileşke dahil olmak üzere yaygın kortikal aktivasyona yol açar (144,145). Tümü bilişsel işlemede yer alır.

Hipokampal atrofi, Alzheimer hastalığının patolojik bir özelliğidir (146). İyi kurulmuş vestibüler-hipokampal bağlantılar, vestibüler kayıp ile demans arasındaki ilişkinin temelini oluşturabilir (137).

Literatürde mVEMP ve cVEMP yanıtlarının karşılaştıran oldukça az çalışma yayınlanmıştır (37,104,108,110). Bizim çalışmamızda mVEMP ipsilateral-kontralateral ve cVEMP karşılaştırılmasında amplitüdler arasında anlamlı derecede fark gözlemlendi. Bu durumun sebebinin kullanılan kasların farklılığı ve değişen kas gücünden dolayı gözlenmiş olabilir.

mVEMP testi; idiyopatik REM-Uyku Davranışı Bozukluğu, Parkinson ve Multipl skleroz olan bireylerde beyin sapı disfonksiyonlarını değerlendirmesinde kullanılabilir. Srinivasan ve arkadaşlarının (2022), yaptığı çalışmada üç VEMP alt tipinin tümünü içeren bir test pilinin MS'deki beyin sapı tutulumunun tespit oranını %86,67'den %95.5'e çıkarabileceğini göstermiştir (107). Bunun nedeninin, oVEMP, cVEMP ve mVEMP'nin sırasıyla orta beyindeki artan yollarında nöral disfonksiyonu, medullada inen yolları ve pons'taki vestibülomasseterik yolları tespit etmesi olduğu düşünülmüştür (105,147).

Ayrıca radyolojik ve klinik görüntülemelere ek tanıda yardımcı olmada kullanılabilir. cVEMP ve mVEMP testlerinin beraber kullanılmasının beyin sapı fizyolojisinin değerlendirilmesinde faydalı olacağı düşünülmektedir.

## 8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Literatürde mVEMP testini değerlendirme parametrelerinin incelendiği sayılı çalışma bulunmaktadır. Daha önce literatürde Alzheimer hastalarında mVEMP testine ait bir çalışma yayınlanmamıştır. Dolayısıyla çalışmamız alanda ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Yaptığımız çalışmayla 20-75 yaş aralığındaki Alzheimer hastaları ( $69,5\pm 6,64$ ) ve sağlıklı bireylerde elde edilen ( $68,03\pm 6,11$ ) mVEMP ipsilateral ve kontralateral ölçüm parametrelerinden P1, N1 latansı ile P1N1 amplitüdüleri; cVEMP'in P1, N1 latansı ile P1N1 amplitüdülerinin istatistiksel değerleri elde edildi.

AH grupta ipsilateral mVEMP ile kaydedilen latanslarının anlamlı derecede uzadığı belirlendi.

AH grup ile kontrol grubu ipsilateral mVEMP ile kaydedilen parametreler karşılaştırıldığında Alzheimer hastalığına sahip bireylerin yanıtları sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede latansları uzun ve amplitüdüleri düşük belirlendi.

AH grubu kendi içerisinde AH Erken, AH Orta, AH Orta-Ağır olarak adlandırılmıştır. Bu gruplarda ise AH evreleri; Erken, Orta, Orta-Ağır doğru giderek latansların uzadığı gözlemlendi.

İpsilateral ile Kontralateral mVEMP ölçümlerinde sağ ve sol kulak latansları, amplitüdülerinde karşılaştırıldığında anlamlı bir fark elde edilmedi.

AH grupta kontralateral mVEMP ile kaydedilen latanslar anlamlı derecede uzun belirlendi.

AH grup ile kontrol grubu kontralateral mVEMP ile kaydedilen parametreler karşılaştırıldığında Alzheimer hastalığına sahip bireylerin yanıtları sağlıklı kontrol grubuna göre latansları anlamlı derecede uzun ve amplitüdüleri düşük elde edildi.

AH grupta cVEMP ile kaydedilen latanslar anlamlı derece uzun elde edildi.

AH grubu ile kontrol grubunda cVEMP ile kaydedilen parametreler karşılaştırıldığında Alzheimer hastalığına sahip bireylerin yanıtları sağlıklı kontrol grubuna göre latansları uzadı ve amplitüdüleri düşük çıktı.

AH grubu ve kontrol grubunda cVEMP ve mVEMP parametrelerinin karşılaştırılmasında ise amplitüd değerlerinde anlamlı farklılık elde edildi.

Çalışmamız Alzheimer hastaları ve sağlıklı yaşlı bireylerde mVEMP ve cVEMP ile değerlendirilen ilk çalışma olması sebebiyle önem taşımaktadır. Literatürde

sınırlı sayıda çalışma nedeniyle daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda Alzheimer hastalığına sahip bireylerde mVEMP ve cVEMP yanıtlarının etkilendiğini gösterse de etkilenen beyin segmentinin neresi olduğu tam tanımlanamamaktadır. Bununla beraber mVEMP yolağının tam bilmemesi sebebiyle etkinin bu noktadan kaynaklanıp kaynaklanmadığı açık değildir. mVEMP'nin çoklu patolojilerde beyin sapı lezyonlarını tanımlamada cVEMP ve oVEMP'den daha iyi bir araç olduğunu göstermektedir.

Demansın hastalar ve hasta yakınları üzerinde pek çok etkisi bulunmaktadır. Bu etkiler hem maddi, hem manevidir. Bu sebeple erken tanı önemlidir. mVEMP ve cVEMP testleri Alzheimer Hastalığı ve kontrol grubunda uygulandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edildi. İleri çalışmalarda demans türlerine göre karşılaştırma yapılarak bir çalışma planlanabilir. Alzheimer popülasyonunu evrelerine göre gruplandırıp daha çok kişiye uygulanarak daha net bir sonuç elde edilebilir. Biz çalışmamızda ton burst uyaran kullandık fakat klik uyaran kullanarak değerlendirme parametrelerindeki etkilerini araştırmak iyi olabilir.

Genellikle yaşla ve aynı zamanda diğer risk faktörlerine maruz kalmayla ortaya çıkan vestibüler kayıp bilişsel gerilemeye ve AH'na neden olup olmayacağını belirlemek için, işitme ve görme kaybı gibi potansiyel karıştırıcı faktörlerin titizlikle değerlendirilmesiyle birlikte, vestibüler işlev ve bilişsel sonuçlarla ilgili dikkatli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulabilir. Vestibüler kaybın bilişsel bozulmaya neden olabileceği mekanizmaların araştırılması da gelecek çalışmaların önünü açabilir. Mevcut vestibüler tedaviler, bilişsel bozulmaya karşı bir müdahale olma ihtimaline dair bir çalışma da güzel olabilir.

VMR sisteminin ipsilateral ve kontralateral yollarının katkısını anlamak için klinik popülasyonlarda daha fazla veri gerekli olabilir. Çeşitli vestibüler patolojilerin, vestibüler üzerindeki etkisini, masseter kaslarına verilen motor çıktı üzerinde görmek klinik anlamda yararlı olabilir. Gelecekteki çalışmalar, çeşitli periferik ve merkezi vestibüler bozukluklarda mVEMP uygulanması verilerin çoğalmasını ve klinik anlamda kullanımı arttırabilir.

## 9. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia (2017-2025) [Internet]. 2017. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513487>
2. World Health Organization. Dementia [Internet]. 2023 [a.yer 23 Haziran 2023]. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
3. Öge AE, Zarko Bahar S., Bilgiç B. Sinir Sisteminin Dejeneratif Hastalıkları: Demans Sendromu, Alzheimer Hastalığı ve Alzheimer dışı demanslar. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri; 2004.
4. Simic G, Stanić G, Mladinov M, Jovanov-Milosevic N, Kostovic I, Hof PR. Annotation - Does Alzheimer's disease begin in the brainstem? *Neuropathol Appl Neurobiol.* Aralık 2009;35(6):532-54.
5. Pollak L, Prohorov T, Kushnir M, Rabey J. Vestibulocervical reflexes in idiopathic Parkinson disease. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology.* 01 Ekim 2009;39:235-40.
6. Versino M, Colnaghi S, Callieco R, Bergamaschi R, Romani A, Cosi V. Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis patients. *Clin Neurophysiol.* Eylül 2002;113(9):1464-9.
7. Heide G, Luft B, Franke J, Schmidt P, Witte OW, Axer H. Brainstem representation of vestibular evoked myogenic potentials. *Clin Neurophysiol.* Temmuz 2010;121(7):1102-8.
8. Bronstein AM, Patel M, Arshad Q. A brief review of the clinical anatomy of the vestibular-ocular connections—how much do we know? *Eye.* Şubat 2015;29(2):163-70.
9. Colebatch JG, Rosengren SM. Investigating short latency subcortical vestibular projections in humans: what have we learned? *Journal of Neurophysiology.* Kasım 2019;122(5):2000-15.
10. Khan S, Chang R. Anatomy of the vestibular system: A review. *NeuroRehabilitation.* 01 Ocak 2013;32(3):437-43.
11. Lopez I, Ishiyama G, Tang Y, Frank M, Baloh RW, Ishiyama A. Estimation of the number of nerve fibers in the human vestibular endorgans using unbiased stereology and immunohistochemistry. *Journal of Neuroscience Methods.* 30 Haziran

2005;145(1):37-46.

12. Morphology Of The Vestibular Nerve: III. Analysis Of The Calibers Of The Myelinated Vestibular Nerve Fibers In Man At Various Ages: *Acta Oto-Laryngologica*: Vol 76, No 1-6 [İnternet]. [a.yer 17 Mayıs 2023]. Erişim adresi: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00016487309121518>
13. Belgin Erol, Şahlı Sanem. *Temel Odyoloji*. Güneş Tıp Kitabevleri; 2017. 650 s.
14. Dunlap MD, Grant JW. Experimental Measurement of Utricle System Dynamic Response to Inertial Stimulus. *JARO*. 01 Ağustos 2014;15(4):511-28.
15. Curthoys IS, Grant JW, Burgess AM, Pastras CJ, Brown DJ, Manzari L. Otolithic Receptor Mechanisms for Vestibular-Evoked Myogenic Potentials: A Review. *Frontiers in Neurology* [İnternet]. 2018 [a.yer 17 Mayıs 2023];9. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2018.00366>
16. Welgampola MS, Colebatch JG. Characteristics and clinical applications of vestibular-evoked myogenic potentials. *Neurology*. 24 Mayıs 2005;64(10):1682-8.
17. Zhou G, Cox LC. Vestibular Evoked Myogenic Potentials. *American Journal of Audiology*. Aralık 2004;13(2):135-43.
18. Jaeger R, Haslwanter T. Otolith responses to dynamical stimuli: Results of a numerical investigation. *Biological cybernetics*. 01 Nisan 2004;90:165-75.
19. Curthoys IS, Halmagyi GM. Vestibular compensation. *Adv Otorhinolaryngol*. 1999;55:82-110.
20. Cohen B. The Vestibulo-Ocular Reflex Arc | SpringerLink. Springer [İnternet]. 1974 [a.yer 19 Temmuz 2023]; Erişim adresi: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-65942-3\\_12](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-65942-3_12)
21. Wilson VJ, Boyle R, Fukushima K, Rose PK, Shinoda Y, Sugiuchi Y, vd. The vestibulocollic reflex. *J Vestib Res*. 1995;5(3):147-70.
22. Welgampola MS, Colebatch JG. Vestibulocollic reflexes: normal values and the effect of age. *Clin Neurophysiol*. Kasım 2001;112(11):1971-9.
23. Addams-Williams J, Wu K, Ray J. The experiments behind the Tullio phenomenon. *J Laryngol Otol*. Mart 2014;128(3):223-7.
24. Kaski D, Davies R, Luxon L, Bronstein AM, Rudge P. The Tullio phenomenon: a neurologically neglected presentation. *J Neurol*. 01 Ocak

2012;259(1):4-21.

25. Bickford RG, Jacobson JL, Cody DT. NATURE OF AVERAGE EVOKED POTENTIALS TO SOUND AND OTHER STIMULI IN MAN. *Ann N Y Acad Sci.* 08 Mayıs 1964;112:204-23.

26. Colebatch JG, Halmagyi GM. Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology.* Ağustos 1992;42(8):1635-6.

27. Murofushi T, Curthoys IS, Topple AN, Colebatch JG, Halmagyi GM. Responses of guinea pig primary vestibular neurons to clicks. *Exp Brain Res.* 1995;103(1):174-8.

28. Colebatch JG, Rothwell JC. Motor unit excitability changes mediating vestibulocollic reflexes in the sternocleidomastoid muscle. *Clin Neurophysiol.* Kasım 2004;115(11):2567-73.

29. Curthoys IS. A critical review of the neurophysiological evidence underlying clinical vestibular testing using sound, vibration and galvanic stimuli. *Clin Neurophysiol.* Şubat 2010;121(2):132-44.

30. Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF. Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Şubat 1994;57(2):190-7.

31. van Tilburg MJ, Herrmann BS, Guinan JJ, Rauch SD. Normalization reduces intersubject variability in cervical vestibular evoked myogenic potentials. *Otol Neurotol.* Eylül 2014;35(8):e222-227.

32. Rosengren SM, Colebatch JG, Young AS, Govender S, Welgampola MS. Vestibular evoked myogenic potentials in practice: Methods, pitfalls and clinical applications. *Clinical Neurophysiology Practice.* 01 Ocak 2019;4:47-68.

33. McAngus Todd NP, Rosengren SM, Colebatch JG. A short latency vestibular evoked potential (VsEP) produced by bone-conducted acoustic stimulation. *The Journal of the Acoustical Society of America.* 01 Aralık 2003;114(6):3264-72.

34. Meier-Ewert K, Gleitsmann K, Reiter F. Acoustic jaw reflex in man: its relationship to other brain-stem and microreflexes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* Haziran 1974;36(6):629-37.

35. Vinayagar PT, Sinha SK. Characteristics of ipsilateral, contralateral and

bilateral masseter vestibular-evoked myogenic potentials in healthy adults. *J Laryngol Otol.* 25 Ocak 2023;1-24.

36. Deriu F, Tolu E, Rothwell JC. A short latency vestibulomasseteric reflex evoked by electrical stimulation over the mastoid in healthy humans. *J Physiol.* 15 Kasım 2003;553(Pt 1):267-79.

37. Deriu F, Tolu E, Rothwell JC. A Sound-Evoked Vestibulomasseteric Reflex in Healthy Humans. *Journal of Neurophysiology.* Mayıs 2005;93(5):2739-51.

38. Deriu F, Giaconi E, Rothwell JC, Tolu E. Reflex responses of masseter muscles to sound. *Clinical Neurophysiology.* Ekim 2010;121(10):1690-9.

39. Hickenbottom RS, Bishop B, Moriarty TM. Effects of whole-body rotation on masseteric motoneuron excitability. *Exp Neurol.* Ağustos 1985;89(2):442-53.

40. Magnano I, Pes GM, Cabboi MP, Pilurzi G, Ginatempo F, Achene A, vd. Comparison of brainstem reflex recordings and evoked potentials with clinical and MRI data to assess brainstem dysfunction in multiple sclerosis: a short-term follow-up. *Neurol Sci.* Eylül 2016;37(9):1457-65.

41. Deriu F, Ortu E, Capobianco S, Giaconi E, Melis F, Aiello E, vd. Origin of sound-evoked EMG responses in human masseter muscles. *J Physiol.* 01 Nisan 2007;580(Pt 1):195-209.

42. Giaconi E, Deriu F, Tolu E, Cuccurazzu B, Yates B, Billig I. Transneuronal Tracing of Vestibulo-Trigeminal Pathways Innervating the Masseter Muscle in the Rat. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Expérimentation cérébrale.* 01 Mayıs 2006;171:330-9.

43. Tolu E, Caria MA, Chessa G, Melis F, Simula ME, Podda MV, vd. Trigeminal motoneuron responses to vestibular stimulation in the guinea pig. *Arch Ital Biol.* Mart 1996;134(2):141-51.

44. Deriu F, Podda MV, Chessa G, Tolu E. Trigeminal integration of vestibular and forelimb nerve inputs. *Archives Italiennes de Biologie.* 01 Şubat 1999;137(1):63-73.

45. Deriu F, Podda MV, Milia M, Chessa G, Sau G, Pastorino M, vd. Masseter muscle activity during vestibular stimulation in man. *Arch Ital Biol.* Temmuz 2000;138(3):205-15.

46. Cuccurazzu B, Deriu F, Tolu E, Yates BJ, Billig I. A monosynaptic pathway

links the vestibular nuclei and masseter muscle motoneurons in rats. *Exp Brain Res.* Şubat 2007;176(4):665-71.

47. Kiziltan ME, Benbir G, Uzun NA, Gökdemir S. Auditory-evoked masseter inhibitory reflex. *Neuroscience Letters.* 07 Mayıs 2010;475(1):12-5.

48. De Natale ER, Ginatempo F, Mercante B, Manca A, Magnano I, Ortu E, vd. Vestibulo masseteric reflex and acoustic masseteric Reflex. Normative data and effects of age and gender. *Clinical Neurophysiology.* Eylül 2019;130(9):1511-9.

49. Gray's Anatomy, 39th Edition: The Anatomical Basis of Clinical Practice - PMC [İnternet]. [a.yer 13 Haziran 2023]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7976199/>

50. Hyrtl J. Onomatologia anatomica: Geschichte und Kritik der anatomischen Sprache der Gegenwart; mit besonderer Berücksichtigung ihrer Barbarismen, Widersinnigkeiten, Tropen, und grammatikalischen Fehler\$Elektronische Ressource [İnternet]. Wien: Braumüller; 1880 [a.yer 13 Haziran 2023]. XVI, 626 S. Erişim adresi: <http://digi.ub.uni-heidelberg.de/diglit/hyrtl1880>

51. Kaplan, Arıncı, Elhan, Alaittin. *Anatomi. 7. C. 2. Güneş Tıp Kitabevi;*

52. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ, Mack S, editörler. *Principles of neural science* [İnternet]. 5th ed. New York, N.Y: McGraw-Hill Education LLC; 2013 [a.yer 14 Haziran 2023]. 1 s. (Neurology Collection). Erişim adresi:

<https://go.openathens.net/redirector/unimelb.edu.au?url=https%3A%2F%2Fneurology.mhmedical.com%2Fbook.aspx%3Fbookid%3D1049>

53. Maria A. Patestas, Leslie P. Gartner. *A Textbook of Neuroanatomy, 2nd Edition | Wiley* [İnternet]. 2. bs. Wiley Blackwell; [a.yer 14 Haziran 2023]. Erişim adresi: <https://www.wiley.com/en-br/A+Textbook+of+Neuroanatomy,+2nd+Edition-p-9781118677469>

54. Walker HK. *Cranial Nerve V: The Trigeminal Nerve.* İçinde: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editörler. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* [İnternet]. 3rd bs Boston: Butterworths; 1990 [a.yer 27 Haziran 2023]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK384/>

55. Khalid S, Tubbs RS. Neuroanatomy and Neuropsychology of Pain. *Cureus.* 06 Ekim 2017;9(10):e1754.

56. Kim JS, Lee JH, Lee MC. Patterns of sensory dysfunction in lateral medullary infarction. Clinical-MRI correlation. *Neurology*. Aralık 1997;49(6):1557-63.
57. Panneton WM, Pan B, Gan Q. Somatotopy in the Medullary Dorsal Horn As a Basis for Orofacial Reflex Behavior. *Front Neurol*. 2017;8:522.
58. Shigenaga Y, Doe K, Suemune S, Mitsuhiro Y, Tsuru K, Otani K, vd. Physiological and morphological characteristics of periodontal mesencephalic trigeminal neurons in the cat--intra-axonal staining with HRP. *Brain Res*. 25 Aralık 1989;505(1):91-110.
59. Kerr FW. THE DIVISIONAL ORGANIZATION OF AFFERENT FIBRES OF THE TRIGEMINAL NERVE. *Brain*. Aralık 1963;86:721-32.
60. Simioni V, Capone JG, Sette E, Granieri E, Farneti M, Cavallo MA, vd. Intraoperative monitoring of sensory part of the trigeminal nerve using blink reflex during microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Acta Neurochir (Wien)*. Ocak 2018;160(1):165-9.
61. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L, vd. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *The Lancet*. 26 Ekim 2013;382(9902):1405-12.
62. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, vd. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 17 Aralık 2005;366(9503):2112-7.
63. Lambert MA, Bickel H, Prince M, Fratiglioni L, Von Strauss E, Frydecka D, vd. Estimating the burden of early onset dementia; systematic review of disease prevalence. *Eur J Neurol*. Nisan 2014;21(4):563-9.
64. Hane FT, Robinson M, Lee BY, Bai O, Leonenko Z, Albert MS. Recent progress in Alzheimer's disease research, part 3: Diagnosis and treatment. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;57(3):645-65.
65. Khachaturian ZS, Radebaugh TS, Radebaugh TS, editörler. *Alzheimer's disease: cause(s), diagnosis, treatment, and care*. Boca Raton, Fla.: CRC Press; 1996. 351 s.
66. Kumar A, Sidhu J, Goyal A, Tsao JW. *Alzheimer Disease*. İçinde: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [a.yer 20 Temmuz 2023].

Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>

67. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, vd. Alzheimer's disease. *Lancet*. 24 Nisan 2021;397(10284):1577-90.
68. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, vd. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*. 22 Ekim 1997;278(16):1349-56.
69. Ritchie K, Kildea D. Is senile dementia "age-related" or "ageing-related"? — evidence from meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old. *The Lancet*. 07 Ekim 1995;346(8980):931-4.
70. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. Eylül 1998;55(9):809-15.
71. Kawas C, Resnick S, Morrison A, Brookmeyer R, Corrada M, Zonderman A, vd. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*. Haziran 1997;48(6):1517-21.
72. Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen TJ, Grobbee DE, vd. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ*. 15 Nisan 1995;310(6985):970-3.
73. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 10 Aralık 1999;53(9):1937-42.
74. McCullagh CD, Craig D, McIlroy SP, Passmore AP. Risk factors for dementia. *Advances in Psychiatric Treatment*. Ocak 2001;7(1):24-31.
75. Venneri A, Shanks MF, Staff RT, Pestell SJ, Forbes KE, Gemmell HG, vd. Cerebral blood flow and cognitive responses to rivastigmine treatment in Alzheimer's disease. *Neuroreport*. 21 Ocak 2002;13(1):83-7.
76. Hersi M, Irvine B, Gupta P, Gomes J, Birkett N, Krewski D. Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. *Neurotoxicology*. Temmuz 2017;61:143-87.
77. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer's

disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol Psychiatry*. 15 Mart 2010;67(6):505-12.

78. Alafuzoff I, Aho L, Helisalmi S, Mannermaa A, Soininen H.  $\beta$ -Amyloid deposition in brains of subjects with diabetes. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2009;35(1):60-8.

79. Lee Y, Back JH, Kim J, Kim SH, Na DL, Cheong HK, vd. Systematic review of health behavioral risks and cognitive health in older adults. *Int Psychogeriatr*. Mart 2010;22(2):174-87.

80. Hatice MAVİOĞLU. Karmaşık Kognitif -Davranışsal Bozukluk. İçinde Türk Nöroloji Dergisi; 2006. s. 23-9.

81. Mutluer M. Devinime ilişkin kortikal potansiyellerin hafif bilişsel bozukluk ve orta evre alzheimer hastalığını değerlendirmede nöropsikolojik testler ile korelasyonu. Movement related cortical potentials are corelated to neuropsychological tests in the assesment moderate alzheimer's disease and mild cognitive impairment [Internet]. 2009 [a.yer 27 Haziran 2023]; Erişim adresi: <https://acikerisim.erbakan.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12452/5607>

82. Koca E, Taskapilioglu O, Bakar M. Caregiver Burden in Different Stages of Alzheimer's Disease. *Arch Neuropsychiatr*. 08 Mayıs 2017;54(1):82-6.

83. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group\* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 01 Temmuz 1984;34(7):939-939.

84. DSM Library [Internet]. [a.yer 23 Haziran 2023]. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Erişim adresi: <https://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>

85. Giacobini E. Cholinergic function and Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2003;18(S1):S1-5.

86. Giacobini E. Cholinesterase inhibitors stabilize Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;920(1):321-7.

87. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ, vd. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 03 Nisan 2003;348(14):1333-41.

88. Drachman DA. If we live long enough, will we all be demented? *Neurology*. Eylül 1994;44(9):1563-5.
89. Türkiye İstatistik Kurumu. İstatistiklerle Yaşlılar [İnternet]. [a.yer 20 Haziran 2023]. Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=%C4%B0statistiklerle-Ya%C5%9Fl%C4%B1lar-2022-49667&dil=1#:~:text=Ya%C5%9Fl%C4%B1%20n%C3%BCfus%20olarak%20kabul%20edilen,9%2C9'a%20y%C3%BCkseldi>.
90. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri Yıllığı. 2019.
91. Aile ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı. Engelli ve Yaşlı İstatistik Bülteni. 2022.
92. Antila K, Lötjönen J, Thurfjell L, Laine J, Massimini M, Rueckert D, vd. The PredictAD project: development of novel biomarkers and analysis software for early diagnosis of the Alzheimer's disease. *Interface Focus*. 06 Nisan 2013;3(2):20120072.
93. Bigelow RT, Semenov YR, Trevino C, Ferrucci L, Resnick SM, Simonsick EM, vd. Association Between Visuospatial Ability and Vestibular Function in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Geriatr Soc*. Eylül 2015;63(9):1837-44.
94. Wei EX, Oh ES, Harun A, Ehrenburg M, Agrawal Y. Saccular Impairment in Alzheimer's Disease is Associated with Driving Difficulty. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2017;44(5-6):294-302.
95. Takeichi N, Sakamoto T, Fukuda S, Inuyama Y. Vestibular evoked myogenic potential (VEMP) in patients with acoustic neuromas. *Auris Nasus Larynx*. Mayıs 2001;28 Suppl:S39-41.
96. Zhou G, Cox LC. Vestibular evoked myogenic potentials: history and overview. *Am J Audiol*. Aralık 2004;13(2):135-43.
97. Hong SM, Park DC, Yeo SG, Cha CI. Vestibular evoked myogenic potentials in patients with benign paroxysmal positional vertigo involving each semicircular canal. *Am J Otolaryngol*. 2008;29(3):184-7.
98. Ochi K, Ohashi T, Watanabe S. Vestibular-evoked myogenic potential in patients with unilateral vestibular neuritis: abnormal VEMP and its recovery. *J Laryngol Otol*. Şubat 2003;117(2):104-8.
99. Wang SJ, Young YH. Vestibular evoked myogenic potentials using simultaneous binaural acoustic stimulation. *Hear Res*. Kasım 2003;185(1-2):43-8.
100. Vignesh SS, Singh NK, Rajalakshmi K. Tone Burst Masseter Vestibular

Evoked Myogenic Potentials: Normative Values and Test–Retest Reliability. *J Am Acad Audiol.* Mayıs 2021;32(5):308-14.

101. Ravichandran A. Masseteric Vestibular Evoked Myogenic Potential Click vs. Tone burst Normative and Gender Difference. (21).

102. De Natale ER, Ginatempo F, Mercante B, Manca A, Magnano I, Ortu E, vd. Vestibulo masseteric reflex and acoustic masseteric Reflex. Normative data and effects of age and gender. *Clinical Neurophysiology.* 01 Eylül 2019;130(9):1511-9.

103. Loi N, Manca A, Ginatempo F, Deriu F. The vestibulo-masseteric reflex and the acoustic-masseteric reflex: a reliability and responsiveness study in healthy subjects. *Exp Brain Res.* Ağustos 2020;238(7-8):1769-79.

104. Kılınc E, Gençtürk E, Taşcı B, Şerbetçioğlu MB. Normalization of masseter VEMP and comparison with cervical VEMP in normal individuals. *Egypt J Otolaryngol.* 17 Nisan 2023;39(1):61.

105. Magnano I, Pes GM, Pilurzi G, Cabboi MP, Ginatempo F, Giaconi E, vd. Exploring brainstem function in multiple sclerosis by combining brainstem reflexes, evoked potentials, clinical and MRI investigations. *Clinical Neurophysiology.* 01 Kasım 2014;125(11):2286-96.

106. de Natale ER, Ginatempo F, Paulus KS, Manca A, Mercante B, Pes GM, vd. Paired neurophysiological and clinical study of the brainstem at different stages of Parkinson's Disease. *Clin Neurophysiol.* Ekim 2015;126(10):1871-8.

107. Sangu Srinivasan V, Rangappan Munirathinam B, Singh NK, Rajalakshmi K. Usefulness of masseter vestibular evoked myogenic potentials in identifying brainstem dysfunction among individuals with multiple sclerosis. *International Journal of Audiology.* 24 Nisan 2022;0(0):1-9.

108. de Natale ER, Ginatempo F, Laccu I, Figorilli M, Manca A, Mercante B, vd. Vestibular Evoked Myogenic Potentials Are Abnormal in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *Front Neurol.* 29 Ekim 2018;9:911.

109. Puligheddu M, Figorilli M, Serra A, Laccu I, Congiu P, Tamburrino L, vd. REM Sleep without atonia correlates with abnormal vestibular-evoked myogenic potentials in isolated REM sleep behavior disorder. *Sleep.* 06 Eylül 2019;42(9):zsz128.

110. de Natale ER, Ginatempo F, Paulus KS, Pes GM, Manca A, Tolu E, vd.

Abnormalities of vestibular-evoked myogenic potentials in idiopathic Parkinson's disease are associated with clinical evidence of brainstem involvement. *Neurol Sci.* 01 Haziran 2015;36(6):995-1001.

111. Birdane L, Incesulu A, Gurbuz MK, Ozbabalik D. Sacculocolic reflex in patients with dementia: is it possible to use it for early diagnosis? *Neurol Sci.* 01 Şubat 2012;33(1):17-21.

112. Sanyelbhaa H, Sanyelbhaa A. Vestibular-evoked myogenic potentials and subjective visual vertical testing in patients with vitamin D deficiency/insufficiency. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 01 Kasım 2015;272(11):3233-9.

113. Carol Li, Andrew J. Layman, John Carey, Yuri Agrawal. Epidemiology of Vestibular Evoked Myogenic Potentials: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Clin Neurophysiol* [İnternet]. 2015 [a.yer 20 Temmuz 2023]; Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4514573/>

114. Niraj Kumar Singh, Husna Firdose. Characterizing the impact of advancing age on 500 Hz tone-burst evoked ocular-vestibular evoked myogenic potentials. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [İnternet]. 2021 [a.yer 20 Temmuz 2023]; Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33454811/>

115. Niraj Kumar Singh; Ranjitha S Kashyap; L Supreetha; V Sahana. Characterization of age-related changes in sacculocolic response parameters assessed by cervical vestibular evoked myogenic potentials - PubMed. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [İnternet]. 2014 [a.yer 20 Temmuz 2023]; Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23982670/>

116. Chih-Lung Tseng; Chen-Han Chou; Yi-Ho Young. Aging effect on the ocular vestibular-evoked myogenic potentials - PubMed. 2010 [a.yer 20 Temmuz 2023]; Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20601917/>

117. U Rosenhall, W Rubin. Degenerative Patterns In The Aging Human Vestibular Neuro-Epithelia. *Acta Oto-Laryngologica* [İnternet]. 1975 [a.yer 20 Temmuz 2023]; Erişim adresi: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00016487309121501>

118. I Lopez, V Honrubia, R W Baloh. Aging and the human vestibular nucleus. *J Vestib Res* [İnternet]. 1997 [a.yer 20 Temmuz 2023]; Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9057161/>

119. L G Johnsson, J E Hawkins Jr. Sensory and neural degeneration with aging, as

seen in microdissections of the human inner ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol* [İnternet]. 1972 [a.yer 20 Temmuz 2023]; Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4554886/>

120. Xie WY, Shen Y, Chen Y, Zhuang S, Wang YL, Jin H, vd. REM sleep without atonia and vestibular-evoked myogenic potentials: clinical brainstem dysfunction in early-stage Parkinson's disease and isolated REM sleep behavior disorder. *Sleep Med.* Ocak 2022;89:122-9.

121. Lee SK, Cha CI, Jung TS, Park DC, Yeo SG. Age-related differences in parameters of vestibular evoked myogenic potentials. *Acta Otolaryngol.* Ocak 2008;128(1):66-72.

122. Todd NPM, Rosengren SM, Aw ST, Colebatch JG. Ocular vestibular evoked myogenic potentials (OVEMPs) produced by air- and bone-conducted sound. *Clin Neurophysiol.* Şubat 2007;118(2):381-90.

123. Young YH, Huang TW, Cheng PW. Assessing the Stage of Ménière's Disease Using Vestibular Evoked Myogenic Potentials. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery.* 01 Ağustos 2003;129(8):815-8.

124. Takahashi T, Shirasu M, Shirasu M, Kubo KY, Onozuka M, Sato S, vd. The locus coeruleus projects to the mesencephalic trigeminal nucleus in rats. *Neurosci Res.* Ekim 2010;68(2):103-6.

125. Theofilas P, Ehrenberg AJ, Dunlop S, Di Lorenzo Alho AT, Nguy A, Leite REP, vd. Locus coeruleus volume and cell population changes during Alzheimer's disease progression: A stereological study in human postmortem brains with potential implication for early-stage biomarker discovery. *Alzheimers Dement.* Mart 2017;13(3):236-46.

126. Tolu E, Pugliatti M, Lacana P, Chessa G, Caria MA, Simula ME. Vestibular and somatosensory afferents modulate masseter muscle activity. *J Vestib Res.* 1994;4(4):303-11.

127. Tolu E, Pugliatti M. The vestibular system modulates masseter muscle activity. *J Vestib Res.* 1993;3(2):163-71.

128. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol.* Ekim 2006;112(4):389-404.

129. Young YH. Vestibular evoked myogenic potentials: optimal stimulation and clinical application. *J Biomed Sci.* Kasım 2006;13(6):745-51.
130. Colebatch JG. Vestibular evoked potentials. *Curr Opin Neurol.* Şubat 2001;14(1):21-6.
131. Bigelow RT, Agrawal Y. Vestibular involvement in cognition: Visuospatial ability, attention, executive function, and memory. *J Vestib Res.* 2015;25(2):73-89.
132. Smith PF. The vestibular system and cognition. *Curr Opin Neurol.* Şubat 2017;30(1):84-9.
133. Baek JH, Zheng Y, Darlington CL, Smith PF. Evidence that spatial memory deficits following bilateral vestibular deafferentation in rats are probably permanent. *Neurobiol Learn Mem.* Ekim 2010;94(3):402-13.
134. Brandt T, Schautzer F, Hamilton DA, Brüning R, Markowitsch HJ, Kalla R, vd. Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. *Brain.* Kasım 2005;128(Pt 11):2732-41.
135. Hübner K, Hamilton DA, Kalla R, Stephan T, Glasauer S, Ma J, vd. Spatial memory and hippocampal volume in humans with unilateral vestibular deafferentation. *Hippocampus.* 2007;17(6):471-85.
136. Agrawal Y, Smith PF, Rosenberg PB. Vestibular impairment, cognitive decline and Alzheimer's disease: balancing the evidence. *Aging Ment Health.* Mayıs 2020;24(5):705-8.
137. Harun A, Oh ES, Bigelow RT, Studenski S, Agrawal Y. Vestibular Impairment in Dementia. *Otol Neurotol.* Eylül 2016;37(8):1137-42.
138. Micarelli A, Viziano A, Della-Morte D, Augimeri I, Alessandrini M. Degree of Functional Impairment Associated With Vestibular Hypofunction Among Older Adults With Cognitive Decline. *Otol Neurotol.* Haziran 2018;39(5):e392-400.
139. Nakamagoe K, Fujimiya S, Koganezawa T, Kadono K, Shimizu K, Fujizuka N, vd. Vestibular Function Impairment in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;47(1):185-96.
140. Nakamagoe K, Kadono K, Koganezawa T, Takiguchi M, Terada M, Yamamoto F, vd. Vestibular Impairment in Frontotemporal Dementia Syndrome. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 26 Mayıs 2016;6(2):194-204.
141. Wei EX, Oh ES, Harun A, Ehrenburg M, Agrawal Y. Vestibular Loss Predicts

Poorer Spatial Cognition in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(3):995-1003.

142. Wei EX, Oh ES, Harun A, Ehrenburg M, Xue QL, Simonsick E, vd. Increased Prevalence of Vestibular Loss in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2019;16(12):1143-50.

143. Baydan M, Caliskan H, Balam-Yavuz B, Aksoy S, Böke B. The Interaction Between Mild Cognitive Impairment with Vestibulo-ocular Reflex, Dynamic Visual Acuity and Postural Balance in Older Adults. *Exp Gerontol.* Şubat 2020;130:110785.

144. Miyamoto T, Fukushima K, Takada T, de Waele C, Vidal PP. Saccular stimulation of the human cortex: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett.* 09 Ağustos 2007;423(1):68-72.

145. Schlindwein P, Mueller M, Bauermann T, Brandt T, Stoeter P, Dieterich M. Cortical representation of saccular vestibular stimulation: VEMPs in fMRI. *Neuroimage.* 01 Ocak 2008;39(1):19-31.

146. Jack CR, Shiung MM, Weigand SD, O'Brien PC, Gunter JL, Boeve BF, vd. Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. *Neurology.* 25 Ekim 2005;65(8):1227-31.

147. James G Colebatch. Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis. [a.yer 20 Temmuz 2023]; Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22401933/>

## 10. EKLER

### EK 1

### GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

**İstanbul Medipol Üniversitesi  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**

**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

1. Sizi Sultan Nur KAYA tarafından yürütülen “Trigeminus Sinirinin Masseter VEMP Yanıtlarıyla Alzheimer Hastaları ve Normal Bireylerde İncelenmesi” adlı ve Akustik İmmütansmetri, Servikal VEMP ve Masseter VEMP değerlendirilmesine yönelik bir araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmanın amacı, Bu çalışmanın amacı masseter VEMP ile Alzheimer hastalarında ve normal bireylerde bazı refleks yollarını değerlendirmek ve sağlıklı bireylerle arasında farkı ön görmeyi amaçlanmaktadır. Bu amaçla gönüllü olan bireylere Akustik İmmütansmetri, Servikal VEMP ve Masseter VEMP uygulanacaktır. Araştırmaya 102 kişi katılacaktır. Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmanın amacına ulaşması için sizden beklenen, testlerde verilen talimatlara uyum sağlamanız beklenmektedir. Bu araştırma boyunca size yapılacak olan testler için sizden herhangi bir ücret talebinde bulunulmayacaktır. Bu durum sizin sosyal sigortanıza da yansıtılmayacaktır. Bu formu okuyup onaylamanız, araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz anlamına gelecektir. Ancak, çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmayı bırakma hakkına da sahipsiniz. Bu çalışmadan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak olup kişisel bilgileriniz **gizli tutulacaktır**; ancak verileriniz yayın amacı ile kullanılabilir. İletişim bilgileriniz ise sadece iznimize bağlı olarak ve farklı araştırmacıların sizinle iletişime geçebilmesi için “ortak katılımcı havuzuna” aktarılabilir. Eğer araştırmanın amacı ile ilgili verilen bu bilgiler dışında şimdi veya sonra daha fazla bilgiye ihtiyaç duyarsanız araştırmacıya şimdi sorabilir veya [medipol@medipol.edu.tr](mailto:medipol@medipol.edu.tr) e-posta adresi ve **05071500354** numaralı telefondan ulaşabilirsiniz. Araştırma tamamlanmışta genel/size özel sonuçların sizinle paylaşılmasını istiyorsanız lütfen araştırmacıya iletiniz.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları anladım. Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı/araştırmacılar tarafından yapıldı. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda yeterli güven verildi.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve telkin olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

**Katılımcının :**

Adı-Soyadı:

İmzası:

İletişim Bilgileri: e-posta:

Telefon:

İletişim bilgilerimin diğer araştırmacıların benimle iletişime geçebilmesi için “ortak araştırma havuzuna” aktarılmasını;

kabul ediyorum

kabul etmiyorum (lütfen uygun seçeneği işaretleyiniz)

**Araştırmacının**

Adı-Soyadı: Sultan Nur KAYA

İmzası:

**Şahidin:**

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

EK 2

## ÇALIŞMA İZİN FORMU



T.C.  
ANTALYA BÜYÜKŞEHİR BELEDİYE BAŞKANLIĞI  
Sosyal Hizmetler Dairesi Başkanlığı



Sayı : E-35851230-819-161502  
Konu : Araştırma İzni Talebi Hk.

06.06.2022

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜNE

İlgi : 24.05.2022 tarihli ve E-31034136-302.08.01-18872 sayılı yazı.

Üniversiteniz Sağlık Bilimleri Enstitüsü Odyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı Tezli Yüksek Lisans öğrencisi Sultan Nur KAYA'nın , Üniversitenin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından da onaylanmış olan, "Trigeminus Sinirinin Masseter VEMP Yanıtlarıyla Alzheimer Hastaları ve Normal Bireylerde İncelenmesi " konulu tez kapsamındaki çalışmalarını 20 Mayıs-20 Haziran 2022 tarihleri arasında (hafta içi) Daire Başkanlığımız bünyesinde hizmet veren Alzheimer Hasta ve Hasta Yakınları Buluşma Merkezinde yapabilme talebi Başkanlık Makamının 01.06.2022 tarih ve E-35851230-819-160239 sayılı oluru ile uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize arz ederim.

Mustafa GÜRBÜZ  
Başkan a.  
Genel Sekreter Yardımcısı

**Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.**

Doğrulama Kodu: 8YAG9M-1C0vFF-+ppSZy-h1ra4L-m0J291yJ Doğrulama Linki: <https://www.turkiye.gov.tr/icisleri-belediye-ebys>

Yüksekalan Mahallesi Adnan Menderes Bulvarı No:20 07310 Muratpaşa/Antalya  
Telefon No: (242)249 50 00 Faks No: (242)249 52 75  
e-Posta: [info@antalya.bel.tr](mailto:info@antalya.bel.tr) İnternet Adresi: <https://www.antalya.bel.tr>  
Kep Adresi: [abb@hs01.kep.tr](mailto:abb@hs01.kep.tr)

Bilgi için: Özlem AZIZOĞLU

Telefon No:



## 11. ETİK KURUL ONAYI

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

Sayı : E-10840098-772.02-182  
Konu: Etik Kurulu Kararı

11/01/2022

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Trigeminus Sinirinin Masseter VEMP Yanıtlarıyla Alzheimer Hastaları ve Normal Bireylerde İncelenmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	SULTAN NUR KAYA			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Odyolog			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.  
Evrakımızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden DDB85B65X6 kodu ile doğrulayabilirsiniz.



**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR**  
**ETİK KURULU KARAR FORMU**

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	<b>Karar No:26</b>	<b>Tarih: 06/01/2022</b>				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna “ <b>oybirliği</b> ” ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Doç. Dr. Mehmet Kemal ÖZDEMİR	Elektrik ve Elektronik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHAŞANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Dr. Öğr. Üyesi Neriman İpek KIRMIZI	Tıbbi Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur

\* :Toplantıda Bulunma

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.  
Evrakınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden DDB85B65X6 kodu ile doğrulayabilirsiniz.