


Periferik Vestibüler Sistemin Nörogelişimi Ve Gelişime Etki Eden Genetik Faktörler/ *Neurodevelopment of The Peripheral Vestibular System and Genetic Factors Affecting Development*

Zeynep ARAMAN¹

1. Üsküdar Üniversitesi, zeynep.araman@st.uskudar.edu.tr 

Gönderim Tarihi | Received: 30.10.2022, Kabul Tarihi | Accepted: 19.06.2024, Yayın Tarihi | Date of Issue: 31.12.2024

Atf | Reference: "ARAMAN, Z. (2024). Periferik Vestibüler Sistemin Nörogelişimi Ve Gelişime Etki Eden Genetik Faktörler. *Sağlık Akademisi Kastamonu (SAK)*, 9(3), 594-607. DOI: <https://doi.org/10.25279/sak.1196572>"

Öz

Bireye uzaydaki tüm vücut konumu, pozisyonu ve hareketi ile ilgili bilgi veren ve verdiği bu bilgiler ile diğer duyuşal sistemlerimize referans oluşturduğu bilinen vestibüler sistemimizin. denge, koordinasyon ve görsel kontrolde önemli etkinliği olmakla birlikte yapılan çalışmalar vestibüler sistemin, kan basıncı, kas tonusu, dikkat, tehlike farkındalığı ve güven duygusu gibi pek çok alan ile de ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada farede ve insanda periferik vestibüler sistemin doğum öncesi ve doğum sonrası gelişim aşamaları ve bu aşamalara etki eden genetik faktörleri tespit eden çalışmalar derlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Vestibüler sistem, Periferik Vestibüler Sistem, Nörogelişim, Nörobilim, Genetik

Abstract

Our vestibular system is known to provide information about the individual's entire body position, position and movement in space, and to form a reference to our other sensory systems with this information. Although it has an important effect on balance, coordination and visual control, studies have shown that the vestibular system is also related to many areas such as blood pressure, muscle tone, attention, danger awareness and sense of confidence. In this study, the prenatal and postnatal developmental stages of the peripheral vestibular system in mice and humans and studies determining the genetic factors affecting these stages were compiled.

Keywords: Vestibular system, Peripheral Vestibular System, Neurodevelopment, Neuroscience, Genetics

1. Giriş

1.1. Vestibüler Sistem

Vestibüler sistem, bireye uzaydaki tüm vücut konumu, pozisyonu ve hareketi ile ilgili bilgi veren duyuşal sistemimizdir. Vestibüler sistemden gelen bu bilgiler sayesinde; ekstremitelerin ve gözlerin refleks hareketleri düzenlenirken vücudun çevreye göre pozisyonu ve hareketi ayarlanır (Mather, 2018). Denge, vücut ve çevre arasındaki ilişkinin mükemmel kontrolü sonucu oluşur. Vestibüler sistem, denge işlevinin sürdürülmesinde kritik bir rol oynar ve bu nedenle girdilerinin en yüksek beyin işlevleriyle entegre edilmesi gerekir. Merkezi sinir sistemi (MSS), insan vücudundaki çeşitli reseptörlerden alınan girdileri işler, bütünleştirir. Ayrıca MSS, deneyimleri depolar ve vereceğimiz motor yanıtları düzenler.

Vestibüler sistem, yerçekimi olduğu sürece aktiftir ve beyne sağladığı sürekli girdi ile yeryüzü ile olan ilişkiyi kurar ve diğer duyuşal uyaranlara referans oluşturur. Vestibüler sistemin denge,



koordinasyon ve görsel kontrolde önemli etkinliği olmakla birlikte yapılan çalışmalar kan basıncı, kas tonusu, dikkat, tehlike farkındalığı ve güven duygusu gibi pek çok alan ile de ilişkili olduğunu göstermiştir (Holstein ve diğerleri., 2014), (Herdman ve Clendaniel, 2014), (Bigelow ve Agrawal, 2015), (Çöpkes, 2013), (Araman ve Gökten, 2022).

Vestibüler sistem, başın hareketini üç boyutlu uzayda algılar. Başın hızının, konumunun ve ivmelenmesinin karmaşık matematiksel hesaplamasını yapar ve bunu beynin daha üst merkezlerine iletir (Hanes, 2012). Vestibüler korteks aynı zamanda görsel ve somatosensoriyal girdiler alır (Guidetti, 2013). Vestibüler merkezin göz ve vücut hareketi çıktısı üç refleksi ilişkilidir; Vestibüloökuler refleks (VOR), göz hareketlerini düzenlerken Vestibulokolik refleks (VCR), başı stabilize etmek için boyun kaslarına etki eder. Son olarak Vestibulospinal refleks (VSR), düşmeyi engellemek için gereken vücut hareketlerini ve postüral stabiliteyi sağlar (Herdman ve Clendaniel, 2014).

Vestibüler sistem, merkezi ve periferik vestibüler sistem olmak üzere iki bölümde incelenmektedir. Bu çalışmada, yapılan araştırmalar neticesinde tespit edilen periferik vestibüler sistemin nörogelişim aşamaları ve bu aşamalara etki eden genetik faktörler derlenmiştir. İnsanda yapılan çalışmalar bu gelişimi aktarmak için yeterli olmadığından ve farelerdeki gelişim basamakları insanla oldukça benzer olduğundan, gelişim basamakları ve bu basamaklara etki eden genetik faktörler farelerde nörogelişim ve insanlarda nörogelişim olmak üzere iki ayrı bölümde ele alınacaktır.

2.Genel Bilgiler

2.1.Periferik vestibüler yapılar

Vestibüler organlar kafatasının her iki yanında temporal kemikte iç kulağa denk gelen oyukta bulunur. Vestibüler periferik organlar açısız ve doğrusal ivmeyi algılar ve bu kuvvetleri elektrokimyasal sinyallere dönüştürerek Merkezi Vestibüler yapılara gönderirler. (Eggers ve Zee, 2010). VIII. Kranial Sinirin vestibüler dalı ile taşınan bu sinyallerin büyük bir bölümü beyin sapındaki vestibüler çekirdeklere aktarılırken kalan kısmı da serebellumda sonlanır. Vestibüler sistemin periferik organları; otolit organ ve semisirküler kanallardır. Otolit organ; sakkül ile utrikülden oluşur. Otolit organdaki reseptörler, yerçekimi ve başın lineer hareketinden oluşan doğrusal ivmelenme ile aktive olurken semisirküler kanallarda bulunan reseptörler ise başın rotasyonel hareketinden kaynaklanan ivmelenme ile aktive olur. Labirent; semisirküler kanallar, koklea ve vestibülden oluşur bu yapılar, kemik ve zarsı yapılardır. Labirentler, vestibüler sistemin reseptörleri olan ve hareket edebilen tüy hücrelerini içerir. Labirent; lateralden orta kulak, medialden temporal kemik ve arkadan koklea ile çevrilmiştir. Kemikli Labirent; üç yarım daire şeklindeki kanaldan oluşur ve bunlar semisirküler kanallar olarak adlandırılır. Semisirküler kanallar perilenf adı verilen bir sıvı ile doludur ve sıvının yapısı yüksek Na: K oranı ile Beyin Omurilik Sıvısı'na (BOS) benzer. Perilenf, koklear aquaduktus aracılığı ile BOS ile iletişim kurar (Herdman ve Clendaniel, 2014).

Membranöz Labirent; semisirküler kanalların zar kısmı ile otolit organlar olan sakkül ve utrikülden oluşur. Membranöz labirentin içi endolenf ile doludur ve yüksek K: Na içeriği ile hücre içi sıvısına benzer. Normal şartlarda perilenf ile endolenf arasında bir bağlantı yoktur (Herdman ve Clendaniel, 2014).

Semisirküler Kanallar: Her bir yarım daire kanalının ucu genişlemiştir ve ampulla adını alır. Hem ampulla üzerinde hem otolit üzerinde bulunan tüy hücreleri, baş pozisyon değişiminden kaynaklanan mekanik enerjiyi beyin sapına ve cerebelluma gönderilecek nöral iletilere dönüştürür (Herdman ve Clendaniel, 2014). Semisirküler kanallar; birbirine dik açı ile

yerleştirilmiş üç kanaldan oluşur. Her bir kanalda kupula adı verilen jelatine benzer bir yapı içerisinde krista adı verilen demet halinde tüy hücresi kanal boyunca uzanır. Her bir tüy hücresinin de tek, uzun ve kalın bir tüyü vardır buna kinosilyum adı verilir. Kinosilyumun bir tarafında bulunan, daha küçük ve dar tüylere stereosilia denir. Her bir silyum daha uzun olan yandakine ince filamentlerle bağlıdır.

Tüy hücrelerinin aksonları yoktur ve sinir hücrelerinin tabanında bulunan presinaptik bölgeler VIII kraniyel sinir ile sinaptik bağlantı oluşturur. Stereosilianın, kinosilyuma yaklaşan ve uzaklaşan hareketi tüy hücresini depolarize ve hiperpolarize eder, böylelikle başın bu yakınlaşma ve uzaklaşmayı sağlayan hareketlerine karşı duyarlı olarak sinirsel iletiyi başlatırlar (Mather, 2018).

Otolit Organ: Otolit organlarda bulunan, jelatin benzeri bir yapı ile kaplı olan tüy hücresi demetlerine makula adı verilir. Makulada tüy hücreleri üzerinde yerleşmiş kalsiyum kristallerinden oluşan otokoniler mevcuttur. Sakkülde bulunan makula neredeyse dikey ve utrikülde bulunan makula neredeyse yataydır. Makulanın üstü, yine jelatin benzeri bir yapı olan otolitik membran ile örtülüdür. Başın doğrusal hareketi sırasında otolitik membran makula üzerinde hafif kayma hareketi yapar ve sinirsel uyarılmaya sebep olur. Başın bir tarafındaki makula ikiye ayrılmış durumdadır ve her bir makula parçasındaki silyalar birbirlerine zıt pozisyondadır böylelikle makulanın yapacağı kayma hareketinin ayrıştırılması sağlanır (Mather, 2018). Vestibüler fonksiyonlarla ilgili dış uyaranlar, iç kulakta endolenfin; yarım daire kanalları, sakkül ve utrakül boyunca hareketine neden olur. Endolenfin hareketi, dolaşan sıvıların ve otolit hareketlerinin yönünü ve hızını tespit eden ampulla ve makuladaki tüy hücrelerinin sapmasına yol açar (Powles-Glover ve Maconochie, 2018).

Tüy Hücreleri: Tüy hücreleri, mekanosensör reseptörlerdir. Vestibüler tüy hücreleri, morfolojik ve sinaptik kriterlere göre genel olarak iki sınıfa ayrılabilir. Tip I tüy hücreleri, karakteristik bir ampul benzeri morfolojiye ve tüy hücresini çevreleyen büyük bir kaliks oluşturan afferent bir sinir terminaline sahiptir. Tip II tüy hücreleri, sinaptik botonlara benzeyen kolumnar bir morfolojiye ve afferent sinir terminallerine sahiptir. Tip I tüy hücreleri aynı zamanda, Tip II tüy hücrelerinden daha küçük voltaj tepkileri ile daha hızlı reseptör potansiyellerini mümkün kılan düşük voltajlı aktive edilmiş K⁺ akımları ile fizyolojik olarak benzersizdir (Eatock ve Songer, 2011). Periferik vestibüler yapıda iki tip hücre tipi bulunur. Bunlar reseptör görevi gören tüy hücreleri ve destek hücreleridir. Destek hücreleri tüy hücrelerinin arasında bulunur ve çekirdekleri hücre tabanında yer alır ve nöroepiteli örten jelatin benzeri bir glikoprotein tabakası salgırlar.

Vestibülokoklear Sinir: VIII. Kraniyel Sinir – Vestibülokoklear Sinir, Vestibüler Gangliondan (Scarpa) gelen bipolar afferent liflerden oluşur. Periferik vestibüler yapılardan aldığı uyaranları taşır. İç işitme kanalı boyunca seyrederek, temporal kemiğin petröz kısmından geçer ve posterior fossaya pons seviyesinde açılır ve beyin sapına pontomedüller bağlantı noktasından girer (Herdman ve Clendaniel, 2014).

Merkezi vestibüler yapılar: Semisirküler kanallar ve otolit organlar vasıtasıyla alınan vestibüler uyaranların büyük bir bölümü, VIII. Kraniyel Sinir olan Vestibülokoklear sinirin vestibüler dalı ile beyin sapında bulunan vestibüler çekirdeklere, daha az bir kısmı ise cerebelluma taşınır (Carlson, 2011).

2.2. Farede Periferik Vestibüler Sistemin Gelişimi

Otik vezikül: Vestibüler sistem gelişimi ile ilgili yapılan pek çok hayvan deneyi çalışması ile önemli bilgiler edinilmiştir. Vestibüler organların gelişimi, sıçanlarda ve farelerde aynıdır ve



insanla da oldukça benzerdir. Gebeliğin 2. haftasında başlar doğum sırasında aktiftir ancak doğum sonrası 4. hafta ile tam olgunlaşır (Jamon, 2014). Vestibüler organların duyu epiteli, erken gelişim sırasında oluşan ektodermin parçası olan otik plakododtan türer. Otik plakodod, anterior nöral plakodanın kenarı etrafında kafa yüzeyi ektoderminin kalınlaşması ile gelişir ve erken dönemde rhombensefelona bitişiktir (Lavigne-Rebillard, 1985). İç kulağın neredeyse tüm hücre tipleri; duyu hücreleri, duyu nöronlar, salgı hücreleri ve destekleyici hücreler, bilateral ektodermal kalınlaşmalardan türemiştir (Whitfield, 2015), (Bok ve diğerleri, 2013). Gelişim farelerde embriyonik 8. günde (E8) otik plakododun oluşumu ile başlar. Farede E8.5 – 9.25 arası, insanda yaklaşık 3- 4. haftada, bilateral otik plakododlar başlangıçta boyut olarak büyür ve mezoderm içine girerek otik kapları oluşturmak için invajinasyon yapar ve daha sonra yüzey ektoderminden ayrılır ve otik vezikül veya otokist adı verilen (Burns ve Stone, 2017). epitelyal küresel yapılar oluşturmak için nöral tüpe doğru göç eder (Whitfield, 2015). Otik vezikül, olgun iç kulağın özelleşmiş hücrelerinin çeşitliliğini geliştirmek için tüm genetik bilgiyi içerir. (Wu ve Kelley, 2012) Ancak yine de membranöz ve kemikli labirentin farklı hücrelerinin uygun bölgelerde gelişmesini sağlamak için karşılıklı doku indüksiyonları gerekir. Otik vezikülün ilk oluşumu endoderm, mezoderm ve nöroektodermden gelen sinyallerin indüklenmesine bağlıdır (Wu ve Kelley, 2012). Bu indüksiyon, otik epitelin kendisinden ve çevre dokulardan gelen belirli bir emir dizisi sayesinde oluşur. (Fritsch ve diğerleri, 1998).

Vestibüler kanallar: Farelerde endolenfatik kanal E11'de oluşur ve E12'de ön ve arka semisirküler kanallar ortaya çıkar. E15'te utrikülo-sakküler kanal ve semisirküler kanalların ampuller tepeleri belirgin hale gelir (Jamon, 2014).

Tüy Hücreleri - Vestibüler ganglion - Vestibüler sinir – Sinaptogenez: Vestibüler ganglion hücrelerinin oluşumu E10 -12'de gerçekleşir. (Locher ve diğerleri, 2013). Spiral gangliona göre vestibüler ganglion ve periferik yolları 5-7 gün kadar erken olgunlaşır. Doğum sonrası ilk haftada olgun bir morfolojiye ulaşılır (Anniko, 1985). Vestibulokoklear sinir otik plakododdan türetilir. Periferik organa paralel olarak vestibülo-koklear çekirdeklerin birinci sıra vestibüler nöronları E11 ile E18 arasında gelişir ve ikinci sıra vestibüler nöronlar E12 ile E14 arasında farklılaşır (Jamon, 2014) ve olgunlaşma doğumdan sonraki ilk ayın sonunda tamamlanır (Desmadryl, 1991) . Sinaptik bağlantılar E18'de gelişmeye başlar, doğum sonrası ilk haftanın sonunda duyu epitel ile sinaptik bağlantılar gelişmiştir (Mbiene ve diğerleri, 1988). E17.5'te sakküler ve posterior cristadan gelen projeksiyonlar, serebelluma girer ve buraya ulaşan ilk afferent lifler bunlardır (Maklad ve Fritsch, 2003).

Miyelinizasyon: Preganglionik liflerin miyelinasyonu doğumdan sonraki ilk 2 gün içinde meydana gelir ve doğum sonrası 7. günde neredeyse tamamlanır. Ganglion hücrelerinin miyelinizasyonu daha sonradır ve liflerin oluşumundan daha uzun sürer. Doğum sonrası 9. günde görülmeye başlar ve miyelin kılıfları 2 hafta sonra tamamen gelişir. Böylece, vestibüler ganglion nöronlarının miyelinizasyonu, periferik vestibüler sistemin olgunlaşmasında meydana gelen en son olaydır (Dechesne ve diğerleri, 1987).

Vestibulospinal Aksonlar: Lateral vestibüler çekirdekten orijin alan aksonlar E13-E14'te servikal korda, bir gün sonra torasik seviyeye ve doğumdan önce lumbal korda ulaşır. Vestibulospinal aksonların yaklaşık %40'ı doğumda lomber kordda bulunur ve olgun hali doğum sonrası ikinci haftanın sonunda gözlenir (Vinay ve diğerleri, 2000). PND4'de periferik vestibüler yapıda fonksiyonel seviyede, ilk düzenli afferent deşarjlar ortaya çıkar ve PND30'a kadar aşamalı olarak artarlar (Desmadryl ve diğerleri, 1986). Doğrusal ivmeye tepkilerde vestibüler uyarılmış potansiyeller PND6 - PND8'de görünür (Freeman ve diğerleri, 1999). Birinci dereceden vestibüler nöronlar, doğumdan itibaren düşük frekanslı hızlanmaya yanıt

verir. Vestibüler gelişimin önemli bir kısmı doğum öncesi gerçekleşir ve sistem doğum öncesinde çalışmaya başlar (Ronca ve diğerleri, 2008).

2.3.İnsanda Periferik Vestibüler Sistemin Gelişimi

Otik Plakod: Periferik vestibüler sistemin gelişimi üçüncü haftada yüzey ektoderminden

otik plakodların oluşumu ile başlar. Duyusal plakodlar görme, koku alma ve işitme gibi özel duyu sistemlerinin geliştirilmesinde rol oynar. Otik plakodlar, işitme ve denge ile ilgili iç kulak yapılarını oluşturan ve oluşturmaya katkıda bulunan ilk duyu plakodlardan biridir (Helwany ve diğerleri., 2021). Dördüncü hafta boyunca, embriyonun kalınlaşan ektodermal tabakası olan otik plakod (Yoo ve diğerleri, 2020), ikinci faringeal arkın arkasında yer alır, rhombensefalona bitişiktir ve buradaki mezenşim içine invajinasyon yaparak otik çukurlar haline gelirler. Dördüncü haftanın sonuna doğru, otik çukurlar yüzey ektoderminden kopar ve otik vezikül adı verilen kolumnar epitel ile kaplı içi boş armut şekilli bir yapı oluşturur (Helwany ve diğerleri, 2021). Otik keseciğin üst kısmı vestibüler aparat haline gelir. Otik kesecik, membranöz labirentin tüm bileşenlerini oluşturmak üzere farklılaşır ve nihayetinde işitme ve denge ile ilişkili iç kulak yapılarına yol açar (Roesch, 2021)

Semisirküler Kanallar ve Otolitik Organ: Gebeliğin 5. ve 7. haftaları arasında, otik vezikül dorsoventral eksen boyunca genişler ve membranöz labirente dönüşmeye başlar. Uzamış olan vezikül üç farklı parçaya ayrılmaya başlar: Dorsal kısım; utrakül ve semisirküler kanallarını, ventral kısım; sakkül ve koklear kanalı oluşturacaktır. Üçüncü bir uzatı da endolenfatik kanalı oluşturacaktır ve dört yaşına kadar büyümeye devam eder. Membranöz labirent yaşamın 25. haftasında tamamen farklılaşır. Anterior ve posterior semisirküler kanallarının gelişimi, E41- 43'te başlarken, lateral semisirküler kanallarının gelişimi, E44-46'da başlar (Yasuda ve diğerleri, 2007).

Gebeliğin 8-9. haftasından itibaren krista uzunluğu hızla artar, ancak 9–12. haftalar arasında yavaşlar. Anterior crista, gebeliğin 12 – 14. haftaları arasında ikinci bir hızlı büyümeye maruz kalır ve olgun boyutunun neredeyse %55'ine ulaşır (Dechesne ve Sans, 1985). Sakkül ve utrakül duvarında da benzer alanlar oluşur. Utrikülün epitel kalınlığı, gebeliğin 7-8. ve 11-13. haftalarında azalır ve bu sırada destekleyici hücre katmanlarının sayısı oldukça azalır, 8-12. haftalarda değişmez. Bu incelme olgunlaşma dahilindedir. 7. haftadan itibaren otokonyal membran farklılaşmaya başlar.ve utrikülün ön yüzeyinde 1 mm uzunluğunda kalsiyum içeren iğ şeklinde kristaller bulunur. 22 – 24. haftalarda olgunluğa ulaşır (Lim ve Brichta, 2016).

Korti Organı: Koklear kanal, spiral bağ ile çevresindeki kıkırdağa bağlanır. Koklear kanalı çevreleyen mezenşim kıkırdağı oluşturur (Powles-Glover ve Maconochie, 2018). Gelişimin 10. haftasında, bu kıkırdağ, kokleanın iki perilenfatik boşluğu olan skala vestibüli ve skala timpani'yi oluşturmak üzere bir vukuol oluşturur. Korti Organı, koklear kanalın skala mediası içinde, baziller membran üzerinde bulunur. Korti organı, mekanosensör hücreler ve destek hücrelerden oluşur (Helwany ve Tadi, 2021). Mekanosensör hücreler, tüy hücreleridir ve destek hücreleri tarafından ayrıştırılır. Tektoriyal zar tüy hücrelerini kaplar ve bu yapı Korti organını oluşturur (Wu ve Kelley, 2012).

Tüy Hücresi: İnsan vestibüler tüy hücrelerinin oluşumu gebeliğin 8. haftasında başlarken koklea tüy hücrelerinin oluşumu 10. haftada başlar. Tip I ve II olarak farklılaşma insanlarda gebeliğin 18 – 20. haftalarında gerçekleşir (Powles-Glover ve Maconochie, 2018). Son çalışmalar, fetal vestibüler tüy hücrelerinde voltaj kapılı iletkenliklerin kazanılmasının 11 - 18 haftalar arasında gerçekleştiğini göstermektedir (Lim ve Brichta, 2016).



Afferent ve Efferent Lifler ve Sinaptogenez: Nöroepitelin afferent innervasyonu, tüy hücrelerinin oluşumundan önce ve 7. haftada gerçekleşir. Ancak bu afferent sinir liflerinin vestibüler tüy hücreleriyle sinaptik bağlantı kurması 8 – 9 haftalara kadar olmaz, 8-9. haftalarda sinaptogenez başlar. 9.-12. haftalarda tüy hücrelerindeki sinaptik çubukların uzunluğu ve veziküllerin miktarı 2- 3 kat artar. Vestibüler tüy hücreleri ve kaliks afferent lifleri, gebeliğin ortalarında işlevseldir (Lim ve Brichta, 2016). Efferent lifler, fetal gelişimin erken döneminde kaliks terminalleriyle 11. gebelik haftasında sinaps yapar (Dechesne ve Sans, 1987). Olgun efferent terminaller ayrıca tip II tüy hücreleri ve afferent akson lifleri ile doğrudan sinaps yapar ancak bu efferent temasların insan gelişimi sırasında ne zaman meydana geldiği bilinmemektedir (Lim ve Brichta, 2016). Yapılan çalışmalar sonucu Kaliks afferentlerinin duyu sinyallerini merkezi vestibüler sisteme 15. haftada iletmeye başladığı ve vestibüler reflekslerin 19. haftada gözlemlendiği tespit edilmiştir (Lim ve Brichta, 2016).

Labirent: Membranöz labirenti çevreleyen kapsüller kıkırdak 19. gebelik haftasında kemikleşir ve kemik labirenti oluşturur ve doğuma kadar gelişimini sürdüren vestibüler aquaductun iç açıklığı dışında 25. haftada erişkin boyutuna ulaşır (Casale ve diğerleri, 2018).

Vestibüler Ganglion: Otik vezikül, otik plakodtan ortaya çıktığında, nöroblastlar otik vezikülden ayrılır ve statoakustik ganglionu oluşturmak üzere birleşir. Statoakustik ganglion, iç kulağa duysal innervasyon sağlar (Barald, 2004). Vestibüler ganglionun afferent sinirlerini tanımlayan ilk çalışmalar, 4. gebelik haftasına denk gelen dokudan yapılmıştır. Rhombomer 4 den orijin alan vestibüler ganglionun nöronları otik kapsülün yanındadır. 5. haftada, farklılaştırılmış Vestibüler ganglion nöronları, merkezi olarak yönlendirilen sinir lifleri beyin sapına doğru uzanırken, periferik olarak yönlendirilen sinir lifleri gelişmeye başlar (Bruska ve diğerleri, 2009).

2.4.Periferik Vestibüler Sistemin Gelişiminde Rol Oynayan Genetik Faktörler

İç kulaktaki hücrelerin kaderini, çok çeşitli temel genleri, morfojenleri ve transkripsiyon faktörlerini içeren, bölgenin epitel dokusu, mezenşimi, nöral krest ve arka beyin arasındaki karşılıklı etkileşimler belirler. Hücre kaderleri prosensory hücre olmak olan hücreler, duysal tüy hücreleri ve destekleyici hücreler olarak gelişirler. Hücre kaderi duysal olmayan hücreler olan hücreler ise endolenfatik kanal ve semisirküler kanal gibi mimari, salgı ve emici işlevleri olan yapılara dönüşür (Wu ve Kelley, 2012). Wnt (wingless-related integration site) sinyal yolağı, Sonic hedgehog (Shh) ve fibroblast büyüme faktörleri (Fgf), retinoik asit (RA) sinyalleriyle birlikte iç kulaktaki transkripsiyon faktörü genlerini düzenler (Wu ve Kelley, 2012).

Otik plakod: Otik plakod, Pax2 (paired box 2) transkripsiyon faktörünün ekspresyonu ile karakterize edilmiş bir ektodermal alandan gelişir (Ohyama ve diğerleri, 2006). İndüksiyondan sonra, otik plakod, dorso-ventral, antero-posterior ve medio-lateral eksenler boyunca çevre dokulardan gelen sinyallerden etkilenmeye devam eder. Ardından, bitişik arka beyinden ve alttaki mezodermden gelen Fgf sinyalleri, bu bölgedeki hücreleri indükler ve otik plakod oluşur (Hans ve diğerleri, 2007), (Urnes ve diğerleri, 2010). Kranial plakododlar, anterior nöral plakod sınırının etrafında uzanan preplakododal alandan kaynaklanır. Bu alanın oluşumu, plakodod indüksiyonunun ilk aşamasıdır ve Kemik morfojenik protein (Bone Morphogenetic Protein – Bmp), Wnt ve Fgf gibi çoklu sinyal yolları tarafından düzenlenir (Hans ve diğerleri, 2007), (Helwany ve Tadi, 2021).

Anterior-posterior eksen modellemesi: İlk olarak anterior-posterior eksen oluşur ve bunun için Retinoik asit gereklidir. Somitler, yüksek seviyelerde Raldh2 ifade eder ve bu enzim retinoik asit sentezler. Böylelikle retinoik asit sinyali oluşur ve bu da iç kulağın doğru anterior

– posterior modellenmesi ile sonuçlanır ve anterior otik kaptaki nöral-duyusal-yeterli alan (NSD) oluşur (Helwany ve Tadi, 2021)

NSD, vestibulokokleor ganglionun nöronlarına, destekleyici hücrelere veya duyu tüy hücrelerine dönüşecek prosensoryal hücreleri oluşturur Neurogenin1 (Ngn1), iç kulaktaki hücrelerin nöral kaderini belirleyen pronöral bir genidir. NSD'nin ön kısmı, nihayetinde otik epiteli terk eden ve vestibulokokleor ganglionun nöronları olmak üzere birleşen Ngn1-pozitif hücreler içerir (Bok ve diğerleri, 2013).

NSD' nin kalan duyu epiteli, destekleyici hücrelere, duyu tüy hücrelerine ve bazı duyu tüy olmayan hücrelere dönüşür (Helwany ve Tadi, 2021). Bu noktada RA' ya maruz kalma süreleri etkindir. Kısa bir süre RA' ya maruz kalma anterior otik bölgedeki hücrelerin nöronlara ve iç kulaktaki çoğu duyu organına dönüşümüne yol açarken, RA' ya uzun süreli maruz kalma posterior bölgede duyu tüy olmayan yapıların oluşumuna yol açar (Bok ve diğerleri, 2011), (Helwany ve Tadi, 2021).

Dorso-ventral eksen modellenmesi: Dorsal arka beyinden Wnt transkripsiyon faktörlerinin serbest bırakılması ile notokord ve ventral arka beyin taban plakodasından Sonic hedgehog serbest bırakılması sonucu dorsolateral ekseninin doğru şekilde oluşması sağlanır. Sonic Hedgehog, aynı zamanda kokleor kanal ve semisirküler kanal gelişimini sağlar. Semisirküler kanal ve kokleor kanalın son biçimlerine şekil verilmesi için iç kulağı saran Mezenkim'in etkisi gereklidir. Bunu hem yapısal hem de moleküler yollarla yapar, tam olarak belirlenmemiş olsa da Prx ve Pou3f4 gibi çeşitli mezenkimal genlerin etkin olduğu düşünülmektedir. Çalışmalar, otik mezenkimde Pou3f4 veya Tbx1'in yokluğunun, kokleor kanalın anormal kısalmasına veya kıvrılmasına neden olduğunu göstermiştir (Riccomagno ve diğerleri, 2002). Shh sinyal hedef hücrelerdeki ana etkilerinden birisinin de, Gli3 transkripsiyon faktörünün düzenlenmesi olduğu düşünülmektedir. Shh' nin olmaması durumunda, Gli3 proteini parçalanır ve bunun transkripsiyon baskılayıcı etkisi vardır. Farklı Shh miktarlarının farklı etkileri olur. Kokleor kanalın en üst bölgesinin oluşumu için Gli2 ve Gli3 aktivatörlerini indüklemek için yüksek Shh seviyesi gerekirken, utrikül, sakkül ve kokleor kanalın proksimal bölgesi, Gli3 baskılayıcı işlevini hafifletmek için nispeten daha düşük Shh seviyesi gerektirir. Semisirküler kanalların oluşumu için ise çok az Shh gerekir (Bok ve diğerleri, 2007). Dlx5, Wnt sinyaline yanıt veren genlerden biridir ve Dlx5'in eksikliği BMP4 aracılığı ile normalde gerçekleşmesi gereken kanal ve krista oluşumunu etkiler. 2002 yılında yapılan bir çalışmada Dlx5' in olmaması durumunda semisirküler kanalın oluşmadığı ve endolenfatik kanalın normale göre kısa oluşması ile gözlenen ciddi bir vestibüler yapısal bozukluğun olduğu ve krista oluşumunun da ciddi şekilde bozulduğu gözlenmiştir (Merlo ve diğerleri, 2002). Ayrıca kanal oluşumu için de gerekli olan Hmx3'ün, Wnt sinyalinden çok FGF tarafından düzenlendiği görülmektedir (Urness ve diğerleri, 2010). Wnt ve Shh sinyal aktiviteleri arasındaki denge, vestibüler ve işitsel hücre tiplerini ayırt etmede anahtardır (Helwany ve Tadi, 2021).

Medio-lateral eksenin modellenmesi: Medio-lateral eksenin modellenmesi ile ilgili henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Fakat otik epitelden gelen transkripsiyon faktörü Gbx2'nin aracılık ettiği arka beyin sinyalinin etkili olduğu düşünülmektedir (Bok ve diğerleri, 2007), (Helwany ve Tadi, 2021). Nöroblastların çıktığı otik epitel içindeki vestibüler bölgede Fgf3, işitsel bölgede Gata3 ve Lmx1a'nın varlığı gözlenir. Lmx1a'nın olmaması durumunda ise, vestibüler nörojenik belirteç Fgf3 mediale doğru genişler ve bunun sonucunda vestibüler nöronların üretiminde bir artış olur. Bu nedenle, vestibüler ve işitsel nöroblastların hücre kaderleri, iç kulağın mediolateral eksenindeki köken konumlarına göre de belirleniyor olabilir (Wu ve Kelley, 2012). Bu üç ana eksenin özellikleri, tüm iç kulak yapılarının oluşumunu belirler (Helwany ve Tadi, 2021).



Tüy hücreleri: Memeli tüy hücresi; produyusal alanların ortaya çıkması, transkripsiyon faktörü Atoh1'in ekspresyonu, hücre döngüsünün p27 Kip 1 gibi faktörler tarafından düzenlenmesi ve Notch, Fgf, Wnt, Shh ve Bmp gibi sinyal yollarıyla manipülasyonu sonucu gerçekleşir (Wu ve Kelley, 2012, Whitfield, 2015). İnsan tüy hücresi gelişimini etkileyen faktörlerle ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Sox2 ve Pax2 transkripsiyon faktörleri, produyusal hücrede eksprese edilir, ancak Pax2 sonunda kaybolur ve Sox2 ekspresyonu daha sonra Korti organının destekleyici hücreleriyle sınırlandırılır. Fakat vestibüler organda, Pax2, doğum sonrası 7. günde tüy hücrelerinde hala açıkça ifade edilir ve Sox2, hem tüy hücrelerinde hem de destekleyici hücrelerde hala ifade edilir. Prox1'in vestibüler duyu organında işitsel organa kıyasla daha zayıf bir ekspresyonu vardır (Liu ve diğerleri, 2018). Sox2'nin uzun süreli etkisi, Atoh1'i engeller ve azaltılmış etkisi tüy hücresi oluşumunda bir artışa yol açar. Bu nedenle Sox2'nin, Atoh1'i negatif olarak düzenlediği düşünülür. Son dönemde yapılan çalışmalar Wnt sinyalinin Atoh1 ifadesinin pozitif düzenleyicisi olarak hareket ettiğini düşündürse de henüz bir kesinlik yoktur. bHLH genlerinin antagonistleri olarak işlev gören Ids (farklılaşma inhibitörleri) de Atoh1'i negatif olarak düzenler. Tüy hücresi gelişimi için Atoh1 ekspresyonunun düzenlenmesini için en iyi tanımlanan yol Notch sinyal yoludur. Eş potansiyelli progenitör hücreler, bu yolu kullanarak çoklu hücre tiplerine ayrılır (Wu ve Kelley, 2012). 2019'da fareler ile yapılan bir çalışmada Atoh1'in aşırı ekspresyonunun, hücre artışını ve tip 2 tüy hücresi yenilenmesini arttırdığı ve vestibüler fonksiyonun iyileşmesini arttırdığı tespit edilmiştir (Sayyid ve diğerleri, 2019). Yapılan çalışmalar nörotrofik bir protein olan BDNF'nin hayvanlarda vestibüler sistem gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (Fritsch ve diğerleri, 1998). İnsanda BDNF, tüm utriküler duyu epiteline bulunur fakat gebeliğin 9-12. haftalarından itibaren azalır. Yetişkin utriküllerinde ise sadece tüy hücrelerinin apikal kısmında bulunur (Huang ve diğerleri, 2022). Memeli tüy hücrelerinin farklılaşmasında, MyosinVIIa ve Sox2 gibi moleküler işaretleyiciler etkindir. İnsanda, MyosinVIIa ve Sox2 9. gebelik haftasında gözlemlenebilir. Ayrıca, MyosinVIIa vestibüler hücrelerde tespit edilir, Sox2 ise destek hücrelerinde ve birkaç tüy hücrelerinin tespit edilebilir. Farelerde tip 1 ve tip 2 tüy hücreleri için de farklı işaretçiler tespit edilmesine rağmen bunların insanla eşleştirilebilirliği henüz kesin değildir. Yapılan çalışmalar insan iç kulak gelişimi için LGR5, GATA3, GW11 gibi transkripsiyon faktörlerinin etkin olacağını düşündürmüştür fakat genel olarak, insanda embriyolojik dönem vestibüler tüy hücresi gelişimi üzerine yapılan araştırmalar çok azdır. İnsan ve hayvan modelleri arasındaki vestibüler tüy hücresi gelişiminin karşılaştırmak ve eşleştirmek için daha fazla araştırma gereklidir (Huang ve diğerleri, 2022).

3.Sonuç ve Öneriler

7 yaş öncesi çocuklar hala yetişkin seviyesinde ayakta durma stabilitesine sahip değillerdir ve vestibüler sistemin 6-12 yaş arasında olgunlaşma süreci devam etmektedir (Ünver ve diğerleri, 2019). Yapılan çalışmalar, vestibüler sistemin fonksiyonel gelişiminin, 15-16 yaşından önce yetişkin düzeyine ulaşmadığını göstermektedir (Peterson ve diğerleri, 2006).

Yapılan tüm bu çalışmalar ile birlikte sonuçlar gösteriyor ki; periferik vestibüler sistemin nörogelişim basamakları ve bu nörogelişime etki eden faktörlerin keşfi ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Yapılacak çalışmalar vestibüler sistemle ilgili tüm fonksiyonların ve bu fonksiyonlarda oluşabilecek yetersizliklerin ve farklılıkların anlaşılmasına ve tedavi edilmesine olanak sağlayacaktır.



Kaynaklar

- Araman, Z., & Sari Gokten, E. . (2022). Evaluation of gravitational insecurity in school-age children diagnosed with learning disorder. *International Journal Of Scientific Research and Management*, 10 (03), 581–592. <https://doi.org/10.18535/ijstrm/v10i03.mp03>.
- Barald, K.F. & Kelley, M. W. (2004). From placode to polarization: new tunes in inner ear development. *Development*; 131 (17), 4119–4130. <https://doi.org/10.1242/dev.01339>
- Bigelow, R. T., & Agrawal, Y. (2015). Vestibular involvement in cognition: Visuospatial ability, attention, executive function, and memory. *Journal of Vestibular Research*, 25(2), 73-89. <https://doi.org/10.3233/ves-150544>.
- Bok, J., Dolson, DK., Hill, P., Rüther, U., Epstein, DJ. and Wu, DK. (2007). Opposing gradients of Gli repressor and activators mediate Shh signaling along the dorsoventral axis of the inner ear. *Development*. 134(9), 1713-22. <https://doi.org/10.1242/dev.000760>.
- Bok, J., Raft, S., Kong, KA., Koo, SK., Drager, UC., and Wu, DK. (2011). Transient retinoic acid signaling confers anterior-posterior polarity to the inner ear. *Proc Natl Acad Sci* 108: 161–166. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010547108>.
- Bok, J., Zenczak, C., Hwang, C. H., and Wu, D. K. (2013). Auditory ganglion source of Sonic hedgehog regulates timing of cell cycle exit and differentiation of mammalian cochlear hair cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(34), 13869-13874. <https://doi.org/10.1073/pnas.1222341110>.
- Bruska, M., Ulatowska-Błaszyk, K., Weglowski, M., Woźniak, W., & Piotrowski, A. (2009). Differentiation of the facial-vestibulocochlear ganglionic complex in human embryos of developmental stages 13–15. *Folia Morphologica*, 68(3), 167-173. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19722161/>.
- Burns, J. C., & Stone, J. S. (2017). Development and regeneration of vestibular hair cells in mammals. In *Seminars in cell & developmental biology*. Academic Press, 65:96-105. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2016.11.001>.
- Carlson, N., (2011) . Fiziyojik psikoloji davranışın nörolojik temelleri (Foundations of behavioral neuroscience), *Nobel Yayınevi*.
- Casale, J., Browne, T., Murray, I., & Gupta, G. (2018). *Physiology, Vestibular system, StatPearls Publishing*.
- Çöpkes, Ü. (2013). Otistik çocuklarda vestibüler rehabilitasyonun etkisi (Master's thesis, İstanbul Bilim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü). <http://acikerisim.demiroglu.bilim.edu.tr:8080/xmlui/handle/11446/143>.
- Dechesne, C. J., & Sans, A. (1985). Development of vestibular receptor surfaces in human fetuses. *American Journal of Otolaryngology*, 6(5), 378-387. [https://doi.org/10.1016/s0196-0709\(85\)80016-8](https://doi.org/10.1016/s0196-0709(85)80016-8).
- Dechesne, C. J., Desmadryl, G., & Dememes, D. (1987). Myelination of the mouse vestibular ganglion. *Acta Oto-Laryngologica*, 103(1-2), 18-23. <https://doi.org/10.3109/00016488709134693>.



- Desmadryl, G. (1991). Postnatal developmental changes in the responses of mouse primary vestibular neurons to externally applied galvanic currents. *Brain Research. Developmental Brain Research*, 64, 137–143. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(91\)90217-7](https://doi.org/10.1016/0165-3806(91)90217-7).
- Desmadryl, G., Raymond, J., & Sans, A. (1986). In vitro electrophysiological study of spontaneous activity in neonatal mouse vestibular ganglion neurons during development. *Brain Research*, 390, 133. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(86\)90160-4](https://doi.org/10.1016/0165-3806(86)90160-4).
- Eatock, R. A. and Songer, J. E. (2011). Vestibular hair cells and afferents: two channels for head motion signals, *Annu. Rev. Neurosci.* 34, 501-534. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113710>.
- Eggers, S. D., & Zee, D. S. (2010). Overview of vestibular and balance disorders. *Handbook of Clinical Neurophysiology*, s:5.
- Freeman, S., Plotnik, M., Elidan, J., and Sohmer, H. (1999). Development of short latency vestibular evoked potentials in the neonatal rat. *Hear. Res.* 137, 51–58. [https://doi.org/10.1016/S0378-5955\(99\)00137-9](https://doi.org/10.1016/S0378-5955(99)00137-9).
- Fritsch, B., Barald, K. F., & Lomax, M. I. (1998). Early embryology of the vertebrate ear. In R. R. Fay (Ed.), *Development of the auditory system*. New York: Springer. 81–146. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4612-2186-9_3.
- Guidetti, G. (2013). The role of cognitive processes in vestibular disorders. *Hearing, Balance and Communication*, 11, 3–35. <https://doi.org/10.3109/21695717.2013.765085>
- Hanes, D.A. (2012). Mathematical requirements of visual–vestibular integration. *J. Math. Biol.* 65, 1245–1266. <https://doi.org/10.1007/s00285-011-0494-5>
- Hans, S., Christison, J., Liu, D. and Westerfield, M. (2007). Fgf-dependent otic induction requires competence provided by Foxi1 and Dlx3b. *BMC Dev Biol.* 19;7:5. <https://doi.org/10.1186%2F1471-213X-7-5>.
- Helwany, M., Arbor, T.C. and Tadi P. Embryology, Ear. (2023). In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557588/>.
- Herdman SJ. (2013). Vestibular rehabilitation. *Curr Opin Neurol.* 26(1), 96-101. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32835c5ec4>.
- Holstein, G. R., Friedrich, Jr. V. L. & Martinelli, G. P. (2014). Projection neurons of the vestibulo-sympathetic reflex pathway. *Journal of Comparative Neurology*, 522(9), 2053-2074. <https://doi.org/10.1002/cne.23517>.
- Huang, Y., Mao, H., & Chen, Y. (2022). Regeneration of hair cells in the human vestibular system. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 15, 854635. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.854635>.
- Jamon, M. (2014). The development of vestibular system and related functions in mammals: impact of gravity. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 8, 11. <https://doi.org/10.3389%2Ffnint.2014.00011>.



- Lavigne-Rebillard, M. (1985). Development of the internal ear during the 1st trimester of pregnancy. *Annales D'Oto-Laryngologie et de Chirurgie Cervico Faciale*, 102(7), 493-498. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3879139/>.
- Lim, R. & Brichta, A. M. (2016). Anatomical and physiological development of the human inner ear. *Hearing research*, 338, 9-21. 102(7), 493-498. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.02.004>.
- Liu, S., Wang, Y., Lu, Y., et al. (2008). The key transcription factor expression in the developing vestibular and auditory sensory organs: A comprehensive comparison of spatial and temporal patterns. *Neural Plast*. 7513258. <https://doi.org/10.1155/2018/7513258>.
- Locher, H., Frijns, J. H., van Iperen, L., de Groot, J. C., Huisman, M.A., & Chuva de Sousa Lopes, S. M. (2013). Neurosensory development and cell fate determination in the human cochlea. *NeuralDevelopment*, 8, 20. <https://doi.org/10.1186/1749-8104-8-20>.
- Maklad, A., & Fritsch, B. (2003). Partial segregation of posterior crista and saccular fibers to the nodulus and uvula of the cerebellum in mice, and its development. *Developmental Brain Research*, 140, 223-236. [https://doi.org/10.1016/s0165-3806\(02\)00609-0](https://doi.org/10.1016/s0165-3806(02)00609-0).
- Mather G., (2018), Duyu ve algının temelleri , (çev., Canan.S, Dokuyucu R.), (ikinci basımdan çeviri), Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık.
- Mbiene, J. P., Favre, D., & Sans, A. (1988). Early innervation and differentiation of hair cells in the vestibular epithelia of Mouse embryos: SEM and TEM study. *Anatomy and Embryology (Berlin)*, 177, 331-340. <https://doi.org/10.1007/bf00315841>.
- Merlo, G. R., Paleari, L., Mantero, S., Zerega, B., Adamska, M., Rinkwitz, S., ... & Levi, G. (2002). The Dlx5 homeobox gene is essential for vestibular morphogenesis in the mouse embryo through a BMP4-mediated pathway. *Developmental biology*, 248(1), 157-169. <https://doi.org/10.1006/dbio.2002.0713>.
- Ohyama, T., Mohamed, O.A., Taketo, M.M., Dufort, D. and Groves, A.K. (2006). Wnt signals mediate a fate decision between otic placode and epidermis. *Development*. 133(5):865-75. <https://doi.org/10.1242/dev.02271>.
- Powles-Glover, N., & Maconochie, M. (2018). Prenatal and postnatal development of the mammalian ear. *Birth Defects Research*, 110(3), 228-245. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1167>.
- Riccomagno, M.M., Martinu, L., Mulheisen, M., Wu, D.K. and Epstein, D.J. (2002). Specification of the mammalian cochlea is dependent on Sonic hedgehog. *Genes Dev*. 15;16(18), 2365-78. <https://doi.org/10.1101/gad.1013302>.
- Roesch, S., Rasp, G., Sarikas, A., & Dossena, S. (2021). Genetic determinants of non-syndromic enlarged vestibular aqueduct: A Review. *Audiology Research*, 11(3), 423-443. <https://doi.org/10.3390/audiolres11030040>.
- Ronca, A. E., Fritsch, B., Bruce, L. L., and Alberts, J. R. (2008). Orbital spaceflight during pregnancy shapes function of mammalian vestibular system. *Behav. Neurosci*. 122, 224-232. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.122.1.224>.



- Peterson, M.L., Christou, E. and Rosengren, K.S. (2006). Children achieve adult-like sensory integration during stance at 12-years-old. *Gait&Posture*, 23(4), 455-463. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2005.05.003>.
- Sayyid, Z. N., Wang, T., Chen, L., Jones, S. M., & Cheng, A. G. (2019). Atoh1 directs regeneration and functional recovery of the mature mouse vestibular system. *Cell reports*, 28(2), 312-324. <https://doi.org/10.1016%2Fj.celrep.2019.06.028>.
- Urness, L. D., Paxton, C. N., Wang, X., Schoenwolf, G. C., & Mansour, S. L. (2010). FGF signaling regulates otic placode induction and refinement by controlling both ectodermal target genes and hindbrain Wnt8a. *Developmental Biology*, 340(2), 595–604. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2010.02.016>.
- Ünver, E., Demirci, N., Konşuk Ünlü, D. & Cinemre, D. D. Ş. A. (2019). Erkek çocuklarda denge düzeyi, biyomotor beceriler ve fiziksel aktivite ilişkisi . *Spor Bilimleri Dergisi* , 30 (2) , 53-62 . <https://doi.org/10.17644/sbd.434483>.
- Vinay, L., Brocard, F., Pflieger, J. F., Simeoni-Alias, J., and Clarac, F. (2000). Perinatal development of lumbar motoneurons and their inputs in the rat. *Brain Res. Bull.* 53, 635–647. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(00\)00397-X](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(00)00397-X).
- Whitfield, T. (2015). Development of the inner ear. *Current Opinion in Genetics & Development*, 32, 112–118. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2015.02.006>.
- Wu, D. K., & Kelly, M. W. (2012). Molecular mechanisms of inner ear development. *Cold Spring Harbor Perspective Biology*, 4(8), a008409. <https://doi.org/10.1101%2Fcsdperspect.a008409>.
- Yasuda, M., Yamada, S., Uwabe, C., Shiota, K., & Yasuda, Y. (2007). Three-dimensional analysis of inner ear development in human embryos. *Anatomical Science International*, 82 (3), 156-163. <https://doi.org/10.1111/j.1447-073x.2007.00176.x>.
- Yoo, H. and Mihaila, D.M. Neuroanatomy, Vestibular pathways. (2022). In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL)*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557380/>

Beyanlar

Bu makale tez çalışmasından üretilmemiştir. Herhangi bir toplantıda sözlü/yazılı olarak sunulmamış, bildiri kitapçığında özeti basılmamıştır. Herhangi bir kurum/kuruluş/şahıstan herhangi türde bir destek alınmamıştır. Derleme çalışması olduğundan etik kurul izni alınmamıştır.

Extended Abstract

Our vestibular system is known to provide information about the individual's entire body position, position and movement in space, and to form a reference to our other sensory systems with this information. Although it has an important effect on balance, coordination and visual control, studies have shown that the vestibular system is also related to many areas such as blood pressure, muscle tone, attention, danger awareness and sense of confidence. In this study, the prenatal and postnatal developmental stages of the peripheral vestibular system in mice and humans and studies determining the genetic factors affecting these stages were compiled. The vestibular system is examined in two parts: central and peripheral vestibular system. In this study, the neurodevelopmental stages of the peripheral vestibular

system determined as a result of the researches and the genetic factors affecting these stages were reviewed. Since studies in humans are not sufficient to transfer this development and the developmental steps in mice are quite similar to humans, the developmental steps and the genetic factors affecting these steps will be discussed in two separate sections: neurodevelopment in mice and neurodevelopment in humans. Important information has been obtained through many animal experiments on the development of the vestibular system. The development of vestibular organs is the same in rats and mice, and is also quite similar in humans. It starts in the 2nd week of pregnancy and is active during birth but fully matures by the 4th week postpartum. The development of the peripheral vestibular system in humans begins in the third week with the formation of otic placodes from the surface ectoderm. Sensory placodes play a role in the development of specialized sensory systems such as vision, smell and hearing. The fate of cells in the inner ear is determined by the interactions between the epithelial tissue of the region, the mesenchyme, the neural crest and the hindbrain, which includes a wide variety of essential genes, morphogens, and transcription factors. Cells destined to become prosensory cells develop as sensory hair cells and supporting cells. Cells whose cell fate is non-sensory cells, on the other hand, develop into structures with architectural, secretory and absorptive functions, such as the endolymphatic canal and the semicircular canal. The Wnt (wingless-related integration site) signaling pathway regulates transcription factor genes in the inner ear along with Sonic hedgehog (Shh) and fibroblast growth factors (Fgf), retinoic acid (RA) signals. The otic placode develops from an ectodermal area characterized by the expression of the transcription factor Pax2. After induction, the otic placode continues to be affected by signals from surrounding tissues along the dorso-ventral, antero-posterior, and medio-lateral axes. Then, Fgf signals from the adjacent hindbrain and the underlying mesoderm induce cells in this region, and the otic placode is formed. Cranial placodes originate from the preplacodal area that extends around the border of the anterior neural placode. The formation of this domain is the first stage of placodete induction and is regulated by multiple signaling pathways such as Bone morphogenic protein (Bmp). The anterior-posterior axis is formed first and Retinoic acid is required for this. Somites express high levels of Raldh2, and this enzyme synthesizes retinoic acid. Thus, retinoic acid signaling occurs, which results in correct anterior-posterior modeling of the inner ear and the neural-sensory-sufficient space (NSD) is formed in the anterior otic vessel. The correct formation of the dorsalventral axis is ensured by the release of Wnt transcription factors from the dorsal hindbrain and the release of the Sonic hedgehog from the base plate of the notochord and ventral hindbrain. Sonic Hedgehog also provides the development of the cochlear canal and semicircular canal. The effect of the mesenchyme, which surrounds the inner ear, is necessary to shape the final forms of the semicircular canal and cochlear canal. It does this through both structural and molecular pathways, although it has not been fully determined, various mesenchymal genes such as Prx and Pou3f4 are thought to be active. There is not enough data on the modeling of the medio-lateral axis yet. However, hindbrain signaling mediated by the transcription factor Gbx2 from the otic epithelium is thought to be effective.

Mammalian hair cell; The emergence of prosensory areas occurs as a result of the expression of the transcription factor Atoh1, regulation of the cell cycle by factors such as p27 Kip 1, and manipulation by signaling pathways such as Notch, Fgf, Wnt, Shh and Bmp. There is insufficient data on the factors affecting human hair cell development. Children before the age of 7 still do not have standing stability at the adult level, and the maturation process of the vestibular system continues between the ages of 6-12. Studies show that functional development of the vestibular system does not reach adult level before the age of 15-16 years.



Together with all these studies, the results show that; More research is needed on the neurodevelopmental steps of the peripheral vestibular system and the discovery of the factors affecting this neurodevelopment. The studies to be carried out will allow the understanding and treatment of all functions related to the vestibular system and the deficiencies and differences that may occur in these functions.